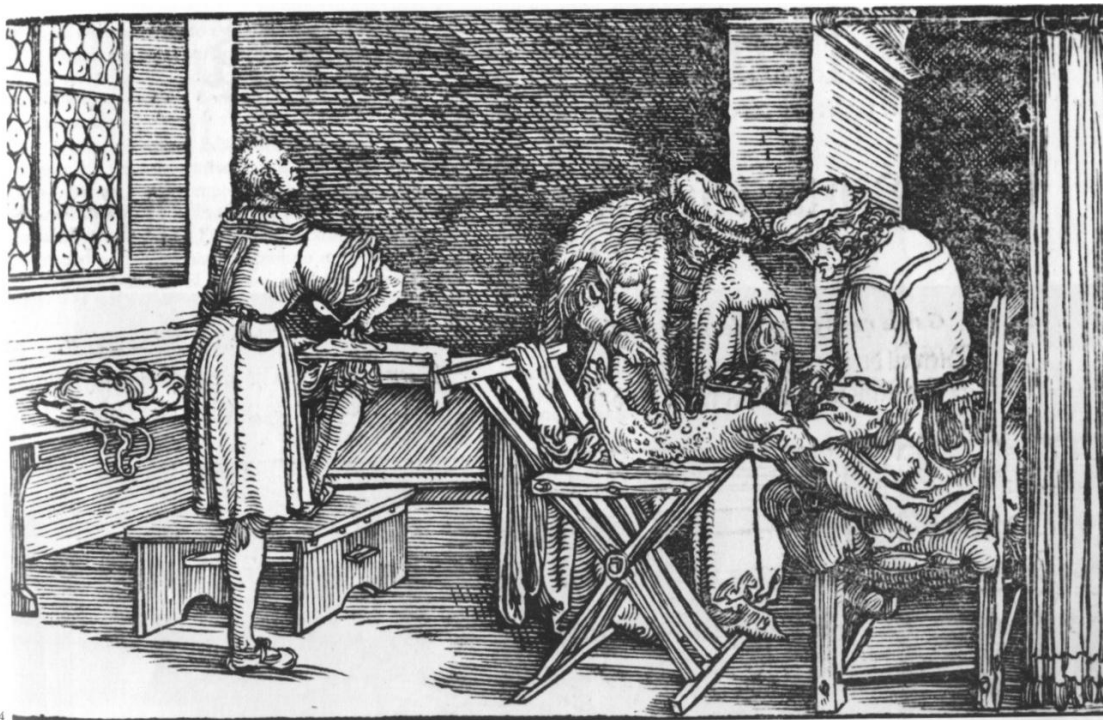


**Trabajo final de la  
Carrera de Posgrado en Clínica Médica  
Universidad Nacional de Rosario**

**MANEJO DEL PACIENTE CON ÚLCERA VENOSA DE MIEMBROS INFERIORES**



**Autora:** Georgina Patricia Grossi  
Alumna de la Carrera de Posgrado en Clínica Médica. Hospital J. B. Alberdi  
e-mail: [georginagrossi1@hotmail.com](mailto:georginagrossi1@hotmail.com)

**Tutor:** Julio Norberto Miljevic  
Especialista en Clínica Médica  
Jefe del servicio de Clínica Médica. Hospital J. B. Alberdi

**Consultor:** Henry Catalá Schonfeld  
Especialista en Angiología - Cirugía Vascular

## Índice

	Pág.
1. Resumen	3
2. Introducción	3
3. Reseña Histórica	4
4. Epidemiología	7
5. Fisiopatogenia de la úlcera venosa	9
6. Reparación de las heridas crónicas	11
7. Manifestaciones clínicas y examen físico	13
8. Clasificación CEAP y Escore de Severidad Clínica Venosa	15
9. Diagnósticos Diferenciales	17
10. Exploración del sistema circulatorio por métodos complementarios	20
11. Exploración de la sensibilidad	21
12. Estudio Histopatológico	22
13. Estudio Bacteriológico	22
14. Tratamiento	23
14.1.1. Reducción del edema	23
14.1.2. Alivio del dolor	26
14.1.3. Mejoría de la lipodermatosclerosis	28
14.1.4. Curación de las úlceras	28
14.1.4.1. Control del tejido no viable	29
14.1.4.2. Control de la inflamación y de la infección	31
14.1.4.3. Control del exudado	37
14.1.4.4. Estimulación de los bordes epiteliales	42
14.1.4.5. Terapias avanzadas	43
14.1.4.6. Tratamiento sistémico coadyuvante	45
14.1.4.7. Otros tratamientos coadyuvantes	48
14.1.4.8. Tratamiento quirúrgico	49
15. Prevención Primaria	51
16. Prevención Secundaria	51
17. Discusión	52
18. Conclusión	52
19. Bibliografía	53

## Revisión

### MANEJO DEL PACIENTE CON ÚLCERA VENOSA DE MIEMBROS INFERIORES

#### 1. Resumen

La úlcera venosa es una manifestación clínica severa de la insuficiencia venosa crónica. Es responsable del 54-76% de todas las úlceras venosas de miembros inferiores. Su alta prevalencia trae aparejado un alto impacto socioeconómico. La heterogeneidad en el manejo de esta patología, con falta de criterios unificados y acciones sustentadas muchas veces en la experiencia personal o en la tradición sin el desarrollo y/ o aplicación de evidencia científica confiable, acarrea no pocas dificultades a la hora de valorar la eficiencia de los mismos. Un mejor conocimiento en la fisiopatología de la ulceración venosa ha permitido el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

**Planteo del Problema.** Heterogeneidad en el manejo del paciente con úlcera venosa de miembro inferior.

#### Objetivos:

Generales:

- Realizar una revisión sobre el manejo del paciente con úlcera venosa de miembro inferior.

Específicos:

- Conocer la epidemiología, fisiopatogenia de las úlceras venosas de miembro inferior y la reparación de las crónicas.
- Revisar la metodología de estudio de úlceras venosas y los diferentes diagnósticos diferenciales.
- Describir los distintos métodos compresivos para el control del edema de miembros inferiores.
- Comparar las diferentes propuestas terapéuticas para el manejo del dolor de los pacientes con úlceras.
- Revisar los diferentes abordajes terapéuticos de la úlcera venosa crónica.
- Proponer estrategias de prevención primaria y secundaria.

**Metodología de estudio.** Para esta revisión se realizó una búsqueda de información en las principales bases de datos de revistas científicas: Medline y The Cochrane Library. Se procedió al análisis de ensayos clínicos, metanálisis y trabajos originales del tema, como así también a la lectura de revisiones realizadas por expertos. Se utilizaron como palabras claves: “leg ulcer managment”, “treatment of leg ulcer” y “venous leg ulcer”. También se obtuvo información en libros de dermatología y flebología específicos del tema.

**Propósito.** El propósito de esta revisión es la construcción de una estrategia interdisciplinaria para mejorar la calidad, en términos de eficacia y eficiencia, respecto al manejo de las úlceras venosas crónicas en el Hospital de Día de un Hospital de Mediana Complejidad.

#### 2. Introducción

La úlcera venosa es una manifestación clínica severa de la insuficiencia venosa crónica (IVC). Según las series, es responsable del 54-76% de todas las úlceras crónicas de miembros inferiores<sup>1, 2, 3, 4</sup>. Constituye un grave problema tanto para el paciente en términos de calidad de vida (dolor, disconfort, trastornos tróficos, etc.) y potenciales complicaciones en su estado de salud (infecciones locales, sistémicas, polimedicación, etc.) como para la Salud Pública, por tratarse de una enfermedad crónica – recidivante, con alto requerimiento de recursos humanos, materiales de curación e instrumentaciones muchas veces costosas. Adicionalmente merece especial mención el impacto de esta enfermedad en referencia al ausentismo y costo laboral.

Por otra parte, el manejo del paciente con úlcera venosa crónica de miembros inferiores es muy heterogéneo, con falta de criterios unificados y acciones sustentadas muchas veces en la experiencia personal o la tradición sin desarrollo y/ o aplicación de evidencia científica confiable, lo que acarrea no pocas dificultades a la hora de valorar la eficiencia de los mismos.

Un mejor conocimiento en la fisiopatología de la ulceración venosa ha permitido el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas en lo que respecta a nuevos tipos de vendajes<sup>5</sup>, agentes terapéuticos locales<sup>6, 7, 8, 9</sup> y sistémicos<sup>10, 11</sup>, modalidades quirúrgicas<sup>12, 13, 14</sup>, desarrollo de tejidos por bioingeniería<sup>15, 16</sup>, matriz extracelular<sup>17, 18</sup> y factores de crecimiento<sup>19, 20</sup>. Todas estas son nuevas opciones que pueden utilizarse junto al “método de oro” que es la terapia compresiva<sup>21</sup>.

### 3. Reseña Histórica

La curación de las heridas ha tomado carácter diferente en cada etnia o continente según las sabidurías y filosofías del momento. Era habitual encontrar el carácter divino y mágico que rodea a los rituales curativos de las heridas, que eran atribuidas a castigos impuestos por los dioses nacidos de la noche de los tiempos. Los primeros conocimientos teóricos toman forma en zonas de conflicto y enfrentamientos. La intervención era rápida, dado el carácter de la herida, aplicándose presión local y una posterior y rudimentaria cobertura con apósitos de barro, emplastos de hojas, líquenes, corteza de plantas, etc., sujetos con cordeles trenzados a partir de ramas y espigas<sup>22</sup>. Los cambios de apósito no eran muy periódicos y existía una importante falta de higiene, alcanzándose fácilmente la infección de la herida que culminaba en la sepsis y posterior muerte del paciente<sup>22</sup>.

La falta de comunicación entre las civilizaciones conllevaba diferentes velocidades en el desarrollo de técnicas autóctonas de curación. En Egipto, los progresos fueron más acelerados que en otros países. La escasez de flora para la obtención de materiales de cura se compensaba con el comercio y los animales domésticos. Se aplicaron técnicas novedosas para aquel entonces, usando productos animales como estiércol, miel y resinas (año 2000 a.C.) que limitaban el sangrado debido a sus cualidades absorbentes y modificadoras del pH. Intuían su poder osmótico y su efecto bactericida<sup>22, 23</sup>. Por 4000 años, las propiedades terapéuticas de la miel han sido utilizadas para la curación de las heridas. Las mismas son: actividad antimicrobiana, habilidad para absorber el edema y favorecer el desarrollo de tejido de granulación, entre otras funciones. La actividad antibacteriana se debe al peróxido de hidrógeno, que es producto final de la reacción enzimática de la glucosa oxidasa de la abeja, con la glucosa presente en la miel<sup>24, 25</sup>. La limpieza del lecho granular marcó la diferencia respecto de otros pueblos, tomando gran importancia la ayuda de agua salada más que lo dulce y la leche de burra. La cobertura se apoyaba en almohadillados de lino cubiertos de grasa caprina, y se rodeaba de un primitivo vendaje adhesivo de tiras empapadas en goma arábiga<sup>23</sup>.

En la actual Sudamérica y Centroamérica, los recursos curativos se encuentran ligados al ambiente natural. Así, en las grandes zonas selváticas de Sudamérica numerosos métodos tradicionales ancestrales persisten aún vigentes en nuestros tiempos<sup>23</sup>. Es el caso de la denominada cura con “sangre de dragón” mediante látex viscoso extraído de la corteza del *Crotón* spp. (*Euphorbiaceae*) por sus propiedades antiinflamatorias, cicatrizantes y analgésicas<sup>24, 26, 27</sup>. En un estudio químico de la familia Euphorbiaceae en Chile se aislaron del género *Croton chilensis*, alcaloides del tipo de la morfina y aporfina<sup>27</sup>.

En Norteamérica, los indios usaban la *Opuntia ficus-índica*, extrayendo las uniones mucilaginosas y cociéndolas en agua tras machacarlas<sup>26</sup>. La *Opuntia ficus-índica*, también conocida como tuna, nopal, penca o chumbera, pertenece al género *Opuntia*, de la familia de las cactáceas. Esta planta es originaria de México donde es conocida y usada desde tiempos prehispánicos. Las paletas jóvenes de la planta se consumen como verdura o sirven de forraje (*nopales*) y el fruto como tal (*tuna*)<sup>28</sup>. En Medicina popular, el fruto se usa como astringente y antidiarreico. Las paletas jóvenes son calentadas y utilizadas como emolientes<sup>28</sup>.

Jamaica, por su parte, presenta curaciones con *Justica pectoralis* (de la familia de las *Acantaceae*) que se aplicaban como emplastos solos o con aguardiente<sup>29, 30</sup>. Esta planta parece poseer derivados cumarínicos, acelerándose la curación en experimentos con ratas Wistar respecto a controles<sup>29</sup>.

Los imperios de Grecia y Roma tuvieron una marcada influencia en el abordaje diagnóstico y terapéutico, tanto médico como quirúrgico, creando las bases del aprendizaje en las universidades Europeas.

En Grecia, Homero contempla, en parte de su obra magna, la *Iliada* (800 a.C.), el uso de hierros candentes como material de cura para provocar la cauterización de las heridas de batalla, usándose como principal antiséptico, posteriormente, el vino, adornado con rituales y cánticos<sup>31</sup>. Pero fue Hipócrates (460-377 a.C.) quien pautó las bases de la cura de las heridas realizando la limpieza mediante agua templada, vinagre o vino, prestando más atención a los bordes de la herida y recubriendo el lecho con lana hervida en agua<sup>31</sup>. También se percató de la relación

entre las várices y la aparición de úlceras en las piernas reclamando heridas abiertas para que “los malos humores puedan ser relegados”<sup>32</sup>.

En otro punto, Cornelio Celso médico romano (25 a.C.-50 d.C.), describió la semiología infecciosa de las úlceras, promoviendo el empleo de métodos agresivos para su erradicación con aceites, agua mezclada con acetatos hirvientes y cauterizaciones con metales al rojo vivo<sup>23</sup>. Tras él surgió la figura de Galeno (130-200 d.C.) quien, acostumbrado a tratar con las heridas y cortes de gladiadores y atletas, marcó escuela con sus novedosas técnicas basadas en la limpieza y arrastre de tejidos con agua salina y vino, llegando a utilizar pan y aceite en las cavidades, y hasta esponjas de mar bañadas en ese aceite y vino. Su teoría sobre “*Laudeable pus*”, aportaba la idea sobre la necesaria presencia de pus para una adecuada cicatrización de las heridas<sup>22</sup>. De este modo, si la lesión por sí misma no logra la formación de pus, debería ser “ayudada” mediante hierros candentes y aceites hirvientes hasta causar infección. Semejante teoría perduró en la práctica médica occidental hasta entrado el siglo XIX, en el que Lister y Pasteur comenzaron a cambiar estas arraigadas técnicas.

Los escritos de los antiguos imperios también fueron asimilados por los pueblos árabes, participando en la provocación de supuración mediante trementina, estiércol de lagarto, sangre de paloma<sup>22</sup> y cauterizando con hierros candentes. Posteriormente, se recomendaba una cubierta con pomadas y soluciones aceitosas importadas de la India y Mongolia.

Avicena (980-1037), médica y filósofo persa, pensaba que las úlceras eran necesarias para la curación y en el caso de una esporádica resolución aplicaba las teorías agresivas, reabriendo el lecho<sup>33</sup>. Dichas prácticas han permanecido en ciertas regiones de Europa oriental que estuvieron en contacto con el Imperio Otomano.

En Europa también se han utilizado productos arbóreos para la curación de las heridas. Entre ellos el *Fraxinus ornus L.* (*Oleaceae*) y el *Aloe vera* (*Aloe Barabardensis Miller*), cuyos efectos se han verificado en estudios tanto in vitro como in vivo. El *Fraxinus ornus L.* también conocido como Fresno de flor, Orno, Fresno del Maná, Fresno de olor se destaca por sus efectos sobre *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* debido a una sustancia hidroxycumarínica<sup>24</sup>.<sup>34</sup> El *Aloe vera*: “aloe” derivada del árabe “alloeh”, que significa: “la sustancia amarga brillante”; y la palabra “vera” viene del latín y significa: “verdadera”<sup>35</sup>. Se ha demostrado que provoca la inhibición del tromboxano A2, ofreciendo abundante actividad angiogénica, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiinflamatoria y anestésica. También produce efectos sobre los factores de crecimiento endotelial favoreciendo el cierre cicatrizal desde los bordes<sup>24</sup>.<sup>36</sup>

Durante la edad media en Europa (Siglos V-XV), debido a las inquietudes sociopolíticas de la época, se produjo un estancamiento científico. Se aceptaba la teoría humoral como justificación de la úlcera<sup>23</sup>. Sin embargo, Henri De Montville (1260-1320) observó que la curación de las heridas era más rápida sin supuración que con ella. De este modo proclamó por el uso de vendajes para retrasar la aparición de “malos humores infiltrantes de las piernas y tejidos enfermos”<sup>32</sup>. Y no fue hasta 1977 cuando se reconoció el verdadero papel de la supuración y el exudado.

Por su parte, Ambroise Paré (1510-1593)<sup>22</sup> desafió la teoría de “*Laudeable pus*” apostando por la limpieza con aceites y una adecuada nutrición del paciente afectado, introdujo el concepto de vendaje y curación. Para ello utilizó emplastos de presión empapados en vino y oxiratos, aplicando una lámina de plomo. Insistió en el carácter contraproducente de curaciones frecuentes, haciendo hincapié en el carácter esencial de los vendajes para úlceras en las piernas y determinó la mayor eficacia de la aplicación de apósitos limpios en la curación respecto a los tratamientos agresivos<sup>32</sup>.

Dentro de este marco científico, Europa se dedicó a la descripción y diagnóstico durante los siglos XV al XIX, sin prestar atención práctica a la búsqueda de remedios como hacían en otros continentes, como América y Asia.

William Harvey (1578-1657), médico británico, fue el primer hombre que describió correctamente el sistema circulatorio sanguíneo en humanos. Este sistema fue publicado por primera vez en 1628 en “*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*,” más comúnmente referido como “*De motu cordis*”. El citado físico, demostró el valor del corazón como una bomba proyectora de sangre hacia las arterias, que retornaba por las venas. También

dedujo la existencia de capilares, válvulas y el sentido centrífugo del flujo sanguíneo<sup>37</sup>. Estos descubrimientos influyeron de manera escasa en el concepto de la fisiopatología ulcerosa. Hoy día sabemos de su fundamental papel<sup>23</sup>. Wiessman (1622-1676) aportó la idea de trombosis venosa, comenzando a usar el término “úlceras varicosas”, enfatizándose su uso en el siglo XVIII en que, más tarde, Gay y Spender ahondarían en la fisiopatología de las úlceras en las piernas<sup>23</sup>. Mientras los europeos se empeñaban en paralizar el avance científico dentro de los campos quirúrgicos, otros espíritus científicos más resolutivos en Asia avanzaban en diferentes técnicas, quizás en parte por la riqueza natural aportada por sus selvas y el valor cultural que la enfermedad adquiría en su modo de vida. Por ejemplo en Vietnam, se utilizaba la *Co hoi* (*Chromolaena odorata*) para infección de tejidos blandos y quemaduras. Uno de sus componentes, el Eupolino, se caracteriza por ser potenciador de la homeostasis e inhibidor de la reducción de colágeno, así como estimulador del tejido de granulación y de la reepitelización y por poseer propiedades antibacterianas contra la *Pseudomonas Aeruginosa* y el *Streptococcus faecalis*<sup>38, 39</sup>. En un contexto más científico, el Instituto Nacional para quemados, Le Huu Trac, en Hanoi, utiliza el látex de la papaya inmadura (al 2-10%) que contiene papaína como enzima proteolítica, empapando apósitos para cura húmeda<sup>24</sup>.

En la India podemos encontrar el *Rubus pinfaensis* y algunos extractos aceitosos procedentes de la *Azadirachta indica* con actividad frente a *P. aeruginosa* y el *S. aureus*<sup>40</sup>.

Pero los productos arbóreos no fueron los únicos utilizados en la curación de las heridas. Los animales e insectos también han aportado para ello. El uso de piel de anfibio en heridas y quemaduras en soldados heridos por las bombas de *napalm* en Vietnam destaca como técnica curiosa, demostrándose una curación más rápida, con un seguimiento cada 2 días en grupos tratados con dichos injertos temporales frente a los controles curados con apósitos de gasas de algodón<sup>24, 41</sup>. El estado de conocimiento oriental llevó a la aplicación de técnicas tan sorprendentes como la introducción deliberada de larvas de mosca en el lecho y cavidades de las heridas. Los primeros en aplicarlas fueron los chinos en la región de Yunan, encontrándose prácticas similares entre los aborígenes de Australia y los Mayas de Centroamérica<sup>41</sup>.

De esta manera, la historia revela la preocupación del género humano por encontrar, en los recursos naturales, remedios para el control de la curación y las infecciones, ya sea usando una gran variedad de plantas, productos animales u otros microorganismos. La sencillez de estas técnicas y la efectividad de sus resultados se han desarrollado en lo que denominamos países pobres, económicamente hablando. Sin embargo, en los países con abundante batería industrial farmacéutica se sintetizan modernos fármacos como los esteroides y antibióticos, imitando los mecanismos de actuación de los remedios aplicados en las zonas no industrializadas.

Avances en la química permitieron el descubrimiento de nuevos elementos durante los centenarios dieciocho y diecinueve donde aparecen los conceptos de antisepsia y vendajes. Por aquellos tiempos se comenzó a usar la clorina, el fenol y el yodo, además del ácido carbólico. La clorina fue descubierta por Von Scheele en el año 1774. Fue utilizada para la limpieza de los hospitales y se la propuso para el lavado de manos previo a las cirugías antes que Semmelweis (1818-1865) publicara su famoso reporte sobre el uso de solución de hipoclorito para la prevención de la sepsis puerperal<sup>22</sup>. La iodina descubierta por Bernard Courtois en 1811 fue utilizada como antiséptico en la guerra civil estadounidense (1861-1865) y posteriormente fue considerado el agente de elección en la I Guerra Mundial (1914-1918)<sup>22</sup>. Hasta la aparición de la era antibiótica, la reducción de la mortalidad se logró gracias al empleo de antisépticos sobre heridas infectadas.

Los descubrimientos se aceleraban. Alexander Fleming (1881-1955)<sup>42</sup>, médico microbiólogo, inspirado por la gran mortalidad por heridas infectadas durante la I Guerra Mundial, intensificó sus investigaciones en el Hospital St. Mary de Londres. En el año 1928 en una placa de Petri sembrada con *Estafilococo Aureus* crecieron accidentalmente colonias de un hongo (*Penicillium notatum*) que provocó un halo de lisis bacteriana. Es así como se descubre la Penicilina. Los químicos norteamericanos Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey desarrollaron un método de purificación de la penicilina que permitió su síntesis y distribución comercial para el resto de la población<sup>42</sup>. La Penicilina no fue usada hasta 1941 y sólo sobre personas heridas por arma de fuego. Su comercialización no estuvo disponible hasta 1946, apoyada por los trabajos de Colebrook<sup>43</sup>, el cual usaba sulfonamida (Prontosil) en heridas de quemados y puerperas

infectadas por estreptococo hemolítico. La publicación de este trabajo en 1936 marcó el comienzo de la era antibiótica<sup>23</sup>.

En cuanto a la técnica de los vendajes, el dermatólogo alemán Paul Gerson Unna (1850-1929)<sup>44</sup> concibió el concepto de la “bota de gelatina”, novedad para aquel entonces, que consistía en crear, con óxido de cinc, gelatina, glicerina y agua, una pasta que se calentaba en aceite hasta que se derretía. La extremidad se cubría con gasas y vendajes, recubiertos por la preparación.

La II Guerra Mundial (1939-1945) trajo consigo las especialidades de la cirugía plástica y reconstructiva, así como las transfusiones de sangre. Como complemento al manejo de las úlceras surge el vendaje elástico “Elastoplast”. El mismo consistía en baño de la piel con violeta de genciana al 1% y posteriormente aplicar tiras longitudinales de vendas elásticas, dispuestas en las caras medial y lateral, desde la planta hasta la región condilea. Luego se aplicaba el elastoplast, a modo de vendaje desde el tobillo hasta la rodilla. El primer cambio se realizaba a los 7 días, y el resto cada 3-4 semanas. Debido a la falta de tolerancia, se crearon otros tipos de vendajes más aceptados como los de tela. Se potenciaba la deambulacion combinada con el uso de nuevos métodos de vendajes y apósitos<sup>23</sup>.

Los modernos apósitos sobre heridas comenzaron un lento desarrollo a partir de 1940, cuando Bull empezó a fomentar el uso de apósitos provistos de una membrana semipermeable, abogándose por mantener un ambiente húmedo que precipitaba el proceso de curación<sup>23</sup>.

La historia sobre la curación de las heridas deja ver la heterogeneidad en el manejo entre los distintos países y continentes, ya sea por la falta de comunicación entre ellos, las condiciones sociopolíticas de la época y por los distintos recursos naturales disponibles. Hoy en día, dicha heterogeneidad continúa como fiel reflejo de sus antepasados. Desde hace unos 20 años se detecta un resurgimiento en el interés sobre el manejo de las heridas y úlceras de larga evolución, así como sobre el conocimiento de los mecanismos fisiológicos para la búsqueda de nuevas tecnologías.

#### 4. Epidemiología

La bibliografía médica presenta con frecuencia datos divergentes sobre la epidemiología de la úlcera en la extremidad inferior, citándose como principal problema la subestimación.

Existen diferencias con respecto a las poblaciones estudiadas, los diseños de los estudios, la definición de úlcera, las etiologías de las úlceras, la inclusión o no de las úlceras del pie, el método de validación clínica utilizado, etc., diferencias que en conjunto dificultan la estimación su prevalencia.

En una revisión sistemática sobre los estudios de prevalencia de úlceras de miembros inferiores<sup>45</sup>, se investigaron las principales bases de datos desde el año 1966 hasta diciembre del 2000. De un total de 22 estudios, los 8 estudios poblacionales que utilizaron el método de validación clínica reportaron una prevalencia de úlceras abiertas de 0.12% a 1.1%. (Ver Tabla Nº 1); la prevalencia de úlceras abiertas o curadas fue de 1.8%. De 7 estudios poblacionales que no utilizaron el método de validación clínica reportaron una prevalencia de úlceras abiertas de 0.12% a 0.32%. En la mayoría de los estudios que consideraron la edad y sexo, la prevalencia de las úlceras se incrementó con la edad y fue mayor en la mujer.

Tabla Nº 1. Prevalencia de los estudios poblacionales validados (n= 8).

Autor	Año del estudio	País	Tamaño población	Tipo úlcera	Prevalencia % Pob. Total	Muestra	Prevalencia % muestra
O'Brien, et al <sup>46</sup>	Feb-Mar 1998	Irlanda	317.069	A	0.12		
Marklund, et al <sup>47</sup>	NR	Bralanda, Suecia	4.000	A y Cu	NR	541 ≥70a	12.6
Nelzen, et al <sup>48</sup>	Feb-Mar 1990	Skaraborg, Suecia	NR	A y Cu	NR	12.000	1.8
Andersson, et al <sup>49</sup>	Abril 1889	Göteborg, Suecia	NR	A	NR	4.510 ≥65a	2.15
Baker, et al <sup>50</sup>	Mar-May 1989	Perth, Australia	238.000	A	1.1		
Nelzen, et al <sup>51</sup>	1988	Skaraborg, Suecia	270.800	A	0.30		
Nelzen, et al <sup>52</sup>	1988	Skaraborg, Suecia	270.800	A	0.16 (UV)		
Cornwall, et al <sup>53</sup>	11/81- 01/82	United Kingdom	198.900	A	0.18		
Coon, et al <sup>54</sup>	1959-1969	Tecumseh, Michigan; EEUU	NR	Ac, Ce, Cu	0.2		

NR= No reportado, A= abierta, Ac= activa, Cu= curada, Ce= cerrada, UV= úlcera venosa

La Conferencia Nacional de Consenso sobre las Úlceras de la Extremidad Inferior (CONUEI) de España publicada en el 2009, luego de un metanálisis de alta calidad recomiendan, como datos epidemiológicos fiables, los siguientes: prevalencia de úlcera en miembro inferior es de 0,10 a 0,30%, incidencia: 3 a 5 nuevos casos por mil personas y año. Ambos deben multiplicarse por 2 cuando se considere el segmento de población de edad > 65 años<sup>1</sup>.

La úlcera venosa es la causa más frecuente representando el 54-76%<sup>2,3,4</sup>.

En el primer estudio nacional de España sobre prevalencia de úlceras por presión y de miembros inferiores se detectó que de un total de 1.089 úlceras en piernas, el 54% fueron venosas, el 7% arteriales, el 17% mixta (arterial y venosa) y un 20% en pie diabético<sup>55</sup>. Con respecto a la distribución de las úlceras venosas por sexo, es dos tercios para las mujeres y un tercio para los hombres. La recurrencia de las úlceras venosas fue de 57%. Del total de los pacientes que presentaron esta patología, un 19.3% fueron menores de 65 años. Lo sorprendente fue que sólo el 18.2% de los pacientes recibieron tratamiento compresivo efectivo.

La tasa de curación depende de numerosas variables, pero entre el 65-85% de las úlceras venosas tardan 6 meses en curar<sup>3,56,57</sup>.

De acuerdo al estudio de Nelzen y col realizado en Skaraborg (Suecia)<sup>52</sup>, sobre una población total de 270.800 habitantes, la prevalencia de las úlceras en miembro inferior fue de 0.30% (827 pacientes). Se randomizó una muestra de dicha población (382 pacientes) para realizar el estudio con mayor detalle. Las úlceras de origen venoso representaron el 54% del total de las úlceras dando un punto de prevalencia de 0.16% (IC 95% 0.15-0.18%). Del total de las úlceras venosas, el 60% se debieron a insuficiencia venosa profunda y un 40% por incompetencia valvular del sistema venoso superficial y de perforante. La prevalencia de úlcera venosa abierta según la edad fue de 0.06% entre los 40-49 años, 0.4% entre los 60-69 años y 2.7% entre los 80-90 años. La relación hombre/mujer fue de 1:1.9 (1:1.6 si se ajusta según el total de la población de Skaraborg por edad). El primer episodio de úlcera venosa se presentó en un 61% de los pacientes antes de los 65 años, en un 37% antes de los 50 años y en un 22% antes de los 40 años. La duración media de la úlcera venosa fue de 13.4 años comparado con 2.5 años en las úlceras de otras etiologías (P<0.001). La duración de úlcera abierta >1 año fue reportada en un 54% de los pacientes con úlcera venosa y un 44% para las úlceras no venosas. Sólo un 8% duraron menos de 3 meses independientemente de la causa. Las úlceras venosas fueron más recurrentes que las no venosas (72% vs 45%, P<0.0001). En general, las úlceras fueron más frecuentes en la pierna izquierda que la derecha. Las úlceras venosas afectaron más frecuentemente la zona del tobillo (95%) mientras que las úlceras no venosas tomaron la zona del pie (55%). Los pacientes con úlceras venosas presentaron un índice de masa corporal mayor que aquellos con úlceras no venosas (24.2 vs 21.4 kgm<sup>2</sup>, P<0.001). El 25% tuvieron antecedentes de trombosis venosa profunda siendo la proporción significativamente mayor para los pacientes con úlcera venosa en comparación con los de úlcera no venosa (37 vs 11%, P<0.0001). Un 24% fueron sometidos a cirugía de várices, siendo esto más común entre los pacientes con úlceras venosas (37% vs 8%, P <0.0001). El número de cambios de vendajes por semana fue de 1100 por 100.000 habitantes. El valor predictivo de los indicadores clínicos "clásicos" de úlcera venosa (localización medial del tobillo, venas varicosas, eccema, pigmentación, induración, edema) no excedió el 0.76. Para incrementar la certeza del diagnóstico de la úlcera venosa, el examen clínico debería combinarse de métodos diagnósticos no invasivos que valoren la circulación venosa.

En Brasil, Maffei y col<sup>58</sup> publicaron un importante estudio de prevalencia de venas varicosas e insuficiencia venosa crónica (IVC) basado en el diagnóstico clínico. Se evaluaron 1755 adultos todos mayores de 15 años de edad los cuales habían consultado en un Hospital de Botucatu (Sao Paulo). Este estudio mostró una prevalencia de todos los grados de venas varicosas (no incluye telangiectasias ni venas reticulares) del 47.6%, con un 21.2% de casos moderados a severos. La forma más severa de IVC con úlceras curadas y no curadas representó el 3.6% de los pacientes, de los cuales el 2.3% eran hombres y el 4% mujeres. La prevalencia de venas varicosas se incrementó con la edad y el número de embarazos y fue mayor en la raza blanca. La postura de trabajo o para la defecación no influyó en la prevalencia de venas varicosas.

En cuanto al impacto económico de la úlcera de la extremidad inferior, los costes directos e indirectos, son entre el 1,5 y el 3% del presupuesto total de los sistemas nacionales de salud en



Europa y la estadía media hospitalaria de 44-49 días. La úlcera de etiología venosa representa un coste durante el periodo de cicatrización < 12 semanas de 400 a 500 euros, y durante el periodo de cicatrización > 12 semanas y < 6 meses de 900 a 1.000 euros<sup>1</sup>.

La enfermedad venosa crónica y especialmente la úlcera, se asocian a una marcada reducción en la calidad de vida, particularmente en relación con el dolor, movilidad y actividad física. También está asociada con depresión y aislamiento social<sup>59, 60, 61</sup>.

## 5. Fisiopatogenia de la úlcera venosa

La fisiopatogenia de la úlcera venosa y de la IVC están directamente relacionadas. El sistema venoso superficial, perforante y profundo de los miembros inferiores están provistos de válvulas bicúspides que se abren sólo hacia el sistema profundo, permitiendo que el flujo de sangre se dirija desde el sistema superficial al profundo y de este, en sentido cefálico, hacia la aurícula derecha<sup>21</sup>.

En el sujeto de pie, la sangre fluye lentamente por las venas. La presión venosa, igual al peso de la columna de sangre existente entre el pie y la aurícula derecha, es de 80 mmHg aproximadamente<sup>62</sup>. Sin embargo, al caminar, la contracción de los músculos de la pantorrilla comprimen al sistema venoso profundo, la presión aumenta transitoriamente, propulsando la sangre en dirección cefálica. Las válvulas se cierran cuando la presión aumenta en el sistema profundo para evitar que el flujo retrograde y se transmita la alta presión al sistema superficial. El vaciado del sistema profundo permite la caída de la presión entre 0 y 10 mmHg, permitiendo que las válvulas se abran y dirijan el flujo desde el sistema superficial al profundo<sup>62, 63</sup>. Mantener intacto el sistema venoso y la bomba muscular de la pantorrilla es esencial para evitar que el flujo retrograde hacia el sistema venoso superficial<sup>62</sup>.

Ante un sistema venoso enfermo o falla de la bomba muscular de la pantorrilla, la presión venosa en el sistema venoso profundo durante la deambulación puede caer mínimamente o no caer del todo. Esta presión ambulatoria sostenida ha sido denominada *hipertensión venosa*.

La hipertensión venosa puede ocurrir por alguno de los siguientes mecanismos fisiopatológicos: 1) disfunción de las válvulas del sistema venoso superficial por y/o perforante debido a incompetencia congénita o adquirida; 2) disfunción de las válvulas del sistema venoso profundo debido a ausencia congénita, debilidad o daño trombótico (sme posttrombótico); 3) obstrucción del flujo del sistema profundo distinto al de la incompetencia valvular; 4) disfunción muscular o falla de la bomba de la pantorrilla debido a condiciones inflamatorias de la articulación, o muscular, fibrosis o neuropatía<sup>62, 63, 64</sup>.

La IVC es definida como los cambios producidos en las extremidades inferiores, resultado de la estasis vénulo-capilar prolongada, secundaria a hipertensión venosa. Las dos causas principales de IVC son la enfermedad varicosa primaria y el síndrome post trombótico<sup>65</sup>.

Los factores de riesgo para enfermedad venosa crónica son: la herencia, la edad, el sexo femenino, la obesidad, el embarazo, la estadía prolongada en posición de pie o la falta de movilidad de las piernas, y la talla elevada<sup>58, 66, 67</sup>.

Con el aumento de la presión venosa capilar se suceden una serie de eventos que finalmente producen fibrosis del tejido circundante con consecuente ulceración. Varias hipótesis se han postulado para explicar la etiopatogenia de la úlcera pero ninguna de estas fue suficiente. En 1982, Browse y Burnard<sup>68</sup>, basados en estudios histopatológicos, postularon que la hipertensión venosa sostenida en las piernas es transmitida a la circulación capilar, permitiendo el pasaje de macromoléculas como el fibrinógeno desde los capilares hacia la dermis y tejido celular subcutáneo. En el espacio extravascular, el fibrinógeno se polimeriza formando un anillo de fibrina pericapilar "*Teoría del anillo de fibrina pericapilar y anomalías en la fibrinólisis*". Ellos sugieren que dicho anillo formaría una barrera mecánica para la difusión de oxígeno y nutrientes, resultando en la muerte celular y ulceración<sup>69</sup>. Sin embargo, Falanga y Eaglstein<sup>70</sup>, en 1993, no pudieron demostrar que el anillo de fibrina fuera una real barrera de difusión, observando una distribución discontinua e irregular alrededor de los capilares. Además varias úlceras venosas han curado sin una disminución del anillo fibroso. Similares hallazgos fueron encontrados recientemente por Kobrin y col<sup>71</sup> quienes aplicaron anticuerpos anti-

fibrina/fibrinógeno humano y observaron mediante microscopía confocal. Aunque varios estudios en pacientes con insuficiencia venosa crónica han demostrado una oxigenación cutánea disminuida, la presión de oxígeno mejora con la administración del mismo<sup>69, 72</sup>. Además, la cantidad de depósito de fibrina no se relaciona con el grado de insuficiencia venosa ni con la severidad de la lipodermatosclerosis<sup>72</sup>. Otro hallazgo interesante es que la fibrina y ciertos fragmentos del fibrinógeno tienen un efecto de down regulation sobre la síntesis de procolágeno tipo 1 en cultivos de fibroblastos dérmicos lo que conduciría a un retraso en la reparación de las heridas<sup>73</sup>.

También se ha demostrado, en los pacientes con enfermedad venosa, anomalías en la fibrinólisis<sup>74</sup>, prolongación del tiempo de lisis de euglobina, elevación de los niveles plasmáticos de fibrinógeno<sup>73</sup> incremento de los niveles de proteína C y S<sup>75</sup>, antígenos relacionados con la fibrina, dímero D, monómero de dímero D, y monómero de fibrina<sup>76</sup>. Una significativa reducción de la actividad del factor XIII ha sido observada en los pacientes con úlcera venosa, lo cual podría conducir a un aumento del depósito de fibrina en el sitio de la herida<sup>77</sup>.

En 1988, Coleridge Smith y col<sup>65</sup> proponen una hipótesis alternativa que explique la patogénesis de la úlcera venosa conocida como "*teoría del tapón leucocitario*". De acuerdo a estos autores, el incremento de la presión en el sistema venoso durante la posición ortostática, lleva a un decremento de la presión de perfusión capilar, reduciendo el flujo capilar lo suficiente como para causar un atropamiento leucocitario. Esto conduce no sólo a una barrera física provocando isquemia sino a la liberación de metabolitos tóxicos de oxígeno y enzimas proteolíticas que provocan daño capilar y aumento de la permeabilidad de fibrinógeno y de otras proteínas del plasma<sup>78</sup>. Esta teoría ha sido criticada debido a que el estudio fue realizado sobre pacientes en quienes las alteraciones cutáneas eran consecuencia de una hipertensión venosa crónica. Además es difícil determinar si el atropamiento leucocitario es causante de la inflamación local o bien consecuencia de ello<sup>79</sup>.

En 1991, Claudy y col<sup>80</sup> proponen que la activación de los leucocitos produce un aumento de los radicales libres y enzimas proteolíticas, e incremento de la actividad de la elastasa, causando injuria epitelial y una mayor permeabilidad de los vasos, resultando en el depósito de fibrina pericapilar. Además los leucocitos pueden aumentar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el cual disminuye la actividad fibrinolítica, y secundariamente induce la formación del anillo de fibrina pericapilar.

En 1993, Falanga y col<sup>70</sup> proponen que la distensión capilar o injuria de las células endoteliales debido a la hipertensión venosa, permite extravasación de fibrinógeno,  $\alpha_2$ - macroglobulinas y otras macromoléculas, desde la venas hacia la dermis. Estas macromoléculas causan una inhibición funcional de los factores de crecimiento endógenos como el factor de crecimiento transformador B (TGF-B), siendo éste incapaz de mantener la integridad del tejido y su curación "*Teoría del atrapamiento de factores de crecimiento*". Dicha hipótesis tiene una evidencia científica que la avala. Se ha observado que el fluido de las úlceras produce una inhibición de la proliferación in vitro de fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos<sup>81</sup>. Esta teoría podría explicar la falta de éxito del tratamiento simple con factores de crecimiento, pero no explica como estos eventos podrían causar inflamación y muerte tisular<sup>79</sup>.

En 1999, Powell y col<sup>82</sup> demuestran una asociación entre todas las clases de insuficiencia venosa crónica con un incremento de agregados de monocitos y plaquetas circulantes. Ellos sugieren que los agregados de monocitos y plaquetas producirían injuria del endotelio venoso y de las válvulas, desarrollando disfunción valvular. Además los leucocitos activados aumentarían los metabolitos tóxicos de oxígeno y enzimas proteolíticas, mientras que las plaquetas activadas aumentarían la IL-1 y el TNF- $\alpha$  □ □ ambos podrían actuar en la célula endotelial incrementando la adhesión leucocitaria. Sin embargo el estímulo que activa a los monocitos y plaquetas es desconocido así como el rol de estos agregados circulantes<sup>79</sup>.

Actualmente si bien la cascada patogénica no está aún totalmente dilucidada, la mayoría de los autores creen que los cambios hemodinámicos en la microcirculación son suficientes para explicar la ulceración venosa<sup>83, 84, 85</sup>. Los capilares, originalmente diseñados como un sistema de baja presión, sufren una deformación por incremento de la presión retrógrada que se produce, durante la contracción de los músculos de la pantorrilla, en la insuficiencia venosa profunda y

de perforantes. Los cambios capilares (dilatación y elongación) conducen hacia una reducción del flujo sanguíneo, provocación de disturbios hemorreológicos, formación de agregados celulares (glóbulos rojos y blancos) y finalmente generación de microtrombos y oclusión de los capilares<sup>83, 84, 85</sup>.

Además el incremento de la presión en el sistema venoso lleva a un aumento en el pasaje transendotelial capilar de fibrinógeno, proteínas, glóbulos rojos y suero hacia la dermis circundante, causando edema e inflamación, con el tiempo este proceso lleva a la formación de un anillo fibroso pericapilar que impide el intercambio de oxígeno y nutrientes en la dermis, disminuyendo además la llegada de factores de crecimiento al tejido afectado, produciéndose así, hipoxia tisular. Al final, esto resulta en un área de piel fibrótica y edematosa donde un número considerable de capilares se han perdido y otros se encuentran malformados y disfuncionales<sup>83, 84, 85</sup>. También se ha demostrado una destrucción de la red de los capilares linfáticos con aumento de la permeabilidad a través de los capilares linfáticos fragmentados y contribuyendo en la formación del edema<sup>83</sup>. Un traumatismo o infección en estas áreas, rompen el balance entre la oferta y demanda de oxígeno, desarrollándose finalmente una úlcera crónica que no cura<sup>64, 86</sup>.

En un estudio que valoró los desencadenantes de ulceración en pacientes con insuficiencia venosa crónica encontró que las principales causas fueron: celulitis o erisipelas (15.4%), injuria penetrante (11.8%), dermatitis de contacto (10.9%), edema en miembros de rápida instauración (10.9%), quemaduras (6.3%), rasguños sobre piel seca (5.4%), trauma (4.5%), trauma autoprovocado (4.5%), picadura de insecto (1.8%), sangrado de vena varicosa superficial (1.8%) y en un 26.3% no se pudo determinar el agente desencadenante<sup>87</sup>.

En cuanto a la definición de úlcera, según el tiempo de evolución, existen definiciones muy variadas. La Sociedad Argentina de Dermatología define **úlcera** a toda herida de más de 3 semanas de evolución (crónica), para diferenciarla de la **ulceración** (aguda), y que según su profundidad puede ser de espesor parcial (epidermis y dermis superficial) o de espesor completo (epidermis, dermis profunda y/o hipodermis)<sup>88</sup>.

## 6. Reparación de las heridas crónicas

La *reparación normal de una herida* consta de una serie de procesos interactivos y dinámicos, cuya secuencia se superpone en el tiempo. Con fines didácticos, al proceso de cicatrización se lo divide en tres fases: “Inflamatoria”, “Proliferativa” y de “Remodelación tisular”. Cada fase se caracteriza por la elaboración secuencial de distintas citoquinas por células específicas.

La *fase inflamatoria* comienza luego de la lesión aguda del tejido, donde se produce la disrupción de vasos sanguíneos con la consiguiente extravasación de plasma, células sanguíneas y otros factores hacia el intersticio. El proceso se inicia con la activación de los elementos formes de la sangre y llega a la formación del coagulo o tapón hemostático, para lo cual intervienen el fenómeno de agregación plaquetaria y la cascada de la coagulación<sup>88</sup>.

Las plaquetas elaboran sustancias proinflamatorias como el difosfato adenosina, factor de crecimiento tisular beta (TGF-β), y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Estos factores actúan sobre las células de alrededores y estimulan la quimiotaxis de neutrófilos, monocitos, y fibroblastos hacia el área de injuria<sup>88</sup>.

Los neutrófilos aparecen a las 6 hs de producida la herida con lo cuál se inicia la función de fagocitosis de bacterias y proteínas de la matriz por medio de la liberación de enzimas (hidrolasas, proteasas y lisozimas) y la producción de radicales libres de oxígeno<sup>89</sup>.

A las 24-36hs de producida la herida, se inicia la migración de monocitos para reemplazar a los neutrófilos. Una vez en el tejido, los monocitos se convierten en macrófagos y comienzan a desbridar y a decontaminar el foco. Liberan sustancias importantes, entre ellas la IL-1 y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). La IL-1 estimula la proliferación de células inflamatorias y promueve la angiogénesis a través de la replicación de células endoteliales. El bFGF es quimiotáctico y factor mitogénico de fibroblastos y células endoteliales. De esta manera se da comienzo a la fase proliferativa<sup>89</sup>.

A partir del 2º o 3º día comienza la *fase proliferativa*, donde los fibroblastos se convierten en las células dominantes. Generan no sólo moléculas de colágeno sino también PDGF, TGF-β, bFGF, factor de crecimiento queratinocítico y factor de crecimiento insulina similar-1. El incremento de fibras de colágeno se correlaciona con el aumento de la fuerza tensil<sup>88</sup>.

Los queratinocitos y las células endoteliales también proliferan durante este tiempo. La neovascularización facilita el crecimiento de la línea de avance de los fibroblastos dentro de la herida<sup>89</sup>.

Alrededor de 9º día los fibroblastos adoptan el fenotipo de miofibroblasto. El TGF-β estimula la contracción de los fibroblastos, también intervienen la angiotensina, las prostaglandinas, la bradiquinina y la endotelina.

La etapa de *remodelación tisular* comienza al mismo tiempo que la fibroplasia y continúa por meses. La fibronectina y el ácido hialurónico van desapareciendo por acción de las enzimas proteasas y hialuronidasas respectivamente. Al cabo de 1 año o más, el colágeno tipo III es reemplazado por el tipo I con una estructura más organizada y mayor fuerza tensil. La degradación del primer colágeno se debe a la acción de las metaloproteinasas (MMP) de la matriz (colagenasas, gelatinasas y estromalinasas)<sup>88</sup>.

Al final del proceso la cicatriz adquiere una resistencia máxima del 80% comparada con el tejido sano, la actividad celular disminuye y el tejido conjuntivo cicatrizal se torna rico en colágeno, pobre en células y vasos, sin folículos pilosos y sin glándulas sudoríparas ni sebáceas<sup>89</sup>.

Una *herida crónica* es aquella que se han detenido en la fase inflamatoria a consecuencia de un desbalance entre los factores de crecimiento y las proteasas. Este desequilibrio se debe a la presencia exagerada de citoquinas proinflamatorias, disminución de los factores de crecimiento, alteración en el depósito de colágeno y de la matriz, alteración de la proliferación celular y de la síntesis proteica y aumento de la apoptosis.

En las heridas crónicas los factores de crecimiento son captados por moléculas como la albúmina, el fibrinógeno y la α 2 - macroglobulina, que se extravasan hacia la dermis. La molécula de α 2 – macroglobulina es captadora del PDGF entre otros<sup>70</sup>.

Las MMP son enzimas capaces de degradar el colágeno y otros productos de la matriz extracelular como fibronectina, vitronectina, elastina y proteoglicanos. Estas enzimas, son sintetizadas por los queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, neutrófilos y macrófagos. Cumplen un rol importante en el estadio inflamatorio de la reparación de las heridas. Sin embargo tienen una acción distinta en las heridas agudas y crónicas. En las heridas agudas su función es la de desbridar y favorecer la migración celular. En las heridas crónicas el exudado contiene una excesiva cantidad de MMP que descomponen a la matriz extracelular, y probablemente también a citoquinas y factores de crecimiento<sup>81, 90, 91, 92, 93</sup>.

También hay que considerar que en los tejidos que rodean a las heridas crónicas, los fibroblastos son seniles<sup>94</sup> e insensibles a ciertas citoquinas y factores de crecimiento como ocurre en las úlceras venosas donde no responden a la acción del TGF-β<sup>95</sup> y del PDGF<sup>96</sup>.

La causa por la cual una herida se transforma en crónica es multifactorial. La infección local, hipoxia, trauma, cuerpos extraños, problemas sistémicos como diabetes, malnutrición, inmunodeficiencia, o medicamentos son los responsables más frecuentes<sup>89</sup>.

Cuando la *tensión de oxígeno* se halla por debajo de los 40 mmHg, se enlentece la producción de colágeno, ya que este es el valor mínimo para la hidroxilación de prolina y lisina necesarias en la síntesis de colágeno maduro<sup>97</sup>.

La perfusión inadecuada de los tejidos o la isquemia aumentan el riesgo de *infección de la herida*, ya que el oxígeno es esencial para que los leucocitos destruyan las bacterias y se estimule la síntesis de fibroblastos. Cuando se produce la contaminación de una herida, la carga bacteriana puede progresar hacia la colonización, luego a la colonización crítica y finalmente a la infección. Se considera herida infectada cuando contienen más de 10<sup>5</sup> organismos por gramo de tejido. Los neutrófilos pueden extender la lesión tisular por la liberación de proteasas y productos tóxicos de oxígeno. El déficit de factores de crecimiento y degradación de la fibronectina, dificulta la migración de los fibroblastos<sup>98, 99</sup>.

La presencia de *tejido necrótico* en la herida, retrasa la cicatrización ya que la migración de queratinocitos y fibroblastos está inhibida por la presencia citoquinas y mediadores de la

inflamación, así como también está inducida la liberación de endotoxinas de la úlcera, creando un medio favorable para el desarrollo bacteriano<sup>98</sup>.

En los *diabéticos* persiste la etapa inflamatoria con mayor cantidad de factor de necrosis tumoral y MMP, hay disminución de la proliferación de fibroblastos, con la consiguiente reducción del colágeno I y II y menor formación de matriz. Disminuye la disponibilidad de insulina para el anabolismo con mayor resistencia a la insulina en los receptores celulares. Disminuye el óxido nítrico y la función de los neutrófilos. Se altera la angiogénesis y la formación de tejido de granulación. La microangiopatía y la neuropatía, reducen la tensión de oxígeno con las consecuencias ya descritas<sup>100, 101</sup>.

La *malnutrición* contribuye a disminuir la proliferación de fibroblastos, impide la neovascularización y altera la inmunidad humoral y celular. Las heridas aumentan la demanda metabólica, particularmente dentro del tejido de granulación. Los aminoácidos como la metionina, prolina, glicina y lisina son esenciales para el normal funcionamiento y reparación de heridas cutáneas. Los ácidos grasos son constituyentes primordiales de las membranas celulares y son sustratos de los eicosanoides que median el proceso de inflamación. Los ácidos grasos esenciales como el linolénico y linoleico deben suplementarse en la dieta<sup>102</sup>. Adecuado aporte de vitaminas y minerales deben estar disponibles para el metabolismo celular, actuando como señal celular y como cofactor. La vitamina C (ácido ascórbico) y el hierro son necesarios para la hidroxilación de la lisina y prolina, las cuales cruzan y estabilizan la triple cadena en la estructura del colágeno, a lo igual que el cobre. La vitamina A (ácido retinoico) juega un rol importante en la modulación de la producción y degradación del colágeno y es particularmente importante en la epitelización. Un potente antioxidante, la vitamina E (alfa tocoferol) parece acelerar la curación dérmica y ósea en animales, y su suplemento puede jugar un rol en humanos. La deficiencia de zinc también se asocia a una pobre curación de las heridas, el cual debe reponerse apropiadamente<sup>103</sup>.

Las heridas se cronifican en los pacientes con *corticoterapia* prolongada porque los corticoides actúan en la fase inflamatoria inhibiendo a los macrófagos, la síntesis proteica y la proliferación celular. Los *AINES* interfieren sobre el metabolismo del ácido araquidónico y por consiguiente sobre las prostaglandinas, afectando la producción de colágeno<sup>89</sup>. Los *quimioterápicos* alteran a los fibroblastos. El *frío* puede reducir el flujo sanguíneo por vasoconstricción y producir hipoxia con disminución de la tensión de oxígeno subcutáneo, modificando la propiedad bactericida de los leucocitos, minimizando el depósito de colágeno y la fuerza tensil del tejido. El *calor intenso* puede favorecer la infección y combinado con el incremento de la presión en el tejido, aumenta la susceptibilidad del mismo a la injuria. En los *ancianos*, la reepitelización es más lenta y al tener una disminución de la resistencia tensil, se incrementa el riesgo de dehiscencia<sup>88</sup>.

## 7. Manifestaciones clínicas y examen físico

La úlcera venosa constituye el estadio final de la IVC. Los hallazgos clínicos de esta última también incluyen dolor en los miembros inferiores, edema, cambios en la coloración de la piel, prurito, pesadez de las piernas, calambres nocturnos y las várices<sup>21</sup>.

El *dolor* de las piernas puede estar ausente en un 20% de los pacientes con otros signos clínicos de insuficiencia venosa crónica., mientras que puede ser el único hallazgo clínico de insuficiencia venosa crónica en un 10% de los pacientes<sup>104</sup>. Aumenta cuando las piernas están colgando y mejora cuando se elevan, con el uso de medias de soporte o al caminar.

Uno de los primeros signos presentes en la insuficiencia venosa crónica son las *várices*, aunque se ha descrito que la *lipodermatosclerosis aguda* puede preceder a las varicosidades. La lipodermatosclerosis aguda es un estadio inflamatorio que involucra la pierna por encima del maléolo y se manifiesta con una induración caliente, eritematosa, de límites imprecisos. Esta fase puede desarrollarse sin signos clínicos evidentes de insuficiencia venosa y frecuentemente puede confundirse con morfea, celulitis persistente, eritema nudoso, y otras *paniculitis*<sup>105, 106</sup>.

Además comienzan los cambios de coloración en la piel con una *hiperpigmentación* rojo amarillada y púrpura debido a la extravasación de glóbulos rojos dentro de la dermis, colección de hemosiderina dentro de los macrófagos y depósito de melanina. Los cambios *eccematosos*

con eritema, escama, prurito y exudado están comúnmente presentes. Esta dermatitis está causada o bien agravada por el uso de medicaciones tópicas. El *edema* en miembros inferiores (tobillos) se desarrolla debido al escape de fluidos a través de los capilares<sup>21</sup>.

La *atrofia blanca*, definida como una placa lisa, blanco-marfil, atrófica, de esclerosis moteada con telangiectasias, es descrita en más del 38% de pacientes con insuficiencia venosa crónica. Si bien puede encontrarse en otros desórdenes vasculares y condiciones sistémicas, casi todos los pacientes con atrofia blanca presentan síntomas de incompetencia venosa. La ulceración de la atrofia blanca suele ser muy dolorosa y con tendencia hacia una curación lenta<sup>21, 106</sup>.

En la enfermedad venosa prolongada, la piel circundante se vuelve indurada y fibrótica involucrando el tercio inferior de la pierna, resultando en la apariencia de una *botella invertida*. La severidad de la induración de la lipodermatosclerosis puede ser pronostica ya que ha sido relacionada en algunas series a una pobre cicatrización. La lipodermatosclerosis frecuentemente precede a la úlcera venosa aunque no siempre está presente. La atrofia blanca puede rodear a la úlcera con la presencia o ausencia de una piel con lipodermatoesclerosis<sup>106</sup>.

La *úlcera venosa* puede ser única o múltiple, y en ausencia de tratamiento puede comprometer la circunferencia de la pierna. Característicamente se localiza sobre el maléolo interno donde la vena safena es más superficial y tiene la mayor curvatura. Las localizadas en la mitad de la pantorrilla y sobre el pie deben hacer sospechar otras causas. La úlcera venosa tiene bordes con márgenes irregulares planos o levemente sobreelevados. El fondo de la misma tiende a ser superficial y raramente muestra un tejido necrótico o exposición de tendones, en estos casos sospechar un diagnóstico alternativo. En el lecho suele encontrarse fibrina de color amarillento, que con un tratamiento apropiado, puede convertirse en un tejido rojo de granulación.

La úlcera venosa típicamente no es dolorosa, en caso de estar presente sospechar infección u otra causa de ulceración como la arterial<sup>21, 79</sup>.

En la exploración inicial de la úlcera en la extremidad inferior, así como en el curso evolutivo, es recomendable indicar el grado de afectación tisular de acuerdo a la siguiente clasificación:<sup>1</sup>

- Grado I: Úlcera que afecta a la epidermis y a la dermis.
- Grado II: Úlcera que afecta al tejido celular subcutáneo o hipodermis.
- Grado III: Úlcera que afecta a la fascia y al músculo.
- Grado IV: Úlcera que afecta al hueso.

La *palpación de los pulsos periféricos* es fundamental y nunca debe faltar en el examen físico del paciente con úlcera en miembro inferior. Deben palparse los pulsos femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior. La constatación de estos pulsos descarta trastornos de significado patológico en la macrocirculación arterial.

El *tiempo de llenado capilar*, consiste en realizar una compresión sostenida en la extremidad de los dedos hasta el blanqueamiento de la piel y posteriormente soltar y contar el tiempo de llenado capilar. Si supera los 5 segundos se considera prolongado<sup>107</sup>.

Para evaluar la insuficiencia venosa acompañada o no de una úlcera, existen pruebas que han caído en desuso por el advenimiento del Eco doppler color que nos permite llegar en manos experimentadas a un diagnóstico certero y convincente<sup>79, 108</sup>. De todas maneras las exploraciones físicas como la prueba de Brodie-Trendelenburg y de Perthes tienen su validez, las cuales se realizan de la siguiente manera<sup>109</sup>.

#### *Prueba de Brodie-Trendelenburg:*

Constituye un método de diagnóstico para determinar la competencia valvular del sistema safeno interno y el perforante. Se realiza de la siguiente forma:

- 1- Se acuesta al paciente y se le eleva el miembro hasta provocar el vaciamiento de la vena safena interna.
- 2- Se coloca un lazo en la raíz del muslo, se lo hace poner de pie y se suelta el lazo. Si se comprueba un descenso rápido de la sangre, determina la existencia de insuficiencia valvular de la safena interna.
- 3- Se realiza la misma maniobra anterior, dejando sujeto el lazo mas de 30 segundos, si se llenan las venas, se comprueba insuficiencia de las venas perforantes (prueba venosa doble, por insuficiencia de safena interna y de perforantes).

### *Prueba de Perthés:*

Esta prueba se utiliza para demostrar la permeabilidad del sistema venoso profundo y la suficiencia valvular perforante. Consiste en lo siguiente:

- 1- Con el paciente de pie, se coloca un torniquete en la parte media del muslo y se lo hace caminar. Si se produce ingurgitación de las venas por debajo del torniquete, muestra la imposibilidad del drenaje del sistema venoso superficial hacia el profundo, o sea oclusión del sistema venoso profundo o bien insuficiencia valvular perforante.
- 2- Si colocado el torniquete y al hacer caminar al paciente se observa que se produce un vaciamiento del sistema venoso superficial, se comprobará que el sistema venoso profundo es permeable y el sistema valvular perforante suficiente.

## **8. Clasificación CEAP y Escore de Severidad Clínica Venosa**

La enfermedad venosa crónica puede graduarse mediante la clasificación CEAP, que se basa en los hallazgos clínicos (C), etiológicos (E), distribución anatómica (A) y disfunción fisiopatológica (P). Esta clasificación ha contribuido a una presentación más uniforme de los diagnósticos y resultados terapéuticos de los pacientes con insuficiencia venosa crónica. También facilita el conocimiento de la patología y la selección de tratamientos específicos para problemas individuales<sup>110, 111</sup>. La enfermedad venosa crónica abarca el amplio espectro de signos y síntomas asociados con las clases C<sub>0,s</sub> a C<sub>6</sub>, mientras que el término IVC implica una anomalía funcional del sistema venoso y es usualmente reservado para enfermedades más avanzadas incluyendo edema (C3), cambios cutáneos (C4), o úlceras venosas (C5-C6)<sup>111</sup>.

Debido a que la clasificación CEAP no puede cuantificar la severidad clínica, es que se desarrolla el Escore de Severidad Clínica Venosa<sup>112</sup> donde cada elemento puede medirse y a su vez cambiar en respuesta al tratamiento. Tanto la clasificación CEAP como el Escore de Severidad Clínica Venosa (Ver Cuadro N° 1), ambos fueron desarrollados por el Forum Venoso Americano y la Sociedad de Cirugía Vasculat.

### **Clasificación Clínica**

C0: Sin signos visibles o palpables de enfermedad venosa

C1: Telangiectasias\* o venas reticulares<sup>+</sup>

C2: Venas varicosas<sup>□</sup>

C3: Edema

C4a: Pigmentación o eczema

C4b: Lipodermatosclerosis o atrofia blanca

C5: Úlcera venosa curada

C6: Úlcera venosa activa

S: Sintomática, incluye dolor, irritación de la piel, pesadez, calambres y otras quejas atribuibles a la disfunción venosa.

A: Asintomática

\* Telangiectasias= vénulas intradérmicas dilatadas <1 mm de diámetro.

<sup>+</sup> Venas reticulares= venas subdérmicas, no palpables, dilatadas ≤ 3 mm de diámetro.

<sup>□</sup> Venas varicosas= venas subcutáneas, palpables, dilatadas, generalmente > 3 mm de diámetro.

### **Clasificación Etiológica**

Ec: Congénita

Ep: Primaria

Es: Secundaria (postrombótica)

En: No se identificó causa venosa

### **Clasificación Anatómica**

As: Venas superficiales

Ap: Venas perforantes

Ad: Venas profundas  
 An: No se identificó causa venosa

### Clasificación Fisiopatológica

Pr: Reflujo  
 Po: Obstrucción  
 Pr,o: Reflujo y obstrucción  
 Pn: No se identificó fisiopatología venosa

Cuadro N° 1. Escore de Severidad Clínica Venosa

Variable	0 (ausente)	1 (leve)	2 (moderado)	3 (severo)
Dolor	No	Ocasional, no restringe la actividad ni requiere analgésicos	Diario, ocasional uso de analgésicos no narcóticos	Constante uso de analgésicos narcóticos
Venas varicosas (> 4 mm de diám)	No	Pocas, dispersas	Múltiples: en muslos o pantorrillas.	Extensas: en muslos y pantorrillas.
Edema	No	Noche, sólo tobillos	Tarde, arriba de tobillos	Mañana, arriba de tobillos
Hiperpigmentación	No o focal, marrón de baja intensidad	Difusa, pero limitada en área y vieja (marrón)	Difusa, de 1/3 inf de la pierna o reciente pigmentación (púrpura)	Amplia distribución (por encima de 1/3 inf) y reciente pigmentación (púrpura)
Inflamación	No	Leve celulitis limitada alrededor de la úlcera	Moderada celulitis en 1/3 inf de la pierna.	Severa (de 1/3 inf y por encima) o significativo eccema varicoso.
Induración	No	Focal, alrededor del maléolo (<5cm)	Menos de tercio inferior de la pierna	Todo el tercio inferior de la pierna o más
Úlceras activas N°	0	1	2	>2
Duración de la úlcera activa (m)	No	<3	3-12	No curado a >12
Diámetro de úlcera activa (cm)	No	<2	2-6	>6
Uso de medias	No	Ocasional	La mayoría de los días	Uso constante + elevación

Tomado de Rutherford et al <sup>112</sup>



## 9. Diagnósticos diferenciales

Si bien el diagnóstico de úlcera venosa puede realizarse mediante los hallazgos clínicos y la confirmación mediante el eco doppler color venoso, no es raro que el paciente tenga más de un factor de riesgo que contribuyan al desarrollo de una úlcera. Es por ello que ante un paciente con úlcera de miembro inferior es muy importante tener en cuenta las innumerables causas que podrían estar presentes (Ver Cuadro N° 2). Realizar una correcta anamnesis (valorando antecedentes personales y familiares, antecedentes quirúrgicos, actividad laboral, enfermedades concomitantes, viajes, etc), examen físico completo (semiología de la úlcera y piel de miembros inferiores), exploración del sistema circulatorio venoso y arterial, exploración de la sensibilidad de los miembros inferiores, el estudio histopatológico y bacteriológico nos conducirán al diagnóstico.

Cuadro N° 2. Causas de úlcera en miembro inferior.

<p><b>Insuficiencia venosa y dependencia</b>  Insuficiencia valvular de sistema venoso superficial o profundo (sme post-trombótico)  Insuficiencia de las perforantes  Aplasia o hipoplasia congénita de válvulas  Debilidad de la pared venosa (desorden del colágeno)  Anastomosis arteriovenosa, angiodisplasia  Compresión u obstrucción de venas (tumores, linfadenopatías, trombosis de venas pélvicas)  Tromboflebitis ulcerada, ruptura de varices  Sme de dependencia (inmovilidad, artrosis, AR, paresia, parálisis, malformaciones ortopédicas)</p>
<p><b>Oclusión Arterial</b>  Enfermedad arterial periférica (arteriosclerosis)  Trombosis arterial/macrotromboembolismo y microtromboembolismo (fibrina, plaquetas)  Embolización grasa (hipercolesterolemia, hiperlipidemia)  Desprendimiento de placas de colesterol desde aorta, aneurisma, aurícula (FA)  Tromboangieitis obliterante (Enfermedad de Buerger)  Anastomosis arteriovenosa (congénita/traumática)  Trauma, ruptura, infección, procedimientos vasculares  Displasia fibromuscular</p>
<p><b>Desordenes microcirculatorios</b>  Fenómeno de Raynaud, esclerodermia  Hipertensión: úlcera hipertensiva (Martorell)  Incremento de la viscosidad sanguínea (aumento del fibrinógeno, paraneoplásico, paraproteinemia, leucemia)  Reacción por transfusión sanguínea</p>
<p><b>Injuria física o química</b>  Presión (decúbito), zapatos, yeso de Paris, aparatos ortopédicos, vendaje compresivo  Trauma, quemaduras, congelamiento, electricidad  Daño por Röntgen, inyección intra-arterial de Ytrium-90  Químicos (agentes corrosivos), escleroterapia  Artificial (automutilación)</p>
<p><b>Enfermedades infecciosas</b>  Erisipelas (bullosa), ectima, fascitis necrotizantes (estreptococo hemolítico), Hipodermatitis ulcerativa (S. aureus), gangrena gaseosa (Clostridium), ectima gangrenoso (Pseudomona), embolia séptica (Meningococo y otros), endocarditis bacteriana, ántrax (Bacillus anthrax), Difteria (Corinebacterium difteriae)  Osteomielitis (varios microorganismos)  Complicaciones secundario a infección de heridas  Herpes, citomegalovirus, sífilis maligna  Lepra, tuberculosis, micobacteria atípica  Tularemia (Francisella tularensis)  Leishmaniasis  Úlcera tropical (bacteroides, Borrelia vincenti y otras)  Pie de Madura, Maduromicosis (eumicetoma/micetoma), cromoblastomicosis, coccidiomicosis, esporotricosis, granuloma tricofítico</p>

Amebiasis Histoplasmosis Angiomatosis bacilar
<b>Enfermedades neuropáticas</b> Diabetes, lepra, neuropatía alcohólica, tabes dorsal, siringomielia, espina bífida, paraplegia, paresia, esclerosis múltiple, poliomielitis
<b>Vasculitis</b> Pequeños vasos: vasculitis leucocitoclástica, poliangeitis microscópica, granulomatosis de Wegener, granulomatosis alérgica (Churg-Strauss), púrpura de Schönlein Henoch, vasculitis crioglobulinémica esencial, eritema indurado de Bazin, livedo reticularis, livedo vasculitis, síndrome de Sneddon Mediano tamaño: Poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki Grandes vasos: arteritis de células gigantes (polimialgia reumática, arteritis de Takayasu)
<b>Desórdenes hematológicos</b> Anemia de células falciformes, otras formas de anemia, talasemia, esferocitosis hereditaria, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, trombocitemia esencial, púrpura trombocitopénica trombótica, granulocitopenia, policitemia, leucemia, disproteinemia monoclonal, (enfermedad de Waldenström, mieloma), disproteinemia policlonal (criofibrinogenemia, púrpura, hiperfibrinogenemia, crioaglutininas)
<b>Trastornos en la coagulación</b> Factor V Leiden, anticoagulante lúcido, anticardiolipinas (síndrome antifosfolípidos), disturbios en la fibrinólisis, deficiencia de factor XIII (puede asociarse con colitis ulcerosa), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína S o C, grandes hematomas, púrpura fulminante, coagulación intravascular diseminada.
<b>Desórdenes metabólicos</b> Diabetes mellitus, necrobiosis lipoídica, Porfiria cutánea tarda, gota, calcifilaxis, calcinosis cútis, homocisteinuria, deficiencia de prolidasa, hiperoxaluria.
<b>Tumores ulcerativos</b> Epitelioma basocelular, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, metástasis, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, epitelioma (ulcera de Majorlin), linfoma, leucemia, linfoma cutáneo de células T y B, enfermedad de Hodgkin, sarcoma, linfosarcoma, rhabdomyosarcoma, hemangiosarcoma, linfangiosarcoma, sarcoma de kaposi.
<b>Enfermedades de piel ulcerativas</b> Pioderma gangrenoso, penfigoide y otras enfermedades ampollares, paniculitis, poliarteritis nudosa, eritema indurado (Bazin), papulosis atrófica maligna (Degos), eritema exudativo multiforme, sarcoidosis, eritema elevatum diutinum, enfermedad de Behcet, lupus eritematoso sistémico y discoide, esclerodermia, liquen plano, queratosis actínica, dermatitis de contacto, necrosis grasa/necrosis grasa pancreática, picadura de insecto, linfedema, lipedema, mixedema, eritromelalgia, pennisis, hemangioma, síndrome Stewart-Bluefarb
<b>Reacción por drogas</b> Úlcera por esteroides (inyección intralesional), vacuna (BCG), halógenos, ergotamina, metotrexate, hidroxiurea, inyección paravasal de citostáticos y otras drogas, factor estimulante de colonias granulocíticas.
<b>Misceláneas</b> Alienum corpus, fijación de materiales ortopédicos Sme de Kinefelter Artritis reumatoidea, Sme de Felty Úlcera fagedénica Acro-osteopatia ulceromutilante (Bureau-Barrière) Deficiencia de complemento C3 Histiocitosis de células de Langerhans Mutación TAP 1

Tomado de Mekkes JR, et al <sup>86</sup>

Si bien escapa a los objetivos de este trabajo describir otros tipos de úlceras, no podemos dejar de nombrar las características de las úlceras arteriales y neuropáticas ya que le siguen en frecuencia a la úlcera venosa. Posteriormente en el Cuadro N° 3 se mostraran los hallazgos más típicos de cada úlcera según su etiología.

Las *úlceras arteriales* son unas de las más dolorosas y pueden presentarse luego de un traumatismo o espontáneamente. Al principio son de bordes bien delimitados y excavados en

sacabocados, con exudado de fibrina amarillento o costra necrótica seca en su superficie. Cuando se desbrida, puede observarse un fondo atrófico, fibrinoso y poco sangrante. Es una herida seca. Cuando presenta exudado abundante pensar en úlcera mixta (arterio-venosa). Generalmente se localizan en las zonas distales de los miembros inferiores: por ejemplo caras anteroexternas de las piernas, sobre prominencias óseas, punta de los dedos, talones y cabezas de metatarsianos. La piel perilesional puede observarse rosada, pálida o cianótica de acuerdo al grado de obstrucción. Generalmente se torna fría, seca, delgada, lisa, brillante y atrófica. Hay pérdida de las faneras, engrosamiento de las uñas y enlentecimiento del relleno capilar (> 4-5 segundos), debilidad o ausencia de pulsos pedios. La presencia de claudicación o, en los casos más severos, dolor durante el reposo, es característico de insuficiencia arterial. La medición de los índices tobillo/brazo < 0.5 indica isquemia grave y la necesidad de revascularización, contraindicando la elastocompresión en los casos de úlceras mixtas<sup>21, 88</sup>.

Las *úlceras neuropáticas* se caracterizan por localizarse en zonas de prominencias óseas y estar rodeadas de un espeso callo. Están asociadas a pérdida de la sensibilidad del pie, sensación de quemazón, parestesias o en ocasiones son asintomáticas. Son muy comunes en pacientes diabéticos. Aunque los pacientes diabéticos tienen un incremento de enfermedad vascular periférica, cerca del 70 % de las úlceras son debido a neuropatía con adecuada vasculatura. La atrofia de los músculos interóseos lleva a una deformidad del pie, la cual conduce a la formación de callos en las zonas de prominencias óseas (talón, cabeza de los metatarsianos y región dorsal de los dedos de los pies<sup>113</sup>. Ante un mínimo traumatismo (calzado o no) conduce a la ruptura de los tejidos con la formación de una úlcera. La infección bacteriana prologada de la misma puede asociarse con una osteomielitis subyacente<sup>114, 115, 116</sup>. La perfusión arterial del pie es normal o está aumentada. La circulación venosa del dorso puede presentar un aspecto turgente y la piel una temperatura normal. Los pulsos tibiales son palpables, aunque pueden estar disminuidos de amplitud a causa del edema<sup>113</sup>.

Cuadro N° 3. Diagnóstico diferencial de úlceras.

Tipo	Causa	Localización	Dolor	Características
<b>Venosa</b>	Insuficiencia del sistema venoso profundo, superficial y perforantes. Fístula arterio-venosa	Inferointerna de pierna y tobillo	Ausente o leve	Base roja con tej. de granulación; rodeadas de pigmentación y edema; pie caliente
<b>Arterial Vaso de gran calibre</b>	Arteriosclerosis obliterante Tromboangéitís obliterante	En general dedos de pies o en los pies	Intenso	Base negra o grisácea; superficiales e irregulares, ausencia de tejido de granulación; pie frío con rubor en posición de declive
<b>Arterial Vaso de pequeño calibre</b>	Fenómeno de Raynaud Vasculitis Embolia arteriosclerótica	Dedos de los pies, dedos de las manos o porción distal de las piernas	Intenso	Bordes irregulares e inflamados, base blanquecina
<b>Neurotrófica</b>	DBT mellitus y otras neuropatías; lesiones de la médula espinal	Sobre el arco metatarsiano, talón, dedos de los pies	Ausente	A menudo profundas e infectadas; rodeadas por un callo espeso
<b>Hipertensiva o de Martorell</b>	Hipertensión	Parte externa o posterior de la pantorrilla	Intenso	Base negra o blanca rodeada de un área purpúrica
<b>Infeciosa</b>	Bacteria, hongos, sífilis, tuberculosis	Brazos o piernas	Ausente a moderado	Bordes eritematosos, purulentos y sobreelevados; lineales (pueden seguir la distribución de los linfáticos)

<b>Hematológica</b>	Anemia falciforme Talasemia	Parte distal de las piernas	Moderado	A menudo en sacabocado con bordes sobreelevados y profundos; base blanca; también puede asemejarse a úlceras relacionadas con arterias de pequeño calibre
<b>Neoplásica</b>	Carcinoma, sarcoma	Ninguna preferencial	En general indoloras	Bordes sobreelevados, no curan
<b>Pioderma gangrenoso</b>	Colitis ulcerosa y de causa dudosa	Pantorrillas y muslos	A menudo intenso	Base negra con bordes sobreelevados de color violáceo; a menudo purulentas

Tomado de Coffman, et al.<sup>117</sup>

## 10. Exploración del sistema circulatorio por métodos complementarios

### Exploración de la circulación venosa

Las *técnicas pletismográficas* se dirigen a la detección y medición de los cambios de volumen. Aplicada al estudio de la insuficiencia venosa, trata de medir los cambios de volumen que se producen en la extremidad tras ejercitar la bomba muscular o al bloquear el drenaje sanguíneo. Según el método físico empleado se denomina pneumopletismografía, pletismografía de impedancia, de anillo de mercurio, de agua o de fotopletismografía. De todas maneras, la falta de información anatómica, la imposibilidad de discriminar correctamente la insuficiencia valvular profunda de la superficial, a pesar de una correcta utilización de torniquetes, y la sencillez y facilidad del examen con Eco-Doppler han motivado que las técnicas pletismográficas hayan quedado en desuso y se empleen únicamente en caso de no disponer de Eco-Doppler o cuando se desea cuantificar numéricamente la IVC en el contexto de un ensayo clínico<sup>118</sup>.

El *Eco Doppler color* es usado rutinariamente ante la sospecha de una enfermedad venosa, dando una detallada información anatómica. Puede detectar trombosis aguda o crónica, cambios post-trombóticos, patrón de obstrucción de flujo y reflujo. Estas características permiten reemplazar a la flebografía ya que no es invasiva y no utiliza sustancia de contraste, mostrando información anatómica y funcional (obstrucción y reflujo) del sistema venoso superficial, profundo y de perforantes<sup>79</sup>. El examen con Eco-Doppler para la detección del reflujo venoso deberá realizarse inexcusablemente con el paciente en ortostatismo ya que es la única manera de valorar la función de las válvulas bajo la carga de una columna de presión hidrostática adecuada, o mejor dicho real<sup>108</sup>.

La *flebografía* consiste en la visualización contrastada de los vasos venosos mediante sustancias radioopacas. Este estudio puede ser ascendente o descendente. Actualmente se reserva para los pacientes que serán sometidos a reconstrucción venosa profunda (valvuloplastia y/o sustitución valvular) dado que brinda una importante información anatómica así como sitios de obstrucción y deficiencias valvulares. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y puede presentar una serie de reacciones adversas que incluyen alergia al contraste, necrosis cutánea, dolor local y, hasta en el 3% de los casos, tanto el agravamiento como la producción de una nueva trombosis<sup>119</sup>.

### Exploración de la circulación arterial

*Índice tobillo/brazo*: Consiste en la medición de la tensión arterial (TA) sistólica de tobillo (pedio o tibial posterior), luego la TA sistólica braquial, ambos con un doppler, para finalmente dividir la mayor de las TA sistólica del tobillo sobre la TA sistólica braquial. Un índice  $\geq 1$  se considera normal. Valores entre 0.81 y 0.9 sugieren enfermedad obstructiva leve, aquellos entre 0.51 y 0.80 sugieren enfermedad moderada y por debajo de 0.5 indica enfermedad arterial severa. En los pacientes diabéticos y ancianos el índice suele ser mayor a 1.3 debido a la falta de compresibilidad de las arterias calcificadas (mediocalcinosis). En estos casos se debería utilizar

otro método diagnóstico. Es muy importante su realización para descartar patología arterial asociada en todo paciente con úlcera venosa ya que un índice tobillo/brazo  $< 0.5$  indica isquemia grave y contraindica la elastocompresión<sup>21, 88</sup>.

Está contraindicado en casos de flebitis, linfangitis, sospecha de trombosis venosa profunda o superficial, heridas abiertas localizadas en la zona de colocación del transductor y en casos de inmovilizaciones rígidas de las extremidades (yesos, férulas, etc.)<sup>120</sup>. La sensibilidad del índice se incrementa con el test del ejercicio<sup>121, 122, 123</sup>. Las úlceras isquémicas con un índice  $\leq 0.4$  en la extremidad afectada es improbable una curación sin revascularización. Además si la *presión sistólica en el tobillo* es al menos de 80 mmHg, aproximadamente el 80% de las lesiones curarán<sup>124, 125</sup>. Si la presión en el tobillo es menor al rango de 50-55 mmHg, el porcentaje de curación caerá hacia un 0-11%<sup>124, 126, 127</sup>.

Las mediciones de *presión en el dedo* también son útiles para planear la menor amputación del antepié. El porcentaje de curación es entre 86-90% con presiones en el dedo superiores a 30 mmHg, y entre 14-50% con presiones entre 20-30 mmHg, y entre 0-29% con presiones en el dedo menores a 20 mmHg<sup>124, 126, 127</sup>.

Las *mediciones transcutáneas del oxígeno*, también pueden utilizarse para predecir la probabilidad de curación de una amputación. Una curación exitosa ocurrirá en el 75% al 94% de los pacientes con niveles transcutáneos de tensión de oxígeno mayores 10 mmHg, mientras que el 51% al 100% de aquellos con niveles inferiores no podrán curar<sup>128</sup>. Otros han sugerido que niveles transcutáneos de oxígeno entre 20 a 50 mmHg predicen una correcta curación<sup>129</sup>.

*Eco Doppler color*: combina imagen modo B en tiempo real con imagen pulsada color. Provee información anatómica y funcional (dirección del flujo y turbulencias). Requiere mayor tiempo de evaluación, equipamiento más caro, técnicos muy entrenados con respecto a la medición de índice tobillo/ brazo y la medición de la presión segmentaria en piernas<sup>128</sup>.

*Angio TAC*: Es otra técnica más que ayuda a la detección de estenosis y obstrucciones arteriales pero presenta limitada utilidad para distinguir lesiones infrapoplíteas. En dicho caso se debería correlacionar los resultados con otra metodología<sup>130</sup>.

*Angio RMI*: Es un método no invasivo que evita las complicaciones de la punción arterial, elimina el riesgo de la falla renal por contraste, tiene mayor sensibilidad que la arteriografía en la identificación de la patente de los vasos distales en pacientes con enfermedad arterial oclusiva severa. La angio RMI es tan exacta y confiable como la arteriografía convencional, en la proyección de la imagen preoperatorio de los vasos de afluencia<sup>131</sup>.

*Arteriografía*: Se utiliza este método de diagnóstico contrastado del sistema arterial, en todo paciente que presenta alteraciones en el examen físico arterial y en el índice tobillo/brazo, que presenten claudicación intermitente crítica a menos de 150 mts (que imposibilite sus actividades laborales o sociales), a pacientes con dolor de reposo y con lesiones isquémicas en miembros inferiores. Este estudio determinará los sitios de estenosis u oclusión en el árbol arterial de los miembros inferiores y determinará el patrón obstructivo para concluir en las indicaciones terapéuticas de revascularización del miembro inferior, a través de by pass, cirugía endovascular o combinadas<sup>122</sup>.

## 11. Exploración de la sensibilidad

*Test del monofilamento de Semmes-Weinstein*: Es un test simple que diagnostica a los pacientes con alto riesgo de desarrollar una úlcera por trastorno en la sensibilidad periférica protectora. Se exploran 10 puntos en cada pie ejerciendo una presión con el monofilamento hasta lograr que este se doble. El paciente debe responder "sí" cada vez que sienta el monofilamento. Se considera test anormal cuando existe un punto o más sin percepción con una sensibilidad del 90%. Mientras que la especificidad del test aumenta a 60-80% cuando no se perciben entre 1 a 4 puntos<sup>132</sup>.

*Diapasón graduado de Rydel - Seiffert*: Se utiliza para medir la sensibilidad propioceptiva. Dispone de unos cursores graduados desde 0 en la base a 8 en la parte superior. Se aplica la base del diapasón sobre la cabeza del primer metatarsiano.

Cuando el diapasón vibra, los triángulos en el cursor aparecen dobles. El número más próximo que aparece como punto de intersección de los lados largos de los dos triángulos que vibran en el momento en que el sujeto cesa de percibir la vibración, constituye la medida. Debe determinarse 3 veces en cada pie. Las medidas en cada pie se promedian por separado. Los pacientes vulnerables a las ulceraciones serían aquellos en los que la lectura fuese  $< 4^{120}$ .

## 12. Estudio histopatológico

El estudio histopatológico de una úlcera debe realizarse ante la sospecha de vasculitis o proceso neoplásico.

Muchos tipos de tumores, inclusive las metástasis, pueden presentarse como una úlcera. Los dos tumores que se ulceran más frecuentemente son el carcinoma basocelular (ulcus rodens) y el carcinoma escamoso, los cuales pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, con preferencia en las zonas foto-expuestas<sup>64</sup>.

También los tumores pueden desarrollarse secundariamente de úlceras crónicas, probablemente a consecuencia del incremento continuo de la división celular que ocurre alrededor de la úlcera<sup>64</sup>. Las úlceras de presentación atípica (bordes elevados y evertidos, con excesiva producción de exudado y tejido necrotizante) y aquellas que no curan deben alertar sobre una transformación maligna<sup>106</sup>.

El carcinoma de células escamosas es el tumor más frecuentemente asociado con úlcera venosa crónica, seguido por el carcinoma basocelular y más raramente por el sarcoma y el histiocitoma fibroso maligno<sup>106</sup>. En un estudio epidemiológico a gran escala, el riesgo relativo de carcinoma de células escamosas fue del 5.80 (IC 95% 3.08-9.29) y la duración media de la úlcera antes del diagnóstico de cáncer fue de 25 años<sup>133</sup>. El pronóstico del carcinoma de células escamosas que emerge de una herida crónica es peor que el que deriva de áreas fotoexpuestas con un porcentaje de metástasis mayor al 25%. Tal vez esto se deba a una naturaleza más agresiva del cáncer o a su detección más tardía<sup>106</sup>.

El carcinoma basocelular que emerge de las úlceras venosas aparece como un tejido de granulación exuberante que rodea el borde de la herida<sup>134</sup>.

Sibbald recomienda realizar biopsia a aquellas úlceras que no mejoran luego de 6 semanas, en las cuales se ha alcanzado el control del edema y el balance bacteriológico. Se deben realizar varias tomas, de diferentes sitios (zona más reciente, más friable, más exuberante)<sup>135</sup>.

## 13. Estudio Bacteriológico

El diagnóstico de la infección asociada a úlcera debe ser fundamentalmente clínico.

La mayor parte de las lesiones con signos de infección local no complicada se resolverán a través de limpieza y desbridamiento de la herida, no siendo necesario de forma sistemática el realizar cultivo de ese exudado. Si esta situación progresara en el tiempo, persistiendo los signos bacteriológicos con exudado purulento, ante el riesgo o evidencia de celulitis, osteomielitis o bacteriemia, será preciso y urgente filiar el organismo responsable de este proceso infeccioso, discriminando otros presentes como colonizadores y contaminantes<sup>136</sup>.

Debido a que todas las úlceras están colonizadas por bacterias no deberán usarse para cultivo, muestras de líquido obtenido mediante frotis de la herida porque pueden detectar sólo los contaminantes de superficie y no reflejar el verdadero microorganismo que provoca la infección tisular, teniendo un dudoso valor diagnóstico. Los Centros para la Prevención y el Control de la Enfermedad de Estados Unidos (CDC) recomiendan obtener líquido mediante la aspiración con aguja u obtener fragmentos de tejido mediante biopsia de la úlcera<sup>136</sup>.

1.- Aspiración percutánea: Es el mejor método por su sencillez y facilidad para obtener muestras de úlceras, abscesos y heridas superficiales, especialmente de bacterias anaerobias. La punción se debe realizar a través de la piel integra periulcerosa, seleccionando el lado de la lesión con mayor presencia de tejido de granulación o ausencia de esfacelos. El material deberá ser remitido para la determinación de gérmenes aerobios y anaerobios<sup>136</sup>.

2- **Biopsia tisular:** Es un procedimiento de elección y alta efectividad diagnóstica, pero generalmente restringido su uso a la atención especializada. Se tomarán muestras de tejidos por escisión quirúrgica de zonas que manifiesten signos de infección y se remitirán a bacteriología para el cultivo<sup>136</sup>. Solicitar el cultivo por gramo de tejido que debe ser mayor a  $10^5$  colonias para ser considerado infección<sup>88</sup>.

## 14. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de los pacientes con insuficiencia venosa crónica incluye:

1. Reducción del edema
2. Alivio del dolor
3. Mejoría de la lipodermatosclerosis
4. Curación de las úlceras

### 14. 1. 1. Reducción del edema

El rol primordial del tratamiento es reducir la hipertensión venosa. Un método simple es el reposo en cama con elevación de la pierna. La elevación de las piernas por encima del nivel de la cabeza durante 30 minutos, 3 a 4 veces por día, reduce el edema y mejora la microcirculación en pacientes con insuficiencia venosa crónica<sup>137</sup>. La elevación por la noche puede estar acompañada con elevación de los pies de la cama sobre bloques de 15 a 20 cm de altura<sup>21</sup>.

Debido a que la elevación de las piernas sola no es suficiente en los casos de enfermedad avanzada, la compresión es la piedra angular en la terapéutica de los pacientes con úlceras venosas.

La terapia compresiva mejora significativamente el porcentaje de curación de la úlcera y disminuye el porcentaje de recurrencias, y cuando esta ocurre, es a intervalos más prolongados<sup>138, 139, 140</sup>. Al favorecer el retorno venoso y el drenaje linfático, mejora o corrige la hipertensión venosa<sup>141</sup>. También acelera el flujo sanguíneo en la microcirculación, favorece la liberación de los leucocitos del endotelio y evita que se adhieran más<sup>84, 142</sup>. Además reduce el pasaje de las macromoléculas dentro del espacio extravascular y previene el atrapamiento de factores necesarios para la curación de las heridas<sup>143</sup>. Aunque el efecto agudo de la compresión en los miembros es la reducción del flujo sanguíneo cutáneo<sup>141</sup>, la reducción del edema alcanzado con la compresión permite un incremento del flujo sanguíneo cutáneo. Este hecho puede ser en parte responsable del incremento de la presión transcutánea de oxígeno encontrada por varios autores<sup>141, 144, 145, 146</sup>. La compresión también mejora la velocidad del flujo sanguíneo a través de las venas superficiales y profundas no ocluidas. Al favorecer el drenaje linfático, puede mejorar clínicamente la piel lipodermatosclerótica<sup>147</sup>. También se encontró que la compresión aumenta la fibrinólisis<sup>148</sup>. La efectividad de esta terapéutica aumenta con el movimiento de la pantorrilla por lo que se debería estimular el caminar y el ejercicio<sup>148</sup>.

Los efectos de la compresión sobre los mediadores implicados en la respuesta inflamatoria local pueden explicar tanto que se alivie el dolor inmediato asociado a una buena compresión y la consiguiente curación de la úlcera. Por ejemplo, se ha demostrado que la terapia compresiva puede reducir los elevados niveles de factor de crecimiento endotelial vascular y del FNT $\alpha$  en los pacientes con úlceras venosas y que esta reducción de los niveles de citoquina sérica va en paralelo con la curación de la úlcera<sup>149</sup>.

En decúbito dorsal, la compresión de 10 mmHg sobre la pantorrilla es suficiente para reducir la insuficiencia venosa, un factor principal en la formación de trombos, lo que produce un incremento marcado del volumen de sangre en las piernas, acompañado por el incremento correspondiente de la velocidad sanguínea. En cambio las compresiones superiores a 30 mmHg no dan como resultado un incremento de la velocidad sanguínea en las venas grandes o de la microcirculación, ya que a esta presión los vasos sanguíneos se vacían al máximo y el volumen venoso no se puede reducir más. En posición vertical, la presión existente en la pierna fluctúa

durante la marcha, entre 20 y 100 mmHg y por lo tanto se requieren niveles mucho mayores de compresión (por ejemplo, 40-50 mmHg) para ejercer un efecto marcado en el flujo sanguíneo<sup>140</sup>. La presión óptima necesaria para vencer la hipertensión venosa no está bien definida, pero una presión externa de 35-40 mmHg en el tobillo es necesaria para prevenir la exudación capilar en las piernas afectadas por la enfermedad venosa<sup>150, 5</sup>.

Si bien la terapia compresiva es el método de elección para el tratamiento de la hipertensión venosa, los pacientes tienen poca adherencia al mismo debido a la dificultad en su aplicación.

Las contraindicaciones relativas son la insuficiencia arterial porque puede generar isquemia y la insuficiencia cardíaca descompensada ya que aumenta la precarga<sup>151</sup>. Normalmente se considera que si se produce una presión sistólica en el tobillo inferior a 50-80 mmHg, la terapia de alta compresión está contraindicada, ya que el índice de presión entre el tobillo y el brazo es inferior a 0,8<sup>140</sup>.

#### Vendajes:

Los vendajes pueden clasificarse en inelásticos (tracción corta) o elásticos (tracción larga).

Los *vendajes inelásticos*, rígidos, brindan una limitada presión durante el descanso pero una alta presión con la contracción muscular de la pantorrilla (al caminar). Un prototipo de este tipo de vendaje es la bota de Unna que consiste en una venda humedecida con una pasta de óxido de zinc que le brinda rigidez e inelasticidad. Luego se cubre con una venda elástica o inelástica. La desventaja de este tipo de vendaje es que la bota de Unna no se acomoda a los cambios de diámetro de la pierna con la reducción de los edemas y tienen una limitada capacidad absorbente en las heridas con mucho exudado, dando un mal olor. Como consecuencia, la bota de Unna requiere un recambio frecuente. También existen otros tipos de vendajes de tracción corta menos rígidos que la bota de Unna pero con propiedades similares. Ejemplo Unnaflex (ConvaTec, Princeton, Nj) y Comprilan (Beiersdorf AG, Hamburg, Germany). Estos tipos de vendajes rígidos podrían ser útiles durante la fase inicial de reducción del edema y en pacientes que pueden movilizarse<sup>21, 140, 151</sup>.

Los *vendajes elásticos* proveen una presión sostenida tanto en el reposo como en el ejercicio, se adaptan mejor a los cambios de diámetros de la pierna y, a diferencia de la bota de Unna, son más fáciles de usar y requieren de menos recambio<sup>21, 140, 151</sup>.

En una pierna normal, la circunferencia del tobillo suele ser significativamente menor que la de la pantorrilla y, según la Ley de Laplace (Ver cuadro N° 4), si se aplica un vendaje con una tensión y una superposición constantes, las presiones logradas en la pantorrilla serán menores que las aplicadas en el tobillo. A medida que aumenta progresivamente la circunferencia de la pierna, se produce un gradiente de compresión, y la presión más elevada se alcanza en la parte más distal de la extremidad (es decir, el tobillo)<sup>140</sup>.

Cuadro N° 4. Ley de Laplace

<b><math>P \propto T/R</math></b>
<b>P</b> representa la presión
<b>T</b> es la tensión
<b>R</b> es el radio
$\propto$ significa es proporcional

También los vendajes se los puede clasificar en *simples o multicapas*.

Los *vendajes simples* son aquellos que utilizan una sola capa de venda.

El *sistema multicapas* puede adaptarse al amplio rango de circunferencias de tobillo y tamaños de la pierna y proveen una presión sostenida de 40-45 mmHg en el tobillo, graduando hacia 17 mmHg por debajo de la rodilla. Aunque 3 o 4 vendas elásticas cuestan más que un vendaje simple, aquellas parecen ser menos caro ya que brindan una curación más rápida. Existe una gran gama de sistemas multicapas disponibles. Suelen tener entre 3 y 4 capas y pueden ser vendajes compresivos elásticos o inelásticos, vendajes cohesivos/adhesivos, vendajes de crepé y/o capas de almohadillado. Los componentes de cada uno de los sistemas son diferentes y su



extensibilidad, módulo y elasticidad también lo son. Es posible que el éxito de los sistemas compresivos multicapas elásticos radique en el hecho de que en general contienen una combinación de vendas. El vendaje elástico ofrece una compresión constante, mientras que el vendaje inelástico cohesivo/adhesivo aporta rigidez y mejora la función de la bomba muscular de la pantorrilla. El concepto de multicapas es que la presión se aplica por capas, de modo que se logra una acumulación de presión<sup>140</sup>.

Aún no se ha alcanzado un consenso internacional sobre cuál sea el mejor. Este hecho se ve reflejado en la falta de unanimidad en la práctica clínica. Así, mientras en Estados Unidos se utiliza la bota de Unna, un vendaje adhesivo no extensible; en Gran Bretaña se emplea un tipo de compresión elástica multicapas; y en gran parte de Europa y Australia, la práctica habitual consiste en el empleo de vendajes no elásticos de poca distensibilidad.

Un meta-análisis sobre tratamiento compresivo de úlceras venosas realizado por Fletcher, Cullum y Sheldon,<sup>5</sup> incluyó 24 ensayos clínicos controlados. Los autores encontraron que muchos de los estudios presentaron limitaciones metodológicas y utilizaron muestras pequeñas. Concluyen que la compresión incrementa el porcentaje de curación comparado con la no compresión, que la alta compresión es más efectiva que la baja compresión siempre en pacientes con insuficiencia venosa no complicada con insuficiencia arterial. No han encontrado diferencias significativas sobre efectividad entre los sistemas de alta compresión (multicapas, vendajes inelásticos, bota de Unna). También han encontrado que los vendajes multicapas parecen ser superiores que los simples y que la compresión neumática intermitente puede ser útil junto con los vendajes.

#### Medias elásticas:

Las medias elásticas mejoran variablemente la dinámica venosa durante la bipedestación y deben ser removidas durante el decúbito. Se prefieren las medias elásticas que ejercen compresión graduada versus las no graduadas. Están disponibles con amplio rango de presiones (15-60 mmHg) y longitud, confeccionadas de material sintético o látex, permitiendo el cambio en caso de alergia. La presión alcanzada debajo de la media a nivel del tobillo, donde la presión ortostática es mayor, es la clave del tratamiento. Las medias con un bajo rango de presión (clase 1, 20-30 mmHg) son suficientes para el control del edema, pero presiones mayores (clase 2, 30-40 mmHg; o clase 3, >40 mmHg) son recomendadas para el control de la dermatitis venosa y la úlcera. Las medias comúnmente usadas para la profilaxis de trombosis venosa profunda (Ej. T.E.D. stockings, Kendall) proveen solo presiones de 10-18 mmHg a nivel del tobillo<sup>104</sup>.

En el metanálisis comentado anteriormente<sup>5</sup> se encontraron dos ensayos clínicos que utilizaron medias elásticas. En uno de ellos, que incluyó 50 pacientes se encontró que el 84% de las úlceras tratadas con una combinación de dos medias (Thrombo and Sigvaris 503) curaron completamente a los 3 meses comparado con el 52% de aquellas tratadas con un vendaje de tracción corta (OR 4.9; IC 95% 1.3 - 18.3). El otro ensayo pequeño, de pobre calidad no encontró diferencias entre las medias elásticas y la bota de Unna.

Una vez curada la úlcera, se recomienda la compresión de mantenimiento prolongada en el tiempo. Más adelante se hablará sobre la prevención de las recurrencias.

#### Compresión neumática intermitente:

La compresión neumática intermitente (CNI) es un método mecánico de compresión en las extremidades hinchadas. Esta técnica se utiliza para tratar la úlcera venosa de pierna y el edema de la extremidad debido al linfedema. Estos sistemas ejercen presiones de unos 30-80 mmHg, facilitan el retorno venoso, reducen el edema y pueden, incluso, facilitar el aumento del flujo arterial (por un tipo de respuesta hiperémico reactiva)<sup>152</sup>.

En una revisión Cochrane publicada en el 2008 sobre la efectividad de la CNI en la curación de la úlcera venosa en piernas, se identificaron 7 ensayos clínicos controlados randomizados (total 367 personas). En función a los escasos datos obtenidos se pudo concluir que la CNI podría incrementar la curación comparado con la no compresión, pero no está claro en qué porcentaje incrementa la curación cuando se la combina con el tratamiento de vendajes, o si puede ser usada en lugar de éstos<sup>153</sup>.

#### Características para un sistema de compresión idóneo<sup>137</sup>

- Eficacia clínica – tratamiento basado en pruebas
- Compresión constante – capacidad para proporcionar y mantener niveles de compresión efectivos
- clínicamente durante, como mínimo, una semana tanto al caminar como en reposo
- Mejoría de la función de la bomba muscular de la pantorrilla
- Hipoalergénico – deben tenerse en cuenta los alérgenos conocidos y probables (por ejemplo, hipersensibilidad al látex)
- Facilidad de aplicación
- Ajustable y cómodo (no deslizante)
- Duradero

### **14. 1. 2. Alivio del dolor**

El dolor es una característica de la úlcera venosa de la pierna informada con frecuencia, con un importante impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Las causas del dolor en estos pacientes son complejas y a menudo se encuentran mal definidas. La presencia de una úlcera puede causar dolor debido a dos mecanismos. Primero, el dolor aparece debido a la respuesta normal del paciente a las heridas (es decir, mediante el proceso inflamatorio asociado con una lesión) y segundo, el dolor se produce debido a los nervios lesionados. La ulceración de la pierna lesiona los nervios periféricos dentro de la base de la úlcera, lo que puede causar una interrupción en la manera en que los nervios responden al estímulo. Esto puede conducir a un componente neuropático del dolor en el que los nervios sensibilizados producen una respuesta exagerada al tacto. Además, las complicaciones de las heridas como la infección, la maceración cutánea y la dermatitis de contacto, todas presentan al dolor como síntoma, lo que puede contribuir al dolor general de la úlcera de la pierna. Los tratamientos de las úlceras de la pierna con frecuencia pueden causar dolor, como son el cambio de los apósitos y el desbridamiento<sup>154</sup>. Con respecto al tipo de dolor, el mismo puede ser persistente o pasajero (irruptivo) aspecto a considerar y tener en cuenta debido a que las estrategias de su tratamiento varían. Así, en referencia al dolor persistente se recomienda utilizar la escalera analgésica de la OMS<sup>155, 156, 157</sup>. Para ello además de calificar el dolor (nociceptivo o neuropático) es necesario cuantificar el dolor, ayudándose de las escalas de dolor (escalas verbales numéricas y escalas visuales analógicas).

#### Dolor persistente

La escalera analgésica de la OMS consiste en tres escalones progresivos de alternativas farmacológicas en relación a la intensidad del dolor valorado por las escalas de uso habitual. Para el *dolor leve* se sugieren fármacos no opioides +/- coadyuvantes, *dolor moderado*, opioides débiles +/- no opioides +/- coadyuvantes y finalmente *dolor intenso*, opioides fuertes +/- no opioides +/- coadyuvantes

Habitualmente se inicia la administración de medicamentos en el primer escalón pero, si se considera que el dolor es fuerte o muy fuerte, puede iniciarse en el segundo o tercer escalón.

#### *a) Fármacos del primer escalón - No opioides - Dolor leve*<sup>155, 156</sup>

Estos analgésicos tienen un límite en el alivio del dolor, es el denominado *techo analgésico*, es decir, llega un momento que aunque se aumente la dosis del medicamento no aumenta el alivio del dolor. Además no mejora su eficacia administrando varios medicamentos de este tipo a la vez.

- AINEs (Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) y derivados: aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, ketorolac.
- Otros: paracetamol o acetaminofén, metamizol (o dipirona).

*b) Fármacos del segundo escalón - Opioides débiles - Dolor moderado*<sup>155, 156</sup>

En este escalón se incorporan como analgésicos los opioides débiles y se mantienen los AINES del primer escalón ya que los opioides actúan en el sistema nervioso central y los analgésicos no opioides en el sistema nervioso periférico. El tramadol ha mostrado una mayor eficacia y menores efectos secundarios en este nivel. La dosis puede incrementarse hasta llegar al techo de eficacia ya que los opioides débiles también tienen un techo analgésico.

- Opioides débiles: Tramadol, codeína, hidrocodona (o dihidrocodeína), dihidrocodeína, oxicodona a dosis bajas, dextropropoxifeno, propoxifeno, y buprenorfina

*c) Fármacos del tercer escalón - Opioides fuertes - Dolor severo*<sup>155, 156</sup>

En este escalón se sustituyen los opioides débiles por los opioides fuertes como analgésicos y se mantienen los AINES del primer escalón. Cuando la administración no es posible por vía oral se aplicarán los medicamentos por vía transdérmica o subcutánea. No tienen techo analgésico.

En este escalón el cambio o la rotación de un medicamento a otro (del mismo escalón) debe hacerse si se produce fallo en el control del dolor, toxicidad, tolerancia o dolor refractario.

- Opioides fuertes: Morfina, hidromorfona, metadona, fentanilo, diamorfina, oxicodona de liberación retardada, heroína, levorfanol

*Fármacos coadyuvantes*<sup>155, 156</sup>

Su administración, junto a los medicamentos principales, está autorizada en todos los escalones de la escalera. Los fármacos coadyuvantes mejoran la respuesta analgésica. Son utilizados para el tratamiento de los síntomas que menoscaban la calidad de vida y empeoran el dolor, siendo especialmente útiles para algunos tipos de dolor como el neuropático y necesarios para mitigar o eliminar los efectos secundarios de otros medicamentos.

- Antidepresivos, anticonvulsivantes o antiepilépticos, neurolépticos, ansiolíticos, esteroides, corticoides, relajantes musculares, calcitonina, antieméticos, antiespásticos y anestésicos locales.

Dolor Irruptivo

Uno de los problemas en el tratamiento del dolor es la aparición de crisis de dolor, que alcanza un nivel superior al dolor continuo o estable (basal) que requiere ser previsto y tratado específicamente. Se denomina dolor "irruptivo" por su traducción del inglés (*breakthrough*), aunque se considera más correcto denominarlo dolor "episódico" o "pasajero"<sup>158</sup>. Sus causas no siempre son previsibles ni conocidas por lo que es obligada la administración de dosis extras de analgésicos.

Dolor durante las curaciones o desbridamiento

En un metanálisis realizado por la Colaboración Cochrane publicada en el año 2003 se estudiaron los ensayos clínicos randomizados que utilizaron agentes tópicos (analgésicos o anestésicos) o apósitos para el tratamiento del dolor (crónico o durante el desbridamiento) en las úlceras venosas de la pierna<sup>154</sup>. Como resultado de la búsqueda no se hallaron ensayos que estudien los agentes tópicos o apósitos para el tratamiento del dolor crónico persistente de la úlcera venosa de las piernas. No hubo ensayos que compararen diferentes analgésicos/anestésicos tópicos entre sí, ni tampoco que valoren el efecto combinado de los apósitos y los analgésicos/anestésicos tópicos en el alivio del dolor. Sin embargo hubo seis ensayos, que incluyeron a 317 participantes, que compararon la crema EMLA al 5% (mezcla eutéctica de anestésicos locales lidocaína-prilocaina) con la crema de placebo o con "ningún anestésico" para el tratamiento del dolor causado por el desbridamiento de la úlcera de la pierna. Todos los estudios incluyeron úlceras venosas menores a 50 cm<sup>2</sup>. Cinco de los ensayos informaron una reducción estadísticamente significativa del dolor medido, cuando se aplicó EMLA (5%) tópicamente durante un periodo de 30 a 45 minutos bajo oclusión antes del desbridamiento. Pero se desconoce el impacto de EMLA en la cicatrización de la úlcera, habiendo evidencia de que se la asocia a efectos adversos como prurito y sensación de quemazón. Sin embargo no hubo diferencias estadísticas entre las tasas de eventos adversos para

las cremas de EMLA y de placebo. Como conclusión los autores sugieren que la crema EMLA aplicada durante un periodo de 30 a 45 minutos en una dosis de 1 g a 2 g/10 cm<sup>2</sup> alivia significativamente el dolor causado por el desbridamiento brusco y disminuye la incidencia del dolor después del desbridamiento. Las dosis de hasta 10 g producen concentraciones en el plasma de lidocaína y prilocaína por debajo de los niveles tóxicos. Sin embargo, la mayoría de los estudios excluyeron a personas con úlceras mayores de 50 cm<sup>2</sup>. Debido a que se desconoce los efectos de la EMLA sobre la cicatrización deberían considerarse el riesgo/beneficio de su utilización requiriéndose investigación adicional para determinar el impacto del desbridamiento y de la EMLA en la cicatrización de la úlcera. Al no haber ensayos que abordaran el tratamiento del dolor persistente (durante y entre los cambios de apósito) se justifica la investigación adicional.

#### **14. 1. 3. Mejoría de la lipodermatosclerosis**

La lipodermatosclerosis es una condición clínica con una pronunciada induración de la piel e inflamación. El tratamiento compresivo con 30-40 mmHg de presión a nivel del tobillo puede mejorar la piel lipodermatosclerótica al favorecer el drenaje linfático<sup>147</sup>. La compresión induce la producción del activador tisular del plasminógeno. También se han mostrado efectivos los esteroides anabólicos sintéticos por sus propiedades fibrinolíticas como es el Estanozolol (2-5 mg dos veces por día)<sup>159, 160</sup>.

El Estanozolol reduce los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI 1) aumentando la actividad fibrinolítica<sup>161</sup>.

Burnand y col<sup>159</sup> realizaron un estudio a doble ciego cruzado de 34 piernas con lipodermatosclerosis que no respondieron a otros tratamientos. Compararon el Estanozolol (5 mg dos veces por día) asociado a medias elásticas con placebo asociados a medias elásticas durante 3 meses y viceversa. Encontraron que ambos tratamientos fueron útiles para reducir el área de lipodermatosclerosis. Sin embargo el porcentaje de curación cuando los pacientes tomaron Estanozolol fue el doble que cuando tomaron placebo. El Estanozolol también redujo la incidencia de fibrina extravascular detectada en las biopsias de piel. Las medias elásticas con placebo redujeron significativamente el volumen de la pierna, circunferencia del tobillo, y engrosamiento de la piel. El Estanozolol es valioso en el uso de la lipodermatosclerosis intratable, dando una mejoría del dolor y reduciendo la induración, inflamación, y pigmentación.

El Estanozolol es un agente seguro, y la mayoría de los efectos adversos son menores y reversibles. Entre ellos están la retención de sodio con edemas e hipertensión arterial, hirsutismo, acné, anormalidades en la función hepática y en el lipidograma, dismenorrea. Otros efectos adversos raros pero más temidos son la peliosis, hepatitis y carcinoma hepatocelular<sup>21</sup>.

#### **14. 1. 4. Curación de las úlceras venosas**

La *limpieza* apropiada de la herida puede remover bacterias, detritos celulares, restos de otras curaciones y reducir el exceso de exudado. Varias soluciones han sido recomendadas para la limpieza de las heridas. La solución salina es preferida debido a que es una solución isotónica y no interfiere con el normal proceso de curación. Sin embargo en una revisión realizada por Fernández y col sobre la utilidad del agua en comparación con otras soluciones para la limpieza de las heridas, demostró que para las heridas crónicas, el riesgo relativo de infección cuando se limpia con agua de la canilla (potable) comparado con solución salina normal fue de 0.16 (IC 95% 0.01-2.96). Los autores concluyen que en ausencia de agua potable podrían usarse, como agentes limpiadores, tanto el agua hervida y enfriada como el agua destilada<sup>162</sup>.

La *preparación del lecho* de la herida consiste en una serie de procedimientos destinados a reparar el microambiente alterado de la herida crónica optimizando la formación de tejido de granulación sano. Tiene como objeto remover los factores y barreras que retardan e impiden la

normal cicatrización. No es un concepto estático, por el contrario, se trata de un concepto dinámico que debe adaptarse a las necesidades de la herida y el proceso de cicatrización. Falanga, el primero en introducir el concepto de preparación del lecho de la herida crónica, describe cómo puede utilizarse el esquema TIME para poner en práctica el principio de preparación del lecho de la herida. En un principio, este concepto surgió como un acrónimo inglés. La European Wound Management Association (EWMA)<sup>163</sup> propone que el acrónimo TIME no se utilice tal cual en todos los idiomas y disciplinas, sino que se utilice como un esquema dinámico que conste de cuatro componentes clave. Los siguientes términos se utilizan para describir los cuatro componentes en español:

1. Control del tejido no viable
2. Control de la inflamación y de la infección
3. Control del exudado
4. Estimulación de los bordes epiteliales

#### Evolución del esquema TIME

<b>Acrónimo TIME</b>	<b>Términos propuestos por la junta consultiva de la EWMA</b>
T = Tejido, no viable o deficiente	Control de tejido no viable
I = Infección o inflamación	Control de la inflamación y la infección
M = Moisture, humedad en inglés	Control del exudado
E = Edge, borde en inglés)	Estimulación de los bordes epiteliales

#### 14. 1. 4. 1. Control del tejido no viable

##### Tejido Necrótico

Hay varios términos que pueden utilizarse en la descripción del tejido no viable en función de su apariencia. Se denomina *tejido necrótico* a aquellos tejidos de color negro o marrón oscuro. La *escara*, es una placa definida, generalmente de color parduzco o negro, espesa, sólida, seca, de textura correosa que aumenta en dureza conforme se va desecando. Los *esfacelos* son restos de material fibrinoso de color amarillo-verdoso o blanco-grisáceo, muy difíciles de aprehender por su consistencia blanda. En la clínica existen estadios intermedios entre los esfacelos y la placa necrótica que suelen coexistir en una misma herida<sup>164</sup>.

La presencia de tejido desvitalizado y/o necrosado constituye un obstáculo para que el proceso de cicatrización se desarrolle de una manera adecuada y óptima. Además favorece el crecimiento bacteriano al ser un medio de cultivo ideal para la flora bacteriana, aumenta el riesgo de infección.

A la hora de elegir un método o métodos de desbridamiento, es importante que el clínico valore diferentes elementos:<sup>164</sup>

1. Rapidez en la eliminación del tejido desvitalizado.
2. Presencia de carga bacteriana. (Infección / Colonización crítica)
3. Características del tejido a desbridar, así como de la piel peri-lesional.
4. Profundidad y localización del tejido necrótico o desvitalizado.
5. Porcentaje del tejido desvitalizado.
6. Cantidad de exudado.
7. Dolor.
8. Alteraciones de la coagulación.
9. Selectividad del método de desbridamiento a los tejidos.
10. Coste del procedimiento.

Los tipos de desbridamiento existentes son:

- Quirúrgico
- Enzimático
- Autolítico
- Osmótico
- Larval
- Mecánico

*Desbridamiento quirúrgico:* Es la retirada completa del tejido necrótico y desvitalizado. Normalmente son resecciones amplias que implican la retirada de tejido necrótico y parte del tejido sano, pudiendo provocar sangrado. Aunque es poco selectivo, es el sistema más rápido para retirar los tejidos no viables, pudiendo mejorar el aporte sanguíneo de la zona de forma inmediata. Requiere de conocimientos, habilidades, destreza y consentimiento informado del paciente. Generalmente se realiza en una sola sesión por un cirujano, en quirófano o sala quirúrgica bajo alguna técnica anestésica o de sedación. Está indicado ante escaras gruesas, muy adherentes, tejido desvitalizado de lesiones extensas, profundas, muy exudativas, de localizaciones especiales y con signos de celulitis o sepsis. Su coste es elevado. El uso y beneficio del mismo está basado únicamente en opiniones de expertos<sup>164</sup>.

*Desbridamiento enzimático:* Este sistema está basado en la aplicación local de enzimas exógenas (colagenasa, estreptoquinasa, papaina-urea, hialuronidasa y fibrinolisisina), que funcionan de forma sinérgica con las enzimas endógenas, degradando la fibrina, el colágeno desnaturalizado y la elastina. La destrucción de leucocitos dentro del proceso de cicatrización, produce una liberación natural de enzimas proteolíticas (proteasas), que ayuda a la separación del tejido necrótico. Es un método selectivo, que actúa en un tiempo menor que los métodos autolíticos y mayor que el cortante, siendo combinable con otros métodos. Es recomendable proteger la piel periulceral cuando vaya a ser utilizada (por el riesgo de maceración y excoriación) y aumentar el nivel de humedad en la herida para potenciar su acción. Su acción puede ser neutralizada si entra en contacto con algunas soluciones jabonosas, metales pesados y algunos antisépticos.

El desbridamiento enzimático parece ser más rentable (coste-efectivo) que el autolítico y el mecánico con gasa seca. Existen evidencias científicas que indican que la colagenasa favorece el desbridamiento y el crecimiento de tejido de granulación<sup>164</sup>.

*Desbridamiento autolítico:* Consiste en favorecer la eliminación fisiológica del material necrótico del lecho. Se basa en el principio de cura húmeda. Los fagocitos presentes en el lecho de la lesión, junto a macrófagos y enzimas proteolíticas, licúan y separan los tejidos necróticos, estimulando la granulación del tejido. En general se utiliza un hidrogel para ablandar el tejido necrótico, cubierto con un apósito oclusivo. Es un método de elección cuando no pueden ser utilizadas otras fórmulas y muy favorecedor en combinación con desbridamiento cortante y enzimático. Es el método más selectivo, atraumático y no doloroso. Generalmente es bien aceptado por el paciente. No requiere habilidades clínicas especiales. Presenta una acción más lenta en el tiempo. Su uso inadecuado puede provocar maceración de la piel perilesional. Junto con la terapia larval es el método que más evidencia existe sobre su eficacia clínica frente a la gasa seca<sup>164</sup>.

*Desbridamiento osmótico:* El desbridamiento osmótico se consigue a través del intercambio de fluidos de distinta densidad, mediante la aplicación de soluciones hiperosmolares o de apósitos de poliácido activados con soluciones hiperosmolares. Es un método selectivo, aunque su principal inconveniente es que requiere cambios de apósito cada 12-24 horas. La evidencia sobre su efecto está basada en estudios descriptivos y opinión de expertos<sup>164</sup>.

*Terapia larval*: se utilizan larvas estériles de una mosca llamada *Lucilia Sericata* (mosca verde botella) criadas ex profeso en laboratorios. Estas larvas producen potentes enzimas que permiten la licuación del tejido desvitalizado para su posterior ingestión y eliminación, respetando el tejido no dañado. Algunos autores sostienen que estas enzimas tienen la capacidad de combatir infecciones clínicas. Es una alternativa no quirúrgica, adecuada y segura para el desbridamiento de lesiones de diferente etiología (desde úlceras por presión y vasculares hasta lesiones producidas por hongos). Útil para heridas especialmente cavitadas y de difícil acceso para procedimientos quirúrgicos o cortantes, con gran cantidad de tejido necrótico y exudado profuso, incluso ante heridas complicadas por osteomielitis, no conociéndose efectos secundarios, ni alergias, y con una distinguida ventaja añadida: reduce de forma importante la carga bacteriana en esas lesiones, incluyendo el estafilococo aureus resistente a la meticilina (SAMR). Su rentabilidad es mayor que la de los hidrogeles. El inconveniente conocido estriba en la repulsión que puede causar a los pacientes y profesionales<sup>164</sup>.

*Desbridamiento mecánico*: Son técnicas en desuso al existir alternativas con menor riesgo de afectación del lecho ulceral. Son traumáticas y no selectivas. Actúan sobre los tejidos de la herida utilizando la abrasión mecánica. El desbridamiento es más rápido que el autolítico y el enzimático. Hay diferentes formas de realizar el desbridamiento mecánico:

- a) Gasa húmeda a seca: La gasa húmeda se coloca sobre la herida, se deja secar durante algunas horas y se extrae por tracción. Método doloroso y no recomendable.
- b) Irrigación presurizada: Una corriente de solución salina puede remover el tejido aunque si la presión es muy elevada existe el riesgo de desbridar tejidos profundos y dañar el viable.
- c) Vacuum: Es un desbridamiento mecánico no invasivo que expone la herida a una presión negativa mediante un sistema cerrado. Reduce el exudado, minimiza el edema e incrementa el flujo sanguíneo periférico, mejorando la oxigenación local, promoviendo la angiogénesis optimizando de esta forma la producción de tejido de granulación de alta calidad<sup>88, 164</sup>.

#### Bordes epiteliales

Los problemas en la piel circundante como la formación de callos y la hiperqueratosis, pueden interferir en la cicatrización. El desarrollo de callos duros o costras, por ejemplo, puede originar presión por debajo de la compresión y es necesario eliminarlos con cuidado, utilizando unas pinzas finas de modo que no se cause traumatismo en el vulnerable epitelio subyacente. La experiencia clínica sugiere que se puede facilitar la eliminación del tejido mediante la aplicación de agua tibia con emolientes durante más de 10 minutos. Las hemorragias consecutivas al desbridamiento pueden resolverse mediante la aplicación de un hemostático, por ejemplo, alginato, junto con compresión<sup>163</sup>.

### **14. 1. 4. 2. Control de la inflamación y de la infección**

La mayoría de las úlceras de piel son un medio ideal para el crecimiento bacteriano y una gran variedad de microorganismos pueden cultivarse de estas lesiones.

Se denomina **contaminación** a aquellas heridas con organismos en su superficie que no se replican<sup>165, 166</sup>. La **colonización** ocurre cuando la bacteria es capaz de replicarse en la superficie de la úlcera, vivir en el tejido no viable de la herida en ausencia de respuesta inmune del huésped. La colonización puede aparecer en forma de *biofilms* (microcolonias de bacterias protegidas por una matriz polimérica extracelular) lo cual protege a las bacterias de la fagocitosis y de la acción de los antimicrobianos<sup>165, 166, 167</sup>. La **infección** de una herida se da cuando existe invasión y multiplicación de los microorganismos en los tejidos, ocasionando una lesión local de las células, o bien existen signos claros de osteomielitis, infección regional o general<sup>165, 166</sup>.

Los hallazgos de ciertos estudios sugieren que entre el 80 al 100% de las úlceras pueden estar colonizadas por bacterias. Los cocos gram positivos aeróbicos (Estafilococo Aureus y Streptococo B- Hemolítico) son los microorganismos predominantes que colonizan o que causan infección aguda de la piel. Las heridas crónicas están colonizadas por una flora más

compleja, incluyendo Enterococos, enterobacterias, anaerobios obligados, Pseudomona Aeruginosa y a veces por bacilos gram negativos no fermentadores. La hospitalización, los procedimientos quirúrgicos y especialmente, terapia antibiótica prolongada y de amplio espectro, puede predisponer a los pacientes a la colonización o infección por microorganismos resistentes a antibióticos (Ej. estafilococo aureus meticilina resistente, enterococo vancomicina resistente)<sup>116</sup>. También se ha sugerido que el retraso en la curación de las heridas crónicas puede estar influenciado no sólo por la densidad bacteriana sino también por la diversidad de microorganismos presentes y sus interacciones entre uno y otro<sup>168, 169, 170, 171</sup>. Además, el retraso en la curación puede ocurrir en la presencia de ciertas bacterias como la Pseudomona Aeruginosa, el Estafilococo Aureus y el Estreptococo Betahemolítico<sup>168</sup>. Ciertas combinaciones de bacterias (Ej. Escherichia coli y Bacteroides fragilis) puede indicar la existencia de relaciones sinérgicas cuando cantidades pequeñas de microorganismos potencian la infección clínica<sup>172</sup>.

El diagnóstico de infección de la úlcera debe asumirse únicamente basada en signos clínicos entre los cuales se reconocen: eritema periulceroso, edema periulceroso, incremento de temperatura en el tejido circundante a la úlcera con respecto al resto de la extremidad, celulitis periulcerosa, incremento de exudado, cambios en el aspecto del exudado (purulento y mal olor) e intercurencia de dolor en úlceras asintomáticas. La presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado al foco infeccioso documentado o sospechado indican sepsis<sup>1, 168, 169, 172, 173, 174</sup>. Otros signos menos específicos como el retraso de la cicatrización, la decoloración, el aumento del dolor o del exudado, deben valorarse como orientadores de una colonización crítica y tratar la lesión como si estuviera infectada<sup>1, 165</sup>.

Los datos del laboratorio de microbiología confirman los gérmenes presentes en la lesión y orientan la terapéutica antimicrobiana. No se recomienda la realización sistemática del estudio de la carga bacteriana de la úlcera en ausencia de los signos clínicos referenciados<sup>1, 172</sup>, porque de una herida se pueden obtener grandes poblaciones microbianas sin que haya una infección manifiesta<sup>175</sup>. De forma correcta, se pide consejo a los laboratorios cuando es necesario confirmar una infección, cuando un tratamiento antibiótico ha fracasado, cuando hay que hacer un análisis a un paciente para comprobar si está infectado por un microorganismo concreto o cuando la cicatrización se ha detenido y se han descartado todos los otros posibles factores de confusión<sup>172</sup>.

La incidencia de osteomielitis en úlceras venosas es desconocida. Considerar osteomielitis en úlceras de más de 6 semanas de evolución, especialmente si se encuentran sobre prominencias óseas, si se visualiza el hueso o se palpa el mismo con una sonda metálica estéril. La radiografía muestra destrucción ósea, erosión de la cortical, mezcla de esclerosis con radio-lucidez, tumoración de partes blandas y reacción perióstica. Sin embargo estas manifestaciones no están presentes en las fases tempranas de la osteomielitis. En estos casos un centellograma óseo es más sensible que la radiografía pero menos específica. La resonancia magnética es el estudio más seguro para identificar infección ósea y de tejidos blandos. El gold estándar para diagnosticar osteomielitis es el hallazgo de la bacteria en la biopsia de hueso y los hallazgos histológicos de inflamación y osteonecrosis<sup>176</sup>.

El Consenso Internacional sobre Pie Diabético del año 2003 utiliza una escala de gradación de la infección que está diseñada para ser aplicada a todas las úlceras<sup>177</sup>. La infección de una úlcera se la clasifica en leve, moderada o severa, según la profundidad de los tejidos afectados y la presencia o no de repercusiones sistémicas.

- Grado 1: *Ausencia de infección*. Falta de supuración o cualquier manifestación de inflamación.
- Grado 2: *Infección leve*. Presencia de  $\geq 2$  manifestaciones de inflamación (supuración, o eritema, dolor, reblandecimiento, calor, o induración), pero con una extensión de celulitis  $\leq 2$  cm alrededor de la úlcera, y la infección está limitada a la piel o celular subcutáneo; sin otras complicaciones locales o sistémicas.



- Grado 3: *Infección moderada*. Infección (como arriba) en un paciente estable hemodinámicamente y metabólicamente pero que tiene una de las siguientes características: celulitis > 2 cm alrededor de la ulcera, linfangitis, diseminación por debajo de la fascia superficial, absceso en tejidos profundos, gangrena, compromiso de músculo, tendones, articulación o hueso.
- Grado 4: *Infección severa*. Infección en paciente con toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica. (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis, hiperglicemia severa, o azoemia).

### Antisépticos

Se define antiséptico al producto químico que se aplica sobre los tejidos vivos con la finalidad de eliminar los microorganismos patógenos o inactivar los virus. No tienen actividad selectiva ya que eliminan todo tipo de gérmenes. A altas concentraciones pueden ser tóxicos para los tejidos vivos. Pueden generar resistencias bacterianas. Algunos pueden interferir la acción de otros productos tópicos utilizados en el cuidado de las heridas. Por ejemplo: el yodo povidona es incompatible con las colagenazas ya que estas se inactivan, los productos con plata se cristalizan o precipitan con el suero fisiológico. En este último caso se deberá limpiar la herida con agua bidestilada o solución de Ringer antes de aplicar el producto con plata. También se deberá tener en cuenta en el momento a elegir una solución antiséptica su posible interacción o inactivación con anestésicos tópicos como la lidocaína, las cuales se emplean para disminuir el dolor durante el desbridamiento cortante. La lidocaína y el EMLA pueden sufrir interacciones e inactivación con la benzocaína, tintes derivados de anilinas y con sulfamidas tópicas<sup>169</sup>.

### *Recomendaciones para la utilización de antisépticos*<sup>169</sup>

- Evitar la combinación de dos o más antisépticos
- Respetar el tiempo de actuación y la concentración indicada por el fabricante, así como su eficacia frente a materia orgánica
- Evitar recipientes de más de medio litro de capacidad. Usar sistemas monodosis.
- Minimizar el riesgo de contaminación. Guardar los recipientes bien cerrados. En caso de tener envases grandes, se recomienda verter en un recipiente pequeño la cantidad necesaria y desechar lo sobrante del envase pequeño.
- Aplicar directamente el antiséptico sobre una gasa evitando el contacto directo de ésta o de la piel con el envase.
- Los envases opacos mantienen en mejores condiciones las preparaciones de los antisépticos.
- Hay antisépticos que se inactivan con jabones aniónicos, de uso cotidiano. Recordar esto cuando se realice la limpieza de la herida con sustancias jabonosas.

### *Criterios a tener en cuenta en la selección de un antiséptico*<sup>169</sup>

- Amplio espectro de actividad
- Baja capacidad de generar resistencias
- No ser tóxico para los leucocitos en la fase inflamatoria temprana del proceso de cicatrización ni para fibroblastos y queratinocitos en fases más tardías.
- Tener inicio de actividad rápido
- No ser irritante ni sensibilizante
- No teñir los tejidos
- Ser efectivo, incluso ante la presencia de pus, exudado, tejido esfacelado.

*Principales características de los antisépticos más utilizados en nuestro medio*

Antiséptico	Espectro de acción	Inicio de actividad	Efecto residual	Acción frente materia orgánica: sangre, pus, exudado	Seguridad	Toxicidad	Contraindicaciones
Alcohol 70%	Bact Gram (+) y (-), virus	2 min	Nulo	Inactivo	Inflamable	Irritante	Heridas abiertas
Clorhexidina (gluconato de clorhexidina 0.05-1%)	Bact Gram (+) (SAMR) y Gram (-) (pseudomonas), esporas, hongos y virus	15-30 seg	6 hs	Activo	Concentraciones > 4% puede dañar el tejido	No tóxico	No se han descrito
Yodo (povidona Yodada 10%)	Bacterias Gram (+) (SAMR), Gram (-), Hongos, virus	3 min	3 hs	Inactivo	Retrasa el crecimiento del tejido de granulación	Irritación cutánea. Absorción del Yodo a nivel sistémico	Embarazo, recién nacidos (cordón umbilical), problemas tiroideos
Peróxido de hidrógeno (agua oxigenada 1.5-3%)	Bact Gram (+) y (-), Virus, (3%)	Inmediato	Nulo	Inactivo	Inactivo en presencia de aire y luz	Irritante en las mucosas	Peligro de lesionar tejidos en cavidades cerradas y riesgo de embolia gaseosa

Tomado de las recomendaciones del Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y heridas crónicas (GNEAUPP)<sup>169</sup>

*Otros antisépticos de uso menos frecuente*

Antiséptico	Espectro de acción	Inicio de actividad	Efecto residual	Acción frente materia orgánica: sangre, pus, exudado	Seguridad	Toxicidad	Contraindicaciones
Hipoclorito sódico Clorina	Bact Gram (+) y (-), virus y esporas	¿?	¿?	Inactivo	Pierde su estabilidad y se inactiva a las 12 hs	Irritativo	Retarda el desarrollo de colágeno en las heridas y aumenta la respuesta inflamatoria en los tejidos subyacentes
Permanganato potásico (solución 1:8.000-1:10.000)	Bactericida, fungicida	Inmediato	10-15 min	Inactivo	Se inactiva en presencia de aire y luz por oxidación	Tiñe los tejidos, irritativo	Reacciones alérgicas o de contacto

Tomado de las recomendaciones del GNEAUPP<sup>169</sup>

*Miel:* Utilizada desde tiempos antiguos para acelerar el proceso de curación de las heridas. Es una solución viscosa, de azúcar supersaturada derivada del nectar recogido y modificado por las abejas *Apis mellifera*. En una revisión Cochrane<sup>178</sup> sobre el uso de la miel para la curación de las heridas agudas y crónicas se analizaron 19 ensayos (randomizados o no) con un total de 2554 pacientes. Con respecto a las heridas agudas, tres ensayos evaluaron los efectos de la miel sobre laceraciones, abrasiones o cirugías menores y nueve ensayos evaluaron los efectos de la miel sobre las quemaduras. Con respecto a las heridas crónicas, dos ensayos evaluaron los efectos de la miel en úlceras venosas crónicas y uno sobre las úlceras por presión, heridas postoperatorias infectadas, y gangrena de Fournier. Se observó una pobre calidad de los estudios por lo que los resultados deberían ser interpretados con precaución. En las heridas agudas, la miel redujo el tiempo de curación de las quemaduras de espesor parcial comparado con los apósitos convencionales (WMD -4.68 días, IC 95% -4.28 a -5.09 días). El uso de la miel asociado al vendaje compresivo no incrementó significativamente la curación de las úlceras venosas (RR 1.15, CI 95% 0.96-1.38).

*Plata:* En una revisión de los ensayos clínicos controlados, randomizados sobre la efectividad de la plata en el tratamiento de las heridas colonizadas o infectadas tanto agudas como crónicas<sup>7</sup>, se encontraron 3 estudios que reunieron los criterios de inclusión, con un total de 847 pacientes. Los datos de estos estudios demostraron que los apósitos con plata no incrementaron el porcentaje de completa curación cuando se los compara con cuidados estándares al cabo de 4 semanas de seguimiento, sin embargo, sí se encontró una mayor reducción del tamaño de la úlcera en los que utilizaron la plata. No obstante la evidencia es insuficiente para su recomendación. En otra revisión publicada en el 2007 donde se evaluaron los ensayos clínicos controlados que utilizaron apósitos a base de plata y agentes tópicos con plata para la curación de las úlceras en piernas demostró que la evidencia es limitada tanto por la cantidad y calidad de los estudios<sup>179</sup>.

#### Antibióticos locales

La sulfadiazina de plata, mupirocina, ácido fusídico y metronidazol son los únicos antibióticos recomendados de uso tópico en la úlcera. Para prevenir complicaciones y/o resistencias, deben considerarse como de segunda elección y con posterioridad a la utilización de los antisépticos. Como norma general, no usar localmente antibióticos que pueden ser usados sistémicamente, por la posibilidad de generar microorganismos resistentes (gentamicina, tobramicina)<sup>1, 180</sup>. Tampoco utilizar agentes que comúnmente son alergénicos como los aminoglucósidos en general, la lanolina (presente en los apósitos) y la bacitracina (presente en los ungüentos)<sup>180</sup>.

#### Antibióticos sistémicos

El antibiograma constituye la pauta para la selección del antibiótico en la infección de la úlcera en la extremidad inferior. No obstante, en situaciones clínicas de infección evidente y grave de la úlcera, es correcto proceder a la prescripción antibiótica empírica de acuerdo al grado de infección de la úlcera<sup>1, 181</sup>. (Ver Cuadro N° 4 y 5)

La elección de alguno de los siguientes agentes recomendados debe basarse en consideraciones clínicas, microbiológicas, epidemiológicas y económicas. Posteriormente habrá que considerar modificar el tratamiento antibiótico cuando los cultivos y la susceptibilidad estén disponibles<sup>116</sup>.

Cuadro N° 4. Régimen antibiótico sugerido basado en la severidad clínica

Vía de administración y agentes	Infección Leve	Infección Moderada	Infección Severa
Vía de administración	Oral	Oral o parenteral	Endovenosa
Dicloxacilina	X		
Clindamicina	X		
Cefalexina	X		
Trimetoprim-sulfametoxazol	X	X	
Amoxicilina/clavulánico	X	X	
Levofloxacina	X	X	
Cefoxitina		X	
Ceftriaxona		X	
Ampicilina/sulbatam		X	
Linezolid (con o sin aztreonam)		X	
Daptomicina (con o sin aztreonam)		X	
Ertapenem		X	
Cefuroxima con o sin metronidazol		X	
Ticarcilina/clavulánico		X	
Piperacilina/tazobactam		X	X
Levofloxacina o ciprofloxacina con clindamicina		X	X
Imipenem-cilastatina			X
Vancomicina y ceftazidima ( con o sin metronidazol)			X

Tomado de Lipsky BA et al <sup>116</sup>

Cuadro N° 5. Ruta sugerida, lugar, duración del tratamiento antibiótico, según el síndrome clínico

Sitio, severidad o extensión de la infección	Vía de administración	Lugar del tratamiento	Duración del tratamiento
Partes blandas sólo			
Leve	Tópica o VO	Ambulatorio	1-2 semanas, extender a 4 semanas si hay lenta respuesta
Moderada	Oral (o inicialmente parent.)	Ambulatorio o internado	2-4 semanas
Severa	Inicial parenteral, luego VO	Internado, luego ambulat	2-4 semanas
Hueso o articulación			
- No hay tejido residual infectado post- amputación	Parenteral o VO	_____	2-5 días
- Tejido blando residual infectado (pero no hueso)	Inicio parent, luego considerar VO	_____	2-4 semanas
- Hueso residual viable infectado	Inicio parent, luego considerar VO	_____	4-6 semanas
- Sin cirugía, o hueso residual postoperatorio no viable	Inicio parent, luego considerar VO	_____	>3 meses

Tomado de Lipsky BA et al <sup>116</sup>

En una revisión, publicada en el 2008 en la base de datos Cochrane<sup>168</sup>, sobre los ensayos clínicos, controlados, randomizados, que utilizaron para la curación de las úlceras venosas, antibióticos (tópicos y sistémicos) y antisépticos locales; sólo se encontraron 22 estudios de los cuales 5 incluyeron antibióticos sistémicos. Los restantes evaluaron preparaciones tópicas: yodo cadexómero (10 estudios), yodo povidona (2 estudios), preparaciones basadas en peróxidos (3 estudios), lactato de etacridina (1 estudio) y mupirocina (1 estudio). El objetivo fue determinar cuáles agentes fueron útiles para la curación de las heridas (tiempo de curación completa, frecuencia de curación completa, cambio en el área de superficie de la úlcera). Con respecto a los tratamientos sistémicos sólo un estudio fue estadísticamente significativo donde se comparó el antihelmíntico levamisol con placebo. Sin embargo este estudio, a lo igual que los otros que investigaron el uso de antibióticos sistémicos, era muy pequeño por lo que los resultados podrían haber ocurrido por chance. Con respecto a las preparaciones tópicas, un estudio arrojó resultados estadísticamente significativos a favor del yodo cadexómero cuando se lo comparó con cuidados estándares (sin compresión) en términos de frecuencia de curación completa al cabo de 6 semanas (RR 2.26, IC 95% 1.10-4.74). Cuando a la misma comparación se le sumó la compresión a todos los pacientes, el porcentaje de curación a las 4-6 semanas fue mayor en el grupo que recibió curaciones con yodo cadexómero (RR 6.72, IC 95% 1.56-28.95). Los autores concluyen que no hay evidencia científica que justifique el uso rutinario de antibióticos sistémicos para promocionar la curación de las úlceras venosas. Sin embargo, tampoco hay evidencia confiable para discontinuarlos. Con respecto a las preparaciones tópicas, sólo se encontró evidencia para el uso de yodo cadexómero. La mayoría de los ensayos eran pequeños y con importantes limitaciones metodológicas (como escasa comparación basal entre los grupos, falla en el uso de una randomización verdadera, en una asignación oculta, en la valoración ciega de los resultados y análisis de intención a tratar). Por lo que se requerirán mayores estudios bien diseñados para poder determinar la efectividad del uso de antibióticos sistémicos y de preparaciones tópicas como el yodo povidona, preparaciones a base de peróxidos, lactato de etacridina, y mupirocina para la curación de las úlceras venosas. Cabe destacar que muy pocos de los ensayos incluidos reportaron si las heridas estaban infectadas o colonizadas previamente al tratamiento antimicrobiano. En lo que respecta a resistencia bacteriana, solo dos ensayos reportaron mayor riesgo de resistencia en los grupos que recibieron ciprofloxacina y trimetoprima cuando se los comparó con los grupos que recibieron cuidados estándar o placebo. Debido al incremento de las resistencias bacterianas, las guías recomiendan el uso de antibacterianos solo en caso de infección definida y no en las colonizaciones<sup>1, 168</sup>.

Las recomendaciones del Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y heridas crónicas (GNEAUPP) publicadas en el 2002<sup>169</sup> sobre el uso de antisépticos en heridas crónicas también sugieren el uso de los mismos ante una herida con tejido desvitalizado que va a ser sometida a desbridamiento cortante debido a la posibilidad de bacteriemias transitorias durante el procedimiento. Ellos sugieren lavar la herida con solución fisiológica, aplicar antisepsia pre y post-desbridamiento quirúrgico, esperando 3 minutos para permitir su actuación; limpiar la herida de restos de antiséptico con solución fisiológica, a menos que posteriormente se utilicen productos con plata de liberación directa en la herida.

#### **14. 1. 4. 3. Control del exudado**

El exudado deriva del líquido que se fuga de los vasos sanguíneos y se parece mucho al plasma sanguíneo. Contiene diversas sustancias, entre ellas, agua, electrolitos, nutrientes, mediadores inflamatorios, células de la serie blanca, enzimas proteolíticas como las MMP; factores de crecimiento y productos de desecho<sup>182</sup>.

En las heridas en proceso de cicatrización (agudas), el exudado parece que favorece la cicatrización de varias maneras, incluida la estimulación de la proliferación celular. Las MMP, que degradan la matriz extracelular que ofrece soporte a las células, están presentes principalmente en forma inactiva.

En las heridas que no cicatrizan según lo previsto (heridas crónicas), parece que el exudado tiene efectos opuestos. Este exudado contiene concentraciones elevadas de mediadores inflamatorios y MMP activadas<sup>90, 91, 92, 93, 182</sup>. Se comprobó que el líquido de las heridas crónicas, a diferencias de las agudas, inhibe la proliferación celular y que los productos de degradación de la fibronectina y vitronectina inhiben la migración de los queratinocitos<sup>90</sup>.

Un aumento en la producción de exudado en un paciente con una úlcera venosa crónica puede deberse a:

- Inflamación/infección de la herida
- Períodos prolongados con las piernas en posición de declive
- Escasa disposición o capacidad de cooperar con la terapia compresiva
- Desarrollo o deterioro de una insuficiencia cardíaca congestiva y edema periférico.

Una producción baja de exudado es una característica de las úlceras isquémicas o puede ser indicativa de un problema sistémico, como deshidratación<sup>182</sup>.

### Tipos de apósitos

Dependiendo de su estructura y modo de acción, los apósitos disponibles en la actualidad pueden clasificarse en convencionales o especiales. La gran mayoría de los apósitos especiales se describen como oclusivos o semioclusivos si evitan o reducen la pérdida de vapor de agua desde la superficie de la herida. Experimentalmente, dichos apósitos proporcionan mejores condiciones para la granulación y epitelización que la exposición al aire. Los apósitos oclusivos, como los de polietileno, producen un ambiente demasiado húmedo que causa maceración en el tejido circundante. Los semioclusivos muestran distintas tasas de transmisión del vapor de agua a la superficie de la herida, lo que facilita el mantenimiento de un ambiente húmedo local adecuado. Los apósitos especiales son también capaces de aislar térmicamente a la herida, impidiendo así la pérdida exagerada de calor que parece inhibir la actividad de los fibroblastos. Algunos apósitos simplemente absorben el exudado o el líquido producido en una herida y, por lo tanto, pueden aplicarse en heridas de diverso origen. Otros tienen unas funciones más específicas y sus indicaciones están más delimitadas. Dichos apósitos están constituidos por un amplio rango de materiales como poliuretano, sales de ácido algínico y otros polisacáridos como el almidón y la carboximetilcelulosa. Estos materiales pueden emplearse solos o en combinación para formar productos tan diversos como láminas, espumas, gránulos o hidrogeles. Dependiendo de su estructura y composición, los apósitos pueden emplearse para absorber exudado, combatir el olor o la infección, aliviar el dolor, favorecer el desbridamiento por autólisis o proporcionar y mantener un ambiente húmedo en las heridas, de forma que se favorezca la producción de tejido de granulación y el proceso de epitelización<sup>88, 180, 183, 184</sup>.

#### *Apósitos Convencionales*

— *De gasa*. Fibras de algodón, apósitos secos, muy absorbentes y poco o no adherentes o con borde adherente. Su empleo permite retirar el tejido necrótico en los cambios del apósito; sin embargo, presenta la desventaja de que los tejidos de granulación y de epitelización se dañan e incluso se desprenden al retirar el apósito.

— *De gasa humedecida con solución salina*. Mantienen un ambiente húmedo local y no dañan los tejidos de granulación ni epitelización al retirarlo.

— *De gasa impregnada de parafina o de povidona iodada*.

— *De viscosa*. Habitualmente usados como apósitos secundarios dependiendo de su capacidad de absorción; muy poco adherentes; algunos están impregnados con silicona para reducir aún más la adherencia.

### *Apósitos Especiales*

— *Hidrocoloideas*. **Composición:** Apósitos oclusivos formados por una matriz hidrocoloide de gelatina, pectina o carboximetilcelulosa. En muchos de los productos comercializados dicha matriz está combinada con elastómeros y sustancias adhesivas aplicadas sobre una superficie transportadora, habitualmente una lámina o espuma de poliuretano, para formar un sistema absorbente, autoadhesivo e impermeable. En presencia de exudado, la matriz hidrocoloide absorbe agua y forma un gel cuyas propiedades dependen de la formulación del compuesto. A medida que se absorbe el exudado y se va formando el gel, estos apósitos se van haciendo progresivamente más permeables y pierden eficacia. Requieren una zona con piel lisa alrededor de la herida para que se asegure la adherencia.

**Presentación:** Gránulos, pasta y plancha.

**Ventajas:** Fibrinolítico, mejora la angiogénesis por estimulación de los macrófagos, barrera bacteriana y física.

**Desventajas:** Opaco, impermeables al gas y agua, gel maloliente. Favorece el crecimiento de anaerobios. No usar en heridas infectadas.

**Indicaciones:** Heridas con exudado escaso a moderado, de espesor parcial a total, úlceras por presión estadio 1 a 4.

**Sugerencias:** Es normal la formación de secreción amarillo-amarronada maloliente. Puede aumentar el dolor, en estos casos reemplazar por esponja de poliuretano. La fuga de exudado es indicador de recambio de la forma de plancha.

— *Alginatos*. **Composición:** Constituidos por sales de ácido algínico obtenido de algas marinas. Al ponerse en contacto con suero, exudado o cualquier solución que contenga iones de sodio, el alginato cálcico, que es insoluble, se convierte parcialmente en alginato sódico y se forma un gel hidrofílico.

**Presentación:** Plancha o mecha

**Ventajas:** Muy absorbentes. Permeables al oxígeno, bacteriostáticos, hemostáticos, estimulan la regeneración tisular. No adherente. Capacidad desbridante. Menos cambio de vendaje.

**Desventaja:** Requiere un apósito secundario, gel maloliente. No usar en heridas sin exudado y en pacientes con hipercalcemia.

**Indicaciones:** Heridas altamente exudativas, de espesor parcial o total, heridas posoperatorias deshicentes, fístulas.

**Sugerencias:** Rellenar la cavidad sólo el 50 %. Aplicar vendaje secundario. En heridas extensas y/o profundas realizar curaciones cada 48 hs o según la saturación.

— *Hidrogel*. **Composición:** Constituidos por un polisacárido tipo almidón, óxido de polietileno o carboximetilcelulosa, y hasta un 80% de agua.

**Presentación:** Disponibles como membrana o gel amorfo en pomo.

**Ventajas:** Semitransparente, calmante, no adherente, semipermeable al gas y vapor de agua, absorbente, refrescante, y desbridante. Dependiendo de las características de la herida pueden o bien absorber el exudado, en caso de lesiones muy exudativas, o bien rehidratarla, en caso de heridas secas y necróticas, y desbridarla.

**Desventaja:** Requieren un apósito secundario de fijación y cambios frecuentes de vendaje. No son buenos como barrera bacteriana.

**Indicaciones:** Tratamiento de heridas secas o con poco exudado y las quemaduras de segundo grado, los injertos de piel de espesor parcial, sitios donantes y heridas crónicas.

**Sugerencias:** Estimulan el desbridamiento autolítico. Es normal la coloración amarillo verdosa de la membrana al degradarse.

— *Películas de poliuretano permeables al vapor de agua*. **Composición:** Apósitos de poliuretano transparente con un adhesivo acrílico que facilita la adherencia a los márgenes de la herida. Son permeables al oxígeno, vapor de agua y otros gases. Impermeables al agua y gérmenes.

**Presentación:** Películas

Ventaja: Transparente, barrera bacteriana, adherente.

Desventaja: No absorben exudado, por lo que éste puede acumularse y filtrarse. Puede adherirse a la herida.

Indicaciones: Sitios donantes, quemaduras superficiales, heridas de espesor parcial con mínimo exudado.

Sugerencias: Preparar la piel circundante mediante la limpieza con peróxido de hidrógeno y el secado con gasa seca para conseguir una adherencia apropiada. Pueden usarse como apósitos secundarios sobre aquellos de espuma de poliuretano, alginatos e hidrogeles.

— *Hidropolímeros de poliuretano.* Composición: Los apósitos con espuma contienen una superficie hidrófila que entra en contacto con la herida y un fondo hidrófobo para evitar la filtración. Son semioclusivo y permeables tanto al gas como al vapor de agua. No se deshacen en contacto con el exudado. Con y sin borde adhesivo.

Presentación: Espuma de poliuretano o líquido que se expande para rellenar una cavidad.

Ventajas: Moderadamente absorbente, se adapta al contorno del cuerpo, reducen el dolor, estimulan la reepitelización, permeables al oxígeno.

Desventajas: Opaco, puede adherirse a la herida, no desbridan. No usar en heridas infectadas.

Indicaciones: De uso en úlceras en fase de granulación con un nivel de exudado ligero o moderado.

Sugerencias: Usar en lesiones con fondo granulante y limpio. Es normal la aparición de secreción amarillo-verdosa.

— *Hidrocelulares.* Semipermeables: impermeables a gérmenes y fluidos y permeables a gases. Absorben el exudado por acción de partículas hidroabsorbentes en cuyas cavidades interiores quedará localizado, evitando la maceración del tejido circundante. Pueden ser adhesivos o no adhesivos. Algunos con capacidad desbridante.

Presentación: Placa, multicapa.

Indicaciones: Lesiones cavitadas, con estructura en forma de panal de abeja.

— *Carbón activado.* Absorbentes de olor. Constituidos por carbón activado con/sin plata. Gran capacidad de absorción. De baja adherencia.

— *Colágeno.* Colágeno heterólogo liofilizado. Pueden estar solos o combinados con hidrogel o alginato. Disponibles en forma de geles, almohadillas y partículas. Están indicados para ofrecer una matriz para la migración celular. El cambio de apósito no se realizará hasta que se compruebe su total absorción por la úlcera.

— *Silicona.* Red de poliamida muy adaptable impregnada de un gel de silicona que parece favorecer la granulación. No se adhiere a la herida aunque sí a la zona sana.

— *Dextranómero.* Red tridimensional de polímeros de dextrano en forma de microesferas porosas que, al entrar en contacto con el exudado, son capaces de absorberlo. Por capilaridad captan el detritus celular y bacteriano que queda atrapado en los espacios existentes entre los gránulos. Tienen, por tanto, capacidad desbridante y eliminan el tejido necrótico sin dañar el tejido vivo. No son adherentes.

— *Apósitos antimicrobianos.* Controlan o tratan las heridas infectadas. Se utilizan como primer paso para desbridar el lecho de la herida y disminuir la colonización o infección bacteriana de la misma. Espectro amplio de actividad bacteriana.

*Apósitos con liberación lenta de yodo cadexómero:* Está compuesto por microesferas de almidón que se entrecruzan con puentes de éter y yoduro. Absorbe la humedad y libera el yodo con lentitud, en bajas concentraciones, que posee actividad antibacteriana pero no es citotóxico. Parece útil en las úlceras venosas contaminadas. Contraindicado en pacientes alérgicos al yodo y con enfermedades tiroideas.



*Apósitos con plata microcristalina o ionizados de liberación lenta.* Compuesto por una malla central de carbón activado (que absorbe los malos olores) y óxido de plata al 25% (bactericida) cubierta de una tela sintética a ambos lados. El apósito se coloca en contacto con la herida (apósito primario) y se cubre con apósitos absorbente (apósito secundario) el cuál se recambia 1 a 2 veces al día según saturación sin retirar el apósito primario, el cuál debe removerse antes de los 7 días.

*Características que debe reunir un apósito “ideal”<sup>184</sup>*

- Capacidad para absorber y contener o retener el exudado sin que se produzca la fuga del mismo ni se desecue el lecho de la herida.
- Capacidad para proteger la herida de agresiones externas físicas y químicas.
- Capacidad para servir de barrera frente a los microorganismos.
- Capacidad de aislamiento térmico.
- Biocompatibilidad y ausencia de actividad alérgica.
- Permeabilidad al vapor de agua.
- Efecto favorable sobre la formación del tejido cicatrizal.
- Facilidad de aplicación y retirada, sin provocar daño tisular ni dejar restos del material en el lecho de la herida.
- Acción analgésica.
- Flexibilidad para poder usarse en diferentes localizaciones.
- Seguridad de no contaminar la herida.
- Efecto cosmético y confortable.
- Prolongada permanencia sobre la herida para reducir la frecuencia de cambios y manipulación de las heridas.

Dada la cantidad y diversidad de productos comercializados, la elección de un apósito para el tratamiento de una herida determinada se convierte en muchas ocasiones en una compleja tarea en la que, además de las características del producto, se consideran variables como las siguientes:<sup>184</sup>

- Localización de la lesión.
- Gravedad de la lesión. Grado o estadio.
- Cantidad de exudado.
- Presencia de cavidades o tunelizaciones.
- Presencia de signos de infección.
- Estado de la piel circundante.
- Estado general del paciente.
- Nivel asistencial y disponibilidad de recursos.
- Relación coste-efectividad.
- Facilidad de aplicación.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo de Madrid<sup>184</sup>, publicó en el año 2001, un informe técnico sobre la eficacia y la relación coste-eficacia del empleo de apósitos especiales en el tratamiento de las úlceras por presión y úlceras vasculares, tanto venosas como arteriales. Se incluyeron los ensayos clínicos con asignación aleatoria y otros estudios prospectivos controlados que respondían a los objetivos del trabajo.

Tan sólo se han identificado 62 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión predeterminados. De dichos estudios, 25 examinaron la eficacia de diversos apósitos especiales exclusivamente en pacientes con úlceras por presión; 31 estudiaron sólo úlceras vasculares; 4 estudios incluyeron tanto pacientes con úlceras por presión como con úlceras vasculares, diferenciando los resultados para cada grupo; finalmente, un estudio incluyó ambos tipos de lesiones, sin poderse identificar los resultados concretos de cada uno de los grupos incluidos. En el caso de las úlceras vasculares en las piernas, 22 estudios evaluaron el uso de apósitos

especiales frente a tratamiento convencional, y 13 compararon diferentes apósitos especiales entre sí. Quince artículos proporcionaron datos sobre los costes del tratamiento: 8 en el caso de las úlceras por presión, 4 en las úlceras vasculares y otros 3 estudios que incluyeron ambos tipos de lesiones. En dicho informe técnico se concluye que:

- ✓ Existe una eficacia similar sobre las variables curación o reducción en el tamaño de la herida, entre los apósitos especiales y los apósitos convencionales, salvo en el caso del empleo de hidrocoloides en las úlceras por presión, donde puede que exista una ventaja del tratamiento con apósitos especiales frente al uso de gasa humedecida con suero salino (OR: 2,01, IC 95%: 1,24 - 3,27). Sin embargo, la presencia de complicaciones atribuidas a los apósitos hidrocoloides y la imposibilidad de que puedan descartarse sesgos de publicación, obligan a ser cautelosos en la valoración de dichos resultados.
- ✓ Ausencia de diferencias significativas entre los distintos apósitos especiales objeto de comparación, a pesar de sus diferencias en la composición y propiedades de los materiales que los componen.
- ✓ Aunque el coste del material por unidad de tratamiento es superior en el caso de los apósitos especiales, en general parece existir una reducción de los costes indirectos cifrada en un menor empleo del tiempo de enfermería, lo que favorece una mejor relación coste-eficacia. Sin embargo, la escasa calidad de los estudios no permite formular recomendaciones sólidas, a lo que ha de añadirse la limitación habitual de los estudios económicos, que rara vez pueden trasponerse del sistema asistencial en que se han desarrollado a otros con diferentes esquemas organizativos y de distribución de costes.

En la revisión Cochrane<sup>6</sup>, publicada en el año 2006, sobre estudios controlados randomizados que evaluaron el porcentaje de curación de las úlceras con el uso de diferentes apósitos, se encontraron 42 estudios que cumplían los criterios de inclusión de los cuales 23 usaron hidrocoloides, 6 espumas, 4 alginatos, 6 hidrogeles y 3 utilizaron varios vendajes. En ninguna de las comparaciones hubo evidencia suficiente como para concluir que un tipo de apósito era mejor que otro. La evidencia actual no sugiere que los hidrocoloides sean más efectivos que un apósito simple no adherente usados debajo del vendaje compresivo (9 estudios; RR 1.09 (IC 95% 0.89-1.34). Por lo tanto los autores concluyen que la decisión de elegir algún tipo de apósito debería basarse en los costos y en las preferencias del médico tratante y del paciente.

#### **14. 1. 4. 4. Estimulación de los bordes epiteliales**

Si el borde epidérmico no consigue migrar a través del lecho de la herida, puede deberse a varios motivos: hipoxia, infección, desecación, traumatismo causado por el apósito, sobrecrecimiento de hiperqueratosis y callos en el borde de la herida, entre otros. Un correcto control clínico por observación puede contribuir a determinar la causa, aunque no revelará los defectos existentes en la biología celular subyacente<sup>163</sup>.

La presencia de islas de epitelio derivadas de folículos pilosos y la aparición de estimulación de los bordes en los márgenes de la herida son indicadores útiles para determinar que existe cicatrización. No obstante, puede ser difícil identificar las células epiteliales recién formadas, puesto que son en parte translúcidas y pueden quedar ocultas por las escarificaciones, el tejido fibroso o el exudado. A continuación se describirá como predecir que una úlcera no curará al cabo de 24 semanas de tratamiento convencional y las nuevas terapias avanzadas destinadas a la estimulación de los bordes epiteliales<sup>163</sup>.

*¿Como predecir que una úlcera no curará?*

Los indicadores pronósticos para la curación de las úlceras son importantes para identificar cuales no curarán al cabo de 24 semanas y que potencialmente se beneficiarán con nuevas opciones terapéuticas, y con un grupo interdisciplinarios de especialistas (dermatólogos y cirujanos vasculares).

Una forma práctica de predicción es teniendo en cuenta el tamaño de la úlcera (>5 cm<sup>2</sup>) y el tiempo de evolución (>6 meses). Si un paciente tiene ambos factores, la probabilidad de curar al cabo de 24 semanas de tratamiento con vendaje compresivo es del 13% vs 93% si no tienen ninguno de estos factores de riesgo<sup>185</sup>.

Varios parámetros de curación han demostrado ser prometedores como son: la migración de los bordes epiteliales, cambio en el área de la herida y porcentaje en el cambio de la herida. Estos dos últimos dependen de la geometría de la herida (largo, ancho, etc) y pueden sesgar los resultados de las mediciones en las úlceras de diferente tamaño. El porcentaje de migración de los bordes es, sin embargo, independiente a la geometría de la herida y por lo tanto es el más confiable para predecir la curación.

El mejor método para obtener estos parámetros es por planimetría digital, lo cual es poco práctico y no está ampliamente disponible. Sin embargo, aunque no es muy confiable, el porcentaje de cambio de la herida =  $(\text{Área}_0 - \text{Área}_t / \text{Área}_0) \times 100$ , puede predecir la curación completa sin utilizar datos planimétricos y puede ser fácil de usar en la práctica clínica. El área de una herida se calcula multiplicando el mayor largo por el mayor ancho en mm, ya que se aproxima estrechamente con las técnicas planimétricas<sup>186, 187, 188</sup>.

En el año 2002, Gelfand, Hoffstad y Margolis publicaron un estudio de cohorte que incluyó 56.488 heridas donde se valoró las características de curación de las heridas. Usando el porcentaje de cambio del área a las 4 semanas con un punto de corte de 28.79, se pudo predecir una completa curación de la úlcera a las 24 semanas con una sensibilidad del 67 % y especificidad del 69%, un valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo del 52%<sup>189</sup>.

#### 14. 1. 4. 5. Terapias avanzadas

Aunque se puede lograr una preparación óptima del lecho de la herida utilizando métodos estándar, algunas heridas no se curan o el proceso de cicatrización es lento. Esto puede deberse a un trastorno en la respuesta de cicatrización, provocado por una producción incorrecta de citoquinas, factores de crecimiento, proteasas o especies de oxígeno reactivo por parte de las células del tejido de granulación, lo que se traduce en persistencia de la inflamación, mala angiogénesis, degradación de la matriz extracelular y falta de migración de las células epiteliales desde el borde de la herida. Sobre esta base de conocimiento, se ha diseñado una serie de estrategias avanzadas de tratamiento que muestran resultados interesantes en heridas crónicas que no curan. No obstante, sólo es probable que se obtengan resultados satisfactorios si se aplican en un lecho de herida bien preparado<sup>163, 190</sup>.

#### Ingeniería de tejidos

Durante muchos años, para estimular la cicatrización se han utilizado injertos de piel autóloga sobre lechos de herida preparados<sup>191</sup>. No obstante, esto presenta los siguientes inconvenientes: dolor, cicatrices y posibles infecciones en las áreas donantes. Los recientes avances en las técnicas de cultivo celular facilitan la expansión de células in vitro, que se utilizan para poblar la matriz biocompatible y actúan como portadoras y sustitutivas de los injertos de piel de espesor parcial. Las células (fibroblastos y queratinocitos) pueden proceder de donantes autólogos o alogénicos. Además, este tratamiento tiene la ventaja de que las células trasplantadas interactúan en el proceso de cicatrización produciendo factores de crecimiento que también pueden actuar para estimular la cicatrización<sup>192</sup>.

El Apligraf es un injerto de piel cultivado alogénico realizado por bioingeniería aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para la utilización en úlceras venosas y del pie diabético de más de 3-4 semanas de evolución que no curan con terapias convencionales. Está compuesto por doble capa de células. La superior formada por queratinocitos que brinda una barrera mecánica, mientras que la inferior está constituida por fibroblastos que actúan liberando factores de crecimiento. Se aplica directamente sobre la herida y luego se cubre con un apósito no adherente para brindar un ambiente húmedo y para mantener el parche en el lugar.

En el estudio prospectivo, multicéntrico, controlado, que incluyó 275 pacientes, publicado por Falanga y col<sup>15</sup> donde se randomizaron los pacientes para recibir terapia compresiva con o sin Apligraf, los autores encontraron mayor porcentaje de curación a los 6 meses en aquellos pacientes que recibieron Apligraf más compresión (63% vs 49%; P=0.02). Además el tiempo medio de curación completa fue más corto en el grupo que recibió Apligraf más compresión (61 vs 181 días). El Apligraf fue particularmente efectivo en aquellas úlceras de difícil cicatrización, de más de 6 meses de evolución, de mayor tamaño y profundidad. En este estudio el Apligraf fue seguro y no inmunogénico.

Se ha notado que estos productos alogénicos no sobreviven más de unas pocas semanas cuando son colocados en las heridas crónicas<sup>193</sup>.

En un metanálisis publicado en el año 2007 sobre los ensayos controlados, randomizados de injertos de piel en el tratamiento de las úlceras venosas<sup>194</sup>, se encontró que la doble capa de piel artificial en combinación con la terapia compresiva brindó mayor porcentaje de curación de las úlceras venosas comparadas con la compresión sola o vendajes simples. Sin embargo mayores investigaciones serán necesarias para determinar el incremento de curación de otras formas de injerto de piel.

Otros equivalentes de piel están en constante evaluación para el tratamiento de las úlceras venosas, como son los queratinocitos alogénicos cultivados criopreservados<sup>16</sup>.

### **Factores de crecimiento**

Las redes de factores de crecimiento que regulan la cicatrización pueden degradarse y aparecer desorganizadas en las heridas crónicas<sup>195</sup>. Esto llevó a la idea de que suministrar factores de crecimiento exógenos al microentorno de la herida puede estimular la cicatrización. Se han evaluado numerosos factores, entre ellos, el factor de crecimiento epidérmico<sup>196</sup> y el factor 2 de crecimiento de queratinocitos (KGF-2) para las úlceras venosas<sup>197</sup>, y el factor de crecimiento de fibroblastos<sup>198</sup> y derivado de plaquetas (PDGF) para las úlceras por presión<sup>199, 200</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (Becaplermin 0.01%) es el primer factor de crecimiento autorizado para aplicaciones tópicas y únicamente en úlceras diabéticas neuropáticas, por haber demostrado en ensayos clínicos controlados una aceleración de la curación en un 15%<sup>201, 202, 19</sup>. Han surgido varias explicaciones para justificar el porque los demás factores de crecimiento no han sido aprobados para el uso clínico y por qué los resultados clínicos no han colmado las expectativas creadas por los datos preclínicos. Entre ellas surgen que la dosis y el modo de distribución de los factores de crecimientos aplicados tópicamente pudieron haber sido incorrectos y que los factores de crecimiento necesitan ser usados en combinación para alcanzar una mejor respuesta. También se ha sugerido que se debería haber prestado mayor atención en la preparación de la herida previamente a la utilización de los factores de crecimiento<sup>203, 204</sup>.

Varios reportes de casos y estudios pilotos han demostrado que el factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos estimulan la curación de las úlceras<sup>20, 205, 206, 207</sup>.

Otro factor de crecimiento que parece prometedor en la terapia de las úlceras venosas es el KGF-2 (Repifermin), un miembro de la familia del factor de crecimiento de fibroblasto. El KGF-2 estimula la proliferación de los queratinocitos y la migración de queratinocitos y fibroblastos<sup>197</sup>.

### **Apósitos/tratamientos bioactivos**

Los apósitos modernos para heridas desarrollados para mantener un entorno húmedo han evolucionado recientemente, dando lugar a productos que interactúan con la herida, estimulando la cicatrización. Como ejemplos tenemos los apósitos moduladores de proteasas, de los que se afirma que estimulan la cicatrización inactivando las proteasas excedentes<sup>8</sup>, y una gama de productos basados en ácido hialurónico esterificado que suministran ácido hialurónico a la herida<sup>208</sup>.

Dentro de los **apósitos moduladores de proteasas** se encuentra el Promogran, que es un preparado de colágeno bovino impregnado en colágeno/celulosa regenerado oxidado. Estos

productos restauran el microambiente de la herida uniéndose e inactivando a las proteasas, mientras que protegen la actividad biológica de los factores de crecimiento. La inactivación de las proteasas también puede reducir la generación de especies reactivas de oxígeno.

Cullen y col<sup>8</sup> examinaron el fluido de las heridas durante 24 hs mediante espectrofluorimetría y demostraron que la actividad de la elastasa derivada de los neutrófilos fue de un 7% en presencia del Promogran vs el 75% de las muestras control.

Vin y col<sup>209</sup> reportó un estudio de 73 pacientes con úlceras venosas en piernas donde se comparó el Promogran vs gasa petrolada y evidenciaron una mayor reducción del área de la herida con Promogran (82.4% vs 44.6%;  $P < 0.001$ ) al cabo de 12 semanas de seguimiento.

Por otro lado, Wollina y col<sup>17</sup> encontraron que tanto la úlcera como la microcirculación pueden verse favorecidas con el uso del Promogran.

El **ácido hialurónico** es un carbohidrato complejo fundamental de la matriz extracelular. Tiene funciones tanto físico-mecánicas como biológicas. Cumple un rol importante en la cicatrización de las heridas y se encuentra muy aumentado en el tejido de granulación<sup>208</sup>. El ácido hialurónico ha sido aplicado en las heridas como agente tópico (cremas) o como material bioabsorbible<sup>18</sup>. En un estudio piloto de 20 pacientes, Colleta y col<sup>9</sup> demostraron el inicio de la cicatrización de las úlceras venosas con ácido hialurónico (Hyalofill-F) asociado a terapia compresiva. Después de 8 semanas de tratamiento, se redujo el área de la herida en un 63% con una significativa diferencia en el borde de la úlcera ( $P = 0.01$ ) y en la profundidad de la misma ( $P = 0.03$ ). En un estudio comparativo, el Hyalofill- F asociado a compresión fue mejor para reducir la superficie de la úlcera venosa con respecto a la terapia compresiva con gasa no adherente sola al cabo de 8 semanas (8.1 cm<sup>2</sup> vs 0.4 cm<sup>2</sup> respectivamente)<sup>210</sup>.

### **Inhibidores de proteasas**

Recientemente se ha descrito un nuevo inhibidor sintético de la actividad de las proteasas<sup>211</sup> que inhibe las enzimas que provocan la degradación de la matriz extracelular sin afectar a las proteasas necesarias para la migración normal de los queratinocitos. Esto sugiere que en el futuro sería factible desarrollar agentes farmacológicos altamente específicos para tratar defectos en las heridas que no logran curarse.

### **Terapia con Células madre (Stem Cells)**

Extendiendo la hipótesis de que la terapia celular se requiere para reacondicionar las heridas crónicas y acelerar su curación, permite concluir que las stem cells podrían ofrecer mayores ventajas. Las células madres pluripotenciales son capaces de diferenciarse a fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, los cuales son fundamentales para el proceso de curación<sup>203</sup>.

Un reciente reporte de un ensayo clínico no controlado sugiere que la aplicación directa de médula ósea autóloga (fuente de células madres mesenquimales) y sus células cultivadas puede acelerar la curación de heridas crónicas<sup>212</sup>. Sin embargo esto necesita ser confirmado por ensayos clínicos controlados de mayor tamaño.

## **14. 1. 4. 6. Tratamiento sistémico coadyuvante**

### **Flebotónicos**

Los flebotónicos representan un grupo heterogéneo de medicaciones utilizadas para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. La mayoría de estas drogas son flavonoides extraídas de plantas aunque también están los productos sintéticos con propiedades simil flavonoides. Estas drogas son conocidas como venoactivas y aunque su mecanismo de acción aún no está bien establecido, se las asocia con efectos en la macrocirculación (por ej. mejoran el tono venoso) y en los parámetros microcirculatorios (por ej. disminuyen la hiperpermeabilidad capilar).

En los últimos años las Agencias Reguladoras del Medicamento de algunos países europeos han reevaluado su eficacia y seguridad, y por ejemplo en España, en el año 2002, ciertos flebotónicos fueron retirados para la IVC, por una falta de eficacia demostrada (cromocarbo y naftazona) o por una relación beneficio-riesgo desfavorable (dobesilato cálcico). Otros flebotónicos les fueron restringidas las condiciones de uso a 2 o 3 meses por vía oral (aminaftona, diosmina, hidrosmina, escina y rutósidos) para el alivio a corto plazo del edema y de los síntomas relacionados con la IVC<sup>213</sup>.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que evalúa la eficacia global de los flebotónicos orales o tópicos en la insuficiencia venosa crónica<sup>214</sup>. Los ensayos clínicos incluidos fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y evaluaron la eficacia de derivados naturales flavonoides (rutósidos, hidrosmina, diosmina, flavoato disódico, extracto de corteza de pino marítimo y extracto de semilla de uva), derivados naturales saponoides (centella asiática) y derivados sintéticos (dobesilato cálcico, cromocarbo, naftazona y aminaftona) en pacientes mayores de 18 años en cualquier estadio de IVC. Se excluyeron los ensayos clínicos de escina (saponioide) por la existencia previa de una revisión Cochrane que evalúa su eficacia, a las embarazadas y a los pacientes con tromboflebitis activas. Se revisaron 59 estudios sobre los flebotónicos orales, pero solamente 44 de ellos, que incluían 4413 participantes, contenían datos cuantificables para el análisis de eficacia: 23 de rutósidos, diez de hidrosmina y diosmina, seis de dobesilato cálcico, dos de centella asiática, uno de extracto de la corteza de pino marítimo francés, uno de aminaftona y uno de extracto de semilla de uva. Ninguno de los estudios que evaluaban los flebotónicos tópicos, el cromocarbo, la naftazona o el flavoato disódico cumplieron con los criterios de inclusión. Las variables de estudio fueron síntomas relacionados con la IVC (dolor, calambres musculares, piernas inquietas, prurito, pesadez, hinchazón y parestesias), signos (edema, trastornos cutáneos como telangiectasias, venas reticulares, varices, lipodermatoesclerosis y úlceras venosas), la evaluación global del paciente y efectos adversos.

Los resultados fueron muy heterogéneos. Los flebotónicos mostraron un beneficio global en la reducción del edema (RR 0.72, IC 95% 0.65-0.81). También se evidenció eficacia en los trastornos tróficos (RR=0,88; 0,83-0,94) y en las piernas inquietas (RR=0,84; IC 95% 0,74-0,95), aunque al realizar un análisis de sensibilidad incluyendo sólo ensayos clínicos de calidad elevada no hubo diferencias significativas con respecto al placebo. El beneficio de los signos y síntomas restantes debería evaluarse por cada grupo de flebotónicos por separado. No se cuantificaron datos de calidad de vida. Con respecto a los efectos adversos no hubo diferencias entre el grupo que tomó flebotónicos y el que tomó placebo, y en general presentaron trastornos gastrointestinales banales. Los autores concluyen que no hay pruebas suficientes para apoyar, en forma global, la eficacia de los flebotónicos para la insuficiencia venosa crónica. Si se encontró eficacia sobre el edema, pero su relevancia clínica es incierta. Debido a la evidencia actual, es necesario realizar más ensayos clínicos controlados y aleatorios que tengan mayor consideración a la calidad metodológica.

La formulación flavonoide micronizada y purificada más estudiada para el tratamiento de las úlceras venosas es la que combina un 90% de diosmina (una flaona) con un 10% de hesperidina (una flavonona). Si bien su mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, parece que suprime la interacción entre los leucocitos y el endotelio, reduce la permeabilidad capilar incrementada y aumenta la velocidad de la serie roja. En un estudio multicéntrico que involucró 105 pacientes con úlceras venosas donde se comparó diosmina más hesperidina a una dosis diaria de 1000 mg/día vs placebo, ambos asociado a medias compresivas durante 2 meses, se observó completa curación en úlceras menores a 10 cm<sup>2</sup> de los pacientes que tomaron el flavonoide (32% vs 13%, P = 0.028). Sin embargo un mayor seguimiento será necesario para evaluar la eficacia de esta droga<sup>215</sup>.

### **Pentoxifilina**

La pentoxifilina (derivado de la metilxantina) es un agente hemorreológico, conocido por sus influencias en el flujo de la microcirculación y en la oxigenación de tejidos isquémicos, aunque su mecanismo de acción es desconocido. Se cree que incrementa el flujo de la serie blanca y

roja, disminuye la viscosidad de la sangre, la agregación plaquetaria y los niveles de fibrinógeno. Estas acciones probablemente se deban al efecto de la producción de citoquinas. En un metaanálisis<sup>11</sup> realizado por la Colaboración Cochrane sobre el uso de la pentoxifilina para el tratamiento de las úlceras venosas, publicado en el año 2007, se incluyeron 12 ensayos con un total de 864 pacientes. La calidad de los ensayos fue variable. Todos los estudios utilizaron pentoxifilina vía oral a una dosis de 1200 mg/día (dividido en 3 tomas), salvo un estudio que utilizó 2400 mg/día (dividido en 3 y tomas). Se observó que la pentoxifilina fue más efectiva que el placebo en términos de completa curación de la úlcera y mejoría significativa (RR 1.70, IC 95% 1.30 - 2.24). La pentoxifilina asociada a la compresión fue más efectiva que el placebo más compresión (RR 1.56, IC 95% 1.14 - 2.13). La comparación entre pentoxifilina y defibrotide no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de curación. Mayores efectos adversos fueron reportados entre las personas que recibieron pentoxifilina (RR 1.56, IC 95% 1.10 - 2.22). El 72% de los efectos adversos reportados fueron trastornos gastrointestinales.

También cabe destacar que en un estudio randomizado, controlado a doble ciego, multicéntrico se ha demostrado que dosis de 800 mg 3 veces/día es más efectiva que la dosis convencional (400 mg 3 veces/día) para acelerar el cierre de la úlcera venosa<sup>216</sup>.

### **Aspirina**

Se ha demostrado que la aspirina, en dosis de 300 mg/día, mejora la curación de las úlceras venosas por sus efectos antiinflamatorios y antiagregantes. En un estudio de 20 pacientes tratados con terapia compresiva, los pacientes que también recibieron aspirina (300 mg/día) mejoraron la curación de las úlceras en comparación con aquellos que recibieron compresión más placebo<sup>217</sup>. Similares resultados se encontraron a favor de la aspirina en un estudio prospectivo multicéntrico controlado con placebo que incluyó 40 pacientes<sup>218</sup>.

### **Sulfato de zinc**

Debido a que los minerales como el zinc son necesarios para una buena cicatrización de las heridas, se ha supuesto que tomando comprimidos de sulfato de zinc podría ayudar a curar las úlceras. Una revisión realizada por la Colaboración Cochrane<sup>219</sup>, publicada en el año 1998 y actualizada en el 2008, encontró 6 estudios pequeños y de pobre calidad que utilizaron sulfato de zinc para el tratamiento de las úlceras sin evidencia significativa. Por lo que por el momento no hay evidencia suficiente que justifique su uso en el tratamiento de las úlceras venosas.

### **Oxígeno hiperbárico**

Bajo el concepto de que el proceso de curación de las heridas es multifacético donde ciertos estadios son disparados por la hipoxia (Ej. angiogénesis) y otros son oxígeno-dependiente (Ej. proliferación de fibroblastos, fagocitosis de bacterias), ha surgido que mejorando la oxigenación del microambiente de la herida es que podría mejorarse la curación de las mismas. La terapia con oxígeno hiperbárico ha sido propuesta como una metodología adyuvante útil en el tratamiento de las heridas crónicas problemáticas. Consiste en la administración de oxígeno a presiones mayores a 1 atmósfera absoluta (ATA). Presiones parciales de oxígeno mayores a 1000 mmHg son rutinariamente alcanzadas con el oxígeno hiperbárico, causando un aumento de los factores de crecimiento, disminución de las citoquinas inflamatorias, incremento de la activación fibroblástica, angiogénesis, efectos antibacterianos y aumento de la acción de los antibióticos<sup>220</sup>. Su administración requiere que el paciente sea introducido dentro de una cabina de oxígeno a presión y se le da oxígeno para que respire al 100%. Las sesiones son durante 45-120 minutos, una o dos veces por semana, alcanzando un total de 20-30 sesiones. Su inconveniente es que el oxígeno a altas dosis es tóxico para el cerebro (toxicidad cerebral aguda reversible) y los pulmones (toxicidad pulmonar crónica). Otras complicaciones es el daño de los oídos, senos paranasales y pulmones por la presión (barotrauma) y la claustrofobia.

En una revisión realizada por la Colaboración Cochrane<sup>97</sup> sobre la utilidad del oxígeno hiperbárico para la curación de heridas crónicas (úlceras diabéticas, venosas, arteriales y por presión) se encontraron un total de 5 ensayos (4 de úlceras diabéticas con 147 pacientes y 1 de úlceras venosas con 16 pacientes). Los resultados de esta revisión muestran que la terapia con oxígeno hiperbárico parece reducir el número de amputaciones mayores en personas con úlceras diabéticas y reducir el tamaño de las úlceras venosas, pero no hay evidencia que confirme o refute su uso en personas con úlceras arteriales o por presión. Sin embargo, debido al limitado número de pacientes y las limitaciones metodológicas de los estudios encontrados estos resultados deben ser interpretados cautelosamente.

#### **14. 1. 4. 7. Otros tratamientos coadyuvantes**

##### **Electroterapia**

Se define electroterapia a la aplicación de una corriente eléctrica para la transferencia de energía a través de la herida o de la piel en proximidad a la herida. El principio central de la electroterapia se apoya en el hecho de que un potencial transmembrana es generado por el transporte de iones de sodio a través de la bomba sodio-potasio. Cuando la integridad de la piel se ve comprometida, la corriente eléctrica sigue la trayectoria de baja resistencia y fluye hacia el centro de la herida<sup>221</sup>. Esta corriente seguirá hasta que el defecto de la piel sea totalmente reparado. El uso de corriente eléctrica pueden influir en la cicatrización de la herida por la atracción de las células de reparación o galvanotaxis, cambiando la permeabilidad de membrana celular y el transporte, estimulando la síntesis del ADN, aumentando de la secreción celular, aumentando la producción de trifosfato de adenosina, y reorganizando la matriz de colágeno<sup>222</sup>. Zhao y col<sup>223</sup> han demostrado que la electroterapia induce significativamente la angiogénesis secundario a la activación del factor de crecimiento endotelial vascular. La estimulación eléctrica está contraindicada en presencia de malignidad, osteomielitis, implantes eléctricos, sustancias tóxicas que contengan iones metálicos (Ej. yodo povidona, zinc, plata) y sobre el corazón.

Houghton y col<sup>224</sup> encontraron que cuando la electroterapia fue aplicada a úlceras crónicas de piernas, la superficie de la úlcera se redujo en aproximadamente la mitad (44.3%) al cabo de 4 semanas comparado con un 16% del grupo control.

La terapia electromagnética difiere de electroterapia en el sentido de que ejerce un efecto de campo que viaja en el espacio sin necesidad de un medio de propagación, no ejerce un efecto eléctrico directo. No hay pruebas que sugieren que esta forma de terapia es beneficiosa en el tratamiento de las úlceras por presión o úlceras venosas de la pierna<sup>225</sup>.

##### **Terapia Láser**

La terapia láser de baja energía (menor a 10 J/cm<sup>2</sup>) también se ha utilizado para estimular la curación de las heridas. Parece que estimula la síntesis proteica y la proliferación de fibroblastos y macrófagos. Sin embargo aún no existe evidencia científica que justifique su uso en el tratamiento de las heridas crónicas<sup>225</sup>.

##### **Ultrasonido**

La terapéutica con ultrasonido ofrece ondas sonoras en forma de vibración mecánica emitidas a frecuencias de 1 a 3 MHz. El ultrasonido es capaz de alterar las actividades celulares y las vías de transducción de señal de los tejidos. Algunos de los efectos celulares inducidos por el ultrasonido son: adhesión leucocitaria, producción de factor de crecimiento, producción de colágeno, aumento de la angiogénesis, aumento de la respuesta de los macrófagos, aumento de la fibrinólisis, y el aumento de óxido nítrico<sup>190</sup>. A pesar de estas propiedades teóricas, se observó en un metanálisis realizado por Flemming y Cullen<sup>226</sup> que no hay ensayos con



resultados estadísticamente significativos a favor de la terapia con ultrasonido en el tratamiento de las úlceras venosas, sin embargo si hay una tendencia a curar más rápido.

### **Luz ultravioleta**

La luz ultravioleta (LUV) contiene las longitudes de onda A, B y C. Puede incrementar el recambio celular, estimular la granulación y destruir bacterias. Wills y colaboradores demostraron que la luz ultravioleta ayuda a la curación de las úlceras por presión<sup>227</sup>.

Pero a pesar de los resultados prometedores, la luz ultravioleta no está exenta de complicaciones. Su poder mutagénico puede originar cáncer de piel. También se ha observado luego de 2 semanas de tratamiento un reflejo vasoconstrictor con una marcada reducción de la oxigenación de la piel<sup>228</sup>. En resumen, la LUV para las heridas crónicas se debe considerar en investigación.

### **Presión negativa**

La terapia con presión negativa consiste en aplicar presiones sub-atmosféricas (generalmente 125 mmHg) al lecho de la herida. Puede ser continua o intermitente. Los distintos sistemas de presión negativa difieren en el tipo de apósito empleado y en la cantidad de succión entregada. El apósito de esponja o espuma compuesto por poliuretano o alcohol polivinílico, se corta y se coloca sobre la superficie de la herida. Luego la espuma es sellada por una cubierta transparente para crear un sistema cerrado, hermético, para posteriormente mantener una presión negativa a través de una bomba de vacío regulada. La contracción del apósito de espuma ejerce un efecto centrípeto en los bordes de la herida y una fuerza mecánica en la interfaz de la espuma y la herida. El efecto de succión y tensión mecánica se transmiten a nivel celular y del citoesqueleto, causando la deformación de la matriz extracelular y de las células, que se postula que promueve la proliferación celular<sup>190</sup>. Otra potencial ventaja es que la presión negativa remueve el exceso de fluido intersticial, mejora el flujo sanguíneo, reduce la colonización bacteriana, secuestra el exceso de MMP y de exudado y aumenta la perfusión sanguínea local funcional<sup>229, 230</sup>.

En un metanálisis recientemente publicado por la Colaboración Cochrane<sup>231</sup> encontraron 7 ensayos clínicos controlados con un total de 205 pacientes que evaluaron la utilidad de la presión negativa, comparada con gasa humedecida y otros agentes tópicos, en el tratamiento de las heridas crónicas. En dicha revisión no se encontró evidencia suficiente de que la presión negativa mejore la curación de las heridas crónicas.

## **14. 1. 4. 8. Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico de las úlceras venosas puede estar dirigido a modificar la causa de hipertensión venosa o al tratamiento de la úlcera por si misma mediante injertos.

### **Injertos de piel**

Si bien no hay indicaciones precisas de cuando utilizar un injerto de piel, se lo recomienda en úlceras grandes y que no curan<sup>232</sup>. El injerto de piel, una vez colocado, mejora rápidamente el dolor<sup>233</sup>.

Injerto de piel de espesor parcial: Ha sido usado satisfactoriamente para el tratamiento de las úlceras crónicas con un porcentaje de curación mayor al 75%<sup>234</sup>. Sin embargo hay un significativo porcentaje de pacientes que no curan con el injerto. Posiblemente se deba a la falta de adherencia al uso de vendaje compresivo y elevación de la pierna, a la deficiencia de fibrina local en el lecho de la herida previniendo la adherencia de injerto o a la presencia de microtrombos en los vasos dérmicos llevando a la isquemia e impidiendo que el injerto se adhiera<sup>235</sup>.

Pinch Grafting: consiste en microinjertos múltiples de piel autóloga sobre el lecho ulceroso con el fin de generar islas de epitelio a partir de donde avanzarán células epiteliales. Esta es una

opción útil para las heridas pequeñas. Tiene la ventaja de que deja varios milímetros entre cada injerto, lo que permite que drene el exudado sin levantar el injerto<sup>236</sup>.

**Injerto tipo maya:** consiste en obtener un segmento determinado de piel autóloga la cual se extenderá en superficie en forma de maya con el fin de cubrir una mayor superficie. Es útil para grandes úlceras y muy exudativas porque el exudado puede escapar por los intersticios del injerto<sup>64</sup>.

**Aloinjerto y autoinjerto epidérmico cultivado:** Han sido utilizados para tratar las úlceras y reducir el dolor<sup>237, 238</sup>. Para los autoinjertos cultivados, las células se obtienen de una biopsia de piel que se le realiza inicialmente al paciente, se cultiva y posteriormente se aplica sobre la herida. El uso de esta técnica se ha restringido porque lleva varias semanas para preparar el injerto y es dificultosa su manipulación. Además varios estudios sugieren que los elementos dérmicos, como el colágeno y fibroblastos, son necesarios para la curación de la herida. Con respecto al aloinjerto epidérmico cultivado ya se describió anteriormente las características y ventajas del Apligraf.

### **Ablación de telangiectasias y varículas**

Las telangiectasias y varículas requieren de ablación ya que permiten mejorar los síntomas y la cosmética. La inyección de sustancia esclerosante y la terapia láser son efectivos en más del 90% de los pacientes. Se requieren de múltiples sesiones en el caso de lesiones diseminadas. Dentro de las complicaciones se encuentran: la anafilaxia a la sustancia química esclerosante, hiperpigmentación o hipopigmentaciones del área tratada y necrosis local de piel. La incidencia de estas complicaciones es menor al 5%.

Para el caso de varices extensas, pueden tratarse mediante microcirugía, en una sola sesión y bajo anestesia. El reflujo de la vena safena también deberá tratarse conjuntamente para evitar la recurrencia y mejorar los síntomas<sup>104</sup>.

### **Ablación de la vena safena**

La safenectomía convencional “stripping” ha sido reemplazada por la ablación percutánea en pacientes ambulatorios mediante el uso endoluminal de radiofrecuencia o energía láser, reservando la safenectomía para los casos en los que las terapias endovenosas hayan fallado<sup>104</sup>. La escleroterapia mediante espuma consiste en inyectar un esclerosante en forma de espuma (para incrementar el tiempo de contacto de la espuma con las paredes de la vena) dentro de la vena safena<sup>239</sup>.

Debido a la ausencia de ensayos clínicos controlados que comparen la efectividad de las distintas técnicas de ablación entre sí (quirúrgicas o endovasculares), es que se realizó un metanálisis donde se evaluó el porcentaje de éxito de las distintas técnicas por separado. Se incluyeron 64 estudios que involucró un total de 12.320 piernas, el porcentaje de ablación exitosa (medida por Eco-doppler) dentro de los 32 meses de seguimiento fue de un 78% para la safenectomía convencional, 77% con el uso de escleroterapia con espuma, 84% con el uso de radiofrecuencia y 94% con el uso de terapia láser. Se concluyó que aparentemente las técnicas miniinvasivas son tan efectivas como la cirugía en el tratamiento de las varices de miembros inferiores.<sup>12</sup> Dentro de las complicaciones mayores de estas técnicas, la trombosis venosa profunda ocurrió en menos del 3% de los pacientes. Hematomas locales y parestesias ocurrieron en el 7-15% de los pacientes. La embolización de la espuma a la retina o cerebro ocurrió en el 2-6% de los pacientes, usualmente con signos transitorios. Sin embargo hay casos reportados de ACV en pacientes con ductus permeable<sup>239</sup>.

### **Interrupción de las venas perforantes**

La técnica actual preferida para la corrección del reflujo de las venas perforantes es la resección endoscópica (cirugía subfascial endoscópica de las perforantes)<sup>13</sup>.

Este procedimiento está recomendado en pacientes con insuficiencia venosa crónica secundaria a insuficiencia valvular primaria del sistema venoso superficial y perforante, con o sin

incompetencia del sistema venoso profundo. Este tipo de tratamiento es menos efectivo en el síndrome postrombótico con respecto a la insuficiencia valvular primaria, con un porcentaje de recurrencia de las úlceras del 56% a los 5 años<sup>240</sup>.

### **Tratamiento de la obstrucción de la vena ilíaca**

El tratamiento percutáneo de la estenosis u oclusión total crónica de las venas ilíacas o cava mediante el uso de stents se está volviendo cada vez más común, sin embargo las indicaciones precisas aún se están desarrollando. En una serie de casos seleccionados<sup>241</sup> (982 piernas), con obstrucciones venosas crónicas no malignas (trombóticas y no trombóticas), a las que se les aplicó stent guiado por ultrasonido intravascular se observó un porcentaje acumulativo de reestenosis severa (>50%) en el 5 % de miembros a 72 meses de seguimiento. El principal factor de riesgo asociado a la oclusión de stent fue la presencia y la severidad de la enfermedad trombótica. El dolor y el edema redujeron post stent. El dolor de piernas severo (> 5 en la escala análoga visual) y el edema en piernas (grado 3) redujeron de un 54% y 44% pre stent a un 11% y 18% post stent respectivamente. A los 5 años el porcentaje acumulativo de completa mejoría del dolor y edema fueron del 62% y 32% respectivamente y la curación de la úlcera fue del 58%. La mejoría clínica persistió a pesar de la permanencia de cierto reflujo post stent. Dentro de las complicaciones, la trombosis venosa profunda ocurrió en el 1.5% de los pacientes (después de los 30 días del procedimiento) y un transitorio dolor dorsal postoperatorio en el 25% de los pacientes.

### **Reconstrucción valvular profunda**

Las válvulas venosas profundas con reflujo debido a causa trombótica y no trombótica pueden ser reconstruidas mediante cirugía abierta, pero esta técnica no está disponible fuera de centros especializados. Generalmente está indicada cuando otras terapias más simples han fallado. En una serie de casos donde se reconstruyeron 582 válvulas segmentarias en 347 piernas con úlceras venosas, se reportaron un porcentaje de curación de las úlceras del 93% a los 90 días. Dentro de las complicaciones el 4% tuvieron trombosis venosa profunda y el 7% complicaciones de la herida<sup>14</sup>.

## **15. Prevención Primaria**

El objetivo de la prevención primaria es hacer hincapié sobre los factores de riesgo modificables que inciden en la aparición de la úlcera. Consiste en: mantener un índice de masa corporal < 30; evitar hábitos sedentarios; alimentación y calzados correctos; fisioterapia y prácticas deportivas adecuadas y terapéutica de compresión en determinadas actividades que precisen bipedestación prolongada<sup>1</sup>. También consiste en hacer un correcto diagnóstico del tipo de insuficiencia venosa para su corrección quirúrgica<sup>104</sup>.

## **16. Prevención secundaria**

La prevención secundaria consiste en tomar medidas destinadas a evitar la recurrencia de la úlcera.

En una revisión que involucró 466 pacientes seguidos luego de la curación inicial de la úlcera, el porcentaje de recurrencia a los 3-5 años fue significativamente mayor entre los pacientes que no usaron medias elásticas que entre aquellos que si las usaron (rango entre 32%-64% vs 19%-34% respectivamente, en diferentes series)<sup>242</sup>. La restricción en la movilidad del tobillo y el número de úlceras previas mayor a 4 se relacionaron con mayor riesgo de recurrencias<sup>243</sup>.

En el estudio ESCHAR (Effect of Surgery and Compression on Healing and Recurrence Study)<sup>244</sup>, un ensayo clínico controlado, randomizado que evaluó la curación y recurrencia de las úlceras en pacientes sometidos a cirugía de la insuficiencia venosa superficial y compresión

vs compresión sola, que incluyó 500 úlceras (500 pacientes), demostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto al porcentaje de curación en ambos grupos (89% para el grupo de compresión y 93% para el grupo de cirugía más compresión,  $P=0.73$ ), en cambio si observó un significativo porcentaje de recurrencia a los 4 años para el grupo que solo recibió compresión en comparación al que recibió cirugía más compresión (56% vs 31% respectivamente,  $P<0.01$ ). El tiempo libre de úlcera después de 3 años fue mayor en el grupo que recibió compresión más cirugía que el que recibió compresión sola (78% vs 71%;  $P=0.007$ ). Como conclusión de este estudio, la cirugía de la patología venosa superficial no trajo beneficios significativos en la etapa de la cicatrización de la úlcera, en cambio si redujo significativamente el porcentaje de recurrencias.

## 17. Discusión

La úlcera venosa crónica ha generado a través de la historia un verdadero arsenal de opciones terapéuticas muchas de las cuales han tenido controvertidos resultados en términos de eficacia, efectividad y eficiencia. La tensión entre las estrategias empíricas y aquellas basadas en la evidencia, el conocimiento emergente desde la tradición confrontando con el generado por el mundo científico, parecen estar vigente alrededor de esta problemática reflejando probablemente no solo la variabilidad de la práctica médica en sí misma, sino también lo problemático del abordaje de un problema crónico de salud desde la perspectiva individual. En nuestro sistema de salud hay que agregar dos factores relevantes, el pobre desarrollo estadístico que permita valorar la magnitud del problema por un lado y el escaso desarrollo de estudios comparativos que permitan arrojar más luz al problema. Así y todo, se rescatan de la revisión los siguientes conceptos:

- ✓ La preparación del lecho de la herida con el desbridamiento y el control de la humedad son de fundamental importancia para la curación de la úlcera junto al tratamiento compresivo.
- ✓ Según la evidencia actual, el vendaje de tracción corta es el que mejores ventajas brindaría.
- ✓ La limitación de recursos no supone un problema insalvable, ya que en el caso de las úlceras venosas de la pierna no suele ser necesario utilizar productos avanzados para el cuidado de heridas.
- ✓ Lo más difícil del tratamiento de estas heridas es predecir, quizás ya en la cuarta semana del tratamiento estándar, qué úlceras no se curarán con rapidez, ya que esos pacientes son los que más se beneficiarían con las terapias avanzadas. Para estos casos el injerto de piel cultivado alogénico parece brindar buenos resultados, mientras que los factores de crecimiento, los apósitos bioactivos y la terapia de células madres autóloga de médula ósea parecen prometedores. Sin embargo se precisan mayores estudios longitudinales para evaluar su eficacia y rentabilidad en situaciones clínicas concretas.
- ✓ Dentro de las terapias coadyuvantes, la pentoxifilina mejora la curación de las úlceras mientras que los flebotónicos en general mejorarían el edema limitándose su uso para alivio a corto plazo (2-3 meses).
- ✓ Finalmente respecto a la prevención primaria y secundaria es importante la modificación de los estilos de vida sedentarios, bajar de peso y corregir la insuficiencia venosa subyacente.

## 18. Conclusión

La gestión de los problemas crónicos de salud como lo es la insuficiencia venosa crónica y específicamente el de la úlcera venosa crónica establecida, implica la necesidad de contar con un equipo de trabajo que pueda sostener desde la interacción acciones dirigidas hacia la educación del paciente y su núcleo familiar, la prevención primaria (en términos de evitar la

aparición de ulceraciones), prevención secundaria (en términos de evitar recurrencias), curación (en relación a brindar las estrategias terapéuticas más oportunas y de mayor respaldo científico) y de contención (tendientes a brindar apoyo psicológico y acompañamiento). Se comprende que la acción médica individual es muy acotada en este contexto, requiriendo no solo de otras disciplinas que puedan implicarse, entre las cuales merecen destacarse la fisioterapia, enfermería, clínica médica, dermatología, cirugía vascular, cirugía plástica, nutricionistas, salud mental y kinesiología, sino también de un modelo de atención acorde que pueda garantizar continuidad a la atención de este problema de salud, apareciendo en esta perspectiva, el Hospital de Día como un oferente superador en relación a las alternativas tradicionales.

## 19. Bibliografía

- <sup>1</sup> Documento de Consenso: Conferencia Nacional sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I). Año 2009. ISBN: 978-84-7877-555-2. Disponible en: <http://www.aeev.net/>
- <sup>2</sup> Callam MJ, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J* 1987; 294:1389-91.
- <sup>3</sup> Baker SR, Stacey MC, Jopp-Mckay AG. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg* 1991;78:864-7.
- <sup>4</sup> Lees TA, Lambert D. Prevalence of lower limb ulceration in an urban health district. *Br J Surg* 1992;79:1032-34.
- <sup>5</sup> Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. *BMJ* 1997;315:576-80
- <sup>6</sup> Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.
- <sup>7</sup> Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005486. DOI: 10.1002/14651858.CD005486.pub2.
- <sup>8</sup> Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of Promogran, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 16-25.
- <sup>9</sup> Colletta V, Dioguardi D, Di Lonardo A, et al. A trial to assess the efficacy and tolerability of Hyalofill-F in non-healing venous leg ulcers. *J Wound Care* 2003; 12(9): 357-360.
- <sup>10</sup> Scallan C, Bell-Syer SEM. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006477. DOI: 10.1002/14651858.CD006477.
- <sup>11</sup> Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001733. DOI: 10.1002/14651858.CD001733.pub2.
- <sup>12</sup> van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230-9.
- <sup>13</sup> Kalra M, Gloviczki P, Noel AA, et al. Subfascial endoscopic perforator vein surgery in patients with post-thrombotic venous insufficiency — is it justified? *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:41-50.
- <sup>14</sup> Raju S, Hardy JD. Technical options in venous valve reconstruction. *Am J Surg* 1997;173:301-7.
- <sup>15</sup> Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiasco F, Altman M, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. *Arch Dermatol* 1998;134:293-300.
- <sup>16</sup> Lindgren C, Marcusson JA, Toftgård R. Treatment of venous leg ulcers with cryopreserved cultured allogeneic keratinocytes: a prospective open controlled study. *Br J Dermatol*. 1998;139:271-5. [PMID: 9767241]
- <sup>17</sup> Wollina U, Schmidt WD, Kronert C, Nelskamp C, Scheibe A, Fassler D. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds* 2005;4:214-24.
- <sup>18</sup> Talbot H, Del Mar C, Frangos J, Kumar K, Smart NA, Walters J. Dressings and topical agents containing hyaluronic acid for wound healing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007089. DOI: 10.1002/14651858.CD007089
- <sup>19</sup> Sniell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen* 1999; 7(5): 335-46.
- <sup>20</sup> Marques de la Costa R, Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the use of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in chronic leg ulcers. *Am J Surg* 1997;173:165-8.
- <sup>21</sup> Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Mar;44(3):401-21
- <sup>22</sup> Forrest RD. Development of wound therapy from the dark ages to the present. *J Royal Soc Med* 1982;75:268-73.
- <sup>23</sup> Chaparro R, Álvarez de los Heros F, Novo García E. Perspectiva histórica en el abordaje de las úlceras y heridas como problemas de salud pública. El manejo tradicional y su relación con la medicina moderna. *Piel* 2003;18(3):111-7
- <sup>24</sup> Bodeker G, Ryan TJ, Ong Keong Ch. Traditional Approaches to Wound Healing Clinics in Dermatology 1999;17:93-98

- <sup>25</sup> Efem S. Clinical observations of the wound healing properties of honey. *Br J Surg* 1988;75:679–81.
- <sup>26</sup> Pieters L, de Bruyne T, van Poel B. In vivo wound healing of Dragon's blood (*Croton* spp.), a traditional South American drug, and its constituents. *Phytomedicine* 1995;2:17-22.
- <sup>27</sup> Bittner M, Alarcón J, Aqueveque P, Becerra J, Hernández V, Hoeneisen M, y Silva M. Estudio químico de especies de la familia Euphorbiaceae en Chile. *Bol. Soc. Chil. Quím.* 2001;46(4). doi: 10.4067/S0366-16442001000400006
- <sup>28</sup> Colaboradores de Wikipedia. *Opuntia ficus-indica* [en línea]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2009 [fecha de consulta: 21 de agosto del 2009]. Disponible en <[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Opuntia\\_ficus-indica&oldid=29048780](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Opuntia_ficus-indica&oldid=29048780)>.
- <sup>29</sup> Mills J, Pascoe KO, Chambers J, Melville GN. Preliminary investigations of the wound healing properties of a Jamaican folk medicinal plant (*Justica pectoralis*). *West Indian Med J* 1986;35:190-3.
- <sup>30</sup> Ayensu ES. Medicinal plants of the West Indies. Michigan: Reference Publications Inc., 1981; p. 32.
- <sup>31</sup> Flanagan M, Marks-Maran D. The developing speciality of tissue viability. *Wound Management*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997; p. 12-5.
- <sup>32</sup> Dodd H, Cockett FB, Anning ST. The historical aspects in wounds. The pathology and surgery of the veins of the lower limb. En: Dodd H, Cockett FB, editors. Edinburgh: E&S Livingstone, 1956; p. 6-27.
- <sup>33</sup> Quintal D, Jackson R. Leg ulcers. An historical perspective. *Clinics in Dermatology*. New York: Elsevier, 1990; p. 4-11.
- <sup>34</sup> Iossifova T, Kujumgiev A, Ignatova A, Vassileva E, Kostova I. Antimicrobial effects of some hydroxycoumarins and secoiridoids from the *Fraxinus ornus* bark. *Pharmazie* 1994;49:298–9.
- <sup>35</sup> Colaboradores de Wikipedia. *Aloe vera* [en línea]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2009 [fecha de consulta: 20 de agosto del 2009]. Disponible en <[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Aloe\\_vera&oldid=29011074](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Aloe_vera&oldid=29011074)>.
- <sup>36</sup> Heggers JP, Kucukcelebi A, Listengarten D, Stabenau J, Ko F, Broemeling LD, et al. Beneficial effects of Aloe on wound healing in an excisional wound model. *J Altern Complement Med* 1996;2:271-7.
- <sup>37</sup> Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus. (2009, June 4). In *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Retrieved 02:59, June 4, 2009, from [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus&oldid=294306082](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Exercitatio_Anatomica_de_Motu_Cordis_et_Sanguinis_in_Animalibus&oldid=294306082)
- <sup>38</sup> Phan TT, Hughes MA, Cherry GW, Le TT, Pham HM, Phan TT, et al. An aqueous extract of the leaves of *Chromolaena odorata* (formerly *Eupatorium odoratum*) (Eupolin) Inhibits Hydrated collagen lattice contraction by normal human dermal fibroblasts. *J Altern Complement Med* 1996;2:335-43.
- <sup>39</sup> Irobi ON. Activities of *Charomolaena odorata* (compositae) leave extract against *Pseudomonas aureoginosa* and *Streptococcus faecalis*. *J Ethnopharmacology* 1992;37:813.
- <sup>40</sup> Richards RME, Durham DG, Lew X. Antibacterial activity of compounds from *Rubus pinfaensis*. *Planta Med* 1994;60:471-3.
- <sup>41</sup> Grossmann J. Flies as medical allies. The world and I. London 1994; p. 187-93.
- <sup>42</sup> Colaboradores de Wikipedia. *Alexander Fleming* [en línea]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2009 [fecha de consulta: 24 de agosto del 2009]. Disponible en <[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander\\_Fleming&oldid=29134331](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Fleming&oldid=29134331)>.
- <sup>43</sup> Colebrook L, Kenny M. Treatment with prontosil of puerperal infections due to haemolytic streptococci. *Lancet* 1936; 2:1319-1322
- <sup>44</sup> Vernick Sh, Shapiro D, Shaw FD. Legging orthosis for venous and lymphatic insufficiency. *Arch Phys Med Rehab* 1987;68:459-61.
- <sup>45</sup> Graham I, Harrison M, Nelson E, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of Lower-Limb Ulceration: A Systematic Review of Prevalence Studies. *ADV SKIN WOUND CARE* 2003;16:305-16.
- <sup>46</sup> O'Brien JF, Grace PA, Perry IJ, Burke PE. Prevalence and aetiology of leg ulcers in Ireland. *Ir J Med Sci* 2000; 169:110-12.
- <sup>47</sup> Marklund B, Sulau T, Lindholm C. Prevalence of non-healed and healed chronic leg ulcers in an elderly rural population. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:58-60.
- <sup>48</sup> Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. The prevalence of chronic lower-limb ulceration has been underestimated: results of a validated population questionnaire. *Br J Surg* 1996;83:255-8.
- <sup>49</sup> Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and foot ulcer prevalence and investigation of the peripheral arterial and venous circulation in a randomised elderly population. An epidemiological survey and clinical investigation. *Acta Derm Venereol* 1993;73:57-61.
- <sup>50</sup> Baker SR, Stacey MC. Epidemiology of chronic leg ulcers in Australia. *Aust NZ J Surg* 1994; 64:258- 61
- <sup>51</sup> Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallbook T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:184-7.
- <sup>52</sup> Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surgery* 1994;81:182-7.
- <sup>53</sup> Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg* 1986;73:693-6.
- <sup>54</sup> Coon WW, Willis PW 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation* 1973;48:839-46.
- <sup>55</sup> Torra JE, Soldevilla JJ, Rueda J, Verdú J, Roche E, et al. Primer estudio nacional de prevalencia de úlceras de pierna en España. Estudio GNEAUPP-UIFC-Smith Nephew 2002-2003. *Epidemiología de las úlceras venosas, arteriales y mixtas y de pie diabético*. *Gerokomos*. 2004;(9):11-4.
- <sup>56</sup> London NJM, Donnelly R. Ulcerated lower limb. *BMJ* 2000;320:1589-91.

- <sup>57</sup> Franks PJ, Moffatt CJ, Connolly M. Factors associated with healing leg ulceration with high compression. *Age Ageing* 1995;24:407-10.
- <sup>58</sup> Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, *et al.* Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 210–217.
- <sup>59</sup> van Korlaar I, Vossen C, Rosendaal F, Cameron L, Bovill E, Kaptein A. Quality of life in venous disease. *Thromb Haemost* 2003;90:27-35.
- <sup>60</sup> Nemeth KA, Harrison MB, Graham ID, Burke S. Understanding venous leg ulcer pain: results of a longitudinal study. *Ostomy Wound Manage* 2004;50:34-46.
- <sup>61</sup> Franks PJ, Moffatt CJ. Health related quality of life in patients with venous ulceration: use of the Nottingham health profile. *Qual Life Res* 2001;10:693-700.
- <sup>62</sup> Falanga V. Venous ulceration. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:764-71.
- <sup>63</sup> Gourdin FW, Smith JG. Etiology of venous ulceration. *South Med J* 1993;86:1142-6.
- <sup>64</sup> Simon, D; Dix, F; McCollum, Ch. Management of venous leg ulcers. *BMJ* 2004;328:1358-1362
- <sup>65</sup> Coleridge-Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis? *Br Med J* 1988;296: 1726-7.
- <sup>66</sup> Fowkes FGR, Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Bradbury AW, Ruckley CV. Lifestyle risk factors for lower limb venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *International Journal of Epidemiology* 2001;30:846-852.
- <sup>67</sup> Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Schaefer E, Petrini O. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24- cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:674-80.
- <sup>68</sup> Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. *Lancet* 1982;2:243-5.
- <sup>69</sup> Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the lower leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1071-2.
- <sup>70</sup> Falanga V, Eaglstein WH. The trap hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993;341:1006-8.
- <sup>71</sup> Kobrin KL, Thompson PJ, van de Scheur M, Kwak TH, Kim S, Falanga V. Evaluation of dermal pericapillary fibrin cuffs in venous ulceration using confocal microscopy. *Wound Repair Regen*. 2008;16(4):503-6.
- <sup>72</sup> Neumann HAM, van den Broek M, Boerma I, Veraart J. Transcutaneous oxygen tension in patients with and without pericapillary fibrin cuffs in chronic venous insufficiency, porphyria cutanea tarda and non-venous leg ulcers. *Vasa* 1996; 25:127-32.
- <sup>73</sup> Pardes JD, Tonneson MG, Falanga V, Eaglstein WH, Clark RA. Skin capillaries surrounding chronic venous ulcers demonstrate smooth muscle hyperplasia and increased laminin type IV collagen. *J Invest Dermatol* 1990;94:563.
- <sup>74</sup> Leach RD, Browse NL. Effect of venous hypertension on canine hind limb lymph. *Br J Surg* 1985;72:275-8.
- <sup>75</sup> Falanga V, Bontempo FA, Eaglstein WH. Protein C and protein S plasma levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Arch Dermatol* 1990;126:1195-7.
- <sup>76</sup> Falanga V, Kruskal J, Franks JJ. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Arch Dermatol* 1991;127:75-8.
- <sup>77</sup> Paye M, Nussgens BV, Lapiere CM. Factor XIII of blood coagulation modulates collagen biosynthesis by fibroblasts in vitro. *Haemostasis* 1989;19:274-83.
- <sup>78</sup> Thomas PR, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1693-5.
- <sup>79</sup> Fernandes Abbade, Luciana P; Lastória, Sydney. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment *International Journal of Dermatology* 2005, 44, 449 –456
- <sup>80</sup> Claudy AL, Mirshahi M, Soria C, *et al.* Detection of undegraded fibrin and tumor necrosis factor alpha in venous leg ulcers. *J Am Acad Derm* 1991; 25: 623–627.
- <sup>81</sup> Bucalo B, Eaglstein W, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993;1:181–186.
- <sup>82</sup> Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, *et al.* Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg* 1999; 30: 844–851.
- <sup>83</sup> Franzeck U. K, Haselbach P, Speiser D, Bollinger A. Microangiopathy of cutaneous blood and lymphatic capillaries in chronic venous insufficiency (CVI). *Yale J Biol Med.* 1993; 66(1): 37–46.
- <sup>84</sup> Matic M, Duran V, Ivkov-Simic M, Poljacki M, Gajinov Z, Begenisic M. Microcirculatory changes in chronic venous insufficiency. *Med Pregl.* 2000; 53(11-12):579-83
- <sup>85</sup> Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner HM. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation.* 2000;7(6 Pt 2):S3-12
- <sup>86</sup> Mekkes, J.R.; Loots, M.A.M.; Van Der Wal, A.C.; Bos, J.D. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 388-401
- <sup>87</sup> Shai A, Halevy S. Direct triggers for ulceration in patients with venous insufficiency. *Int J Dermatol.* 2005 Dec; 44(12):1006-9
- <sup>88</sup> Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre cicatrización de heridas. 2008
- <sup>89</sup> De la Torre J, Chambers J. Wound Healing, Chronic Wounds. Oct 9, 2008. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1298452-overview>
- <sup>90</sup> Grinnell F, Ho Ch, Wysocki A: Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting and cell adhesion assays. *J Invest Dermatol* 1992; 98:410-418
- <sup>91</sup> Ludwig GP *et al*: Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-I in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 10:26,2002

- <sup>92</sup> Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F: Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol*, 101:64,1993
- <sup>93</sup> Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, Schultz G. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen*. 1999 Nov-Dec;7(6):442-52.
- <sup>94</sup> Stanley A, Osler T: Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg* 33:1206,2001
- <sup>95</sup> Hasan A, Murata H, Falabella A, Ochoa S, Zhou L, Badiavas E, Falanga V: Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci* 16:59,1997
- <sup>96</sup> Agren MS et al: Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous legs ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 112:463,1999
- <sup>97</sup> Kranke P, Bennett MH, Debus SE, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2.
- <sup>98</sup> Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, et al. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg*. Nov 1999;178(5):399-402.
- <sup>99</sup> Robson MC, Stenberg BD, Hegggers JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg*. Jul 1990;17(3):485-92.
- <sup>100</sup> Loots MA et al: Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 111:850, 1998
- <sup>101</sup> Marston WA. Risk factors associated with healing chronic diabetic foot ulcers: the importance of hyperglycemia. *Ostomy Wound Manage*. Mar 2006; 52(3):26-8, 30, 32 passim.
- <sup>102</sup> Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ*. Jan 19 2002;324(7330):160-3.
- <sup>103</sup> Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. Aug 1998;176(2A Suppl):26S-38S.
- <sup>104</sup> Raju S, Neglén P. Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins. *N Engl J Med* 2009;360:2319-27
- <sup>105</sup> Falanga V. Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations. *Prog Dermatol* 1992;26:1-8.
- <sup>106</sup> Barron G, Jacob Sh, Kirsner R. Dermatologic Complications of Chronic Venous Disease: Medical Management and Beyond. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 652-662
- <sup>107</sup> Kruse Ingrid, Edelman Steven. Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *CLINICAL DIABETES* 2006; 24(2):91-93
- <sup>108</sup> Neglen Peter, Raju Seshadri. A comparison between descending phlebography and duplex Doppler investigation in the evaluation of reflux in chronic venous insufficiency: A challenge to phlebography as the "gold standard". *J Vasc Surg* 1992;16:687-93.
- <sup>109</sup> Simkin R. Estudio clínico del paciente varicosa. Cap 10 en Simkin R. Tratado de patología Venosa y Linfática, 1ª ed. Edit Medrano, Bs As, Argentina 2008: 203-210.
- <sup>110</sup> American Venous Forum Consensus Statement. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. *J Vasc Surg* 1996; 30: 5-11.
- <sup>111</sup> Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-1252.
- <sup>112</sup> Rutherford RB, Padberg FT, Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1307-1312.
- <sup>113</sup> Armstrong D, Lavery L. Diabetic Foot Ulcers: Prevention, Diagnosis and Classification. *American Family Physician*. March 15, 1998
- <sup>114</sup> Daniels TR. Diabetic foot ulcerations: an overview. *Ostomy Wound Manage*. 1998 Sep;44(9):76-80, 82, 84; quiz 85-6 passim.
- <sup>115</sup> Edmonds M. Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations. *Drugs*. 2006;66(7):913-29.
- <sup>116</sup> Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Lefrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):885-910
- <sup>117</sup> Coffman, J; Eberhardt, R. Alteraciones cutáneas en la enfermedad vascular periférica. Cap 167 en Fitzpatrick Dermatología en Medicina General, 6 ed. Edit Medica Panamericana, Bs As, Argentina 2005: 1846-1866
- <sup>118</sup> Van Bemmelen PS, Mattos MA, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Ramsey DE. Does air plethysmography correlate with duplex scanning in patients with chronic venous insufficiency? *J Vasc Surg* 1993;18(5):796-807.
- <sup>119</sup> Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Cattaldi A, Gasbarro V, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment or chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2001 ; 20: 3-37.
- <sup>120</sup> Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético de la Asociación Española de Enfermería Vasculare (A.E.E.V.). Guía de práctica clínica. Año 2004
- <sup>121</sup> Federman D , Kravetz J . Peripheral arterial disease: diagnosis, treatment, and systemic implications *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 93-100
- <sup>122</sup> American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes Consensus statement. *CLINICAL DIABETES* 2004; 22(4) 181-189
- <sup>123</sup> Gahtan V. The noninvasive vascular laboratory. *Surg Clin North Am*. 1998;78:507-518
- <sup>124</sup> Rose SC. Noninvasive vascular laboratory for evaluation of peripheral arterial occlusive disease: Part II. Clinical applications: chronic usually atherosclerotic lower extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:1257-1275.
- <sup>125</sup> Nicholas GG, Myers JL, DeMuth WE. The role of vascular laboratory criteria in the selection of patients for lower extremity amputation. *Ann Surg*. 1982;195:469-473.



- <sup>126</sup> Carter SA. The relationship of distal systolic pressures to healing of skin lesions in limbs with arterial occlusive disease, with special reference to diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest.* 1973;31(Suppl):239-243.
- <sup>127</sup> Baker WH, Barnes RW. Minor forefoot amputations in patients with low ankle pressure. *Am J Surg.* 1977;133:331-332.
- <sup>128</sup> Karanfilian RG, Lynch TG, Zirul VT, et al. The value of laser Doppler velocimetry and transcutaneous oxygen tension determination in predicting healing of ischemic forefoot ulceration and amputations in diabetic and nondiabetic patients. *J Vasc Surg.* 1986;4:511-516.
- <sup>129</sup> Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg.* 1995;22:485-492
- <sup>130</sup> Portugaller HR, Schoellnast H, Hausegger KA, et al. Multislice spiral CT angiography in peripheral arterial occlusive disease: a valuable tool in detecting significant arterial narrowing?. *Eur Radiol.* 2004;14:1681-1687
- <sup>131</sup> Velásquez O, Baum R, Carpenter J. Magnetic resonance angiography of lower-extremity arterial disease. *Surg Clin North Am.* 1998;78(4): 519-537
- <sup>132</sup> Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998;158:289-292.
- <sup>133</sup> Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma: a large-scale epidemiological study. *Br J Dermatol* 1995; 133: 571-574.
- <sup>134</sup> Harris B, Eaglstein WH, Falanga V. Basal cell carcinoma arising in venous ulcer and mimicking granulation tissue. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:150-2.
- <sup>135</sup> Sibbald RG. An approach to leg and foot ulcers: a brief overview. *Ostomy Wound Management* 1998; 44:28-32, 34-5.
- <sup>136</sup> Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Ulceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Normas básicas para la obtención de una muestra de exudado de una úlcera por presión y otras heridas crónicas. Doc IV. 2003
- <sup>137</sup> Abu-Own A. Effect of leg elevation on the skin microcirculation in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1994; 20(5): 705-10
- <sup>138</sup> Erickson CA, Lanza DJ, Karp DL, Edwards JW, Seabrook GR, Cambria RA, Freischlag JA, Towne JB. Healing of venous ulcers in an ambulatory care program: the roles of chronic venous insufficiency and patient compliance. *J Vasc Surg.* 1995 Nov;22(5):629-36
- <sup>139</sup> Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery.* 1991 May;109(5):575-81.
- <sup>140</sup> European Wound Management Association (EWMA). Position document: *Understanding Compression Therapy.* London: MEP Ltd, 2003. Disponible en: [http://ewma.org/fileadmin/user\\_upload/EWMA/pdf/Position\\_Documents/2003/Spring\\_2003\\_Spanish\\_.pdf](http://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/pdf/Position_Documents/2003/Spring_2003_Spanish_.pdf)
- <sup>141</sup> Partsch H. Compression therapy of the legs: a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:799-808.
- <sup>142</sup> Abu-Own A, Shami SK, Chittenden SJ, et al. Microangiopathy of the skin and the effect of leg compression in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1074-83.
- <sup>143</sup> Van de Scheur M, Falanga V. Pericapillary fibrin cuffs in venous disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1997;23:955-9.
- <sup>144</sup> Neumann HAM, Leeuwam M, van den Broeck MJTB, Berrety PJM. Transcutaneous oxygen tension in chronic venous insufficiency syndrome. *Vasa* 1984;13:213-9.
- <sup>145</sup> Neumann HAM, van den Broek M, Boerma I, Veraart J. Transcutaneous oxygen tension in patients with and without pericapillary fibrin cuffs in chronic venous insufficiency, porphyria cutanea tarda and non-venous leg ulcers. *Vasa* 1996; 25:127-32.
- <sup>146</sup> Kolari PJ, Pekanmaki K. Effects of intermittent compression treatment on skin perfusion and oxygenation in lower legs with venous ulcers. *Vasa* 1987;16:312-7.
- <sup>147</sup> Gniadecka M. Dermal oedema in lipodermatosclerosis: distribution, effects of posture and compressive therapy evaluated by high frequency ultrasonography. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 120-24.
- <sup>148</sup> Allenby F, Boardman L, Pflug JJ, Calnan JS. Effect of external pneumatic intermittent compression on fibrinolysis in man. *Lancet* 1973;2:1412-4.
- <sup>149</sup> Murphy MA, Joyce WP, Condrón C, Bouchier-Hayes D. A reduction in serum cytokine levels parallels healing of venous ulcers in patients undergoing compression therapy. *Eur J Endovasc Surg* 2002; 23: 349-52.
- <sup>150</sup> Stemmer R, Marescaux J, Furderer C. Compression treatment of the lower extremities, particularly with compression stockings. *Dermatologist* 1980;31:355-65.
- <sup>151</sup> De Araujo T, Valencia I, Federman D, Kirsner R. Managing the Patient with Venous Ulcers. *Ann Intern Med.* 2003;138:326-334.
- <sup>152</sup> Mayrovitz HN, Larsen PB. Effects of compression bandaging on leg pulsatile blood flow. *Clin Physiol* 1997; 17:105-17.
- <sup>153</sup> Nelson EA, Mani R, Vowden K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD001899
- <sup>154</sup> Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD001177. DOI: 10.1002/14651858.CD001177.
- <sup>155</sup> World Health Organization. *Cancer Pain Relief.* Geneva. 1986. *Anesthesia & Analgesia.* 1988; 67:11 5 9 - 11 6.
- <sup>156</sup> Alivio del dolor en el cáncer, segunda edición, 1996, OMS
- <sup>157</sup> 20 Aniversario de la publicación de la escalera analgésica de la OMS. *Cancer Pain Release.* 2006;19 (1).

- <sup>158</sup> Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, De Conno F; The Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94(3):832-9
- <sup>159</sup> Burnand K, Clemenson G, Morland M, Jarrett P E, Browne N L. Venous lipodermatosclerosis: treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression. *Br Med J*. 1980 January 5; 280(6206): 7-11.
- <sup>160</sup> Daković Z, Vesić S, Vuković J, Medenica LJ, Pavlović MD. Acute lipodermatosclerosis: an open clinical trial of stanazolol in patients unable to sustain compression therapy *Dermatology Online Journal* 14 (2): 1
- <sup>161</sup> Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas*. 1996 Jul;24(3):147-55
- <sup>162</sup> Fernandez R, Griffiths R. Water for wound cleansing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003861.
- <sup>163</sup> European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Wound Bed Preparation in Practice*. London: MEP Ltd, 2004.
- <sup>164</sup> Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Desbridamiento de úlceras por presión y otras heridas crónicas. Documento Técnico Nº IX. 2005
- <sup>165</sup> European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Identifying criteria for wound infection*. London: MEP Ltd, 2005.
- <sup>166</sup> Thomson PD, Smith DJ. What is infection? *Am J Surg* 1994; 167(Suppl 1A):7S-11S
- <sup>167</sup> Percival SL., Bowler PG. Biofilms and Their Potential Role in Wound Healing. *Wounds*. 2004;16(7)
- <sup>168</sup> O'Meara S, Al-Kurdi D, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub2.
- <sup>169</sup> Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Recomendaciones sobre la utilización de antisépticos en el cuidado de heridas crónicas. Doc VIII. 2002
- <sup>170</sup> Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med* 2002; 34: 419-427.
- <sup>171</sup> Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5(6): 277-280
- <sup>172</sup> European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Management of wound infection*. London: MEP Ltd, 2006.
- <sup>173</sup> Cutting K, Harding K. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care* 1994; 3(4): 198-201.
- <sup>174</sup> Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9(3): 178-186.
- <sup>175</sup> Bowler PG. The 10<sup>5</sup> bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49: 44-53.
- <sup>176</sup> Frank Ch, Bayoumi I, Westendorp C. Approach to infected skin ulcers *Can Fam Physician* 2005;51:1352-1359.
- <sup>177</sup> International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot [CD-ROM]. Brussels: International Diabetes Foundation, May 2003.
- <sup>178</sup> Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD005083. DOI: 10.1002/14651858.CD005083.pub2.
- <sup>179</sup> Chambers H, Dumville JC, Cullum N. Silver treatments for leg ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen*. 2007 Mar-Apr;15(2):165-73.
- <sup>180</sup> Sibbald RG. Topical antimicrobials. *Ostomy Wound Manage*. 2003;49 Suppl 5A:14-8.
- <sup>181</sup> Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1373-406.
- <sup>182</sup> World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Exudado en las heridas y utilidad de los apósitos. Un documento de consenso. London: MEP Ltd, 2007.
- <sup>183</sup> Choucair M; Bello Y, Phillips T . Apósitos par alas heridas. Cap 272 en Fizpatrick Dermatología en Medicina General, 6 ed. Edit Medica Panamericana, Bs As, Argentina 2005: 2888-2893
- <sup>184</sup> Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo «Efectividad de los Apósitos Especiales en el Tratamiento de las Úlceras por Presión y Vasculares» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2001
- <sup>185</sup> Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Which venous leg ulcers will heal with limbs compression bandages?. *Am J Med*. 2000; 109 (1), 15-19
- <sup>186</sup> Flanagan M. Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing? *J Wound Care* 2003; 12(5): 189-194.
- <sup>187</sup> Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol*. 2000 May;142(5):960-4
- <sup>188</sup> Donohue K, Falanga V. Healing rate as a prognostic indicator of complete healing: A reappraisal. *Wounds* 2003;15:71-6.
- <sup>189</sup> Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002;119:1420-5.
- <sup>190</sup> Woo K, Ayello E, Sibbald R G. The Edge Effect: Current Therapeutic Options to Advance the Wound Edge. *Advances in Skin & Wound Care: The Journal for Prevention and Healing* 2007; 20 (2): 99-117
- <sup>191</sup> Kantor J, Margolis DJ. Management of leg ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22(3): 212-221.
- <sup>192</sup> Martin TA, Hilton J, Jiang WG, Harding K. Effect of human fibroblast-derived dermis on expansion of tissue from venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2003; 11(4): 292-296.

- <sup>193</sup> Phillips TJ, Manzoor J, Rojas A, Isaacs C, Carson P, Sabolinski M, et al. The longevity of a bilayered skin substitute after application to venous ulcers. *Arch Dermatol* 2002; 138(8): 1079-81.
- <sup>194</sup> Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD001737. DOI: 10.1002/14651858.CD001737.pub3.
- <sup>195</sup> Yager DR, Chen SM, Ward SI, et al. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen* 1997; 5: 23-32.
- <sup>196</sup> Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18(7): 604-06.
- <sup>197</sup> Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, et al. Randomised trial of topically applied Repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2001; 9(5): 347-352.
- <sup>198</sup> Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, Bishop JB, Youngerman JS, Hayward PG, et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg* 1992; 216(4): 401-6; discussion 406-08.
- <sup>199</sup> Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 1992; 339(8784): 23-25.
- <sup>200</sup> Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, Goode PS, Serdar CM, Morris B, et al. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. *Am J Pathol* 1994; 145(6): 1399-410.
- <sup>201</sup> Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21(1): 71-8; discussion 79-81.
- <sup>202</sup> Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996; 183(1): 61-4.
- <sup>203</sup> Falanga V. Advanced treatments for non-healing chronic wounds. World Wide Wounds. Apr 2005. Disponible en: <http://www.worldwidewounds.com/2005/april/Falanga/Advanced-Treatments-Chronic-Wounds.html#ref10>
- <sup>204</sup> Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8(5): 347-52.
- <sup>205</sup> Halabe A, Ingber A, Hodak E, David M. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor—a novel therapy in the healing of chronic ulcerative lesions. *Med Sci Res* 1995; 23:65-6.
- <sup>206</sup> Pojda Z, Struzyna J. Treatment of non-healing ulcers with rh- GM-CSF and skin grafts. *Lancet* 1994;343:1100.
- <sup>207</sup> Jaschke E, Zabernigg A, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers. *Int J Dermatol* 1999;38:380-6.
- <sup>208</sup> Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7(2): 79-89.
- <sup>209</sup> Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002;11:335-41.
- <sup>210</sup> Taddeucci P, Pianigiani E, Colletta V, Torasso F, Andreassi L, Andreassi A. An evaluation of Hyalofill-F plus compression bandaging in the treatment of chronic venous ulcers. *J Wound Care* 2004;13:202-4.
- <sup>211</sup> Fray MJ, Dickinson RP, Huggins JP, Occleston NL. A potent, selective inhibitor of matrix metalloproteinase-3 for the topical treatment of chronic dermal ulcers. *J Med Chem* 2003; 46(16): 3514-3525.
- <sup>212</sup> Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch Dermatol* 2003; 139(4): 510-16.
- <sup>213</sup> Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso humano, (2002) Re-evaluación de la relación beneficio-riesgo de los agentes flebotónicos para administración oral. [http://www.euskadi.net/r332288/eu/contenidos/informacion/notas\\_seg\\_cevime/es\\_1676/adjuntos/02-09-06flebotonicos.pdf](http://www.euskadi.net/r332288/eu/contenidos/informacion/notas_seg_cevime/es_1676/adjuntos/02-09-06flebotonicos.pdf)
- <sup>214</sup> Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub2.
- <sup>215</sup> Guilhou J-J, Dereure O, Marzin L, Ouvry P, Zuccarelli F, Debure C, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997;48:77-85.
- <sup>216</sup> Falanga V, Fujitana RM, Diaz C, Hunter G, Jorizzo J, Lawrence PF, et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regeneration* 1999;7(4):208-13.
- <sup>217</sup> Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet*. 1994;344:164-5. [PMID: 7912767]
- <sup>218</sup> Ibbotson SH, Layton AM, Davies JA, Goodfield MJ. The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol*. 1995;132:422-6. [PMID: 7718459]
- <sup>219</sup> Wilkinson EAJ, Hawke CC. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art. No.: CD001273. DOI: 10.1002/14651858.CD001273.
- <sup>220</sup> Roeckl Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 24-32
- <sup>221</sup> Ojingwa JC, Isseroff RR. Electrical stimulation of wound healing. *J Invest Dermatol* 2002;36:1-11
- <sup>222</sup> Kloth LC. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. *Int J Lower Extrem Wounds* 2005;4:23-44.

- <sup>223</sup> Zhao M, Bai H, Wang E, Forrester JV, McCaig CD. Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors. *J Cell Sci* 2004;117(Pt 3):397-405.
- <sup>224</sup> Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, et al. Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance. *Phys Ther* 2003;83:17-28.
- <sup>225</sup> Cullum N, Nelson EA, Flemming K, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: beds, compression, laser therapy, therapeutic ultrasound, electrotherapy, and electromagnetic therapy. *Health Technol Assess* 2001;5(9):1-221.
- <sup>226</sup> Flemming K, Cullum N. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD00180.
- <sup>227</sup> Wills EE, Anderson TW, Beattie BL, Scott A. A randomized placebo-controlled trial of ultraviolet light in the treatment of superficial pressure sores. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:131-3.
- <sup>228</sup> Dodd HJ, Sarkany I, Gaylarde PM. The short-term benefit and long-term failure of ultraviolet light in the treatment of venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 1989;120:809-18.
- <sup>229</sup> Banwell P, Teot L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. *J Tissue Viability* 2006;16:16-24.
- <sup>230</sup> European Wound Management Association (EWMA). Documento de posicionamiento: *La presión negativa tópica en el tratamiento de heridas*. Londres: MEP Ltd, 2007.
- <sup>231</sup> Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858.CD001898.pub2.
- <sup>232</sup> Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration: report of a multidisciplinary workshop. *Br J Dermatol* 1995;132:446-52.
- <sup>233</sup> Kirsner RS, Falanga V. Techniques of split-thickness skin grafting for lower extremity ulcerations. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:779-83.
- <sup>234</sup> Kirsner RS, Matta SM, Falanga V, Kerdel FA. Split-thickness skin grafting of leg ulcers. *J Dermatol Surg* 1995;21:701-3.
- <sup>235</sup> Teh BT. Why skin grafts fail. *Plast Reconstr Surg* 1979;49:323-30.
- <sup>236</sup> Ahnlide I, Bjellerup M. Efficacy of pinch grafting in leg ulcers of different aetiologies. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:144-5. [PMID: 9111828]
- <sup>237</sup> Limova M, Mauro T. Treatment of leg ulcers with cultured epithelial autografts: treatment protocol and five year experience. *Wounds*. 1995;7:170-80.
- <sup>238</sup> Phillips TJ, Kehinde O, Green H, Gilchrest BA. Treatment of skin ulcers with cultured epidermal allografts. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:191-9. [PMID: 2768568]
- <sup>239</sup> Morrison N, Cavezzi A, Bergan J, Partsch H. Regarding "Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy." *J Vasc Surg* 2006;44:224-5.
- <sup>240</sup> Tenbrook JA Jr, Iafrati MD, O'Donnell TF Jr, et al. Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *J Vasc Surg* 2004;39: 583-9.
- <sup>241</sup> Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg* 2007;46:979-90.
- <sup>242</sup> Nelson EA, Bell-Syer SE, Cullum NA. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002303.
- <sup>243</sup> Nelson EA, Harper DR, Prescott RJ, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. Prevention of recurrence of venous ulceration: Randomized controlled trial of class 2 and class 3 elastic compression *J Vasc Surg* 2006;44:803-8.
- <sup>244</sup> Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, Heather BP, Mitchell DC, Whyman MR, Poskitt KR. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:83