

U N I V E R S I D A D D E S E V I L L A

F A C U L T A D D E M E D I C I N A

"EFECTOS PRECOCES DE LA IRRADIACIÓN LÁSER EN
LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS QUIRÚRGICAS"

TESIS DOCTORAL

Presentada por Pedro Naranjo Rodríguez para optar al
Grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Sevilla, Abril de 1988

0

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al tomo 160 número 2 del libro
correspondiente.

Sevilla, 13 JUN. 1988

El Jefe del Negociado de Tesis,

F. de la Torre



TD

N/24

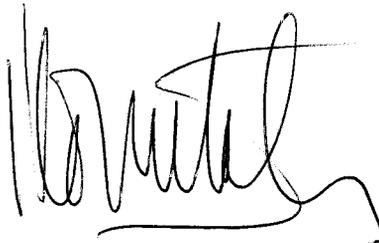
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en
de la
de esta Universidad desde el día
hasta el día
Sevilla de de 19
EL DIRECTOR DE

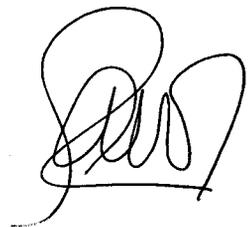
D. JESÚS LOSCERTALES ABRIL, Catedrático Numerario de Patología y Clínica Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y D. JAVIER AYARRA JARNE, Doctor en Medicina y Cirugía,

CERTIFICAN :

Que bajo su dirección ha realizado D. Pedro Naranjo Rodríguez la Tesis titulada "**Efectos precoces de la irradiación LÁSER en la cicatrización de heridas quirúrgicas**", la cual reúne todos los requisitos exigidos para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía. Y para que así conste firman el presente, en Sevilla, a catorce de Abril de 1988



Fdo.: Prof. Loscertales



Fdo.: Dr. Ayarra

DEDICATORIA

A mis padres, a mi esposa y a mis hijos,
con todo afecto y cariño

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar en primer lugar mi gratitud al Prof. D. Jesús Loscertales Abril, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Sevilla, no sólo por haberse prestado a dirigir la presente Tesis Doctoral, sino por el apoyo con que me animó en todo momento a la realización de la misma y, más aún, por lo mucho que de él pude aprender durante mi período de formación como Residente en su Departamento.

Al Dr. D. Javier Ayarra Jarne, quien siempre encontró un hueco en sus quehaceres para atender mis dudas y consultas, indicando las modificaciones oportunas en la elaboración y redacción de este trabajo.

Al Prof. D. Juan R. Zaragoza Rubira, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Sevilla, y a la Dra. D^a. Pilar Rodrigo, de la Unidad de Laserterapia del mismo Departamento, por la ayuda material prestada, así como por su colaboración incondicional en cuanto se refiere al uso y manejo de la radiación LÁSER.

Al Prof. D. Antonio Campos Muñoz, Catedrático de Histología de la Universidad de Granada, en cuyo Departamento se llevó a cabo el estudio histológico incluido en la presente Tesis. Por lo demás, con su amistosa insistencia, me impulsó a la

pronta conclusión de la misma.

Es de estricta justicia resaltar la ayuda inestimable que me prestó D. José M. Coello Cruz, Ingeniero Electrónico, en el diseño y construcción de la instrumentación que se presenta, así como el asesoramiento de índole técnico que el presente estudio requiere y que amablemente me facilitó.

Sería excesivamente prolijo citar uno por uno a todos los compañeros que colaboraron de una u otra forma en la realización de las diferentes partes que componen esta Tesis, y siempre podría omitir alguno de forma involuntaria. Por eso quiero que todos ellos se sientan aquí incluidos y reciban mi más sincero agradecimiento.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCION

1.1.- Biología celular y molecular de la cicatrización

1.1.1.- Fenómenos morfológicos

- a) Fase inflamatoria
- b) Fase celular

1.1.2.- Fenómenos químicos

- a) Fase inflamatoria
- b) Sustancia fundamental
- c) Metabolismo de la colágena

1.1.3.- Fenómenos mecánicos

1.1.4.- Relación entre fenómenos químicos y mecánicos

1.2.- La radiación LASER

1.2.1.- Bases físicas del LASER

1.2.2.- Tipos de LASER

1.2.3.- Propiedades físicas del LASER

1.2.4.- Efectos biológicos del LASER

- a) LASER de alta potencia
- b) LASER terapéutico

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.- MATERIAL Y METODOS

3.1.- Método mecánico o de resistencia tensil

3.1.1.- Concepto de extensometría

3.1.2.- Diseño del modelo experimental

3.1.3.- Desarrollo de las experiencias

3.2.- Método histológico

4.- RESULTADOS

4.1.- Evolución post-operatoria

4.2.- Resultados de resistencia tensil

4.3.- Resultados histológicos

4.4.- Resultados estadísticos

5.- DISCUSION

5.1.- Sobre la metodología empleada

5.2.- Sobre los resultados del grupo control

5.3.- Sobre los resultados del grupo experimental

6.- RESUMEN

7.- CONCLUSIONES

8.- ICONOGRAFIA

9.- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCIÓN

La incisión quirúrgica es el punto de partida por excelencia de toda la Cirugía. Por ello no es de extrañar que los médicos en general, y más particularmente los cirujanos, hayan sentido un vivo interés por desentrañar el proceso de reparación de las heridas quirúrgicas.

Es sobradamente conocido que múltiples factores influyen en el proceso de cicatrización de las heri-

das quirúrgicas: técnica y material de sutura, contaminación local de la herida, condiciones metabólicas del paciente, etc. (1)(2)

Uno de los factores exógenos al paciente que presuntamente posee una influencia favorable en el proceso de reparación de las heridas es la irradiación LASER. Este es, sin duda, uno de los capítulos de la Medicina que ha experimentado un desarrollo más notable en los últimos años.

La presente Tesis Doctoral tiene por objeto fundamental comprobar los efectos precoces que la irradiación LASER produce en el proceso de cicatrización de las heridas quirúrgicas, mediante el desarrollo de un modelo experimental.

En un primer apartado de esta introducción describiremos los aspectos básicos de la biología celular y molecular de la cicatrización para, en un segundo apartado, comentar las características fundamentales de la radiación LASER y los efectos biológicos de la misma.

BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR DE LA CICATRIZACIÓN

La cicatrización de las heridas supone una respuesta básica de los tejidos de los seres vivos que tiene por objeto el restablecimiento satisfactorio de la integridad de los mismos cuando han sido lesionados.

El dinámico y complejo proceso de la cicatrización ocurre exclusivamente en los organismos completos. Aunque los componentes individuales de la reacción cicatricial pueden desarrollarse en cultivos de tejidos (3) ó en sistemas acelulares, las heridas no cicatrizan en medios "in vitro".

Aunque todas las heridas cicatrizan por los mismos mecanismos básicos(4)(5)(6), es clásico hacer una distinción didáctica entre heridas cerradas simples y heridas abiertas, con pérdida de tejido o sin ella.

Para los fines del presente estudio, nos limitaremos a comentar las heridas cerradas simples, a cuyo grupo pertenecen las que se han realizado en el mismo.

1.- Fenómenos morfológicos.

A) Fase inflamatoria.

Tras producirse una solución de continuidad en

los tejidos, ocurre una vasoconstricción inicial seguida, rápidamente, de una vasodilatación del territorio capilar que se acompaña de un aumento de permeabilidad del endotelio vascular.

Pocas horas después, el espacio de la herida está lleno de un exudado inflamatorio muy rico en células: leucocitos, hematíes, proteínas plasmáticas y fibrina(7)(8)(9)(10)(11).

Si bien la presencia de cuerpos extraños en la herida o la contaminación microbiana de la misma, así como la lesión extensa de los tejidos puede prolongar esta fase inflamatoria durante meses, lo habitual es que, en una herida limpia, cese en pocos días(12)(13).

Son los leucocitos los encargados de eliminar los residuos celulares y fragmentos de tejidos de la zona de la herida(14). Al principio predominan los polinucleares pero al cabo de unos días aumenta de forma manifiesta la proporción de monocitos.

Este hecho podría explicarse por la diferente supervivencia de ambos tipos celulares ya que, al principio, las proporciones entre ambos son idénticas en sangre y en el exudado extravascular(15).

Aunque no son todavía bien conocidos los pa-

peles que desempeñan las diversas células inflamatorias, hay estudios que sugieren que la cicatrización puede progresar en ausencia de linfocitos y polimorfonucleares. Sin embargo, son necesarios los monocitos para que se produzcan fibroblastos normales y éstos invadan el espacio de la herida(16)(17)(18).

Mientras los restos necróticos son eliminados de la parte profunda de la herida, en la superficie la epidermis vecina al borde de la misma comienza a engrosarse 24 horas después de la lesión(19). Las células basales marginales pierden su firme adherencia a la dermis subyacente, aumentan de volumen y comienzan a emigrar cruzando el defecto.

A las 48 horas la superficie de la herida en su totalidad está cubierta de nuevo por epitelio(20)(21).

Las células epiteliales emigrantes pierden su aspecto aplanado y adoptan una forma más cilíndrica, aumentando su actividad mitótica. Se forman así capas de epitelio con queratinización de las células de la superficie. Sin embargo, la interfase mesenquimatosa-epitelial no recupera ya nunca su arquitectura normal(22).

B) Fase celular.

A medida que va desapareciendo la reacción inflamatoria local y que aumenta el espesor de la superfi-

cie epitelial, aparece un nuevo tipo de célula en la profundidad de la herida.

A partir del 2º-3º día unas células fusiformes con núcleos ovales, los fibroblastos, aumentan rápidamente en número y al cabo de 8-10 días son las dominantes en la población celular(21)(23)(24)(25).

Tras la aparición de los fibroblastos aparecen las fibras de colágena en la herida, existiendo datos concluyentes que indican que es precisamente el fibroblasto quien sintetiza y secreta las moléculas de colágena(24)(21)(26)(27).

Casi todos los fibroblastos presentes en las heridas en fase de cicatrización provienen de células mesenquimales locales, especialmente de las asociadas con la adventicia de los vasos sanguíneos. Si las células circulantes son capaces de convertirse en fibroblastos fijos, desempeñan sin duda un papel despreciable en la cicatrización de heridas(28)(29).

Cuando los fibroblastos comienzan a moverse por la herida, ésta se llena de bandas de fibrina. Pese a que los fibroblastos parecen utilizar las redes de fibrina como andamiaje, son células que requieren un sustrato sólido o semisólido para sus movimientos, desplazándose por formación de contactos adhesivos con el sustrato, no por flujo cito-

plásmico(30).

La fibrina, los coágulos sanguíneos y los detritus y tejidos necróticos forman una barrera física que impide la movilidad de los fibroblastos y retrasan la formación de fibras de colágena, puesto que los fibroblastos no poseen enzimas fibrinolíticos.

Sin embargo, las células endoteliales próximas a la lesión experimentan mitosis rápidas y se forman nuevos capilares por gemación de las vénulas existentes, con lo que pronto se establece una rica red de pequeños vasos.

Las células endoteliales poseen un activador muy poderoso del plasminógeno, de forma que mientras que los fibroblastos avanzan por el área lesionada seguidos por los capilares en proliferación, ocurre una fibrinolisis que destruye la red de fibrina(31).

Hacia la 4ª-5ª semana disminuye notablemente el número absoluto de fibroblastos presentes en la herida y la rica red capilar queda reducida a unos pocos vasos bien definidos.

A medida que la población de fibroblastos se va reduciendo, las fibras de colágena se convierten en el rasgo dominante de las heridas(32).

Las primeras fibras de colágena aparecen a

los 4-5 días y pronto todo el espacio de la herida se llena de pequeños haces de fibras orientados al azar, los cuales aumentan progresivamente de volumen produciendo una estructura densa y masiva de colágeno que une firmemente los bordes de la herida(33)(34).

2.- Fenómenos químicos.

A) Fase inflamatoria.

Hemos visto que la primera fase de la cicatrización está constituida por un proceso de tipo inflamatorio. El problema de la química de la inflamación local, pese a haber sido ampliamente investigado, es todavía fuente de notables controversias(26)(35)(36).

En un principio se consideró a la histamina como el mediador químico primario de la respuesta inflamatoria(37). La histamina, liberada por los granulocitos, células cebadas y plaquetas, produce vasodilatación local y aumento de permeabilidad de los pequeños vasos.

En la rata, la serotonina (5-hidroxitriptamina) encontrada también en las células cebadas posee una acción local similar a la histamina. Sin embargo, en el hombre los efectos locales de la serotonina son despreciables.

Por su parte, la histamina posee un período de

acción muy corto (sobre 30 minutos), agotándose rápidamente sus fuentes locales, por lo que no parece probable que dependan de estas aminas las reacciones inflamatorias prolongadas(15).

Más recientemente se ha comprobado el papel que desempeñan en las respuestas vasculares inflamatorias una serie de péptidos biológicamente activos, las quininas, así como las prostaglandinas.

Éstas últimas son una familia de compuestos descritos por primera vez por **Von Euler** en 1934 y que derivan de los ácidos grasos poli-insaturados. La molécula básica corresponde al ácido prostanoico, de donde derivarían las prostaglandinas clásicas (A, E, F y D).

Junto a ellas, y en la última década, se han descrito otras sustancias íntimamente relacionadas denominadas prostaciclina (PGI_2), tromboxano (TXA_2) y eicosanoides.

Todos estos compuestos son sintetizados a partir de ácidos grasos, principalmente ácido araquidónico. Los enzimas encargados de su síntesis están presentes en la mayor parte de los tejidos, lo que explicaría la ubicuidad de estas sustancias.

Entre las acciones biológicas que se han podido demostrar, se sabe que las prostaglandinas clásicas, así

como la prostaciclina, son potentes vasodilatadores, aumentan la permeabilidad vascular y favorecen los fenómenos de quimiotaxis para los leucocitos y fibroblastos(14).

Se sabe además, que un enzima existente en los granulocitos y en el plasma, la kalicreína, libera bradiquinina a partir de una globulina α_2 del plasma(7), y que ésta última junto a la histamina y en presencia del sistema del complemento, estimula la síntesis y liberación de estas prostaglandinas, las cuales serían, al parecer, los mediadores finales de la respuesta inflamatoria aguda.

B) Sustancia fundamental.

Las cicatrices poseen los mismos componentes extracelulares básicos de todo tejido mesenquimatoso, esto es, proteínas fibrosas, sobre todo colágena y glucosaminoglicanos, mucopolisacáridos, mucoproteínas y glucoproteínas(8)(21)(26). Entre estas últimas se encuentra la fibronectina, sustancia que ha suscitado notable interés en los últimos años.

La fibronectina(14) es una glucoproteína de elevado peso molecular, existente tanto en forma soluble (fracción plasmática), como insoluble (fracción hística). Posee un destacado papel en la adhesividad celular, tanto célula-célula como célula-sustrato y destaca asimismo su afinidad por diversas moléculas como el fibrinógeno, fibrina, heparina, colágena, etc. Promueve además la migración celular en

los cultivos y es sabido que constituye la proteína principal en la matriz fibrilar de los fibroblastos cultivados. Pese a ello, no está completamente aclarado cual es su papel en el proceso de cicatrización de la heridas.

Todos los tejidos conectivos contienen cantidades variables de glucosaminoglicanos, macromoléculas gigantes compuestas principalmente por carbohidratos y una variable cantidad de proteínas (Tabla A).

Todos los glucosaminoglicanos forman complejos de polisacáridos de proteínas con pesos moleculares que oscilan entre $7,5 \times 10^5$ y 10×10^5 . Los componentes polisacáridos se fijan a un núcleo proteínico central y la molécula en su conjunto adopta una configuración similar a un tubo de ensayo (38).

Los primeros estudios sugirieron que durante los 3-4 primeros días de la cicatrización, las heridas sintetizan grandes cantidades de glucosaminoglicanos. En los días siguientes, a medida que aparece la colágena, disminuye notablemente la cantidad de hexosaminas.

El análisis de los distintos compuestos ricos en hexosaminas proporciona pruebas de que su aumento temprano revela la aparición de glucoproteínas séricas transportadas a la herida por el exudado inflamatorio, no tratándose, por tanto, de compuestos sintetizados localmente (39).

CONDROITINA : Ac. glucurónico + galactosamina

SULFATO-4-CONDROITINA: Ac. glucurónico + 4-sulfogalactosamina

SULFATO-6-CONDROITINA: Ac. glucurónico + 6-sulfogalactosamina

SULFATO DE DERMATAN : Ac. idurónico + 4-sulfogalactosamina

SULFATO DE HEPARINA : Ac. glucurónico + glucosamina

ACIDO HIALURONICO : Ac. glucurónico + glucosamina

SULFATO DE QUERATAN : Galactosa + 6-sulfoglucosamina

TABLA A. Mucopolisacáridos del tejido conectivo, expresando sus respectivas moléculas de repetición.

En estudios histoquímicos realizados en animales de experimentación se observa generalmente que el contenido en ácido hialurónico en los tejidos de la herida permanece bastante constante o disminuye durante las tres primeras semanas del proceso. Por el contrario, la concentración de sulfato-4-condroitina y de sulfato de dermatán aumenta progresivamente desde el 4º hasta el 21º día(40). La aparición de las fibras de colágena no produce descenso notable en estas concentraciones.

C) Metabolismo de la colágena.

Durante el período de tiempo en que los fibroblastos invaden el espacio de la herida es muy escasa la síntesis de colágena. Sólo cuando los fibroblastos alcanzan una población considerable, lo que ocurre entre el 2º y 3º día, puede detectarse esta síntesis. En los estudios histológicos no se observan fibras de colágena hasta el 4º-5º día(41)(42).

La colágena es sintetizada en los ribosomas de los fibroblastos. La síntesis comienza por el extremo amino terminal y progresa hasta el extremo carboxilo. No está totalmente aclarado si las tres cadenas de polipéptidos que forman la colágena son sintetizadas y reunidas simultáneamente o si primero son sintetizadas y posteriormente aglomeradas(23).

La síntesis de la colágena posee caracterís-

ticas peculiares que no se dan en las de otras proteínas, ya que los amino-ácidos hidroxil-prolina e hidroxil-lisina no se incorporan directamente a la molécula de colágena, puesto que se sintetiza previamente una molécula precursora, la protocólágena, rica en prolina pero sin hidroxil-prolina(43). Posteriormente el enzima hidroxilasa de protocólágena hidroxila los restos específicos de prolina en el grupo peptídico. Esta reacción es específica de la síntesis de colágena y la inhibición de este proceso altera profundamente el proceso propio de la cicatrización(44)(45).

La hidroxilasa de protocólágena requiere de un α -cetoglutarato como sustrato y de hierro ferroso como cofactor(46). Asimismo es necesario un donante de electrones, función que normalmente desempeña el ácido ascórbico(47).

Si la actividad enzimática se inhibe mediante el uso de quelantes del hierro ferroso, o por privación de las células de oxígeno, el citoplasma de los fibroblastos se llena de péptidos ricos en prolina, inhibiéndose de forma específica la síntesis y excreción de colágena(48). El mismo fenómeno se puede observar si las células son deprivadas rápidamente de ácido ascórbico.

Una vez sintetizados, hidroxilados y reunidos los péptidos de la colágena, las moléculas resultantes se van abriendo paso al espacio extracelular(49). Parece ser que las moléculas son secretadas directamente en los espacios cis-

ternales y de aquí se liberan directamente al espacio extracelular, bien por comunicación directa de la membrana ergastoplásmica con la membrana celular, bien por formación de una vesícula y fusión de la misma con la membrana celular(23).

Como quiera que el entrecruzamiento y la orientación de las fibras de colágena determinan las propiedades físicas de las cicatrices, los factores que influyen en la arquitectura de dichas fibras determinan la fisiología de las cicatrices(50)(51).

Es un hecho claro que las moléculas de colágena poseen suficiente información en sus estructuras moleculares primaria, secundaria y terciaria como para formar fibras y entrecruzarse sin la ayuda adicional de los fibroblastos. Pese a ello, la arquitectura de las fibras en los diferentes tejidos mesenquimales no responde a una orientación al azar(52).

Así, las fibras de colágena se disponen en la córnea en capas que siguen una configuración ortogonal, de forma que cada capa laminar se orienta en ángulo recto entre las capas superior e inferior respectivamente. Por el contrario, los gruesos haces de fibras de los tendones se disponen paralelamente a sus ejes longitudinales(53), paralelos a su vez a las líneas de tensión y, aunque en el tejido cicatricial de un tendón las fibras se disponen al azar en un principio, al transcurrir el tiempo los haces de colágena se alinean con los fascículos normales(54).

En las cicatrices en desarrollo se pueden observar en ocasiones, con microscopía electrónica, pequeñas fibras de colágena en yuxtaposición directa con las membranas celulares. Este hecho ha permitido a algunos investigadores suponer que tal vez se formen fibras dentro de las células, como parte de la membrana celular. Aunque los datos morfológicos al respecto señalan que la formación de fibras es enteramente extracelular, las prolongaciones de la célula pueden de alguna manera ayudar a la orientación de los haces de colágena(55).

Otra vía indirecta a través de la cual las células quizás influyan en el tamaño y orientación de las fibras de colágena es mediante su producción de glucosaminoglicanos(56). Estudios "in vitro" han demostrado que las fibras de colágena precipitadas en presencia de sulfato de dermatán poseen un diámetro mayor que las formadas en presencia de sulfato-4 de condroitina.

En la córnea, donde el principal glucosaminoglicano es el sulfato de queratán, las fibras de colágena son sumamente finas, mientras que las fibras más gruesas de la piel están relacionadas con el sulfato de dermatán.

Hasta ahora hemos visto la síntesis de las moléculas de colágena y la formación de fibras, ambos procesos constructivos.

Durante años los biólogos supieron que las fibras de colágena tenían que ser destruidas o degradadas de alguna forma(57).Hasta la década de los sesenta se desconocía el mecanismo de destrucción de la colágena.Fué entonces cuando **Gross** y **Lapierre** usando un sustrato de colágena nativa y técnicas de cultivo de tejidos,demonstraron que la cola de los renacuajos en involución produce una colagenasa muy potente(58).Este enzima desdobla moléculas de colágena en dos fragmentos,a través de sus tres cadenas,a una cuarta parte aproximadamente de la distancia del extremo carboxilo.Incluso los tejidos que destruyen colágena a ritmo rápido producen colagenasa en cantidades mínimas.

A partir de éstos primeros estudios se han identificado colagenasas en gran variedad de tejidos humanos y animales,incluídas las cicatrices(59).

Existen datos que hacen pensar que en determinadas condiciones otras proteasas celulares pueden también destruir colágena.Digamos finalmente que la destrucción de colágena constituye un factor importante en el remodelado de la cicatriz normal y posee significación en diversas condiciones anormales de la cicatrización de heridas(60).

3.- Fenómenos mecánicos.

Desde el punto de vista quirúrgico,todos los fenómenos morfológicos y químicos de la cicatrización de he-

ridas conducen a una conclusión importante : las cicatrices de heridas adquieren con el tiempo más fuerza y resistencia(61)(62).

El ritmo de este incremento y las resistencias finales de las cicatrices determinan en la práctica quirúrgica el material de sutura a emplear, cuando deben retirarse los puntos, cuando puede un paciente reanudar sus actividades y porqué ciertas incisiones son más apropiadas que otras(31)(63).

La mayor parte de la información de que se dispone sobre resistencia de cicatrices procede de experimentos en animales, y aunque los fenómenos biológicos básicos son equiparables en las distintas especies, pueden variar notablemente las magnitudes y el momento de aparición de los caracteres específicos(43).

Todas las propiedades mecánicas medibles en un objeto físico dependen de la dirección, sentido e intensidad de aplicación de la fuerza.

Se han utilizado muchos parámetros mecánicos para medir las propiedades físicas de las cicatrices, incluyendo curvas de tensión-fuerza, carácter elástico, inelástico o alargamiento plástico y curvas de absorción de energía. Sin embargo, dos son los métodos usados con más frecuencia: la resistencia a la rotura o estallido y la resistencia a la

tensión o tracción. Ambos parámetros no son intercambiables (64)(65)(66).

La resistencia a la tensión mide la fuerza necesaria para provocar la rotura, medida por área de sección transversal. La resistencia al estallido mide la carga necesaria para abrir o romper la cicatriz en cualquier dirección.

El no apreciar esta simple diferencia puede ser motivo de errónea interpretación de los datos disponibles. Así, y debido a su diferencia de espesor, la resistencia al estallido de la piel de la espalda y la piel del párpado difieren notablemente, mientras que su resistencia a la tensión es equiparable(55).

La resistencia al estallido puede proporcionar comparaciones válidas entre diferentes tejidos tan solo si sus dimensiones físicas son semejantes.

El creciente aumento de resistencia de las heridas incisas comienza inmediatamente después de la sutura. A los dos días, la resistencia a la rotura de este tipo de heridas en la piel de ratas llega a los 50-100 gramos por cm. lineal de cicatriz. En ese momento, la cavidad de la herida contiene sólo bandas de fibrina, algunos capilares neoformados, leucocitos y algún fibroblasto. No obstante, la superficie epitelial consta de una lámina confluyente de células. Se ha comprobado experimentalmente que la polimerización de fibrina, la adhesión de proteínas globulares y fuerzas interce-

lulares pueden producir resistencias de tal magnitud(67).

Hacia el tercer día aparecen las fibras de colágena y con ello la resistencia aumenta rápidamente. Hacia los 21 días la resistencia a la rotura puede llegar a 1 kg. por cm. lineal de cicatriz. A pesar de conceptos ampliamente difundidos, el incremento de la resistencia no se detiene en este punto. Incluso estudios experimentales muy cuidadosos no han podido revelar una línea en meseta en lo relativo a la resistencia(62).

Por el contrario, las heridas de piel continúan ganando resistencia a un ritmo relativamente rápido durante más de 4 meses y a velocidad algo menor durante 1 año.

A pesar de que este comportamiento tan significativo es re-descubierto cada 10-15 años, tras ser comprobado experimentalmente por vez primera por **Howes** en 1939(68), son todavía muchas las exposiciones relativas a cicatrización de heridas que lo omiten.

Este incremento prolongado de resistencia no se limita a heridas cutáneas, ya que las heridas en músculo y aponeurosis también lo hacen lentamente(63), y en el caso de los tendones el incremento es más lento todavía(69).

Pese a esta ganancia de resistencia, las heridas raramente, y quizás nunca, recuperan la fortaleza de los tejidos normales(70). Además, la resistencia no es el único

parámetro físico importante en la cicatriz, ya que se pierde la elasticidad normal de los tejidos y los productos de la cicatrización, aunque resistentes, convierten un tejido flexible y elástico en una masa rígida y quebradiza(71).

4.- Relación entre los fenómenos químicos y mecánicos.

Las propiedades mecánicas de las cicatrices dependen básicamente de su contenido en fibras de colágena. Si bien existen otros componentes en el tejido cicatricial, su aportación a la resistencia final es mínima(26). Este hecho queda suficientemente claro basándose en dos tipos de argumentos:

a) Sabemos que el escorbuto es una enfermedad en la que existe un déficit de ácido ascórbico. Como quedó anteriormente expuesto, este ácido es el donante normal de electrones para activar a la hidroxilasa de protocólágena.

En las heridas de animales con escorbuto, se produce una epitelización normal y la cavidad de la herida se llena de fibroblastos, capilares y grandes cantidades de glucosaminoglicanos. Están presentes todos los elementos normales de la cicatrización salvo la colágena y, sin embargo, la herida apenas gana resistencia. (72)(73)(24)(74).

b) Existe un grupo de agentes llamados latirógenos que inhiben selectivamente la formación de enlaces covalentes intermoleculares entre las moléculas de colágena.

Si se administra a un animal de experimentación beta-aminopropionitrilo, uno de los más potentes latirógenos que se conocen, las moléculas de colágena son sintetizadas y excretadas a un ritmo normal, pero no se forman a tiempo los enlaces intermoleculares e intramoleculares de tipo covalente.

Aunque las fibras de colágena en estas condiciones parecen al microscopio ser totalmente normales, mientras el animal es tratado con beta-aminopropionitrilo no aumenta la resistencia de sus heridas a partir del 3º-4º día, como ocurre normalmente.

Así pues, no solamente son necesarias las fibras de colágena, sino también la formación de los enlaces covalentes para la adquisición de resistencia en las heridas en fase de cicatrización(75)(76)(41)(77).

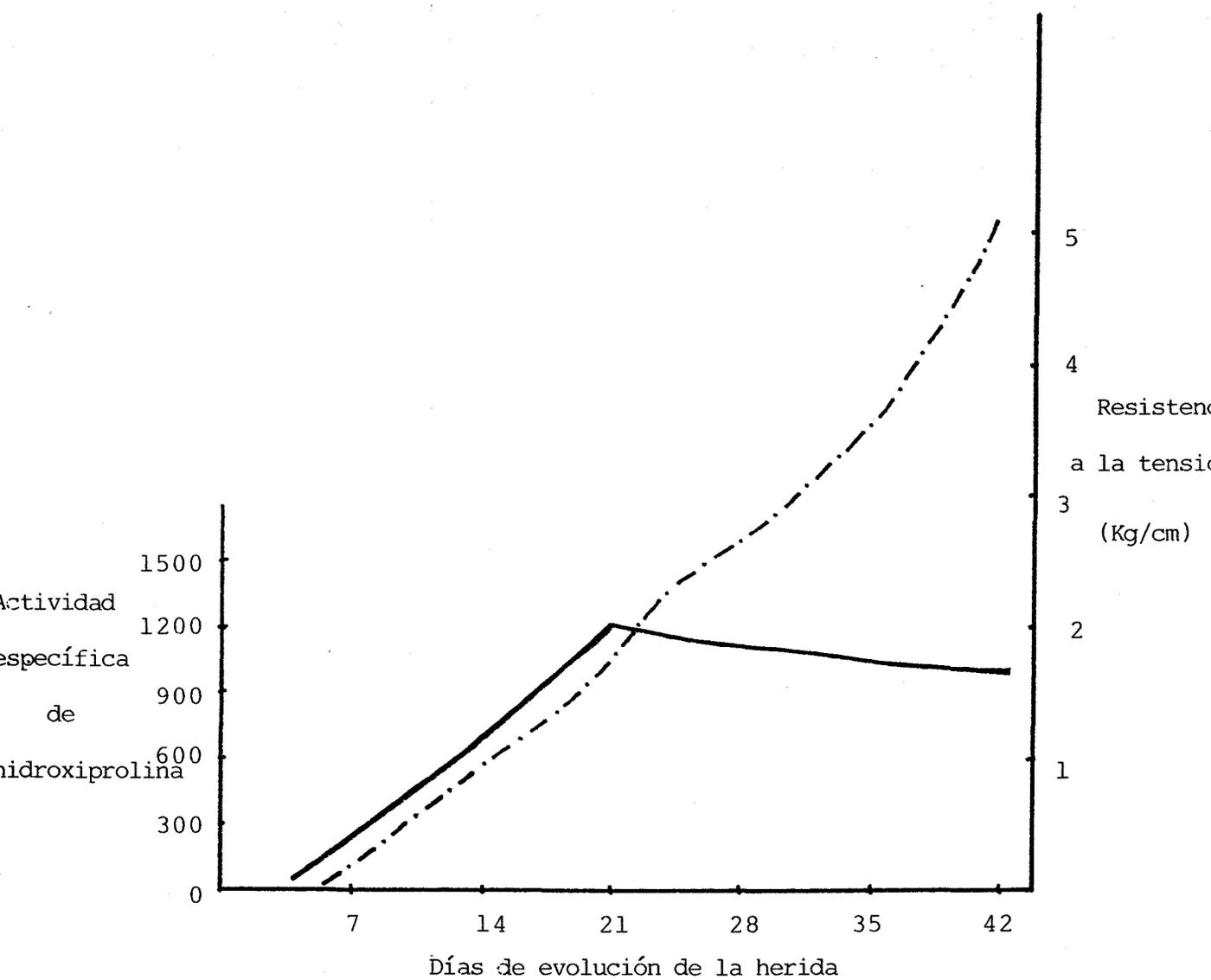
Pese a ser generalmente aceptado lo que precede, todavía se discute el mecanismo por el cual las fibras de colágena imprimen con el tiempo mayor resistencia a las cicatri-

ces. Al menos tres supuestos son posibles:

- a) Podría aumentar con el tiempo la densidad de las fibras de colágena por adición de nuevas fibras.
- b) Las fibras existentes podrían ganar más resistencia con el tiempo por aumentar la densidad de los enlaces covalentes intermoleculares o por aumento de su adhesión a componentes no colágenos.
- c) Con el tiempo podría cambiar la disposición arquitectónica de las fibras de colágena, produciéndose una configuración nueva y más sólida.

La primera posibilidad es muy improbable, dado que sólo existe una correlación entre el aumento de colágena y la ganancia de resistencia por la cicatriz durante un período de tiempo que oscila según el tejido, pero no después. Transcurrido este período, la resistencia sigue creciendo sin que lo haga de forma paralela la cantidad de colágena (71) (72) (Figura 1).

Más verosímil parece la segunda posibilidad, ya que se ha comprobado que las fibras de colágena de heridas antiguas presentan más entrecruzamiento que las fibras de heridas más recientes. La adición de enlaces intermoleculares con agentes como el formaldehído aumenta la resistencia de



— Acúmulo de colágena en la cicatriz

-.-.- Resistencia a la tensión

Figura 1. Comparación entre la concentración de colágena en la cicatriz y la resistencia tensil de la misma.

las heridas recientes en mayor proporción que en las heridas antiguas, lo que parece sugerir que aquéllas no han llegado todavía a la saturación(62).

Finalmente, la posibilidad de cambio en la arquitectura de las fibras de colágena es preconizada por muchos autores. Para que este supuesto se produzca existen, a su vez, dos mecanismos posibles:

a) Las fibras de colágena son degradadas y sus moléculas se incorporan a otras fibras más nuevas.

b) Las fibras son destruídas y se sintetizan nuevas moléculas que se incorporan a nuevas fibras.

Para la primera hipótesis, no contamos hasta el presente con pruebas directas que lo demuestren.

Para comprobar la segunda se ha medido el índice de conversión de prolina en hidroxiprolina, utilizando para ello radioisótopos como marcadores.

Así se ha podido demostrar que el ritmo de depósito de nueva colágena en el tejido cicatricial permanece netamente elevado durante períodos prolongados de tiempo, de hasta varios meses. Al tiempo, se ha comprobado un equilibrio dinámico entre la síntesis y degradación rápida de colágena.

Por consiguiente, a pesar del aspecto histológico estable y del contenido constante de colágena, el metabolismo de la colágena cicatricial permanece en franca evolución durante mucho tiempo(71)(78).

Por cuanto antecede, hoy se admite que la resistencia final de las cicatrices depende de las propiedades físicas de las fibras de colágena. Las heridas incisas ganan resistencia durante períodos prolongados de tiempo, incluso después de que el proceso de cicatrización esté aparentemente concluído.

Aunque en principio existe una correlación con el contenido de colágena, al final la resistencia de la cicatriz depende más de las características de los enlaces intermoleculares de las fibras individuales y del entrecruzamiento de dichas fibras.

LA RADIACIÓN LÁSER

A principios de la década de los cincuenta surgió un dispositivo físico conocido como el MÁSER, debido a los esfuerzos de un numeroso grupo de científicos. Entre los más destacados se encontraban **CHARLES HARD TOWNES** de los E.E.U.U. y **ALEXANDR MIKHAILOVICH PROKHOROV** y **NIKOLAI GENNADIEVICH BASSOV** de la Unión Soviética, todos los cuales compartieron en 1964 el Premio Nobel de Física por sus trabajos.

El MÁSER, término debido a las iniciales de **M**icrowave **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation (o lo que es igual, amplificación de microondas por la emisión estimulada de radiación) es, como su nombre indica, un amplificador de microondas que funciona basado en la interacción cuántica de la materia y la energía radiante y que ofrece la ventaja de suprimir casi totalmente el ruido de un amplificador convencional.

Casi inmediatamente después de su inicio, comenzó a especularse sobre si la misma técnica podría extenderse a la región óptica del espectro.

En 1958 el mismo **TOWNES** y **ARTHUR L. SCHAWLOW** establecieron las bases físicas generales que habrían de cumplirse para lograr la amplificación de la luz por la emisión estimulada de radiación.

Finalmente, en Julio de 1960, **THEODORE H. MAIMAN** comunicó la primera actuación con éxito de un MÁSER óptico ó LÁSER(79).

Se iniciaba así uno de los capítulos de Ciencia moderna que han tenido un mayor y más espectacular desarrollo en los últimos años.

1.- Bases físicas del LÁSER.

El LÁSER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, esto es, amplificación de la luz por la emisión estimulada de radiación) es, como su nombre indica básicamente una fuente de luz.

Se trata, no obstante, de una fuente de luz muy peculiar y diferente en esencia de una bombilla eléctrica.

En una fuente de luz convencional, como una lámpara de tungsteno, la energía se bombea hacia los átomos que están reaccionando, y que en este caso son los ubicados en el filamento. Estos átomos al absorber la energía se "levantan" hacia estados energéticos superiores. Se dice entonces que están excitados.

Cada uno de estos átomos puede entonces volver a caer espontáneamente (es decir, sin inducción externa) a su estado base emitiendo la energía que antes absorbió en forma de un fotón dirigido al azar. Dado que los átomos en este tipo de fuente irradian esencialmente de forma independiente, los fotones en el flujo emitido no tienen ninguna relación de fase particular unos con otros, siendo el resultado una luz incoherente. Varía en fase de punto a punto y de momento a momento.

Supongamos ahora que tenemos un conjunto de áto-

mos sean de un sólido, líquido o gas. En 1911 **RUTHERFORD** describió el átomo como un núcleo muy pequeño con carga eléctrica positiva y una corteza negativa de electrones que giraban a su alrededor.

En 1913 **BOHR** aplicó a este modelo la TEORÍA CUÁNTICA, considerando que entre todas las trayectorias mecánicamente posibles de los electrones, solo algunas eran realmente posibles, y las denominó orbitales, estando éstos perfectamente definidos para cada tipo de átomo.

Imaginemos ahora que sobre este sistema atómico incide la luz. Si un fotón incidente es lo suficientemente energético, puede ser absorbido por un átomo, que pasará así a un estado excitado.

EINSTEIN señaló en 1917 que un átomo excitado puede volver a un nivel energético inferior, que no tiene que ser necesariamente el estado base, emitiendo un fotón mediante dos mecanismos diferentes :

- a) El átomo puede emitir el fotón de forma espontánea.
- b) La emisión del fotón puede ser disparada por la presencia de una radiación electromagnética de frecuencia apropiada.

Este último proceso se conoce como "emisión

estimulada", y es la clave del funcionamiento de un LÁSER(80).

En cualquier situación, el fotón emergente arrastrará una diferencia de energía :

$$E_i - E_f = h \nu_{if}$$

entre el estado inicial más alto $|i\rangle$ y el estado final más bajo $|f\rangle$, y donde h es la constante de PLANCK.

Para que una onda electromagnética dispare un estado excitado hacia la emisión estimulada, debe tener la frecuencia ν_{if} . Una característica importante de este proceso es que el fotón emitido está en fase, es polarizado y se propaga en la misma dirección que la onda estimuladora. Se dice entonces que el fotón está en el mismo modo de radiación que la onda incidente y se suma a ella aumentando su densidad de flujo(81).

Sin embargo, la mayoría de los átomos están ordinariamente en el estado base, lo que hace que la absorción sea más probable que la emisión estimulada.

Esto plantea un interrogante de sumo interés: ¿Qué ocurriría si un porcentaje importante de átomos pudiera

excitarse de alguna forma a un estado superior dejando vacíos los inferiores?

Este fenómeno se conoce como inversión de población. Un fotón incidente con frecuencia apropiada podría entonces disparar una avalancha de fotones estimulados, todos en fase. La onda inicial continuaría creciendo siempre que no hubiera procesos competitivos y siempre que se pudiera mantener la inversión de población(82).

Esto es lo que ocurre en un emisor LÁSER. La inversión de población se consigue artificialmente mediante una descarga eléctrica. Alguno de estos átomos excitados emiten el primer fotón incidente de forma espontánea, por lo que no es necesario crearlo de forma artificial.

Podría ocurrir que en vez de uno, fuesen numerosos los átomos excitados que espontáneamente emitiesen un fotón. Se producirían entonces otras tantas avalanchas de fotones con un resultado final casi tan desordenado como el de una bombilla.

Sin embargo esto no ocurre, debido a que el tubo de LÁSER donde se encuentran los átomos excitados va provisto de dos espejos situados uno en cada extremo del tubo y siendo ambos exactamente paralelos entre sí.

De esta forma, sólo permanecen en el medio LÁSER los fotones que poseen una dirección de propagación ade-

cuada, determinada por los espejos, y que se multiplican una y otra vez. El haz de LÁSER sale finalmente del tubo a través de uno de los espejos, ya sea porque se suprime brevemente el mismo obteniéndose una emisión pulsante, ya sea porque el espejo es semitransparente con lo que un 0,5-1% de la luz escapa en forma de emisión continua(83).

2.- Tipos de LÁSER.

Hoy en día se dispone de una amplia variedad de emisores LÁSER que abarcan los estados sólido, líquido y gaseoso, además de los semiconductores. Pueden emitir en todas las bandas de frecuencia, no sólo en el espectro visible, sino también en el infrarrojo y en el ultravioleta. De ahí que el término "luz LÁSER" sea un tanto liberal en su acepción.

El primer LÁSER operativo, construido por **MAIMAN** tenía como elemento activo un rubí rosa pálido cilíndrico, es decir, un cristal de óxido de aluminio que contiene alrededor de un 0,05% en peso de óxido de cromo(79).

El rubí, que sigue siendo uno de los medios de LÁSER cristalino más comunes, había sido utilizado anteriormente en sus aplicaciones para MÁSER y fué sugerido por el propio **SCHAWLOW** para su uso en el LÁSER. En el dispositivo original, el cilindro de rubí estaba rodeado por un tubo de descarga gaseosa tipo "flash" que suministraba el bombeo óp-

tico(Fig. 2)

En Febrero de 1961 **ALI JAVAN** y sus colaboradores **W. R. BENNETT Jr.** y **D. R. HERRIOTT** comunicaron una operación con éxito utilizando un LÁSER de gas, concretamente Helio-Neón de onda continua que emitía en una longitud de onda de 1152,3 nm.

El moderno LÁSER de Helio-Neón es un dispositivo muy popular en su tipo, proporcionando unos pocos milivatios de potencia en el espectro visible, alrededor de los 632,8nm.(Tabla 1). Su atractivo se debe principalmente a que es fácil de construir, relativamente barato, muy fiable y en la mayoría de los casos puede actuar mediante un simple interruptor(85)(Figura 3).

La salida del LÁSER se hace linealmente polarizada con la inserción de ventanas de **BREWSTER** en los extremos, es decir, placas inclinadas al ángulo de polarización terminando el tubo de descarga. De esta forma se reducen al mínimo las pérdidas por reflexión.

Existen otra serie de emisores LÁSER de gas que operan desde el lejano infrarrojo al ultravioleta, como son el de Argón, Kriptón y sistemas moleculares como el CO_2 y el Nitrógeno molecular N_2 (86).

El LÁSER de CO_2 emite su radiación en el infrarrojo con una longitud de onda de 10,6 micras y con potencias

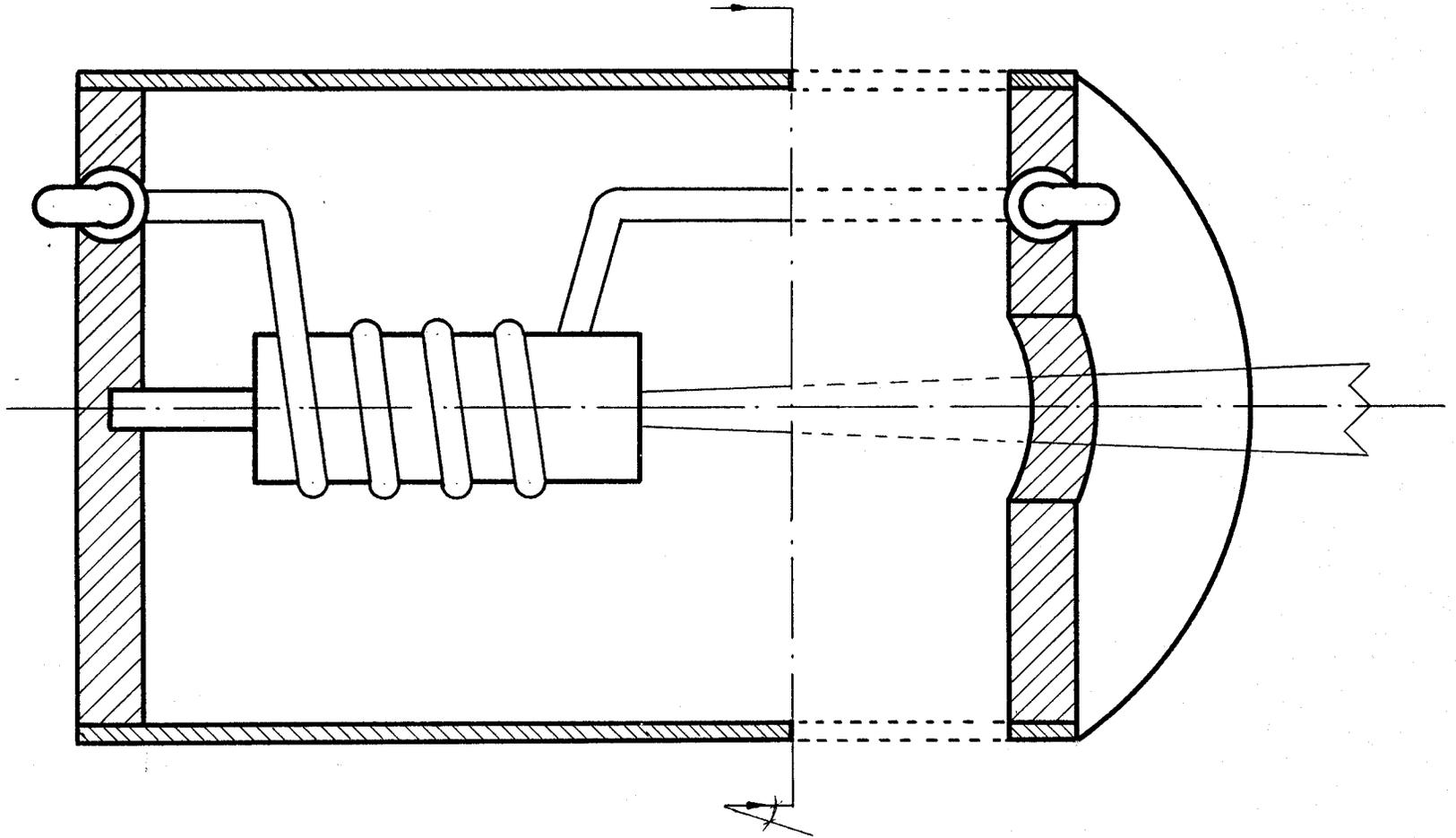


Figura 2 . Configuración esquemática del 1º LÁSER de rubí

LÁSER	LINEAS DE EMISION Y SUS LONITUDES DE ONDA		POTENCIA EN EMISION CONTINUA
Helio-Neón	Roja	638,2 nm.	0,05-50 mW
Argón iónico	Verde	514,5 nm.	2 - 20 mW
	Verde	501,7 nm.	
	Azul	496,5 nm.	
	Azul	488 nm.	
	Violácea	476,5 nm.	
	Violácea	472,7 nm.	
	Violácea	465,8 nm.	
Kripton iónico	Roja	676,4 nm.	1 - 5 mW
	Roja	647,1 nm.	
	Amarilla	568,2 nm.	
	Amarilla	530,9 nm.	
	Verde	520,8 nm.	
	Azul	482,5 nm.	
	Violácea	476,2 nm.	
	Violácea	468 nm.	
CO ₂	Infrarrojo	10,6 micras	0,01-5000 W
Nd-YAG	Infrarrojo	1,06 micras	0,01-1000 W
Diodo	Infrarrojo	780-850 nm.	0,001-0,01 W

Tabla 1. Representación de las líneas de emisión y potencia de los diferentes tipos de LÁSER.

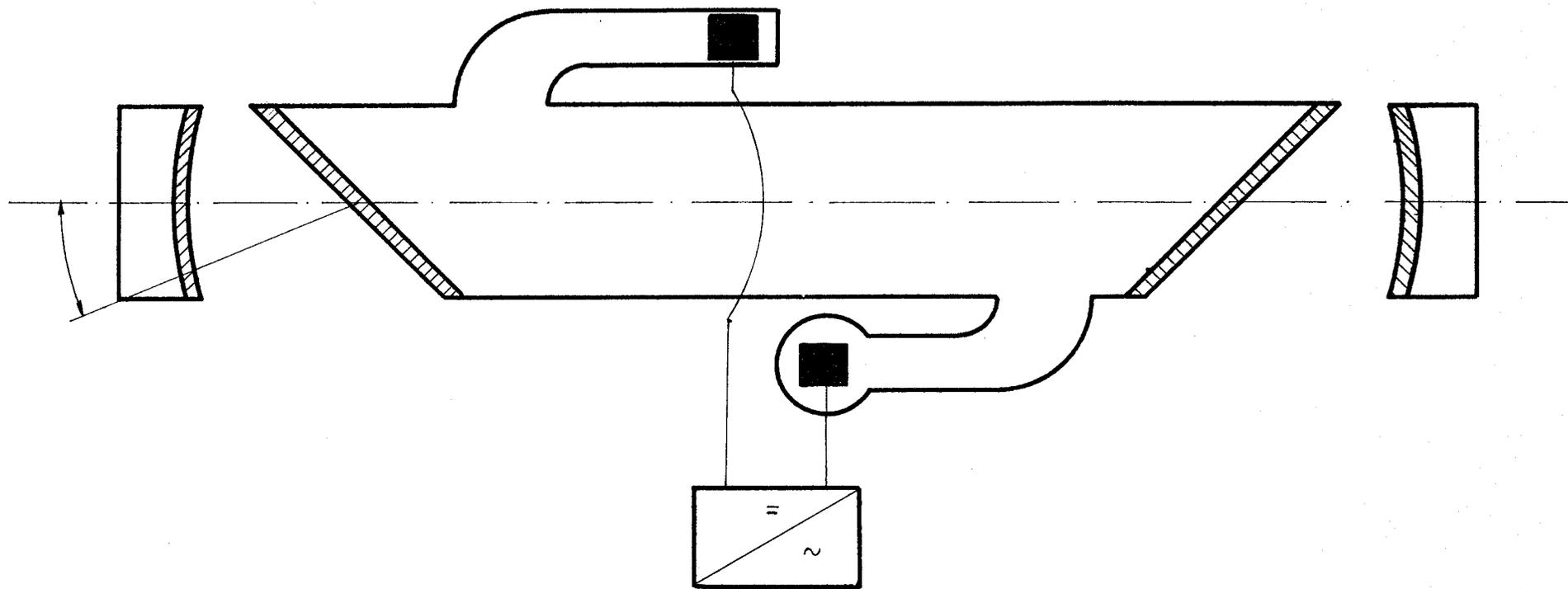


Figura 3 . Configuración esquemática de un LÁSER de Helio-Neon

de emisión continua desde menos de un vatio hasta varios kilovatios.

El LÁSER pulsado de N_2 opera en una longitud de onda de 337,1 nm., en el ultravioleta, como lo hace el LÁSER de Helio-Cadmio.

Junto al primer LÁSER de rubí ya citado, existen muchos otros LÁSER de estado sólido cuyas longitudes de onda van desde los 500 a los 2500 nm. aproximadamente. De entre los mismos merece la pena destacar el vidrio dopado con Neodimio (Nd) y el granate de Aluminio e Itrio dopado con Neodimio, conocido habitualmente como Nd-YAG (Yttrium Aluminum Garnet). Constituyen medios LÁSER de alta potencia, operando sobre los 1060 nm. (87).

El primer LÁSER líquido fué ensayado en Enero de 1963 en una solución alcohólica de benzoilacetato de Europio que emitía en 631,1 nm. Posteriormente se obtuvo, en 1966 en una solución de ftalocianino de cloroaluminio que lo hacía en 755,5 nm.

Desde entonces se ha obtenido efecto LÁSER con muchas sustancias colorantes fluorescentes, tales como fluoresceínas, cumarinas y rodaminas, en una amplia gama de frecuencias desde el infrarrojo al ultravioleta, en emisión continua o pulsante (88).

Existen LÁSER químicos, que son aquellos que

funcionan gracias a la energía liberada por una reacción química. Uno de los más usados es el fluoruro de Deuterio y dióxido de Carbono (DF-CO₂). Brevemente diremos que la reacción:



que ocurre al mezclar estos dos gases muy comunes genera la suficiente energía como para bombear un LÁSER de CO₂.

Existen, por último, LÁSER de semiconductores, el primero de los cuales se inventó en 1962. Este prototipo utilizaba como elemento activo el arseniuro de Galio que, a pesar del tiempo transcurrido, sigue siendo el más importante de su grupo. Estos LÁSER utilizan una unión P-N (positivo-negativo) activa de un semiconductor. (Fig. 4)

En comparación con los sistemas LÁSER anteriormente expuestos, éstos no son aparatos complejos, sino componentes electrónicos de dimensiones milimétricas. El aporte de la energía es eléctrico, transformándola directamente en radiación luminosa por lo que su rendimiento es extraordinariamente alto, próximo al 50%. Su vida media es más corta y su emisión es más divergente.

Este tipo de LÁSER es muy utilizado en el terreno de las telecomunicaciones con fibra óptica, dada su gran facilidad de modulación.

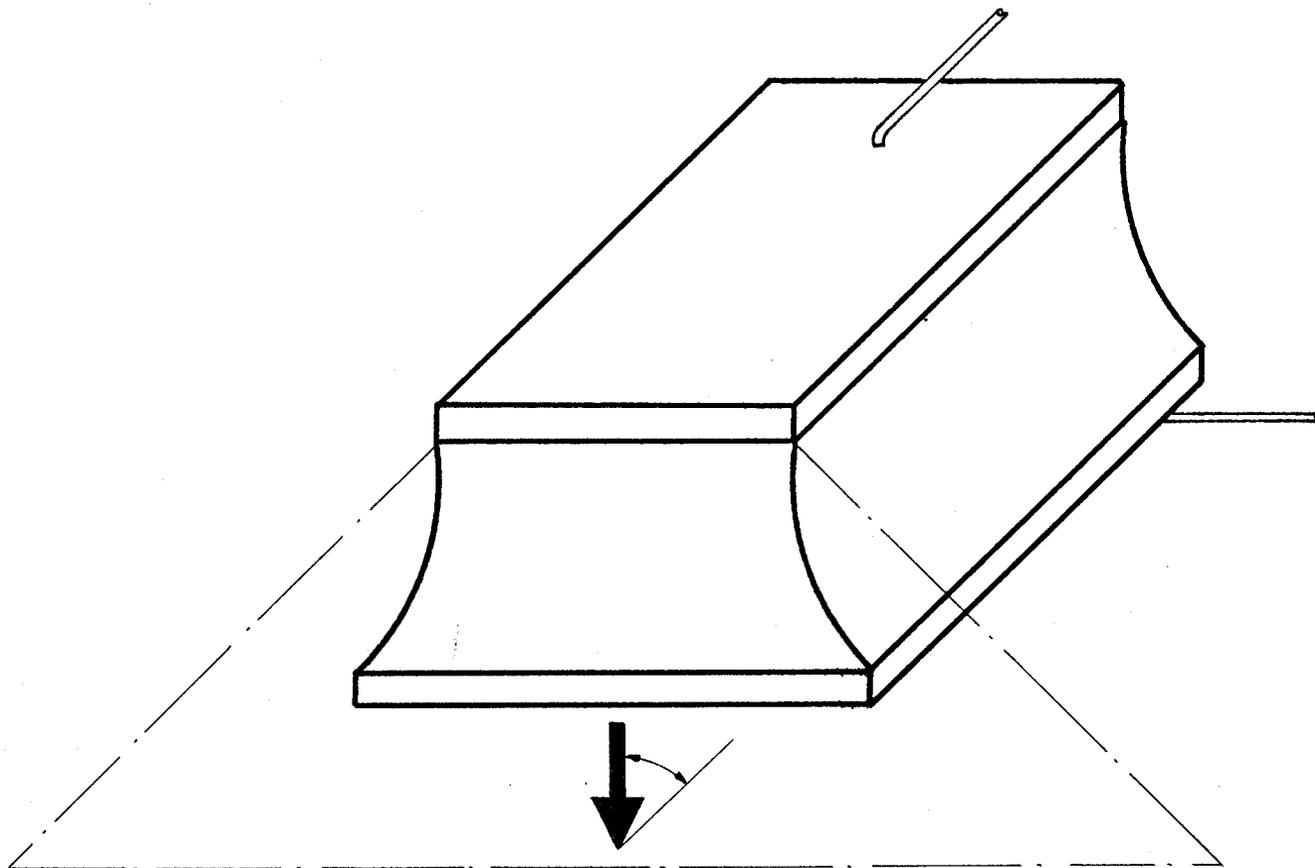


Figura 4 . Representación esquemática de un LÁSER de semiconductores.

3.- Propiedades físicas del LÁSER.

El haz de un LÁSER es una radiación formada por ondas electromagnéticas. La luz visible, las ondas de radio y los Rayos X son otros tantos ejemplos de radiación electromagnética (Tabla 2). Estas ondas se propagan a la velocidad de la luz ($C = 3 \times 10^8$ m/s).

Las ondas que forman un haz de LÁSER se caracterizan como las demás, por su longitud (λ) y por su frecuencia (ν).

La longitud de onda es la distancia entre dos crestas sucesivas, y la frecuencia es el número de crestas que pasan cada segundo por un punto dado. El producto de la longitud de onda por la frecuencia, en cada caso, es igual a la velocidad de propagación de la onda, siendo por tanto constante.

Pero, además, la radiación LÁSER posee propiedades específicas que se presentan en todas las emisiones (84):

1) **COHERENCIA**. Como ya hemos visto, el haz de LÁSER está formado por una avalancha de fotones en fase que se suman unos a otros para aumentar la densidad de flujo. Esta coherencia se manifiesta tanto en el espacio como en el tiempo, debido a que las ondas que lo constituyen son casi planas y además el ancho de su frecuencia es extremadamente reducido.

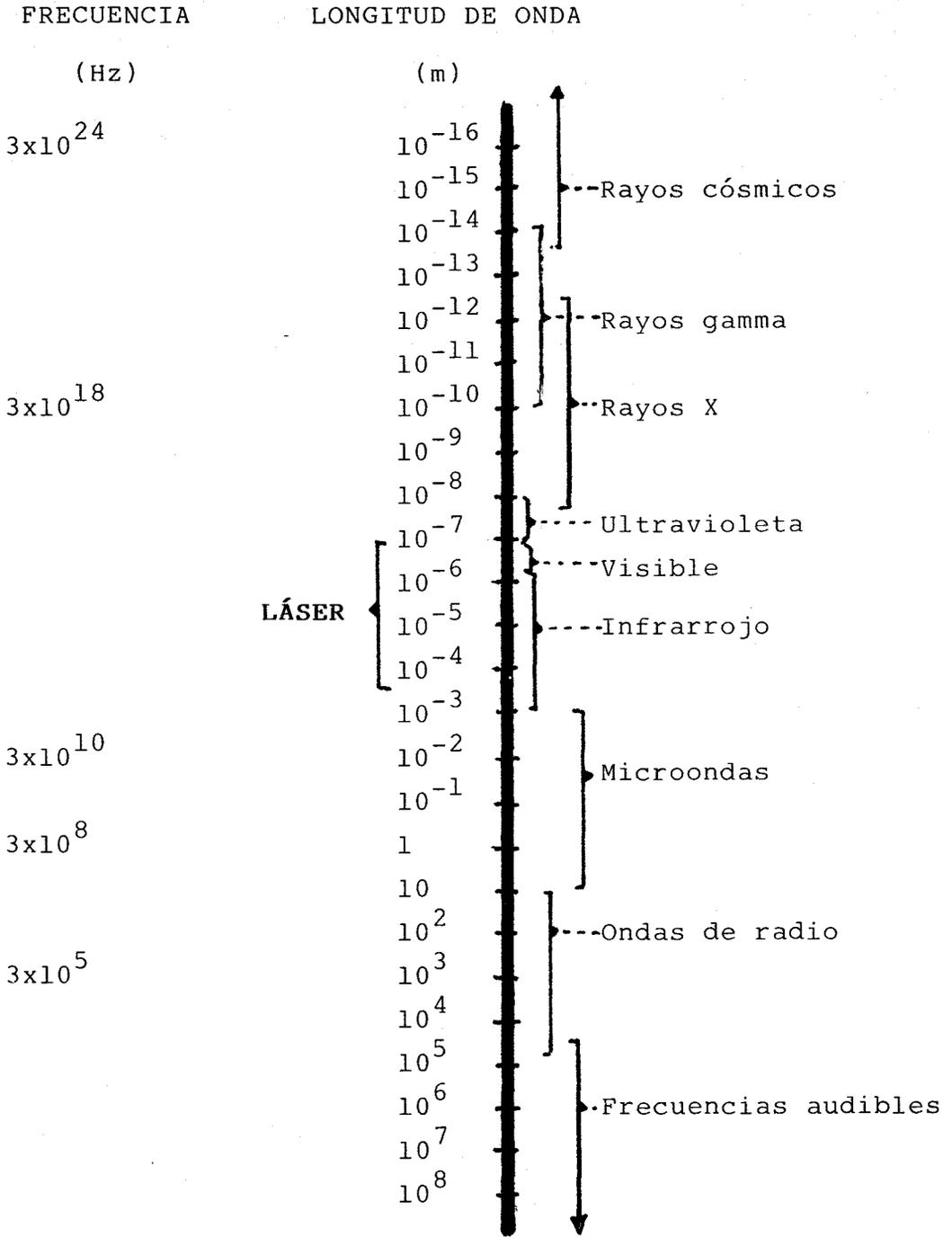


Tabla 2. Frecuencias y longitudes de onda de las diferentes ondas electromagnéticas delespectro

2) **MONOCROMATICIDAD** .Como consecuencia de lo anterior,al tener toda la radiación exactamente la misma longitud de onda,la luz LÁSER es completamente monocromática.

3) **DIRECCIONABILIDAD** .Es un hecho claro que los haces LÁSER son extremadamente direccionables o si se prefiere,altamente colimados.Un haz de LÁSER puede tener una divergencia de sólo un minuto de arco,e incluso menos,y ésta viene determinada tan sólo por la difracción en el orificio de salida.

4) **INTENSIDAD** .Como hemos visto,el LÁSER emite toda su energía en forma de un solo haz,muy estrecho,limitado por difracción.Una lámpara incandescente puede emitir mucha más energía radiante total que un LÁSER de onda continua de baja potencia,pero su luz es incoherente,esparcida sobre un ángulo de salida muy grande y con una amplia gama de frecuencias.Ello hace que la energía que transmite a un punto determinado sea muy pequeña.Por el contrario la luz LÁSER concentra toda su energía en una sola gama de frecuencias y suma,además,la emitida por todos los átomos por lo que es comparativamente muy

intensa.

4.- Efectos biológicos del LÁSER.

Dependiendo del tipo de emisor LÁSER que utilizemos, y en función de su potencia, pueden observarse una serie de efectos sobre los sistemas biológicos. En los casos de LÁSER de alta potencia los efectos que se manifiestan son de tipo térmico y mecánico(89). Por el contrario, cuando se utilizan los LÁSER terapéuticos, cuya potencia es considerablemente menor, predominan los efectos bioquímicos, bioeléctricos y bioenergéticos.

A) LÁSER de alta potencia.

Dentro del terreno de la Medicina, encuentran su mayor espectro de aplicación en el campo de la Cirugía. Si se emplean con baja intensidad, producen coagulación de la sangre y consecuentemente hemostasia vascular(90). En este efecto se basa su utilización en Oftalmología para el tratamiento del desprendimiento de retina mediante electrocoagulación(91)(92). Asimismo se emplean para el tratamiento de alteraciones cutáneas que no requieran extirpación propiamente dicha.

Cuando se aumenta la intensidad de la irradiación, se produce una destrucción tisular por lo que pueden ser empleados para la exéresis quirúrgica de lesiones localizadas (93)(94)(95)(96).

Por último, si se sigue aumentando la intensidad de la irradiación, se produce la sección de los tejidos (97)(98). Este es el bisturí de LÁSER, que puede utilizarse de forma análoga al bisturí eléctrico, si bien guarda con éste notorias diferencias.

Así, el bisturí eléctrico precisa de dos electrodos, uno activo y otro neutro entre los cuales se produce un arco voltaico por efecto de una corriente eléctrica; es precisamente este arco el que produce los efectos térmicos y mecánicos del electrobisturí. Por el contrario, el bisturí de LÁSER no requiere dos electrodos, por lo que el cuerpo del paciente no se emplea como masa eléctricamente neutra. Al no existir en este caso paso de corriente, el riesgo de accidentes derivados de su utilización es prácticamente nulo.

Por otra parte, las heridas producidas por bisturí LÁSER se diferencian de las producidas por el bisturí eléctrico o el bisturí convencional en que son más hemostáticas, dado que al tiempo que secciona los tejidos produce coagulación de los pequeños vasos sanguíneos (99). Son incisiones también más asépticas y selectivas (100), debido a que el bisturí LÁSER permite concentrar su efecto en puntos más concretos (101), impidiendo la lesión de los tejidos circundantes (102). Como consecuencia de todo ello, se obtienen cicatrices más rápidas en su formación y más estéticas en sus resultados (103)(104).

La aplicación del LÁSER de alta potencia sobre los tejidos produce también efectos mecánicos, gracias a lo cual acelera la resolución del edema intersticial, fomenta procesos de activación catalítica de determinadas reacciones químicas y transmite calor a los tejidos circundantes.

B) LÁSER terapéutico.

Cuando la radiación del LÁSER terapéutico o de baja potencia se aplica sobre los tejidos, se obtienen tres tipos de efectos que se pueden agrupar en:

a) Efectos primarios, dentro de los cuales podemos diferenciar los efectos bioquímicos, bioeléctricos y bioenergéticos.

b) Efectos secundarios, como son el estímulo de la microcirculación y el aumento del trofismo tisular.

c) Efectos terapéuticos, de tipo antiálgico, antiinflamatorio y trófico.

a) Efectos primarios.

Reciben este nombre los efectos que produce la energía del LÁSER sobre un absorbente en el mismo punto de su aplicación. Entre estos efectos primarios se encuentran:

1. Efectos bioquímicos.

- A nivel enzimático se ha evidenciado un aumento en las concentraciones de láctico-deshidrogenasa y succinato-deshidrogenasa, que se pueden poner de manifiesto entre las 8 y 48 horas después de cesar la irradiación. Asimismo se ha observado un aumento en la actividad de la citocromo C-oxidasa y la NADH-deshidrogenasa(105).

Por el contrario, disminuye la actividad de la fosfatasa ácida y la catalasa, no habiéndose observado alteraciones significativas en la actividad de la superóxido dismutasa(105).

Además, el LÁSER posee propiedades que evitan la desnaturalización de enzimas lisosomiales, como es el caso de la aril-sulfatasa A(106).

- Sobre el ATP, se ha podido observar un aumento en su concentración intracelular disponible después de la irradiación LÁSER(107).

- A nivel de los ácidos nucleicos se ha observado una actividad estimulante sobre la síntesis de ADN y ARN en cultivos celulares. Este incremento en la producción de nucleótidos celulares se traduce en un acortamiento de la fase S del ciclo celular, de forma que la actividad mitótica se realiza con mayor rapidez(108).

- El LÁSER terapéutico produce también un aumen-

to en la biosíntesis de colágena, que se ha podido determinar al observar un aumento en la incorporación de prolina tritida a las cadenas de amino-ácidos que la constituyen(109). Dado el papel primordial que la colágena desarrolla en el proceso de cicatrización de heridas, y que ya ha sido expuesto, se consigue también acelerar el proceso de cicatrización(103)(110)(111).

2. Efecto bioeléctrico.

Por este efecto, el LÁSER puede normalizar el potencial de membrana que se encuentra alterado en la patología celular. Este efecto difiere en el tiempo de su consecución de unos tejidos a otros.

3. Efecto bioenergético.

Se ha podido comprobar el efecto estimulante que posee la irradiación con LÁSER sobre cultivos celulares. Cuando se interpone entre la fuente de LÁSER y el cultivo un cristal de silicato, este efecto no se produce. Por el contrario, sí se produce cuando se interpone un cristal de cuarzo. De este hecho se puede deducir que la energía transmitida lo es en forma de fotones, puesto que ésta es la única capaz de atravesar un cristal de cuarzo.

b) Efectos secundarios o indirectos.

Son aquellos que se ponen de evidencia en las

proximidades del punto de irradiación y como consecuencia de los efectos primarios. Entre los efectos secundarios se citan el aumento del trofismo tisular y el estímulo de la microcirculación.

1. Aumento del trofismo tisular.

Se debe a su acción bioestimulante, puesto que hemos visto como el LÁSER aumenta la síntesis de ATP con lo que las reacciones intracelulares se producen con mayor rapidez al disponer de mayores fuentes de energía. La síntesis de proteínas se acelera asimismo y la multiplicación celular también. Todo ello hace que las condiciones biológicas celulares mejoren notablemente.

2. Estímulo de la microcirculación.

Debido a su efecto bioquímico, el LÁSER terapéutico, sobre todo en forma de emisión pulsante, permite la liberación de sustancias vasodilatadoras sin producir calor. Dichas sustancias actúan abriendo el esfínter precapilar, con lo que se incrementa la circulación en arteriolas, capilares y vénulas.

A nivel de las terminaciones sensitivas periféricas se observa un aumento del umbral de estimulación, lo que se traduce en una actividad antiálgica.

c) Efectos terapéuticos.

Estos efectos pueden deducirse de los citados

anteriormente:

1. Acción antiálgica.

Se pone de manifiesto en el dolor superficial y en el dolor profundo originado en los músculos, articulaciones y nervios. Por el contrario, se ha mostrado ineficaz para tratar el dolor profundo visceral.

2. Acción anti-inflamatoria.

Producida por el hecho de mejorar la microcirculación, favorecer la reabsorción de edemas y normalizar el metabolismo celular.

3. Acción trófica.

Se ha podido evidenciar en numerosos estudios clínicos en los que se trataron úlceras de evolución tórpida asociadas a veces a infección local, úlceras por decúbito, fracturas, etc. La acción del LÁSER de baja potencia permite la curación más rápida y satisfactoria de todos estos procesos.

Por último, debemos destacar que la aplicación terapéutica del LÁSER es muy segura si se administran las dosis adecuadas, y sólo se precisa una adecuada protección ocular de quienes se encuentren próximos a fin de evitar daños en la retina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una vez revisadas las bases conceptuales acerca de la biología celular y molecular de la cicatrización, así como las características y propiedades de la radiación LÁSER y sus efectos biológicos, es a nuestro juicio importante exponer pormenorizadamente los objetivos básicos de la presente Tesis Doctoral.

En tal sentido resulta evidente que, si de acuer-

do con los datos de la literatura, los efectos de la radiación LÁSER se desarrollan a nivel de la cicatriz quirúrgica, la resistencia tensil del sistema bioestructural debe incrementarse notablemente.

Esta capacidad biomecánica no resulta en absoluto fácilmente cuantificable con rigor matemático y sólo podemos evidenciarlo de forma indirecta bajo control microscópico.

Constituyen en consecuencia objetivos de la presente Tesis Doctoral:

- 1) Diseñar y elaborar un sistema experimental capaz de evaluar los parámetros de resistencia tensil antes indicados.
- 2) Establecer el índice de resistencia tensil expresado en gramos/cm. de cicatriz, en relación con la cronología del proceso.
- 3) Establecer los datos microscópicos que permitan relacionar los índices de resistencia tensil anteriormente citados tanto con la cronología como con la biología celular del proceso.

Para desarrollar estos objetivos, analizaremos en un próximo capítulo el material y los métodos empleados,

describiremos posteriormente los resultados obtenidos y, tras la discusión oportuna, estableceremos las conclusiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

En nuestro estudio experimental hemos utilizado 140 ratas de la raza **WISTAR**, indistintamente machos o hembras, y cuyos pesos oscilaban entre 250 y 350 gramos, suministradas por el Animalario de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Todos los animales de experimentación se encontraban sometidos a idénticas condiciones ecobiológicas, albergadas en jaulas metálicas con capacidad para varios individuos. La temperatura media era aproximadamente de 21°C. La hu-

medad ambiental estaba comprendida entre el 40 y el 60% y el ritmo circadiano contaba con doce horas de luz y otras tantas de oscuridad.

La alimentación que se les proporcionaba consistía en un pienso especial para ratas de una firma comercial acreditada y agua "ad libitum". No se les imponía ningún período de ayuno pre-operatorio.

Las ratas fueron divididas en dos grupos iguales de 70 individuos cada uno. Uno de estos grupos fué objeto de la experimentación propiamente dicha, que incluía la irradiación LÁSER, en tanto que el otro grupo quedaba como control.

Todas las ratas fueron anestesiadas con **KETAMINA** a dosis comprendidas entre 15 y 25 mg. por vía intramuscular.

Tras ser adecuadamente fijadas y bajo condiciones de asepsia, se les practicó a todas una laparotomía media supra- e infraumbilical de unos 4 cm. de longitud que incluía todos los planos de la pared abdominal, desde piel hasta peritoneo.

A continuación se procedió a suturar el plano musculo-aponeurótico utilizando seda 000 a puntos sueltos y dejando una separación entre cada dos puntos de aproximadamente 0,5 cm.

Tras ello, en el grupo control se procedió a

suturar la piel mediante sutura continua con seda 000.

Los animales del grupo experimental, inmediatamente después de la sutura del plano musculo-aponeurótico, fueron sometidos a una irradiación LÁSER utilizando para ello un aparato de la firma **PROBIONIC S.A.**, del tipo de semiconductores a base de arseniuro de Galio, que emite con una longitud de onda de 904 nm., y con el que se administró a cada animal una dosis media de energía de 0,5 Julios/cm² en el área de la sutura.

Tras la irradiación con LÁSER, la piel de las ratas del grupo experimental fué cerrada de idéntica forma que el grupo control.

Los 70 miembros de cada grupo se subdividieron a su vez en 7 subgrupos de 10 ratas cada uno, que fueron sacrificados los días 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º y 7º respectivamente tras la incisión y sutura, con o sin LÁSER.

Tras ser sacrificadas, a tres ratas de cada subgrupo de 10 individuos se les extirpó en bloque la cicatriz del plano musculo-aponeurótico y se incluyó en una solución de formol al 10% para su posterior estudio histológico.

A los restantes 7 especímenes de cada subgrupo se les extirpó igualmente la cicatriz musculo-aponeurótica y se empleó para determinar la resistencia tensil de la misma.

En la tabla B se resume de forma esquemática la distribución de los animales de experimentación.

A continuación describiremos los dos métodos de valoración empleados, a saber:

- a) Método mecánico o de resistencia tensil
- b) Método histológico

TOTAL ANIMALES (140)

Grupo control (70)

Grupo experimental (70)

	Resistencia tensil	Histología	Resistencia tensil	Histología
1º día	7	3	7	3
2º día	7	3	7	3
3º día	7	3	7	3
4º día	7	3	7	3
5º día	7	3	7	3
6º día	7	3	7	3
7º día	7	3	7	3

Tabla B . Esquema del desarrollo de las experiencias

METODO MECÁNICO O DE RESISTENCIA TENSIL

1. Concepto de extensometría.

Para determinar la resistencia tensil de la cicatriz, nos propusimos desde un primer momento el diseño de un método que proporcionase la adecuada objetividad y fiabilidad en las medidas utilizando para ello un dispositivo cuyo fundamento físico fuera exacto.

Nos hemos basado para ello fundamentalmente en la ley de HOOKE, que establece la relación existente entre tensiones y deformaciones en los cuerpos sometidos a sollicitaciones mecánicas de origen dinámico(112).

En definitiva, nuestro modelo tiene por base el concepto de extensometría; concepto que tiene por objeto la medida de las deformaciones superficiales de los cuerpos. Para los cálculos justificativos del proyecto hemos empleado la unidad de microdeformación, equivalente a una variación de una micra en una longitud de un metro.

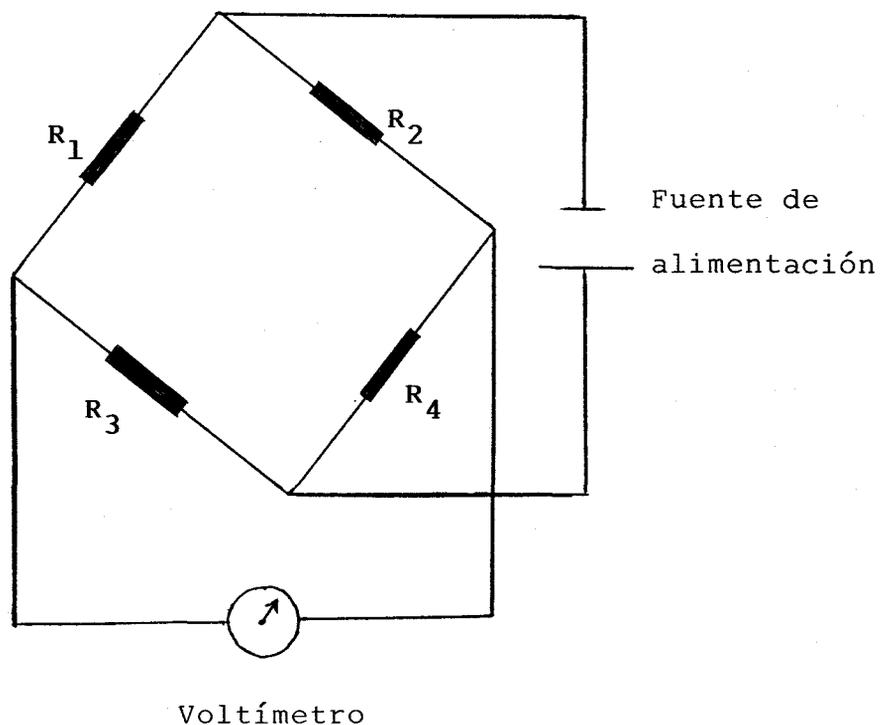
Por tanto, el transductor empleado en este proyecto es tal que debe ser capaz de convertir las deformaciones en señales eléctricas proporcionales. El más usual es aquel que utiliza elementos cuya resistencia eléctrica varía en función de mínimos cambios de longitud. Este dispositivo transductor recibe el nombre de galga extensométrica.

En la figura 5 se ilustra esquemáticamente una galga extensométrica.

En el presente ensayo hemos utilizado una galga de trama pelicular (**FROIL STRAIN GAUGE**), cuyo elemento sensible es una película de metal de pocas micras de espesor recortada mediante ataque fotoquímico.

Para poder determinar en valor absoluto la variación de resistencia debida a la deformación de la galga, utilizamos lo que en electricidad recibe el nombre de puente de **WHEASTONE**, constituido por un sistema de cuatro impedancias o resistencias dispuestas en serie dos a dos. La tensión fija de alimentación se aplica en dos vértices opuestos de circuito y en los dos restantes se recoge el valor de la tensión medida:

(113)



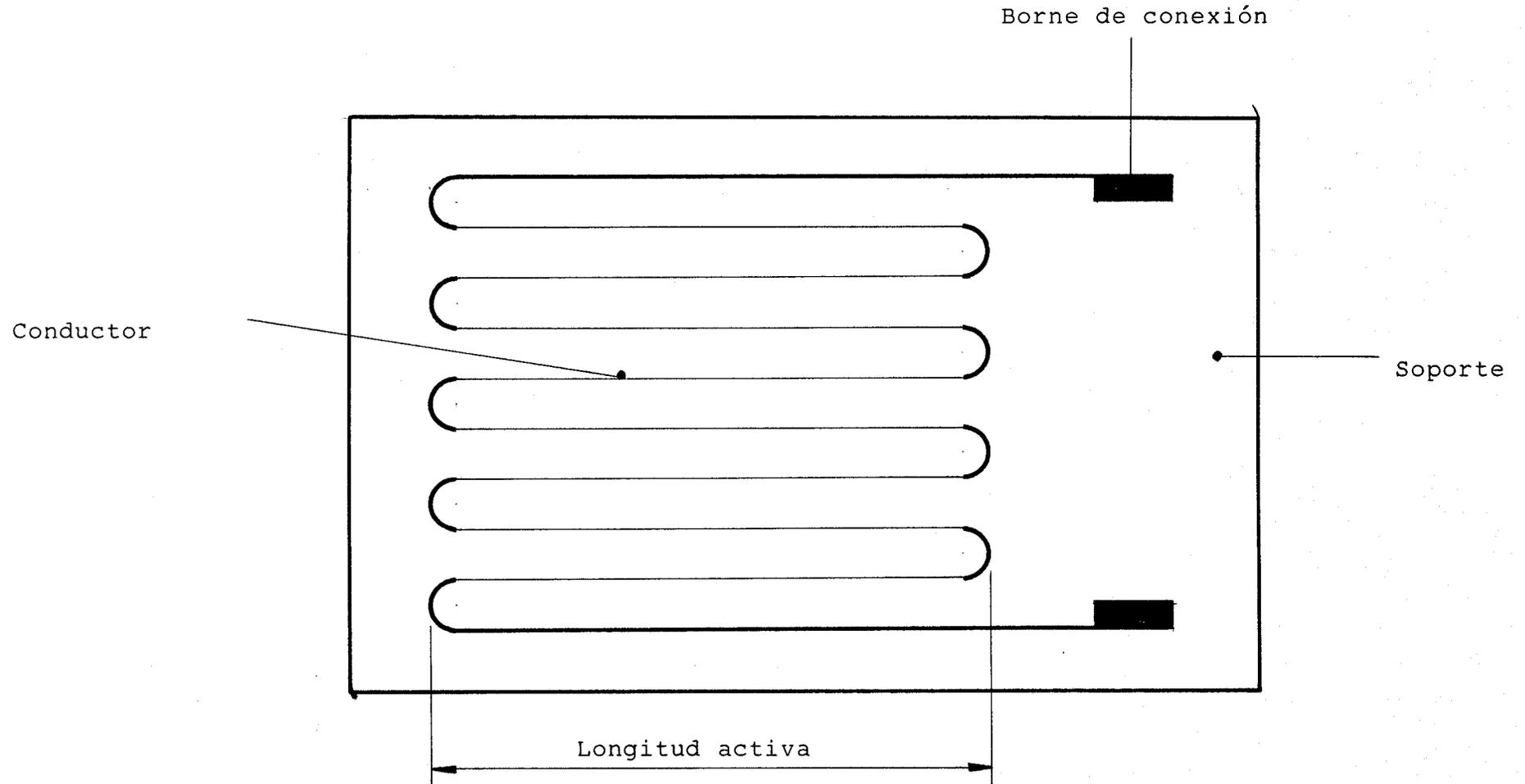


Figura 5 . Representación esquemàtica de una galga extensomètrica.

Se dice que el puente está en equilibrio cuando la diferencia de potencial en la diagonal de medida es nula y para ello tiene que ocurrir que :

$$\frac{R_1}{R_3} = \frac{R_2}{R_4}$$

Partiendo de un puente en posición de equilibrio, cualquier variación de resistencia se traducirá en una diferencia de potencial en la diagonal de medida, que podremos detectar y medir fácilmente con un voltímetro.

2. Diseño del modelo experimental.

Una vez expuestos someramente los fundamentos físicos del instrumento de medida, describiremos en que consiste el mismo.

Hemos utilizado un conjunto de cuatro galgas extensométricas dispuestas en forma de puente de **WHEASTONE**, que se encuentra alojado sobre un fleje de metal flexible. Las galgas se disponen de tal forma que se consigue la compensación de la sección a que hace referencia el principio de **POISSON**.

Las galgas se depositan sobre el fleje con una

serie de precauciones, por lo que se fijan con un adhesivo que proporciona solidificación por polimerización. Posteriormente debe dotarse al conjunto de galgas de un sistema de protección consistente en un cemento aislante que después se recubre de silicona semi-fluida.

La razón de instalar el sistema de galgas sobre un fleje metálico es la posibilidad de éste de recuperarse a su posición primitiva una vez realizado un esfuerzo de origen mecánico sobre él.

Obviamente necesitamos unos elementos de tracción que sometan a una fuerza constante al material cuya resistencia queremos determinar. Esto se consigue mediante un motor eléctrico convencional de corriente alterna cuyo giro se transmite a un vástago metálico mediante un sistema mecánico de coronas dentadas de doble reducción, lo que permite que la velocidad de giro del vástago sea unas 600 veces más lenta que la del motor. El sistema está dotado de un potenciómetro tipo **DIMMER** que permite elegir y controlar la velocidad de giro del motor.

El fleje de acero donde se encuentran las galgas lleva unido un hilo recio y prácticamente inextensible terminado en una pequeña mordaza dentada donde se fija un extremo de la pieza cuya resistencia a la tensión queremos medir.

El otro extremo de la pieza problema se fija a otra mordaza similar a la anterior, que va unida a otro hilo de características similares al citado. Este hilo, a su vez, se conecta con el vástago metálico que gira por la acción del motor.

Cuando todo este servomecanismo se pone en funcionamiento, se produce una fuerza de tracción que, dependiendo de su valor, ejerce una mayor o menor deformación sobre el fleje, lo que ocasiona implícitamente una deformación de las galgas que se traduce, a su vez, en un desequilibrio eléctrico del puente de **WHEASTONE**.

Este desequilibrio es una diferencia de potencial del orden de pocos milivoltios, lo que hace muy difícil su medición. Por ello, el dispositivo lleva incorporado un circuito de amplificación que lo convierte en voltios, con lo que puede medirse fácilmente en un voltímetro convencional. En el caso que nos ocupa, hemos empleado un multímetro digital modelo MD-100 de la firma **PROMAX**.

Es importante destacar que el cálculo de esta conversión es lineal y directamente proporcional. Es decir, la lectura en voltios en el medidor se convierte mediante un factor de conversión unidad en kilogramos-fuerza y corresponde a la fuerza de tracción que se está realizando en el ensayo.

El circuito está dotado, además, de un sistema

de puesta a cero, consistente en un dispositivo de realimentación que, mediante manipulación del experimentador, permite de nuevo el equilibrio en el puente para ulteriores ensayos. En la tabla 3 se detallan todos los componentes que integran el instrumento de medida.

3. Desarrollo de las experiencias.

Tras el análisis descriptivo del instrumento de medida que hemos empleado, expondremos el método de determinación de la resistencia tensil de la cicatriz que hemos efectuado con la ayuda del mismo.

Una vez sacrificada la rata el día correspondiente del post-operatorio y adecuadamente fijada a la mesa de trabajo, procedíamos a extirpar con pinzas de disección y tijeras la piel de la cara anterior del abdomen, dejando un amplio defecto cutáneo que permitía visualizar completamente la cicatriz musculo-aponeurótica.

A continuación se medía una longitud de un centímetro en la cicatriz con ayuda de un micrómetro de precisión, marcando la medida con dos finas agujas hipodérmicas.

Con sumo cuidado para evitar roturas accidentales de la cicatriz procedíamos luego a extirpar el fragmento de la misma situada entre las dos medidas realizadas y cuya longitud por consiguiente era de un centímetro.

Tras ello, y asimismo con gran precaución, procedíamos a extirpar los puntos de sutura que en número de dos o tres se encontraban en la porción de cicatriz señalada. De esta forma se evitaba que la propia resistencia del material de sutura nos falseara los resultados.

El segmento de cicatriz así obtenido se colocaba entre los dos soportes del aparato de medida fijándolo mediante dos pequeñas mordazas dentadas, como ya se ha señalado, que impedían cualquier falso deslizamiento de la muestra.

Por último se ponía en marcha el aparato hasta que se producía la rotura de la cicatriz, anotando el valor señalado por el voltímetro en ese momento.

Dado que, como ya hemos indicado, el fragmento de cicatriz medía exactamente un centímetro, la fuerza que se obtenía expresaba la resistencia tensil de la cicatriz en gramos/centímetro.

TABLA 3 . Relación de componentes del instrumento de medida

Cantidad	Denominación	Características
1. M. F.	Módulo fuente de alimentación	
5	1N4007	Diodo rectificador de Silicio
2	1000 μ F/30V	Condensador electrolítico filtrado
2	1 μ F/15V	Condensador electrolítico filtrado
2	100KpF/100	Condensador poliéster
1	7812	C.I. regulador de tensión +12V
1	7912	C.I. regulador de tensión -12V
1	MC140	Transistor amplificador
1	μ A741	C.I. amplificador operacional
3	100K/0,5	Resistencia 100.000 Ohmios/0,5W
1	22K/0,5	" 22.000 " "
1	150/0,5	" 150 " "
1	39K/0,5	" 39.000 " "
1	220/0,5	" 220 " "

2. M. T. Módulo transductor de presión

4	LVTD35	Galgas extensométricas en puente de WHEASTONE
---	--------	---

3. M. A. Módulo amplificador de presión muy débil

2	1N4142	Diodo de conmutación
1	μ A741	C.I. amplificador operacional
1	190/0,25	Resistencia 190 Ohmios/ 1/4 W
1	100K/0,25	" 100.000 " "
1	21M/0,25	" 21.000.000 " "
1	490M/0,25	" 490.000.000 " "
2	1nF/100	Condensador poliéster cerámico

4. M. R. Módulo puesta a cero del puente de **WHEASTONE**

1	μ A741	C.I. amplificador operacional (modo comparador)
1	1ML	Potenciómetro ajuste lineal 1.000.000 Ohmios máximo
2	100K/0,25	Resistencia 100.000 Ohmios/ 1/4
1	33K/0,25	" 33.000 " "

1	1/0,25	Resistencia 1 Ohmio/ 1/4 W
1	1M2/0,25	" 1.200.000 " "
1	1K/0,25	" 1.000 " "
1	10 μ F/10	Condensador electrolítico/carga -descarga
1	PT10	Pulsador normalmente cerrado
1	2N1285	Transistor Planar conmutación
5. M. C. Módulo conversor analógico-digital		
1	μ A741	C.I. amplificador operacional comparador lógico escalón integ
1	1K/L	Potenciómetro línea 1.000 Ohmio máximo
1	10/0,25	Resistencia 10 Ohmios/ 1/4 W
1	20/0,25	" 20 " "
1	47KpF/400	Condensador Stiroflex
6. M. S. Módulo servomotor		
1	MT/200	Motor bifásico 220 V/200 W
1	RD-5	Reductor de revoluciones
1		Conjunto mecánico acopladores acero, Fe y teflón

7. M. D. Módulo **DIMMER** regulador velocidad rotación servomotor

1	BT138	Trial
1	BD33	Dial
4	1N4007	Diodo rectificador de Silicio
2	100K/400	Condensador poliéster
2	22K/0,5	Resistencia 22.000 Ohmios/ 1/2
1	100/1	" 100 " 1 W
1	500K/L	Potenciómetro lineal regulación eje de 500.000 Ohmios

8. M. I. Módulo inversor

De modo manual a través de conmutadores

OPCIONAL : Dispositivo de control de ruptura por inhibición
de velocidad del servomotor. Está integrado por:

1. M. O. Módulo optoelectrónico

1	L12/100	Lámpara incandescente 12V/100 m
1	ODK12	Fotodiodo de espectro sensible al LA36

2. M. R. 1 Módulo de puesta a cero del motor

2	100K/0,5	Resistencia 100.000 Ohmios/ 1/2
2	10K/0,5	" 10.000 " "
2	1K2/0,5	" 1.200 " "
1	150/3	" 150 " 3 W
1	1N4001	Diodo limitador de chispa
1	2N3702	Transistor de conmutación
1	μ A741	C.I. amplificador operacional modo comparador
1	R2ZD12	Relé bicontactor 12 V-380 Ohmic
1	0,1 μ F/1.000 V	Condensador Milar de absorción de chispa

OBSERVACIONES :

1. C.I. = Circuito integrado
2. Todas las resistencias son de película de Carbono, excepto las de 1/4 vatio, que son de película metálica
3. Todo el conjunto está montado sobre placa de circuito impreso de fibra de vidrio serigrafiada de 10,5 micras de espesor

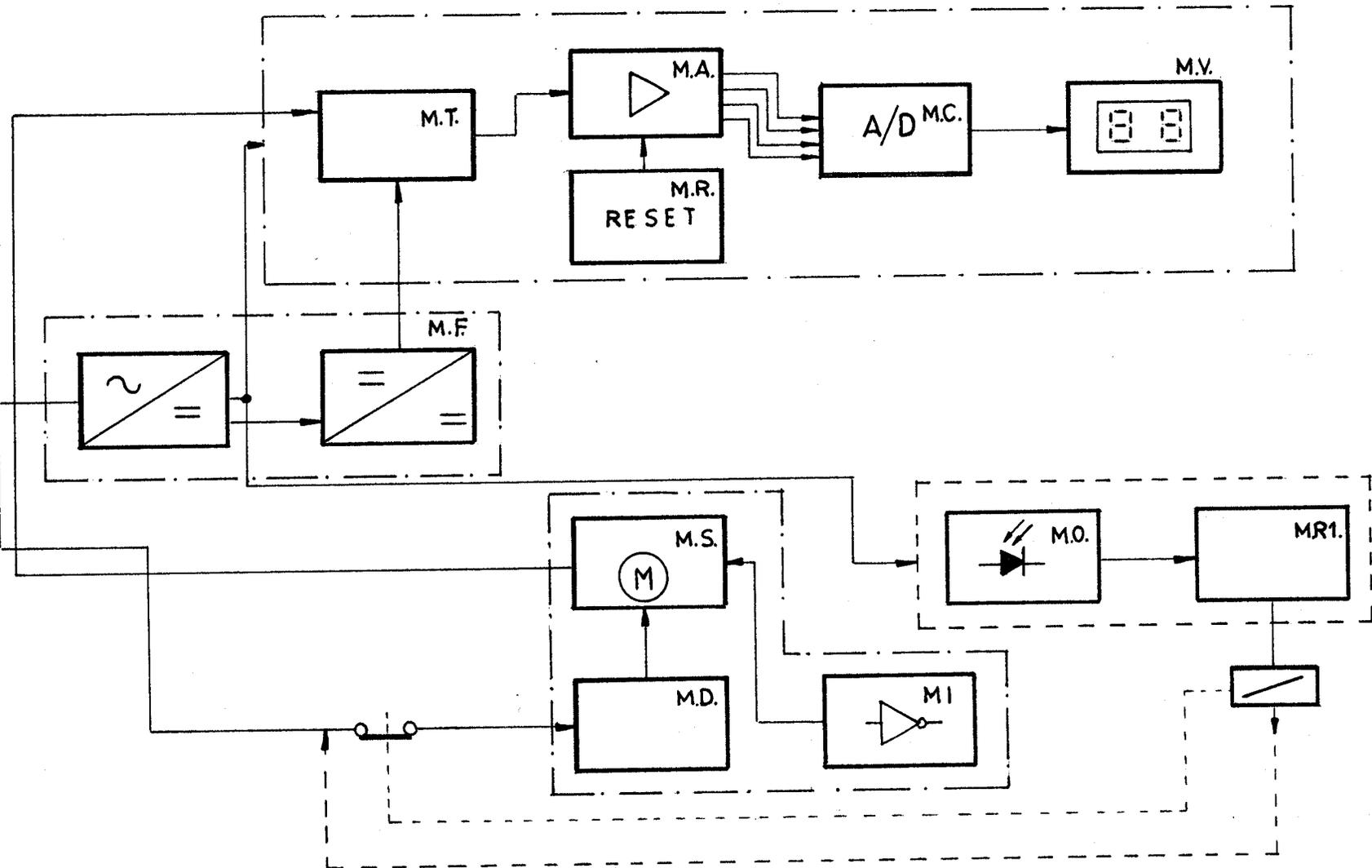


DIAGRAMA DE BLOQUES

MÉTODO HISTOLÓGICO

Los especímenes, tras su fijación en solución de formol al 10% se procesaron para su inclusión en parafina por la técnica habitual.

Posteriormente se obtuvieron cortes de 5-7 micras de espesor que fueron teñidos con Hematoxilina-Eosina(H-E), de acuerdo asimismo con la metodología ordinaria.

Por tratarse de procedimientos completamente rutinarios en cualquier estudio histológico omitimos de forma deliberada su descripción detallada.

Todo el estudio histológico de las preparaciones se realizó mediante microscopía óptica convencional.

RESULTADOS

EVOLUCIÓN POST-OPERATORIA

Todos los animales se recuperaron satisfactoriamente de la anestesia y sobrevivieron sin complicaciones hasta el momento de su respectivo sacrificio, por lo que la mortalidad global de la experiencia es nula.

Dado que no se había efectuado manipulación directa sobre el tracto digestivo y la intervención realizada era poco agresiva, los animales dispusieron de alimento y agua desde un primer momento del post-operatorio en forma idéntica al descrito anteriormente.

Asimismo permanecieron invariables las restantes condiciones ecológicas de los animales de experimentación, en relación con las ya señaladas.

Expondremos a continuación los resultados obtenidos mediante el desarrollo de las experiencias y siguiendo tanto los métodos de valoración empleados (método mecánico o de resistencia tensil y método histológico) como el estudio estadístico correspondiente.

RESULTADOS DE RESISTENCIA TENSIL

En las próximas tablas (números 4 al 21) se expresan los resultados de resistencia tensil obtenidos a lo largo de los ensayos, haciendo referencia al grupo de animales a que pertenecen, sea experimental o control, y al día de post-operatorio a que corresponden. Todos los valores están expresados en gramos/centímetro lineal de cicatriz.

En una primera serie de tablas se exponen los resultados obtenidos en cada uno de los sucesivos días de las experiencias, comparando los valores de las 7 muestras del grupo control con las 7 del grupo experimental.

En una segunda serie de tablas están representados los resultados globales a lo largo de los 7 días de la experiencia de cada uno de los animales del grupo control, numerados del 1 al 7, y comparados con su homólogo del grupo experimental numerados de idéntica forma.

A continuación se exponen los valores promedios de resistencia tensil obtenidos en los dos grupos de animales en cada día del post-operatorio.

Tras ello se ilustra una representación gráfica logarítmica de los valores promedios que acabamos de citar, con los que se han confeccionado dos gráficas, una para cada grupo de animales.

ESPECIMEN	GRUPO NO IRRADIADO	GRUPO IRRADIADO CON LÁSER
1	<5	<5
2	<5	<5
3	<5	<5
4	<5	<5
5	<5	<5
6	<5	<5
7	<5	<5

Tabla 4 . Valores de resistencia tensil obtenidos el 1º día de post-operatorio en los dos grupos de animales

ESPECIMEN	GRUPO NO IRRADIADO	GRUPO IRRADIADO CON LÁSER
1	17	16
2	10	23
3	22	25
4	15	17
5	18	15
6	20	18
7	16	23

Tabla 5 . Valores de resistencia tensil obtenidos el 2º día de post-operatorio en los dos grupos de animales

ESPECIMEN	GRUPO NO IRRADIADO	GRUPO IRRADIADO CON LÁSER
1	40	45
2	15	30
3	30	35
4	20	50
5	35	45
6	25	40
7	30	35

Tabla 6 . Valores de resistencia tensil obtenidos el 3º día de post-operatorio en los dos grupos de animales

ESPECIMEN	GRUPO NO IRRADIADO	GRUPO IRRADIADO CON LÁSER
1	150	150
2	120	200
3	200	210
4	140	180
5	130	190
6	170	180
7	150	200

Tabla 7 . Valores de resistencia tensil obtenidos el 49 día de post-operatorio en los dos grupos de animales

ESPECIMEN	GRUPO NO IRRADIADO	GRUPO IRRADIADO CON LÁSER
1	300	350
2	350	500
3	750	400
4	430	600
5	500	550
6	400	450
7	450	400

Tabla 8 . Valores de resistencia tensil obtenidos el 5º día de post-operatorio en los dos grupos de animales

ESPECIMEN	GRUPO NO IRRADIADO	GRUPO IRRADIADO CON LÁSER
1	450	1350
2	600	1700
3	800	1500
4	750	1400
5	700	1200
6	850	1300
7	800	1550

Tabla 9 . Valores de resistencia tensil obtenidos el 60 día de post-operatorio en los dos grupos de animales

ESPECIMEN	GRUPO NO IRRADIADO	GRUPO IRRADIADO CON LÁSER
1	1300	2800
2	1450	2900
3	1800	3000
4	1500	3000
5	1700	3000
6	1400	3100
7	1600	3000

Tabla 10 . Valores de resistencia tensil obtenidos el 7º día de post-operatorio en los dos grupos de animales

DÍAS	ANIMAL CONTROL 1	ANIMAL EXPERIMENTAL 1
1	5	5
2	17	16
3	40	45
4	150	150
5	300	350
6	450	1350
7	1300	2800

Tabla 11. Comparación entre la resistencia tensil obtenida en el animal del grupo control nº 1 y el animal del grupo experimental nº 1 en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	ANIMAL CONTROL 2	ANIMAL EXPERIMENTAL 2
1	5	5
2	10	23
3	15	30
4	120	200
5	350	500
6	600	1700
7	1450	2900

Tabla 12. Comparación entre la resistencia tensil obtenida en el animal del grupo control nº 2 y el animal del grupo experimental nº 2 en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	ANIMAL CONTROL 3	ANIMAL EXPERIMENTAL 3
1	5	5
2	22	25
3	30	35
4	200	210
5	750	400
6	800	1500
7	1800	3000

Tabla 13. Comparación entre la resistencia tensil obtenida en el animal del grupo control nº 3 y el animal del grupo experimental nº 3 en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	ANIMAL CONTROL 4	ANIMAL EXPERIMENTAL 4
1	5	5
2	15	17
3	20	50
4	140	180
5	430	600
6	750	1400
7	1500	3000

Tabla 14. Comparación entre la resistencia tensil obtenida en el animal del grupo control nº 4 y el animal del grupo experimental nº 4 en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	ANIMAL CONTROL 5	ANIMAL EXPERIMENTAL 5
1	5	5
2	18	15
3	35	45
4	130	190
5	500	550
6	700	1200
7	1700	3000

Tabla 15. Comparación entre la resistencia tensil obtenida en el animal del grupo control nº 5 y el animal del grupo experimental nº 5 en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	ANIMAL CONTROL 6	ANIMAL EXPERIMENTAL 6
1	5	5
2	20	18
3	25	40
4	170	180
5	400	450
6	850	1300
7	1400	3100

Tabla 16. Comparación entre la resistencia tensil obtenida en el animal del grupo control nº 6 y el animal del grupo experimental nº 6 en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	ANIMAL CONTROL 7	ANIMAL EXPERIMENTAL 7
1	5	5
2	16	23
3	30	35
4	150	200
5	450	400
6	800	1550
7	1600	3000

Tabla 17. Comparación entre la resistencia tensil obtenida en el animal del grupo control nº 7 y el animal del grupo experimental nº 7 en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	RESISTENCIA TENSIL
1	< 5
2	16,85
3	27,85
4	151,42
5	454,28
6	685,71
7	1535,71

Tabla 18 . Valores promedios de resistencia tensil obtenidos en el grupo control en los distintos días de la experiencia.

DÍAS	RESISTENCIA TENSIL
1	< 5
2	19,57
3	40
4	187,14
5	464,28
6	1428,57
7	3100

Tabla 19. Valores promedios de resistencia tensil obtenidos en el grupo experimental en los distintos días de la experiencia.

DÍA	RESISTENCIA PROMEDIO	LOGARITMO RESISTENCIA
1	5	0,69
2	16,85	1,22
3	27,85	1,44
4	151,42	2,18
5	454,28	2,65
6	685,71	2,83
7	1535,71	3,18

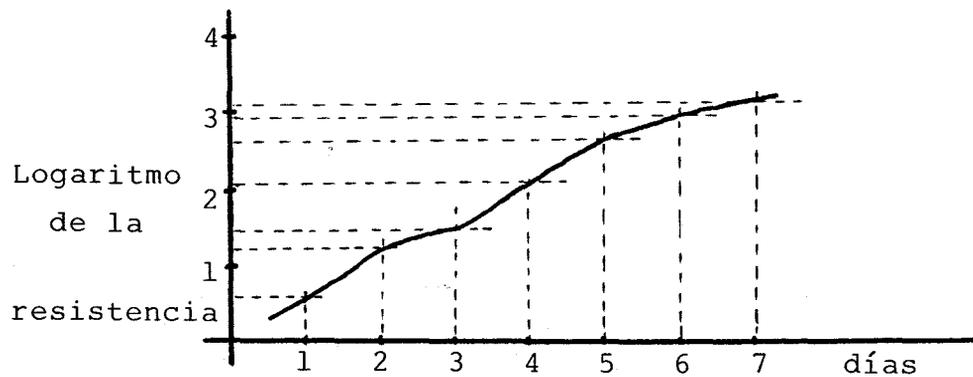


Tabla 20. Representación gráfica de la resistencia tensil promedio del grupo control en función logarítmica.

DÍA	RESISTENCIA PROMEDIO	LOGARITMO RESISTENCIA
1	5	0,69
2	19,57	1,29
3	40	1,60
4	187,14	2,27
5	464,28	2,66
6	1428,57	3,15
7	3100	3,45

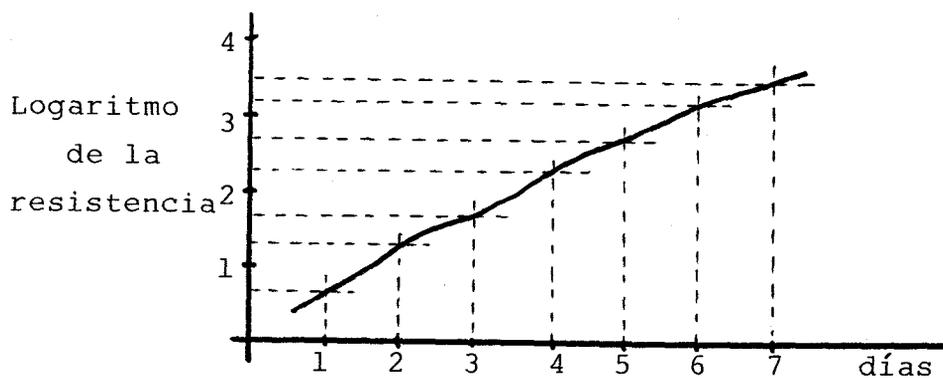


Tabla 21. Representación gráfica de la resistencia tensil promedio del grupo experimental en función logarítmica.

RESULTADOS HISTOLÓGICOS

El material objeto de análisis está constituido en el estudio microscópico que llevamos a cabo por un tejido de granulación que posee caracteres morfoestructurales variables, en relación tanto con la cronología del proceso como con la aplicación de la radiación LÁSER.

Dichos resultados los esquematizamos en los dos grupos del estudio:

1. Grupo control.

El tejido de granulación posee durante todo el proceso de estudio un importante y progresivo desarrollo del componente fibroblástico que alcanza, en ocasiones, en las etapas intermedias de nuestro estudio una disposición arquitectural circunferencial o paralela que viene condicionada por el progresivo desarrollo de la biosíntesis de colágena originado en estas células:

Dicha presencia fibrilar resulta escasa en los tejidos iniciales, en los que es posible observar áreas de edema y de depósito de material fibrinoide.

En la superficie no se observan fenómenos marcados de re-epitelización en el período estudiado. La vascularización está desarrollada y el infiltrado extravascular mono-

nuclear y en ocasiones plasmocítico existente, permanece prácticamente constante a lo largo de todo el proceso.

2. Grupo experimental.

El material del grupo experimental ofrece un tejido de granulación de caracteres básicamente idénticos al anteriormente descrito. Existen, sin embargo, algunas diferencias significativas.

Destaca en primer lugar que el material fibrinoide es más escaso y se distribuye de forma más homogénea.

El proceso de proliferación fibroblástico con la actividad biosintética fibrilar correspondiente ofrece un patrón más regular que no origina la distorsión arquitectural que se apreciaba en el grupo control.

La vascularización, asimismo muy desarrollada, muestra un infiltrado extravascular de naturaleza mononuclear que se reduce, en las etapas más avanzadas del material estudiado, a las regiones más próximas a la periferia vascular.

Al propio tiempo, existe en las etapas finales del estudio un discreto fenómeno de re-epitelización endoteliforme, que contrasta con la muestra control.

RESULTADOS ESTADÍSTICOS

Los resultados numéricos obtenidos en las diferentes experiencias se han sometido al correspondiente estudio estadístico que nos permita saber si las diferencias obtenidas entre uno y otro grupo poseen la suficiente significación.

Dicho estudio comprende desde los días 2º al 7º ambos inclusive. Se ha prescindido de los resultados del 1º día dado que al ser todos menores que 5 g/cm, no pueden procesarse matemáticamente.

Hemos representado, en primer lugar, y en forma de diagramas de barras, los resultados obtenidos en ambos grupos a lo largo de los distintos días. Las barras en blanco representan al grupo control mientras que las barras sombreadas representan al grupo experimental.

Tras ello se ofrecen los resultados del análisis estadístico cuantitativo realizado en los diferentes días. Hemos optado por exponer dichos resultados de forma gráfica, dado que entendemos que de este modo es más fácil su comprensión. En una misma página aparecen las gráficas correspondientes a los dos grupos de animales en un mismo día, para comparar así sus diferencias. Las gráficas no coloreadas corresponden al grupo control y las coloreadas, al experimental.

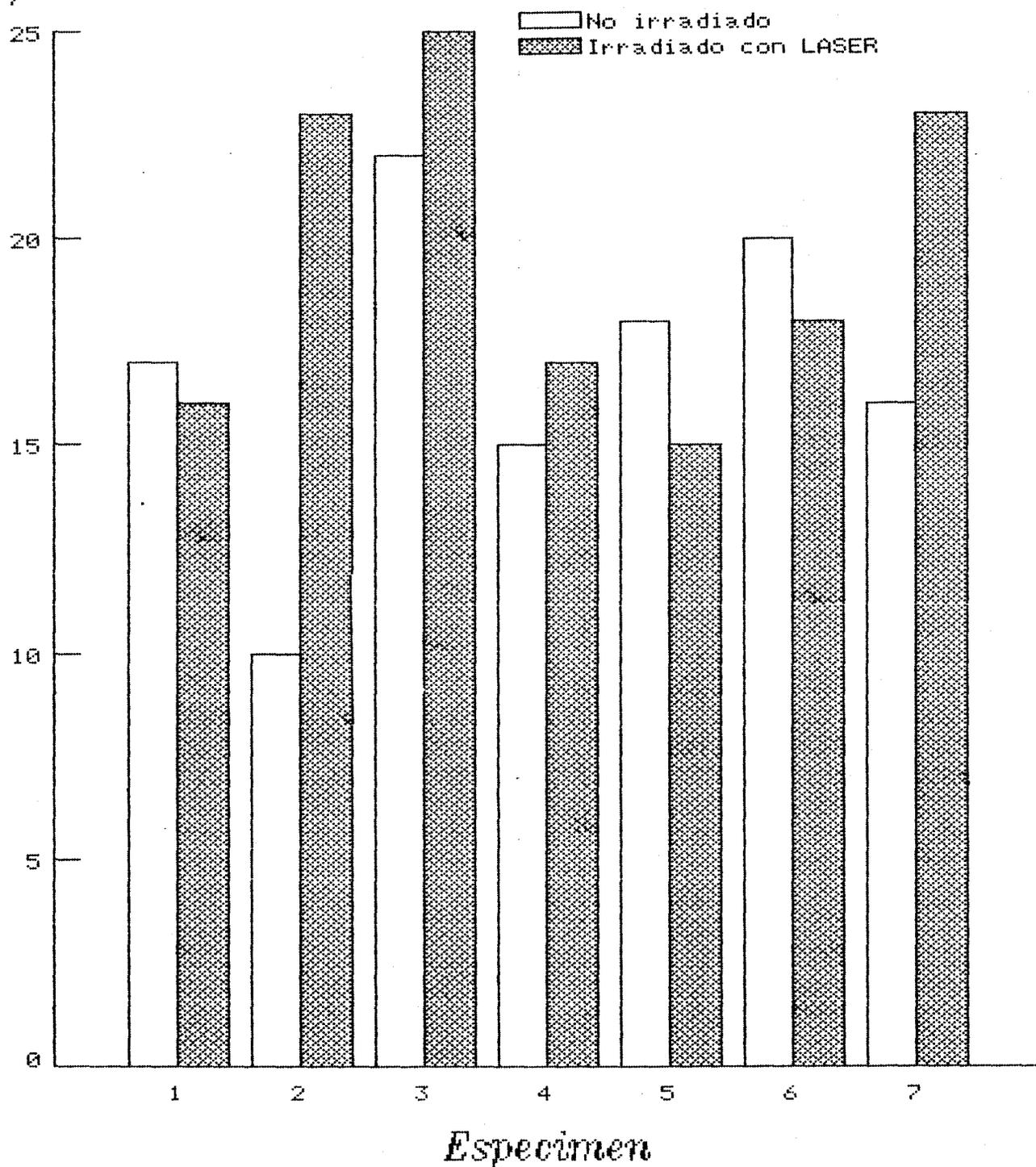
Finalmente se representan los resultados medios

de la desviación de los valores y de la media cuantitativa, así como una curva de **GAUSS** realizada con todos los valores de ambos grupos.

De todo este análisis puede deducirse que las diferencias en los resultados obtenidos en ambos grupos carecen de significación estadística en los días 2º, 3º, 4º y 5º. Sin embargo, sí la tienen los días 6º y 7º.

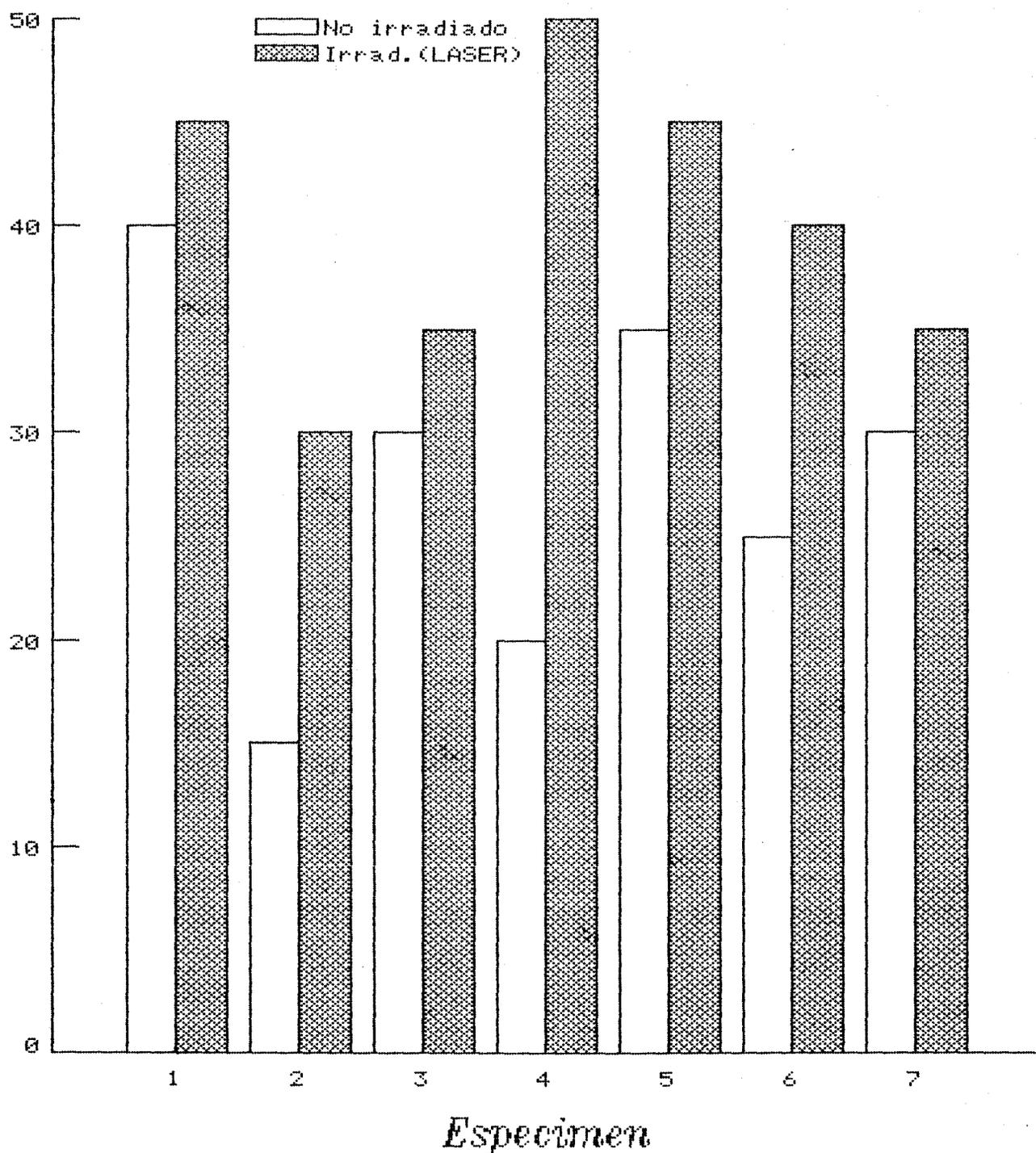
Valores de resistencia tensil obtenidos el SEGUNDO día

gr/cm



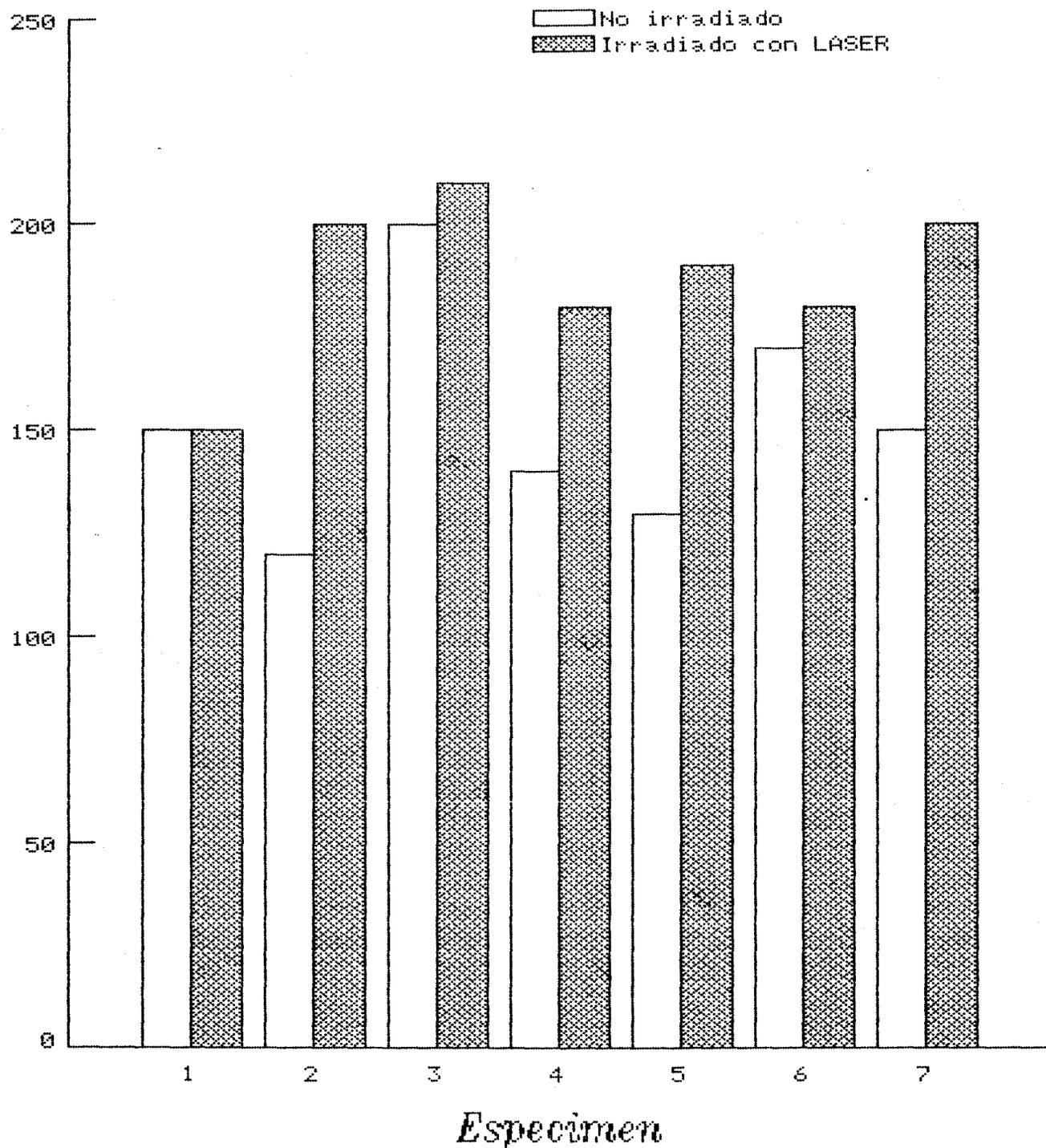
Valores de resistencia tensil obtenidos el TERCER día

gr/cm



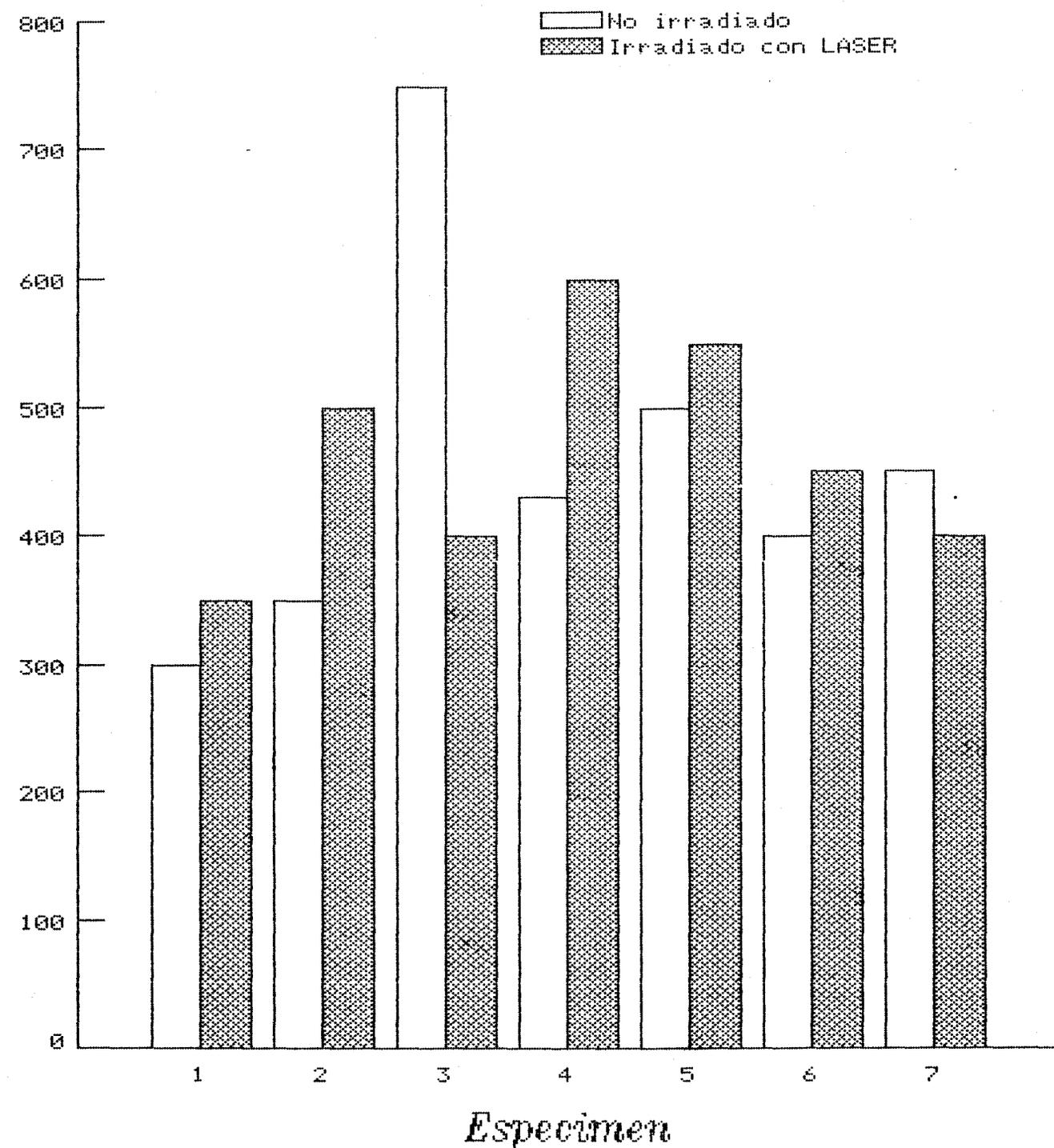
Valores de resistencia tensil obtenidos el CUARTO día

gr/cm

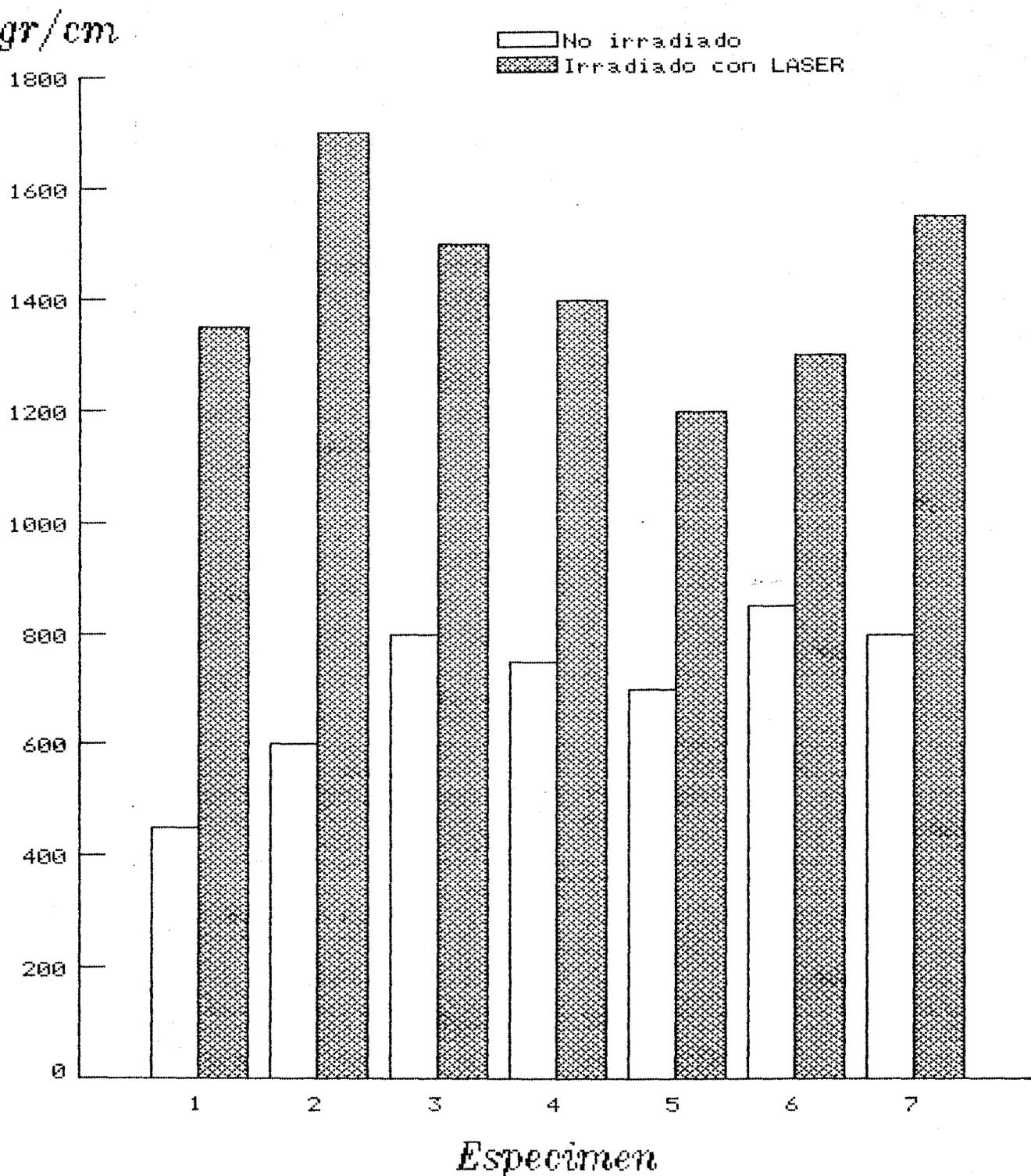


Valores de resistencia tensil obtenidos el QUINTO día

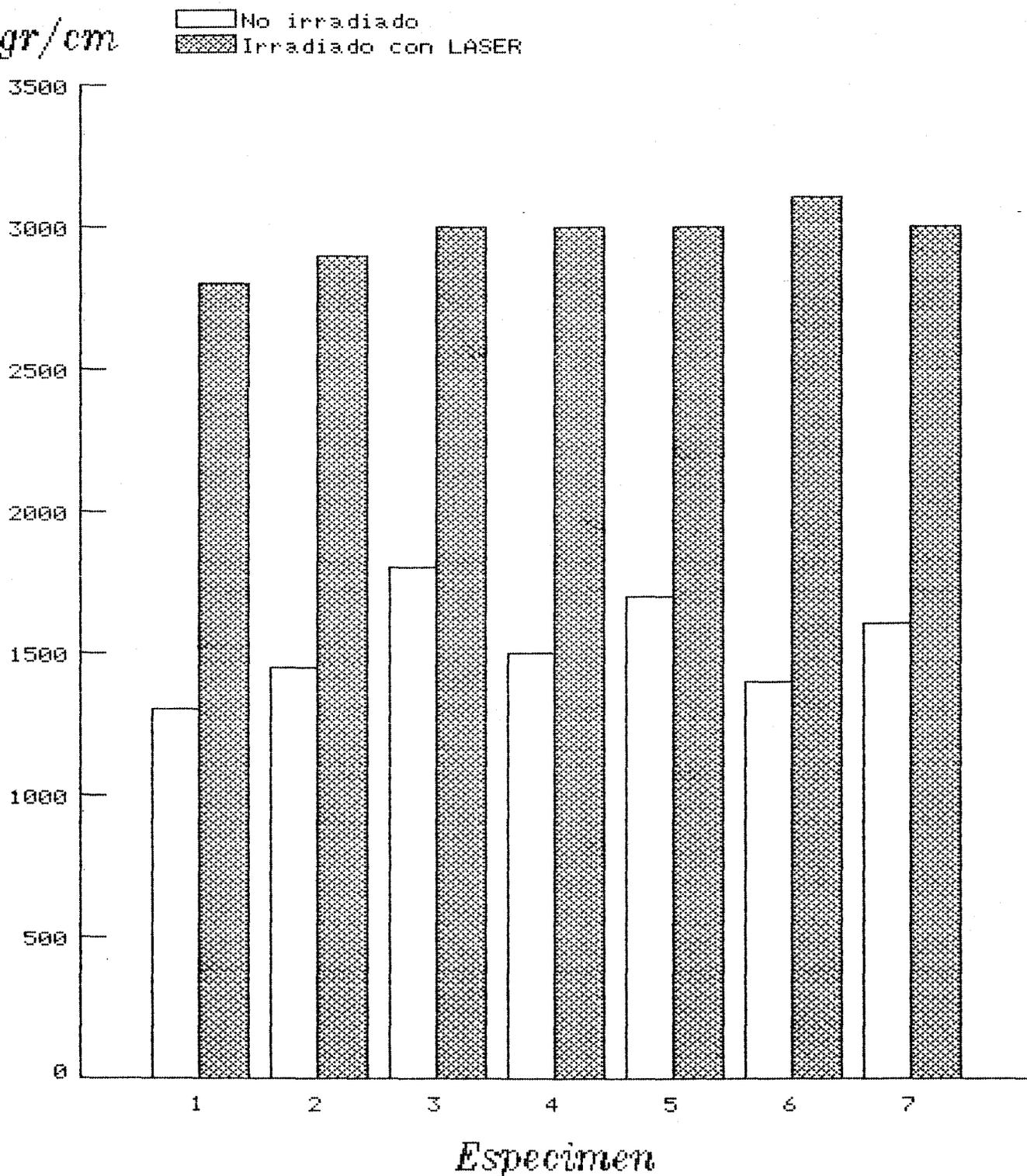
gr/cm



Valores de resistencia tensil obtenidos el *SEXTO* día



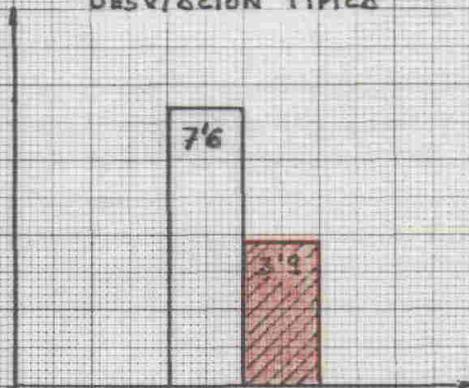
Valores de resistencia tensil obtenidos el SEPTIMO día



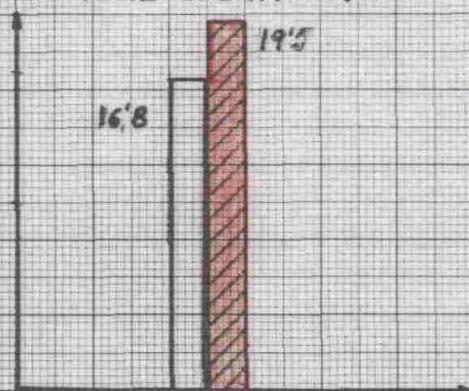
HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS



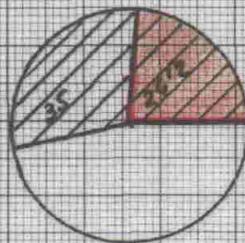
DESVIACION TIPICA



MEDIA CUANTITATIVA



VARIANZA %



RESULTADO DEL ANALISIS ESTADISTICO CUANTITATIVO

TERCER DIA

f

c

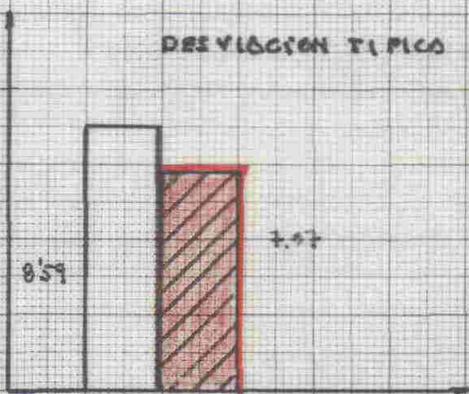
HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS



INTERVALO x_i

INTERVALO x_j

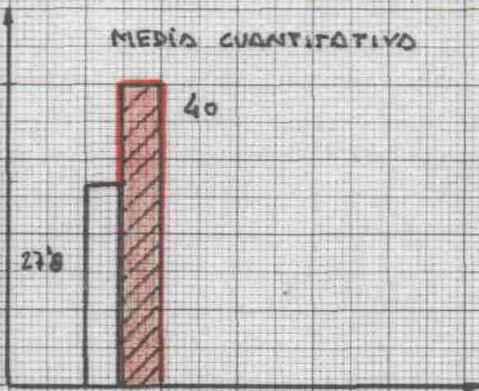
DEVIACION TIPICA



8.59

7.97

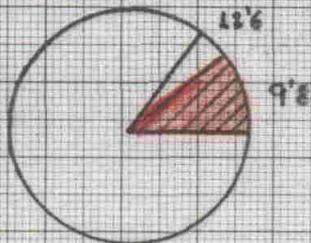
MEDIA CUANTITATIVO



27.8

40

VARIANZA %



13.6%

9.8%

RESULTADO DEL ANALISIS ESTADISTICO CUANTITATIVO

CUARTO DIA

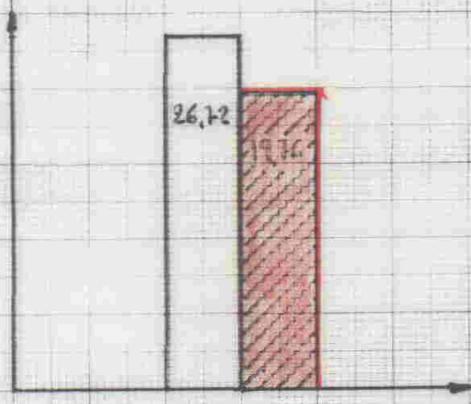
n_1

n_2

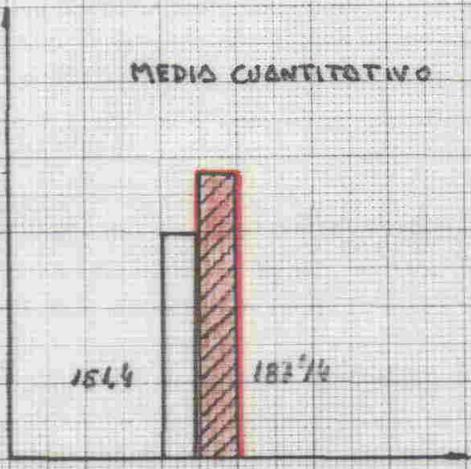
HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS



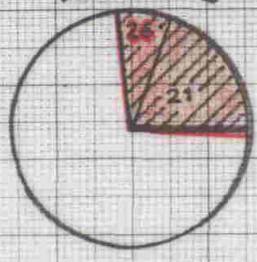
DESVIACION TIPICA

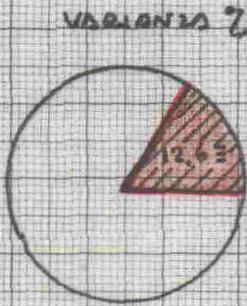
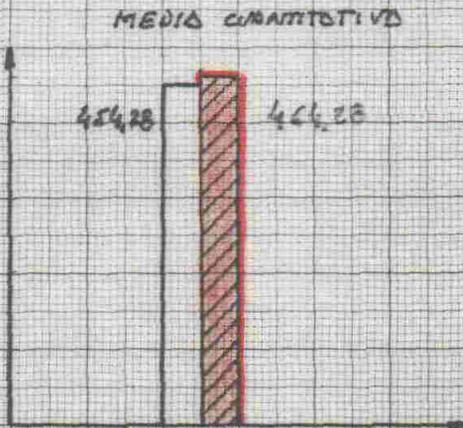
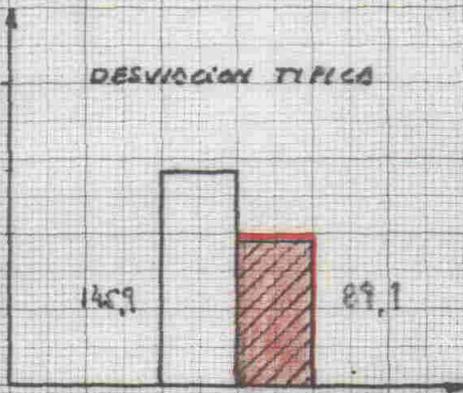
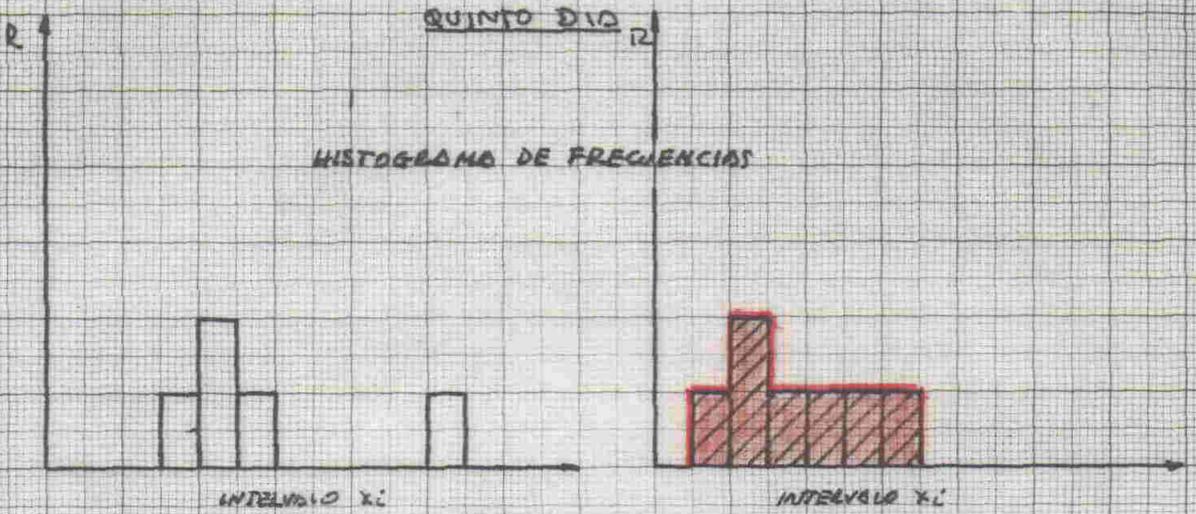


MEDIA CUANTITATIVA



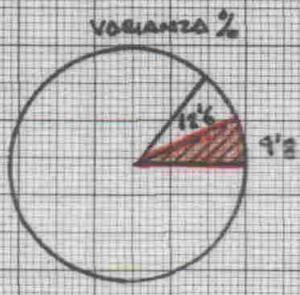
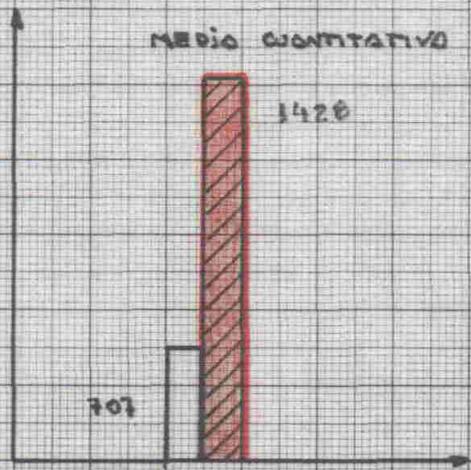
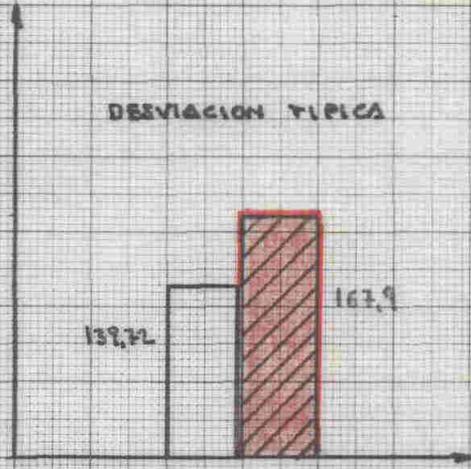
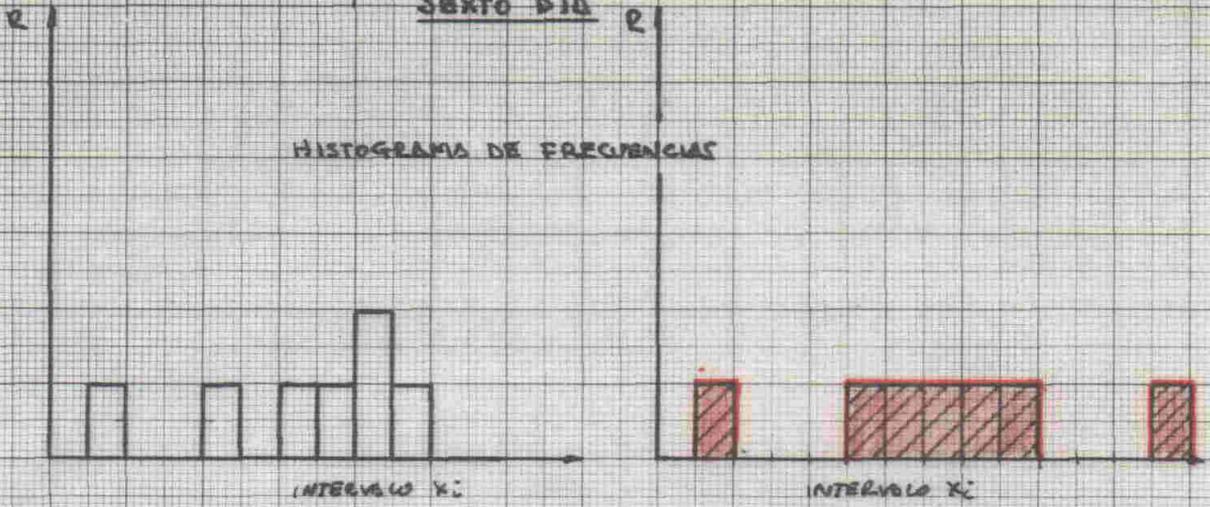
VARIACION %





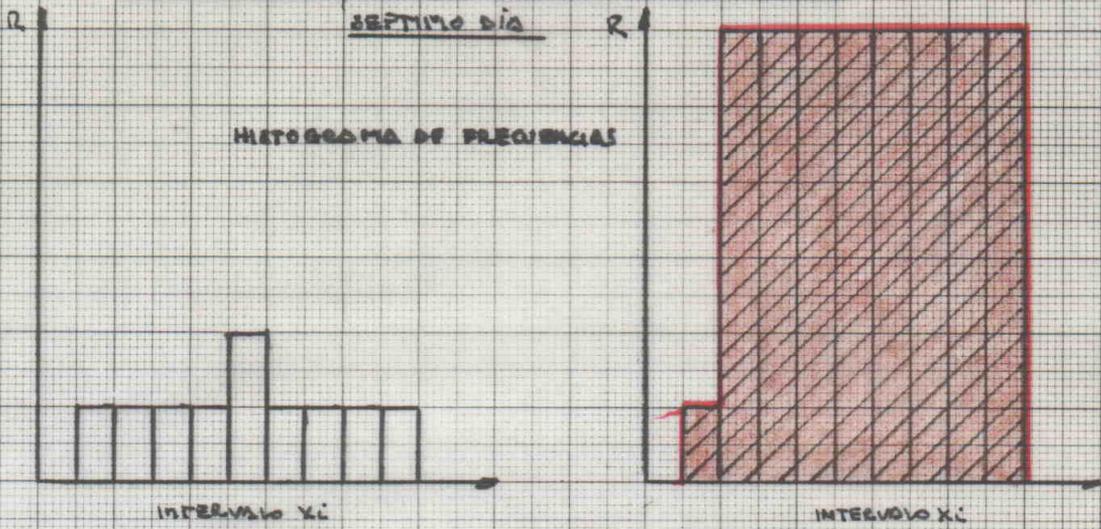
RESULTADO DEL ANALISIS ESTADISTICO CUANTITATIVO

SEXTO DIA

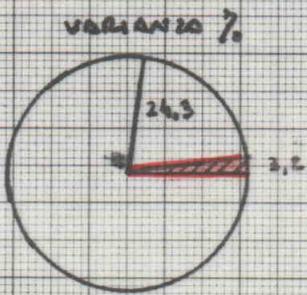
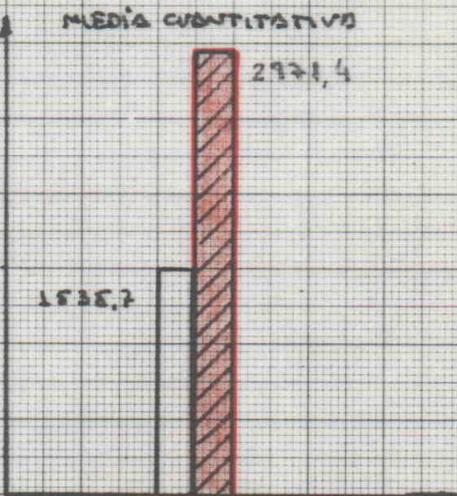
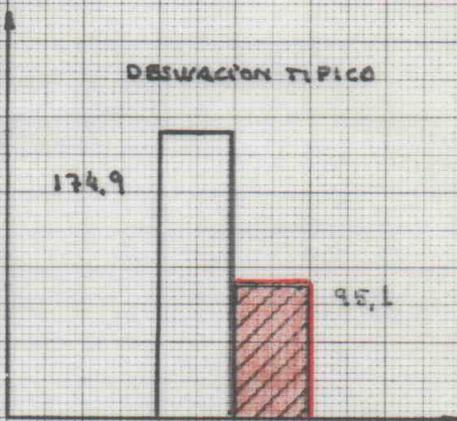


RESULTADO DEL ANALISIS ESTADISTICO CUANTITATIVO

SEPTIMO DIA



120



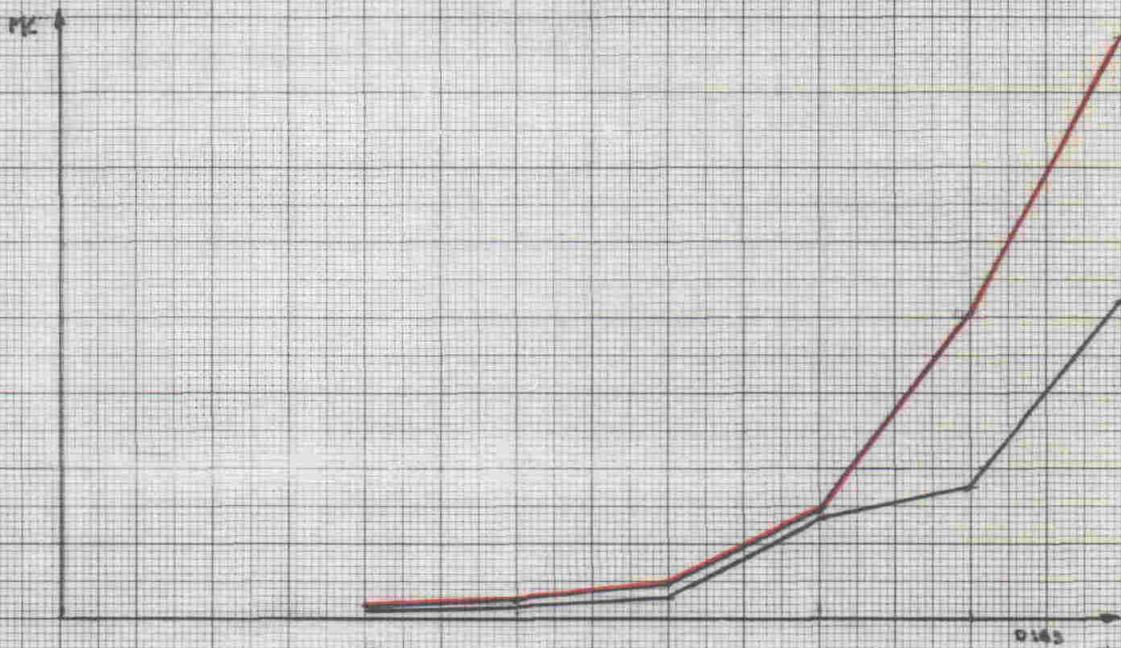
RESULTADOS MEDIOS DE LA DESVIACION Y M. CUANTITATIVAS

122

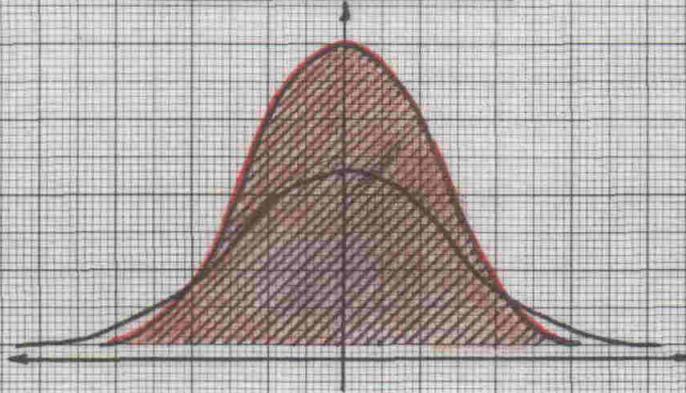
4203



VARIACION DE LA MEDIA CUANTITATIVA CON LOS DIAS



DISTRIBUCION DE GAUSS



DISCUSIÓN

1. SOBRE LA METODOLOGÍA EMPLEADA.

Considerando que la instrumentación empleada para evaluar la resistencia tensil en el presente ensayo puede considerarse un prototipo que posee características originales y novedosas, creemos que procede ante todo justificar la utilización de la misma.

En tal sentido diremos que, para dotar de validez

a la experiencia, el método empleado había de ser capaz de:

- a) Traducir una unidad de fuerza en variaciones de corriente eléctrica.
- b) Amplificar dichas variaciones del orden de pocos milivoltios en una unidad útil para su posterior visualización.
- c) Convertir dichas variaciones de origen analógico en digital.

Para lograr estos objetivos, el instrumento de medida iba dotado de un sistema de cuatro galgas extensométricas dispuestas en forma de puente de **WHEASTONE**, según ya se ha expuesto anteriormente. Sabemos también que la galga está formada por un conductor eléctrico cuya resistencia varía con los cambios de dimensiones físicas(112).

La resistencia eléctrica de cualquier cuerpo viene determinada por la Ley de **OHM**, cuya formulación nos dice que :

$$R = \rho \frac{L}{S}$$

donde R : Resistencia eléctrica

ρ : Resistividad específica, propia de cada material

L : Longitud

S : Sección

De donde puede deducirse que, efectivamente, la resistencia eléctrica de un cuerpo es directamente proporcional a su longitud e inversamente proporcional a su sección, variando en uno u otro sentido al hacerlo respectivamente sus dimensiones físicas.

Unido a lo anterior, diremos que el principio de medida de este tipo de instrumentación se basa en tres premisas(112):

a) El valor de la resistencia eléctrica de un conductor es una función de sus características geométricas (principio de **KELVIN**).

b) A todo aumento de longitud corresponde una disminución de sección (principio de **POISSON**).

c) La variación de resistencia eléctrica es proporcional a la variación relativa de volumen (principio de **BRIGMAN**).

Estos tres principios se cumplen rigurosamente

en nuestro instrumento de medida, por lo que creemos que la aplicación de la extensometría a la determinación de la resistencia tensil de las cicatrices en evolución posee un sólido fundamento físico.

Por lo demás, el concepto de extensometría ha sido utilizado anteriormente para determinar la tensión existente en suturas quirúrgicas. **TRIVELLINI** y cols. (114) han comunicado sus experiencias para determinar la tensión en la línea de sutura tras la corrección quirúrgica de los laparocelos empleando para ello un instrumento que denominan "Faquir" y cuyo fundamento físico es idéntico al empleado por nosotros, puesto que utiliza igualmente un sistema de galgas extensométricas dispuestas en forma de puente de **WHEASTONE**.

Existe, no obstante, una diferencia importante entre nuestro modelo experimental y el expuesto por los autores citados, y es que, mientras que las mediciones de tensión efectuadas por ellos son estáticas, las nuestras son dinámicas.

En efecto, ellos fijan su "Faquir" sobre la sutura aponeurótica ya realizada y miden así la tensión existente en la línea de sutura para comprobar si ésta es tolerable o excesiva. Por el contrario, nosotros partimos de una tensión inicial nula a nivel de la cicatriz y la vamos incrementando progresivamente hasta que se produce la rotura de la misma.

Esta circunstancia hace que en nuestro modelo

sea imprescindible contar con la elasticidad natural de los tejidos objeto del estudio, hasta el punto de que este simple hecho, que hemos de reconocer que en un primer momento nos pasó desapercibido, nos obligó posteriormente a modificar el instrumento de medida tras comprobar la ineficacia del primer modelo.

En un primer diseño, la pieza problema se colocaba entre dos soportes, uno de los cuales era fijo mientras que el otro era arrastrado por la fuerza de tracción del motor. El soporte móvil poseía un punzón metálico que se apoyaba sobre el fleje de acero en que se encontraban albergadas las galgas pero sin deformarlo en su posición de reposo. De esta forma, tan pronto como el servomecanismo se ponía en funcionamiento, comenzaba la deformación de las galgas y la consiguiente medida.

Esto presentaba el grave inconveniente de que la fuerza de tracción en un primer momento no se invertía en romper la cicatriz, sino en producir un estiramiento del tejido sano, lo que suponía un factor de error muy importante, habida cuenta de la notable elasticidad de la pared musculo-aponeurótica de la rata.

Para tratar de obviar este problema, tomamos en consideración el principio físico de estiramiento elástico de los cuerpos (115).

De acuerdo con ello, cuando un material se somete

a un esfuerzo de tracción, se produce en primer lugar una deformación elástica caracterizada porque, al cesar el esfuerzo, el material retorna a su posición primitiva. Si la tracción prosigue, se llega a un punto denominado límite de proporcionalidad, a partir del cual el material no vuelve a su posición primitiva al desaparecer la fuerza que lo deformó. Finalmente, si continúa la tracción, ocurre la rotura del material (Fig. 6).

En la fase de dominio elástico, la pendiente de la curva define un ángulo α , estando demostrado que :

$$\frac{\delta \sigma}{\delta \epsilon} = \operatorname{tg} \alpha = E$$

donde E es el llamado módulo de **YOUNG** que caracteriza la aptitud de un material para su estiramiento.

Para aplicar estos principios físicos a nuestras experiencias, era preciso someter el tejido problema a una tracción tal que se alcanzase el límite de proporcionalidad, puesto que a partir de ahí una nueva tracción ya no se utilizaría en estirar el tejido, sino en producir la rotura de la cicatriz.

Sin embargo, este procedimiento pudimos comprobar que era ineficaz en el caso que nos ocupa. La razón es que en

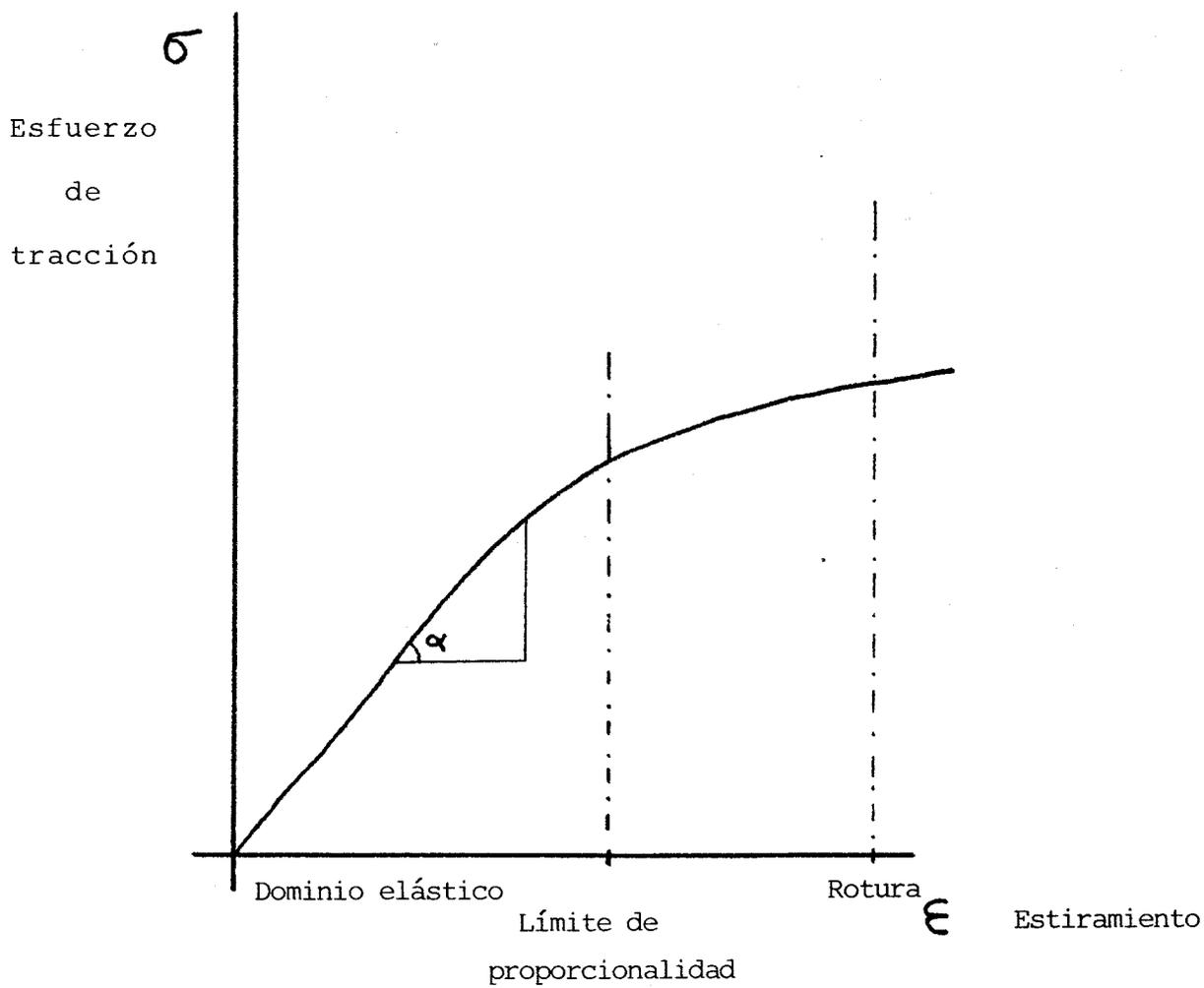


Figura 6 . Curva de tracción-estiramiento de cuerpos elásticos.

muchos de los casos de nuestra experiencia, la fuerza necesaria para alcanzar el límite de proporcionalidad del tejido sano era superior a la resistencia de la cicatriz, lo que provocaba que antes de alcanzarse aquél, ésta se rompía.

Esto nos condujo a modificar el instrumento de medida hasta el modelo que ya hemos descrito.

En su concepción definitiva, la pieza problema situada entre el fleje donde se ubicaban las galgas por una parte y el sistema de tracción por otro, era sometida a una fuerza que ciertamente podía invertirse, bien en estirar el tejido de la rata, bien en romper la cicatriz.

No obstante, la fuerza que se empleaba en estirar el tejido no se transmitía al fleje. Éste sólo comenzaba a deformarse cuando el tejido había alcanzado su tope de estiramiento. A partir de este momento, el sistema de tracción que actuaba sobre el fleje, y que incluía en su parte central la pieza problema, se comportaba como una cadena que, lógicamente, se rompería por el más débil de sus eslabones, esto es, por la cicatriz.

El sistema de medida nos mostraba en cada momento la tensión a que estaban sometidos cada uno de los elementos de esta cadena, por lo que la señalada en el momento de la ruptura era precisamente la fuerza necesaria para romperla, sin que se viera dicho resultado falseado por la elasticidad del

tejido.

En el momento de producirse la rotura de la cicatriz, el fleje retornaba a su posición primitiva en virtud de su propia elasticidad. En consecuencia, la magnitud expresada en el voltímetro quedaba fijada en la pantalla de lectura sin posibilidad de que variase de forma accidental.

Este extremo supone, a nuestro juicio, una importante ventaja del método empleado, y es que elimina el error de apreciación por parte del experimentador. La pieza tras ser colocada entre los dos soportes, era sometida a un proceso en el que no influía para nada la subjetividad del observador, dado que el instrumento funcionaba de forma automática.

Añadiremos que la utilización de galgas extensométricas no se limita a comprobar la resistencia tensil de cicatrices, habiéndose empleado también para determinar la presión de estallido de suturas quirúrgicas(116).

En definitiva, estimamos que el instrumento de medida que hemos empleado ofrece las suficientes garantías de orden teórico en cuanto a su formulación y técnicas en su montaje como para considerar sus resultados como totalmente válidos.

Existen en la bibliografía numerosos estudios experimentales sobre resistencia tensil de cicatrices en los que no aparece suficientemente claro el tipo de método de valoración empleado. No es raro encontrar ensayos experimentales en

los que se utiliza un instrumento de medida cuyas características técnicas y fundamentos teóricos resultan inalcanzables. Sirva de ejemplo el instrumento utilizado por YASUYUKI OKUDAIRA y cols.(117) que se enuncia como un "tensómetro modificado con tracción continua automática, modelo 600-950 (Harvard Apparatus Co., Inc., Dover, MA) y tipo R411 Dynograph Recorder (Bechman Instruments, Inc., Schiller Park, IL)".

En consecuencia nos encontramos con resultados de resistencia tensil de los que ignoramos exactamente el método por el que se han obtenido. Por esta razón, podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores, pero resulta difícil interpretarlos en caso de disparidad.

En nuestro estudio experimental hemos utilizado cicatriz musculo-aponeurótica de la línea media, si bien en un principio pensamos llevarlo a cabo en la piel. Sin embargo, dos tipos de razones nos llevaron a cambiar el tejido a estudiar:

a) Por un lado, la conocida tendencia autofágica de las ratas para sus propias heridas o las de sus congéneres. Por supuesto, si las cicatrices hubieran sido mordidas a lo largo del post-operatorio, huelga decir que los resultados obtenidos carecerían del mínimo rigor exigible. En el caso que nos ocupa, hemos de reconocer que no pudimos comprobar ningún caso de mordedura de las heridas cutáneas, pero, aunque así hubiera sido,

ello no afectaría al desarrollo de la cicatriz de los planos profundos.

b) Por otro lado, la importancia que la correcta sutura del plano musculo-aponeurótico presenta en las heridas quirúrgicas(118). En efecto, es sobradamente conocido que en una laparotomía es la aponeurosis precisamente el plano de contención de la sutura, y de su adecuada cicatrización va a depender el resultado funcional de la misma y la producción o no de eventraciones(119). Por el contrario, la piel juega un papel secundario en este tipo de heridas. Puesto que uno de los parámetros a valorar era precisamente la resistencia tensil, pensamos que era preferible hacerlo en un tejido en el que la resistencia de la cicatriz tuviera la mayor importancia.

Nuestro ensayo se extendió a la primera semana después de la sutura. No obstante, está perfectamente demostrado que el proceso de cicatrización se extiende mucho más allá en el tiempo, tanto en la ganancia de resistencia como en las modificaciones histológicas.

La razón por la que limitamos nuestro estudio a siete días de post-operatorio es el hecho de que en la práctica quirúrgica es frecuente retirar los puntos de sutura alrededor de la semana de la intervención(120), por lo que conside-

ramos que puede ser interesante conocer el grado de fortaleza adquirido por la cicatriz en ese momento.

En cuanto al material de sutura empleado, el utilizar seda 000 se debe al hecho de que suele ser bien tolerada en períodos limitados de tiempo, habida cuenta de que pensábamos extirpar los puntos antes de proceder a cuantificar la resistencia tensil de la cicatriz.

A este respecto, procedemos como algunos autores que para valorar la resistencia tensil de las cicatrices proceden antes a retirar los puntos de sutura(62)(121).

Existen estudios en los que se realiza esta valoración sin retirar los puntos de sutura(72), apreciándose que los valores obtenidos son netamente superiores a los que se obtienen en el primer caso. Así se ha comprobado que al tercer día del post-operatorio las heridas que conservan los puntos han recuperado el 35% de la resistencia tensil del tejido sano. Sin embargo, esta recuperación sólo alcanza al 4,6% del tejido sano en las heridas a las que se ha retirado previamente el material de sutura.

Opinamos que lo correcto es valorar la resistencia de las cicatrices tras extirpar la sutura, y ello por dos tipos de argumentos:

a) Sólo tras eliminar el material de sutura se puede valorar exactamente la resistencia de la propia cicatriz.

De otra forma se introduce un elemento extraño a la biología del proceso de cicatrización que enmascara los resultados.

b) En caso de practicar los estudios sin retirar el material de sutura, habría que contar de forma obligatoria con el tipo de material empleado. Lógicamente no es lo mismo utilizar catgut simple, seda o ácido poliglicólico, puesto que las resistencias de estos tipos de hilos de sutura son diferentes.

Tampoco se obtendrían los mismos resultados en el caso de utilizar materiales reabsorbibles que si empleamos materiales irreabsorbibles, y mucho más en cuanto se tenga en cuenta la cronología del proceso de cicatrización, en tanto y en cuanto serían diferentes las proporciones de material reabsorbido conforme avanzase el tiempo.

Todos estos inconvenientes quedan obviados al practicar el estudio después de retirar el material de sutura.

2. SOBRE LOS RESULTADOS DEL GRUPO CONTROL

En primer lugar podemos observar que no existen resistencias adecuadamente objetivables en las primeras 24 horas de la experiencia.

Hemos considerado que nuestro instrumento de medida poseía una sensibilidad no superior a 5 g. de fuerza mí-

nima detectable, y con esta tracción, todas las muestras se habían roto. Por eso calificamos su resistencia tensil como inferior a 5 g./cm. de cicatriz.

Existen autores que opinan que la ganancia de resistencia por las cicatrices comienza a producirse desde el momento mismo en que se suturan las heridas (67), pese a que estudios clásicos (122) hacen referencia a una resistencia prácticamente nula entre el 4º y 6º día del post-operatorio.

A la vista de los resultados obtenidos por nosotros, hemos de estar de acuerdo con los primeros, puesto que las cicatrices muestran un fortalecimiento progresivo desde un primer momento. El hecho de que no hayamos podido evidenciarlo de forma adecuada en las primeras 24 horas obedece a la falta de sensibilidad de nuestro instrumento para medir fuerzas que, obligatoriamente, han de ser muy pequeñas.

Sin embargo, a partir del segundo día se empiezan a obtener valores perfectamente mensurables, que confirman el incremento precoz de la resistencia tensil de las cicatrices. No obstante, estos valores distan mucho de alcanzar, en ese momento los 50-100 g./cm. señalados en algunos estudios experimentales (67).

Al tercer día se sigue observando un incremento lento pero progresivo de la resistencia tensil. El valor promedio que obtenemos en este momento es algo inferior al doble del correspondiente al segundo día.

Al llegar al 4º día se observa un aumento muy considerable del índice de resistencia tensil, que en promedio resulta más de cinco veces superior al correspondiente al día anterior. Este hecho coincide con la aparición en el tejido de granulación de las fibras de colágena, lo que confirma el papel preponderante que las mismas desempeñan en la resistencia de las cicatrices(23)(31)(123).

El 5º día se sigue observando como la resistencia aumenta de forma progresiva, si bien con un crecimiento más moderado que el comprobado la víspera. En promedio, este incremento es una tres veces superior al del 4º día.

El incremento de resistencia que se observa el 6º día es todavía más moderado que el observado el 5º, llegando apenas al 50% del valor promedio correspondiente al día anterior.

Sin embargo, el 7º día vuelve a registrarse un incremento más considerable en la ganancia de resistencia, en torno al doble del anterior y situándose en promedio alrededor de los 1.500 g./cm. lineal de cicatriz.

En conjunto, la curva de ganancia de resistencia que obtenemos es similar a las que obtienen otros autores(67)(122), tanto si utilizan pared musculo-aponeurótica como si lo hacen con piel o incluso con tubo digestivo, lo que confirma que los procesos básicos de cicatrización son comunes a todos

los diferentes tejidos.

Los datos observados a nivel microscópico en el grupo control son básicamente coincidentes con los descritos por la bibliografía para el proceso de cicatrización, por lo que no insistiremos sobre los mismos.

3. SOBRE LOS RESULTADOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Ante todo podemos observar que durante los cinco primeros días de la experiencia, los valores obtenidos no difieren excesivamente de los obtenidos en el grupo control.

El incremento de resistencia se produce de forma progresiva, observándose asimismo un fuerte aumento entre el 3º y 4º días. Los valores en promedio se sitúan algo por encima de los obtenidos en el grupo control, pero la diferencia no es estadísticamente significativa.

Sin embargo, al llegar al 6º día, podemos observar un fuerte incremento de la resistencia tensil, que en promedio se sitúa alrededor del triple de la que obteníamos el día anterior. Esto contrasta notablemente con lo que ocurría en el grupo control, en el que el aumento de la resistencia proporcionalmente entre ambos días era sólo del 50%. A consecuencia de ello nos encontramos con que la resistencia este 6º día en el grupo experimental es más del doble del grupo control, en términos globales.

El 7º y último día de nuestra experiencia, persiste el patrón anterior, obteniéndose valores de resistencia tensil en el grupo experimental dobles que en el grupo control.

Las características microscópicas del tejido de granulación correspondiente a este grupo nos ofrece datos que apoyan estos resultados.

Efectivamente, encontramos un desarrollo más notable del componente fibroblástico y de la biosíntesis de colágena. Además, las fibras de ésta se disponen de una forma más ordenada y su arquitectura resulta más homogénea.

Ello nos confirma que no sólo la cantidad de colágena, sino también su configuración espacial es importante para el fortalecimiento de las cicatrices(56).

En cuanto al discreto fenómeno de re-epitelización que se aprecia en este grupo, en contraste con la muestra control, ha sido puesto de manifiesto en la regeneración del epitelio del cérvix(124).

De cuanto antecede podemos deducir que la radiación LÁSER aplicada en nuestro ensayo posee claros efectos estimulantes sobre el proceso de cicatrización durante el período estudiado.

Nuestros datos coinciden con los obtenidos por SURINCHAK y cols.(125), quienes tras irradiar heridas de ratas

con un LÁSER de He-Ne a una dosis de $2,2 \text{ Julios/cm}^2$, observaron que la tensión de apertura de las heridas irradiadas era un 55% superior a las no irradiadas a los 14 días de post-operatorio.

Curiosamente, estos mismos autores practicaron otro estudio experimental similar, utilizando en este caso piel de conejos, irradiando las heridas con la misma dosis de LÁSER, sin que observaran diferencias significativas en el proceso de cicatrización entre el grupo experimental y el grupo control.

Otros estudios experimentales parecen apuntar también en este sentido. **BASFORD Jr.** (126), **GARDEN** (127), **HUNTER** (128), **JONGSMA** (129), **KANEPS** (130), **McCAUGHAN** (131) y otros, son autores de otros tantos estudios experimentales practicados en diferentes animales (ratas, cerdos, caballos) a los que practicaron incisiones quirúrgicas que luego fueron tratadas por diferentes métodos, incluyendo la sutura convencional, las grapas, la irradiación LÁSER y la oclusión simple, unida o no a la limpieza mecánica de la herida. Ninguno de ellos pudo comprobar efectos estimulantes de la radiación LÁSER sobre el proceso de cicatrización.

Esto nos lleva a un hecho cierto cuyas posibles explicaciones son varias : existen datos absolutamente contradictorios en la literatura sobre el efecto de la radiación LÁ-

SER produce en la cicatrización de heridas quirúrgicas.

Los trabajos ya clásicos de **MESTER**(132) sobre los efectos que la radiación LÁSER producía sobre numerosos sistemas biológicos mostraban una acción claramente estimulante sobre las células en el caso de emplear un LÁSER de baja potencia. Precisamente uno de los procesos que se veían estimulados era la cicatrización de heridas.

Posteriores estudios de **TRELLES**(133) y **VUKSIK** (111) afirman de igual modo que la radiación LÁSER produce claros efectos estimulantes sobre el proceso de cicatrización.

Una de las posibles explicaciones de esta disparidad de resultados viene determinada por el momento cronológico en que realicemos el estudio, en relación con los días de post-operatorio transcurridos.

En este sentido, parece evidente que los resultados son más claramente favorables a la acción estimulante de la radiación LÁSER cuando el análisis de los resultados se realiza de forma temprana, en tanto que, cuando se analizan a medio o largo plazo, estos resultados son mucho menos evidentes o, incluso, inexistentes(134).

Así, hay estudios que demuestran un efecto estimulante por parte del LÁSER de baja potencia sobre el crecimiento de los fibroblastos y la biosíntesis de colágena a los siete días de producida la herida. Ello se acompaña también de

un aumento en la actividad colagenolítica.

Sin embargo, cuando se estudian los mismos tejidos cicatriciales a los sesenta días, se observa una disminución en el contenido total de colágeno, que se sitúa por debajo del tejido sano.

Este hecho parece tener su explicación en una disminución tardía de la síntesis de colágeno manteniéndose igual la actividad colagenolítica(135).

Esta es la razón por la que algunos autores recomiendan la irradiación LÁSER de baja potencia para el tratamiento de queloides y cicatrices hipertróficas(136).

En opinión de otros autores, estos diferentes resultados podrían explicarse por las características variables de la radiación LÁSER aplicada(129) y por las características térmicas del tejido sobre el que se actúa(93).

Así vemos que existen estudios en los que se trata de atribuir estas diferencias en los resultados obtenidos a la longitud de onda del LÁSER utilizado, a su densidad de energía y a su densidad de potencia. De esta forma, vemos como también se pretende implicar al tiempo que dura la irradiación, puesto que la potencia de ésta es la energía transmitida por unidad de tiempo.

Sin embargo, tampoco quedan a nuestro parecer

satisfactoriamente explicados los resultados con estos argumentos, dado que existen, como ya hemos señalado, estudios en los que se ha utilizado la misma dosis de irradiación y con el mismo tipo de aparato, por lo que, consecuentemente, se trabaja con idénticos parámetros físicos y, no obstante, los resultados son a veces contradictorios.

Dado que en los ensayos se han utilizado diferentes tipos de tejido, de animales asimismo muy variados en lo que a su complejidad tisular se refiere, no parece probable tampoco que la única explicación resida en las características del tejido en que se verifique la experiencia.

Lo que resulta indiscutible es que las investigaciones sobre los efectos biomédicos del LÁSER habrán de delimitar en un futuro los campos de aplicación del mismo que merezcan su uso clínico(137).

RESUMEN

Hemos desarrollado un estudio experimental para comprobar los efectos precoces que la irradiación con LÁSER produce en el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas, utilizando para ello una metodología propia.

Se han utilizado 140 ratas a las que se practicó una laparotomía quirúrgica con posterior sutura. A la mitad

de ellas se les irradió con un LÁSER de semiconductores a base de arseniuro de Galio con una dosis media de 0,5 Julios/ cm^2 en la zona de la herida recién suturada. La otra mitad de animales no recibió irradiación LÁSER y constituye el grupo control.

Los animales de ambos grupos fueron sacrificados los días 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º y 7º respectivamente del post-operatorio, a razón de 10 animales de cada grupo por día.

A todos los animales sacrificados se les extirpó la cicatriz musculo-aponeurótica producida, que se empleó en unos casos para determinar la resistencia tensil de la misma y en otros para realizar el correspondiente estudio histológico.

La determinación de la resistencia tensil de las cicatrices se ha efectuado mediante un método propio basado en el concepto físico de extensometría, mientras que el estudio histológico se ha realizado mediante microscopía óptica convencional.

CONCLUSIONES

1. La extensometría es una técnica válida para determinar la resistencia tensil de las cicatrices, puesto que posee fundamentos físicos incontestables.

2. La metodología propia que desarrollamos para el estudio del índice de resistencia tensil de las cicatrices quirúrgicas permite evaluar las fuerzas de tracción, expresándolas en

gramos por centímetro lineal de cicatriz, con escasos resultados artefactuales.

3. De acuerdo con nuestra metodología, no es posible evaluar correctamente ningún parámetro de resistencia tensil dentro de las primeras 24 horas del post-operatorio en ninguno de los dos grupos de animales.

4. A partir del segundo día del post-operatorio se observa un incremento de la resistencia tensil de las cicatrices realizadas de forma progresiva, no siendo significativa la diferencia entre el grupo experimental y el grupo control.

5. El incremento de la resistencia tensil que se observa en las cicatrices a partir del sexto día es notablemente superior en el grupo experimental frente al grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

6. El tejido de granulación existente en el material objeto de irradiación LÁSER ofrece en las etapas iniciales del estudio experimental desarrollado, y en relación con el grupo control, caracteres microscópicos singulares relacionados con el patrón citofibrilar arquitectural y la distribución del material fibrinoide

7. El tejido de granulación existente en el material objeto de irradiación LÁSER ofrece en las etapas finales del estudio experimental desarrollado, y en relación con el grupo control,

caracteres microscópicos singulares relacionados con los procesos de re-epitelización y la distribución del infiltrado extravascular.

8. Existe una clara correspondencia entre el índice de resistencia tensil de la cicatriz y los hallazgos microscópicos que se observan en el tejido de granulación en los dos grupos de animales de nuestra experiencia.

9. El incremento de la resistencia tensil que se aprecia en las cicatrices objeto de estudio se relaciona no sólo con la cantidad de colágena existente en el tejido de granulación, sino también con la disposición arquitectural de sus fibras.

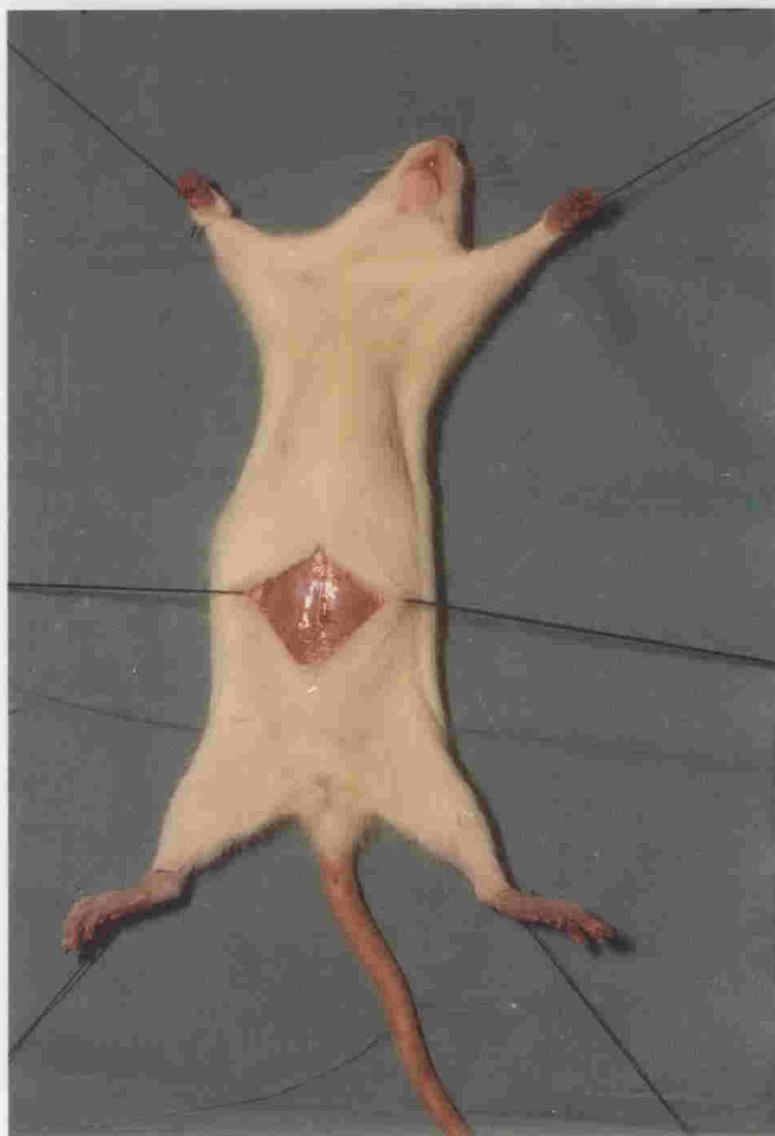
10. El efecto estimulante de la radiación LÁSER sobre la cicatrización de heridas es más notable en los estadios precoces del proceso, en tanto que es mucho más discutible en los estadios avanzados.

ICONOGRAFÍA

Fotografía nº 1. El animal de experimentación fijado a la mesa de trabajo para proceder al inicio de la experiencia.



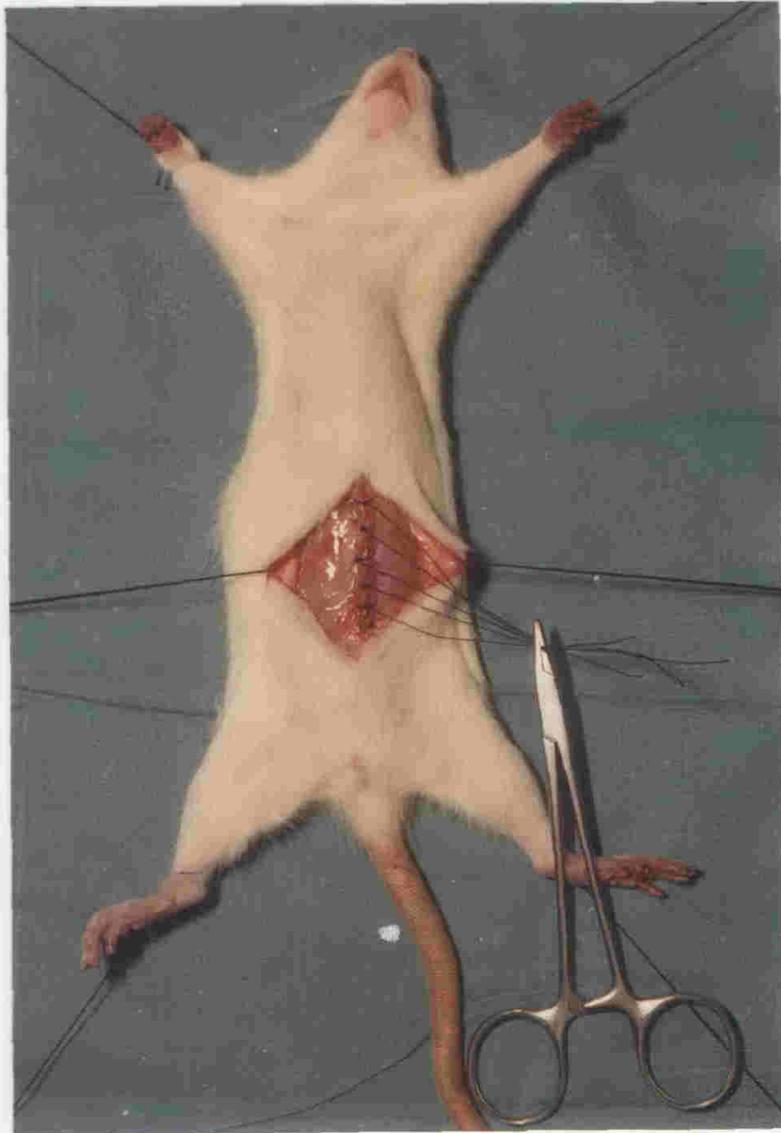
Fotografía nº2. El animal de experimentación tras la incisión de la piel y el tejido celular subcutáneo.



Fotografía nº 3. El animal de experimentación tras incindir el plano musculo-aponeurótico y el peritoneo parietal.



Fotografía nº 4. Se ha procedido a la sutura del plano musculoponeurótico con sutura de seda 000 a puntos sueltos.



Fotografía nº 5 . Tras finalizar la experiencia, se sutura la piel con seda 000 de forma continua.

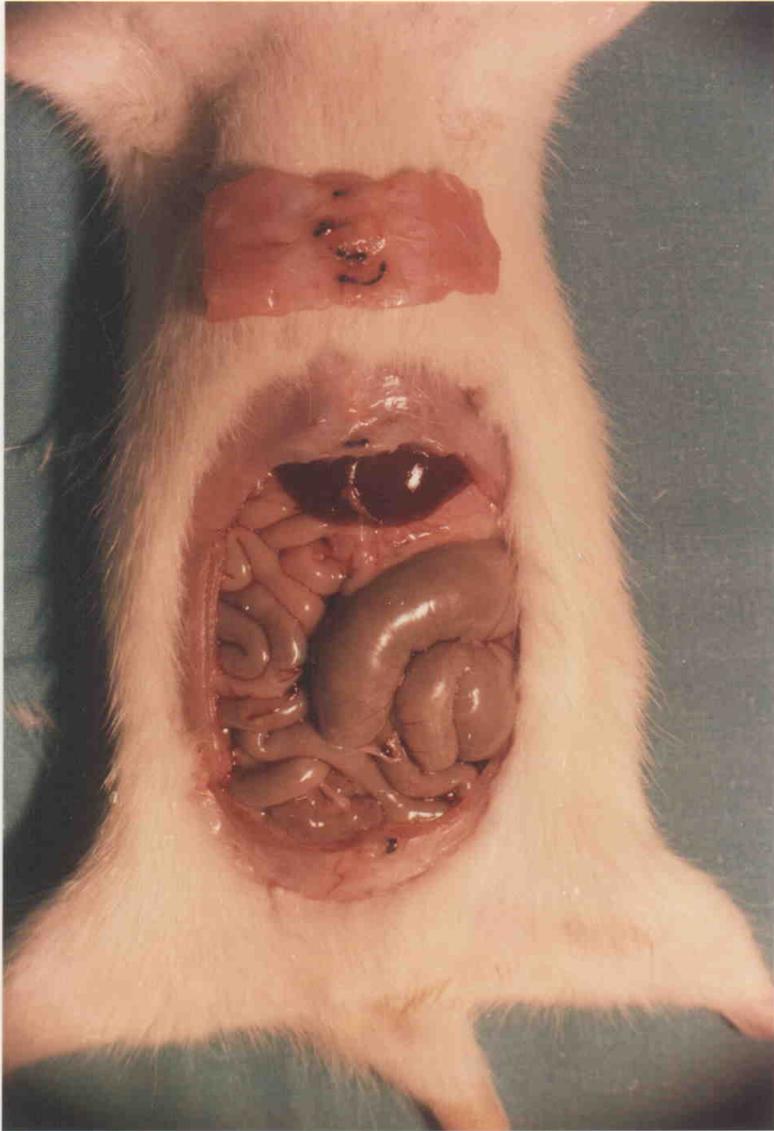


Fotografía nº 6. Tras ser sacrificado el animal, se procede a extirpar un amplio ojal cutáneo que deja al descubierto toda la cicatriz musculo-aponeurótica.

7

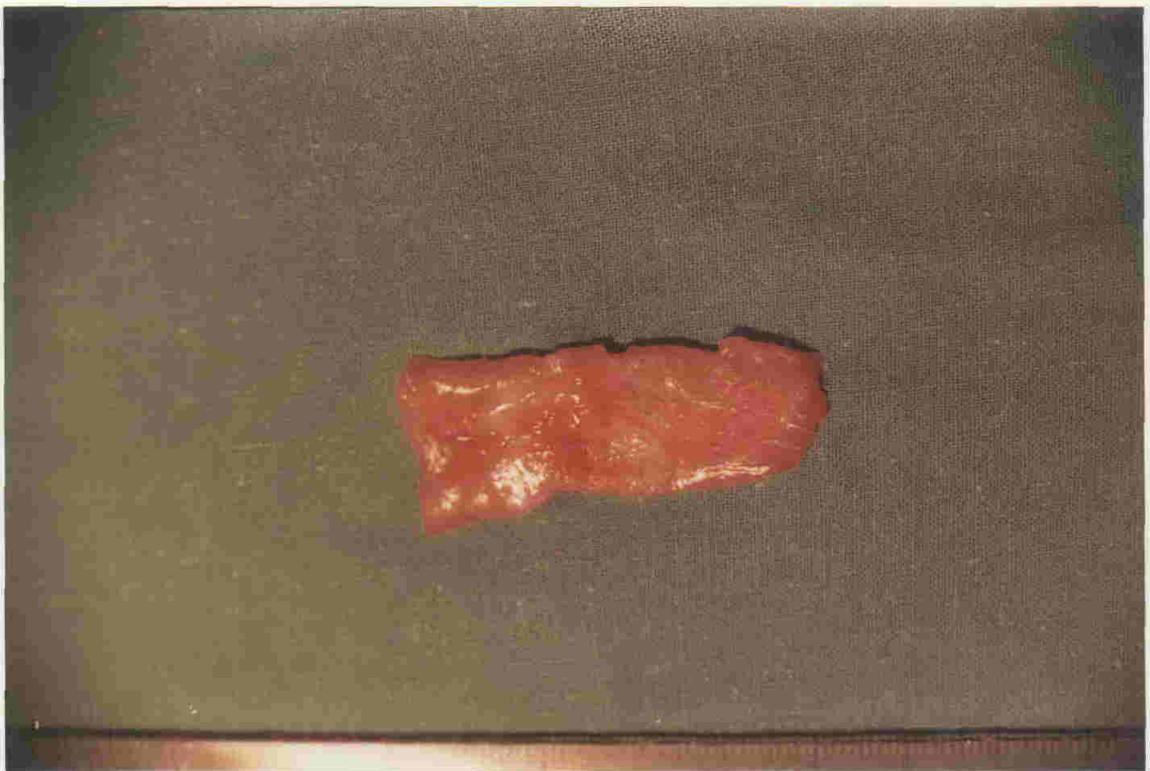


Fotografía nº 7. Se ha procedido a extirpar la cicatriz musculo-aponeurótica. Obsérvese el gran defecto de pared comparado con el fragmento que se ha extirpado.



Fotografía nº 8. El fragmento de cicatriz musculo-aponeurótica antes de proceder a retirar los puntos de sutura.

Fotografía nº 9. El mismo fragmento anterior, tras ser retirados los puntos de sutura.

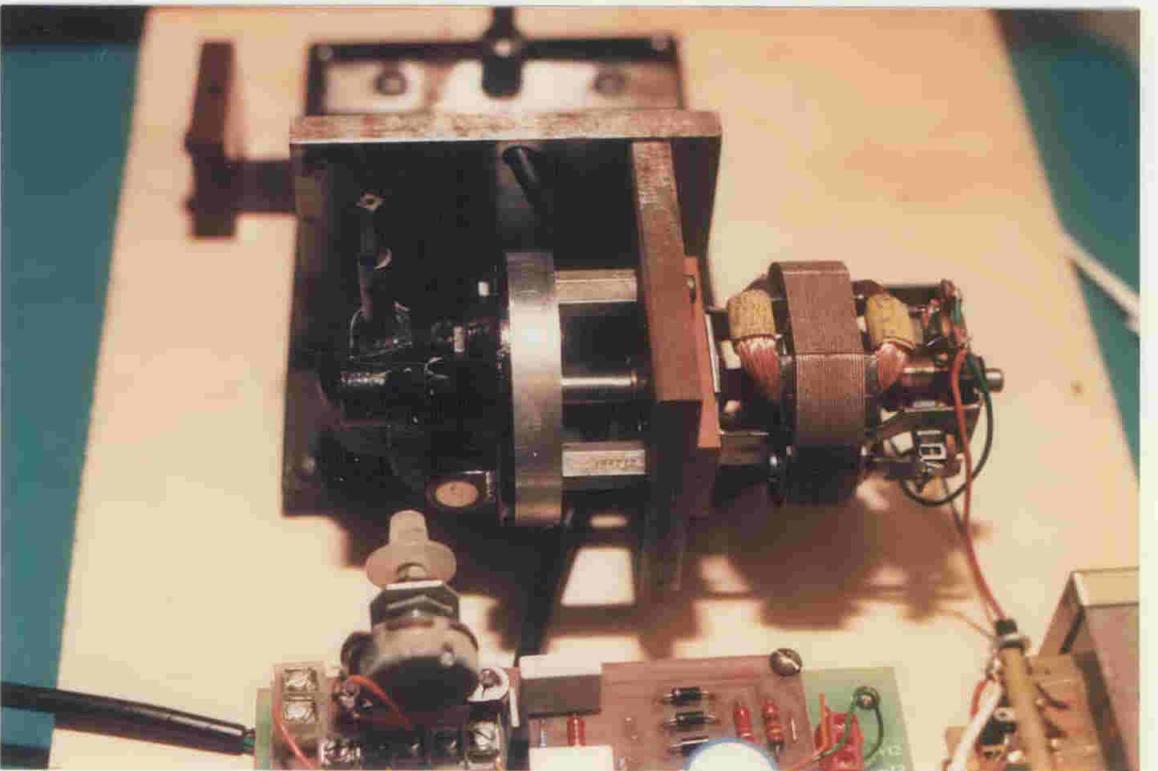
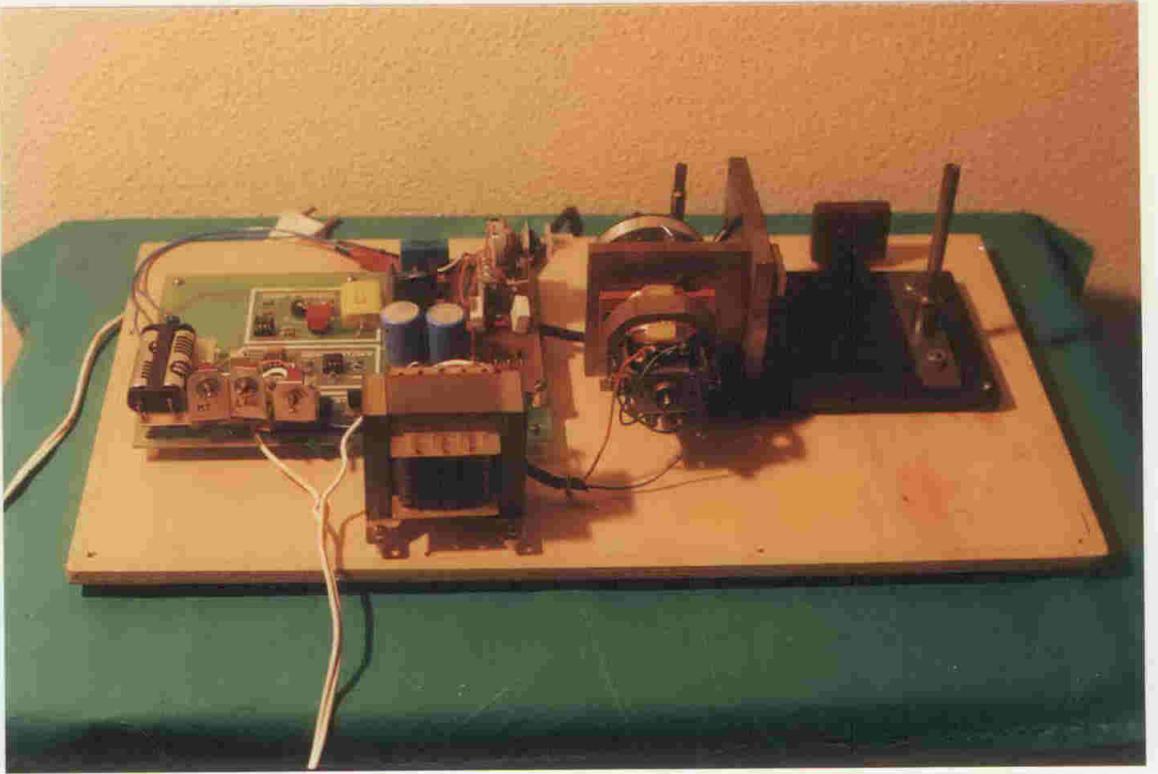


Fotografía nº 10. El aparato de LÁSER utilizado en las experiencias. En la parte inferior pueden verse las gafas protectoras utilizadas durante la irradiación.



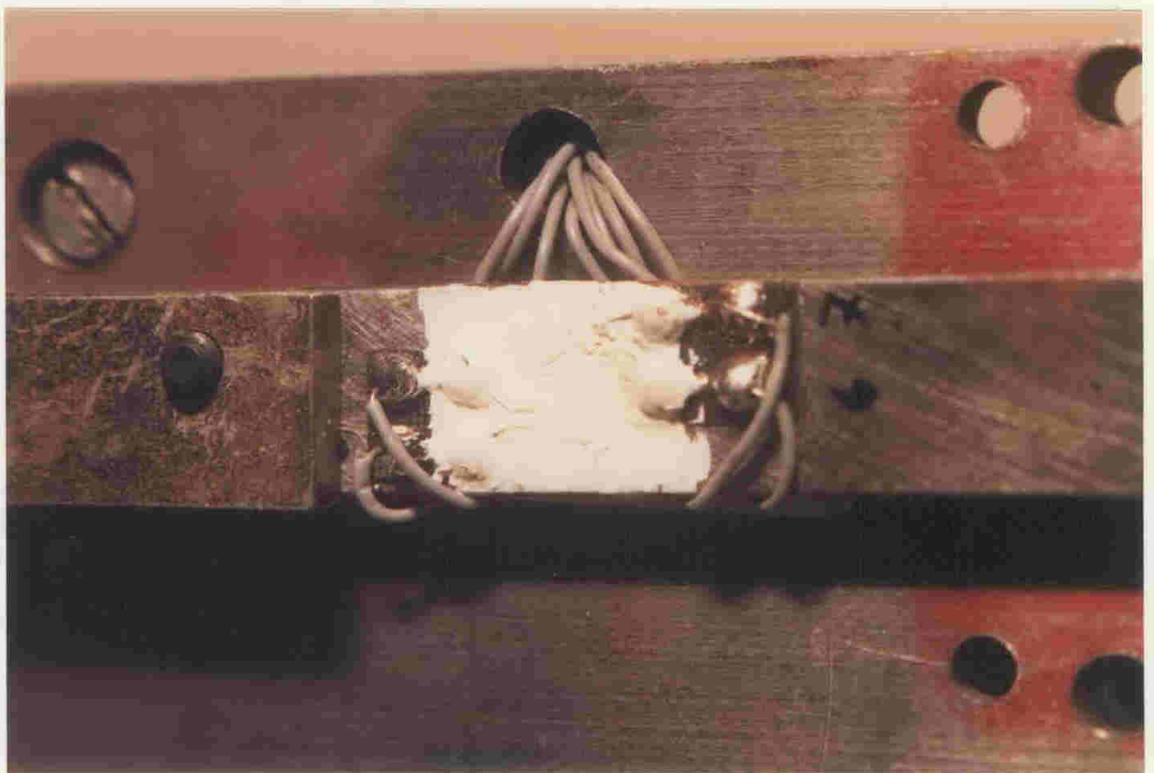
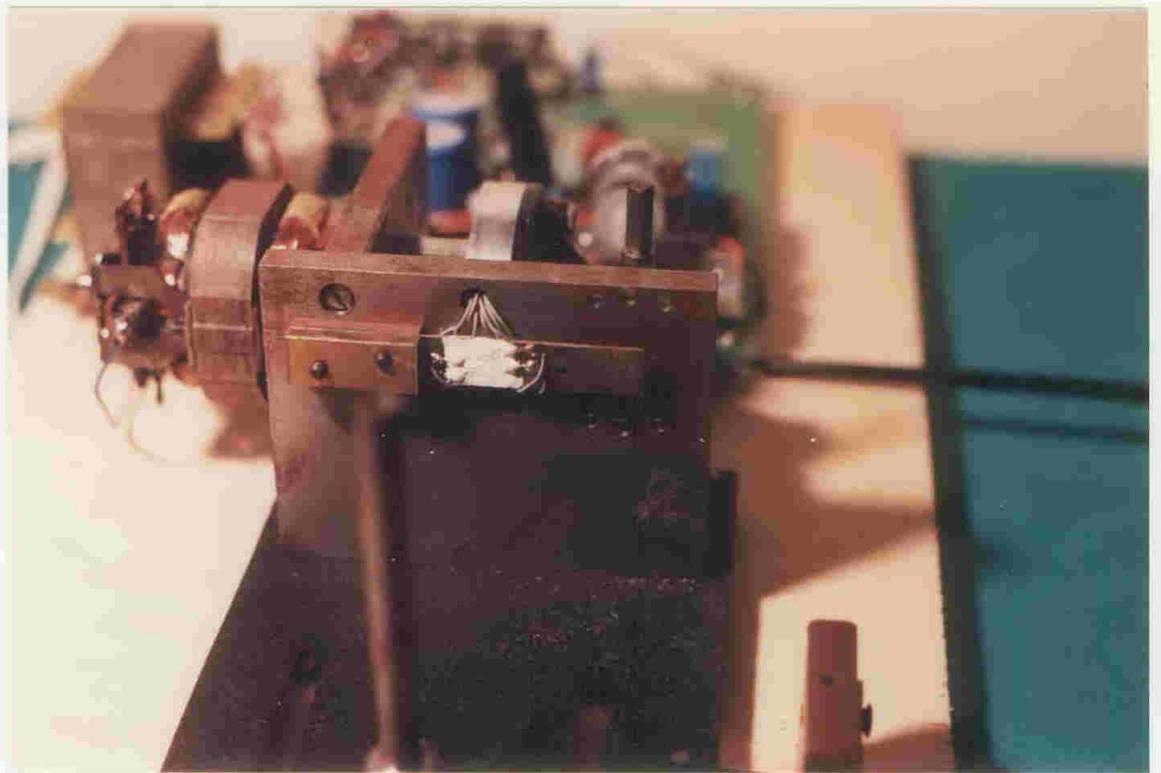
Fotografía nº 11. Vista de conjunto del instrumento de medida utilizado para la determinación de la resistencia tensil de las cicatrices.

Fotografía nº 12. Detalle del instrumento de medida en el que puede apreciarse el motor que actúa como tracción, el sistema de reducción y el vástago metálico al que transmite su movimiento.



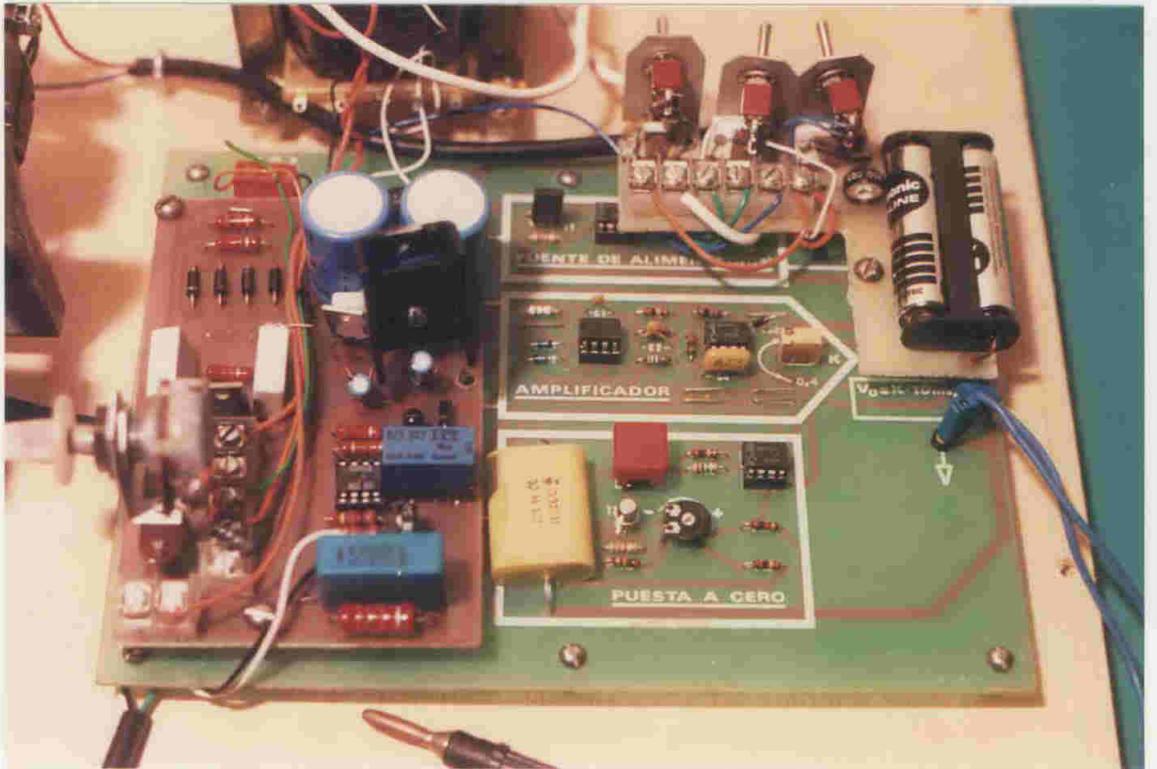
Fotografía nº 13. Detalle del instrumento de medida, en el que pueden verse las galgas extensométricas colocadas sobre el fleje de acero.

Fotografía nº 14. Detalle de las galgas, en el que pueden verse dos de ellas. Las otras dos quedan al otro lado del fleje.



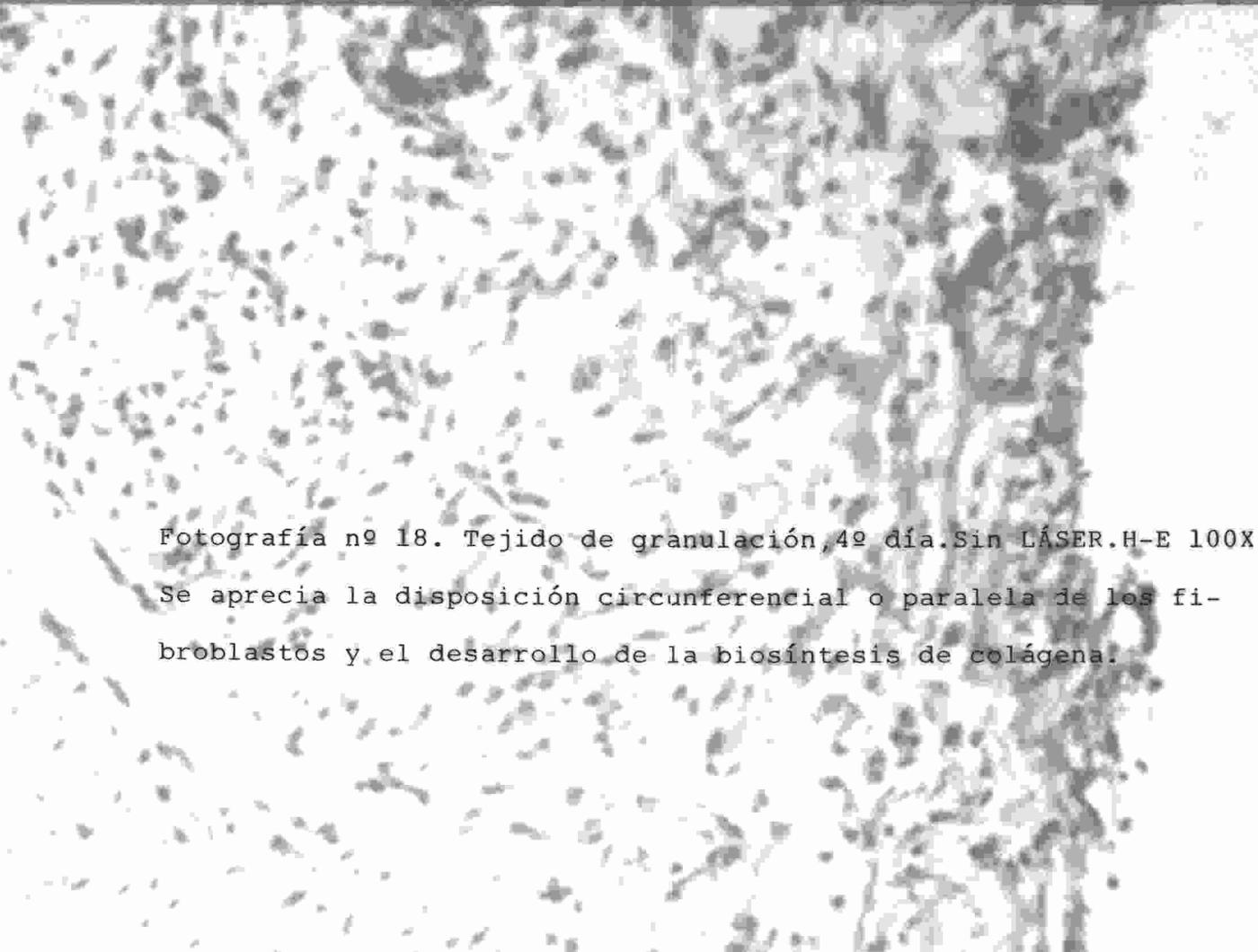
Fotografía nº 15. Detalle del instrumento de medida en el que pueden observarse los diferentes circuitos electrónicos que lo integran.

Fotografía nº 16. El voltímetro utilizado para medir la diferencia de potencial originada en las experiencias.





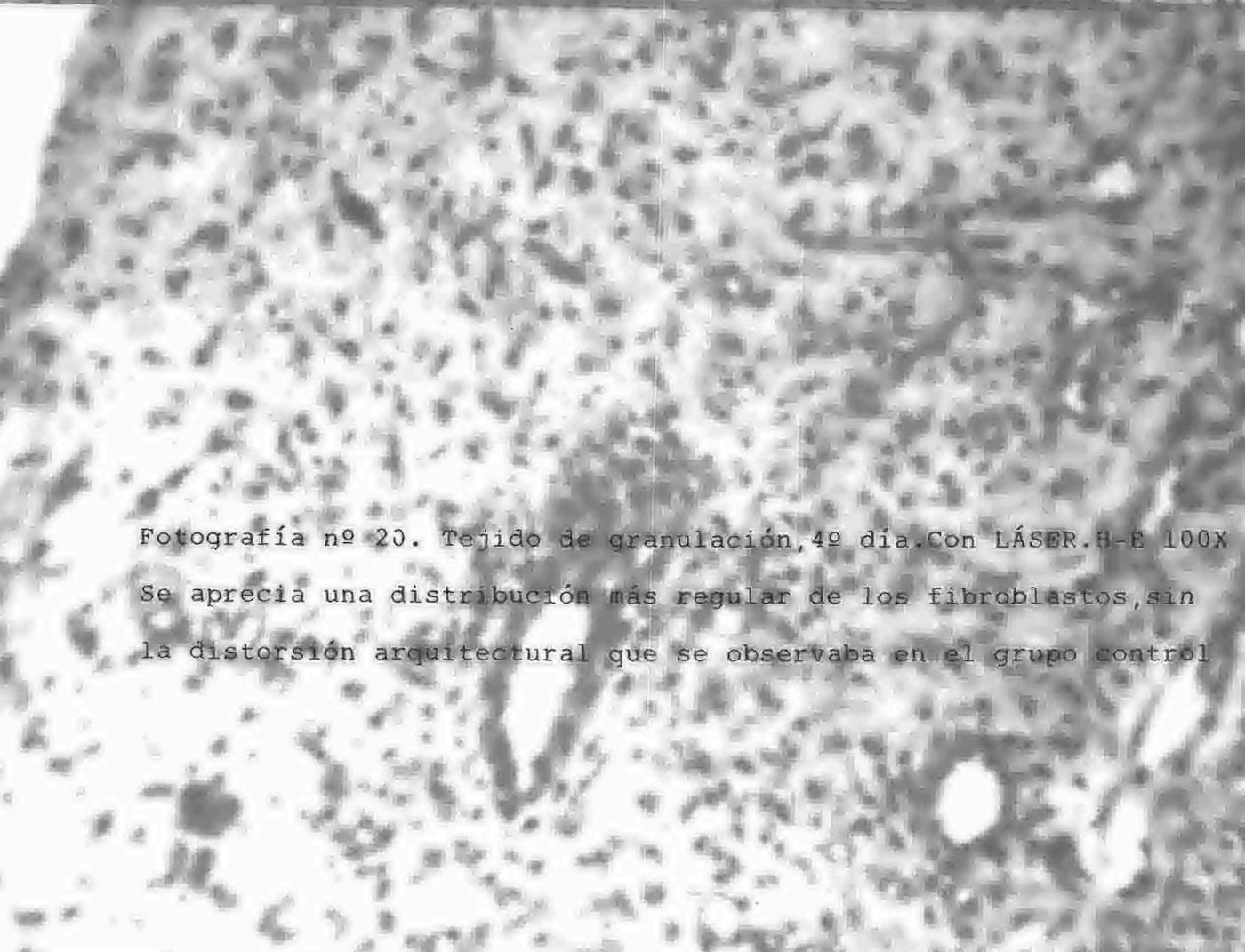
Fotografía nº 17. Tejido de granulación, 39 día. Sin LÁSER. H-E 100X
Pueden observarse áreas de edema y depósito de material fibrinoid



Fotografía nº 18. Tejido de granulación, 49 día. Sin LÁSER. H-E 100X
Se aprecia la disposición circunferencial o paralela de los fi-
broblastos y el desarrollo de la biosíntesis de colágena.



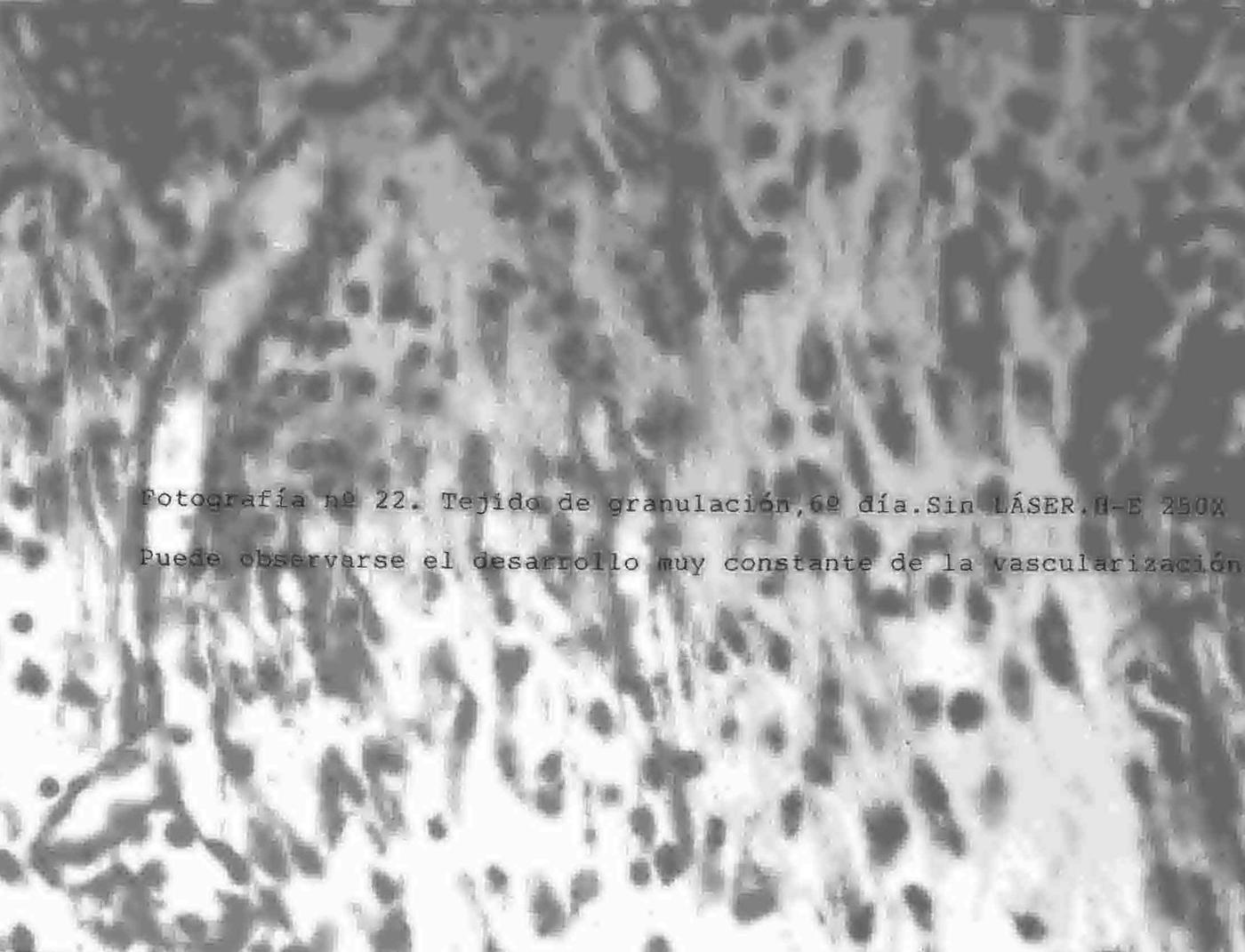
Fotografía nº 19. Tejido de granulación, 39 día. Con LÁSER. H-E 100X
Se observa un material fibrinoide más escaso y de distribución más homogénea.



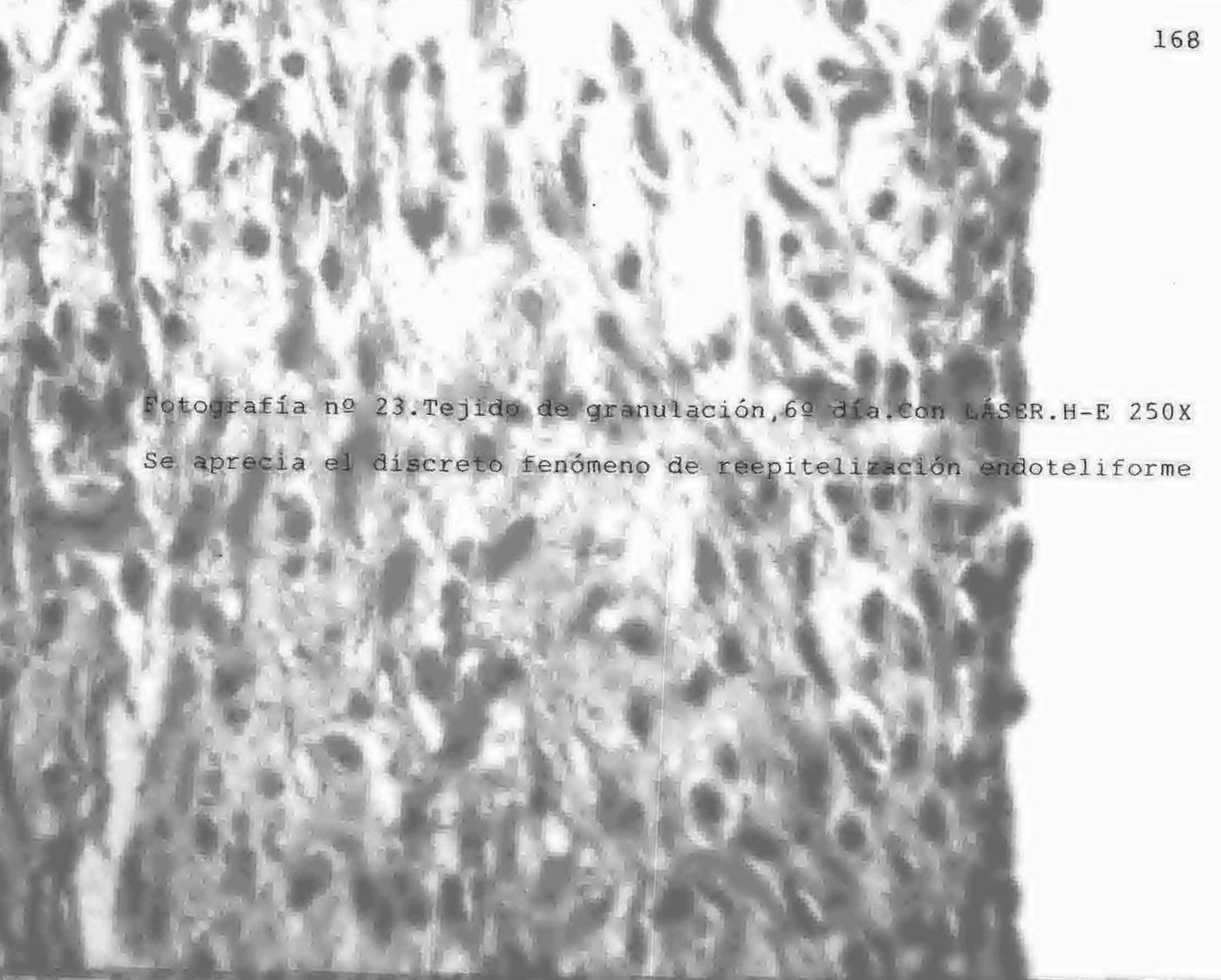
Fotografía nº 20. Tejido de granulación, 49 día. Con LÁSER. H-E 100X
Se aprecia una distribución más regular de los fibroblastos, sin la distorsión arquitectural que se observaba en el grupo control



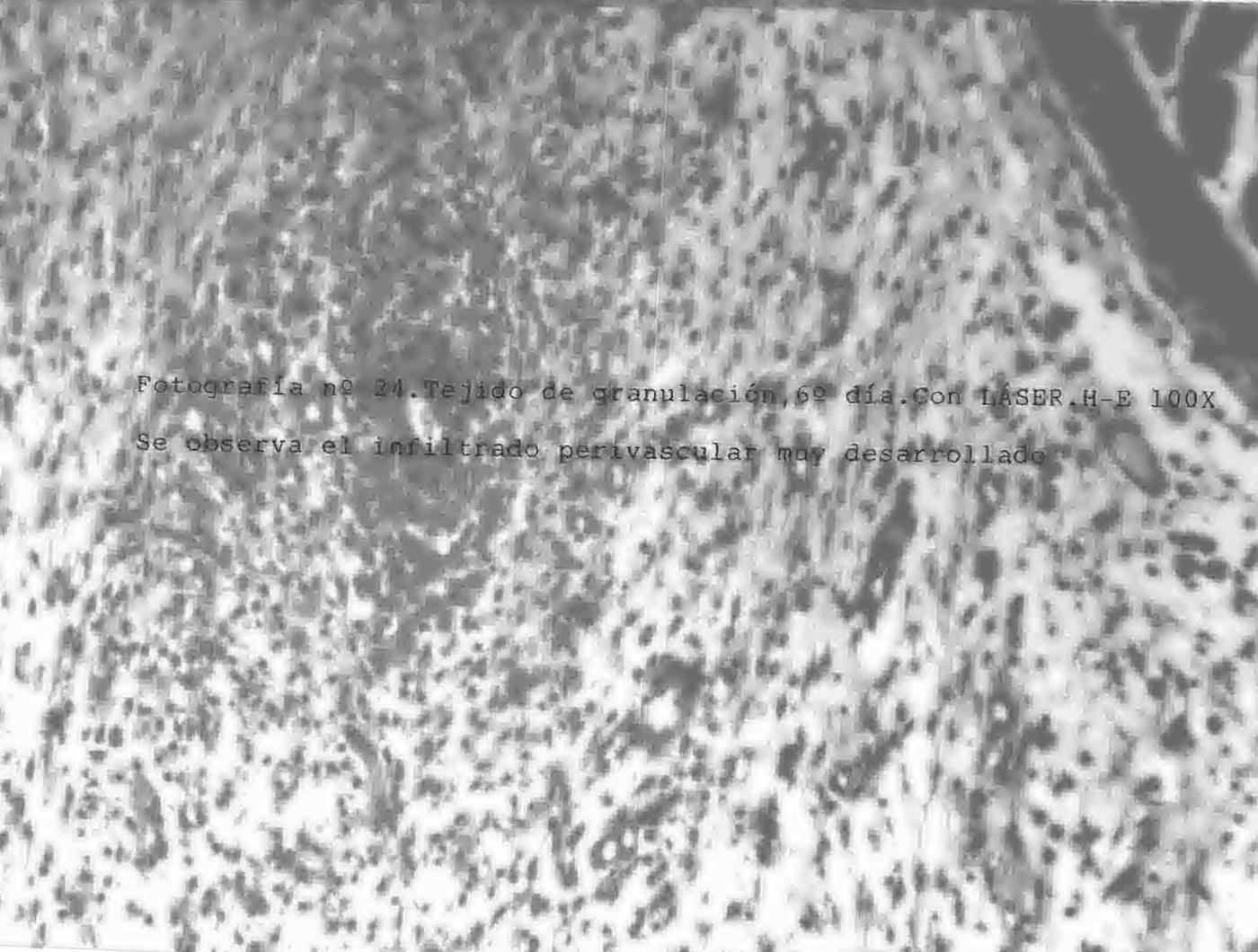
Fotografía nº 21. Tejido de granulación, 59 día. Sin LÁSER. H-E 250X
Se observa el infiltrado extravascular, que es prácticamente constante a lo largo del proceso



Fotografía nº 22. Tejido de granulación, 69 día. Sin LÁSER. H-E 250X
Puede observarse el desarrollo muy constante de la vascularización



Fotografía nº 23. Tejido de granulación, 6º día. Con LÁSER. H-E 250X
Se aprecia el discreto fenómeno de reepitelización endoteliforme



Fotografía nº 24. Tejido de granulación, 6º día. Con LÁSER. H-E 100X
Se observa el infiltrado perivascular muy desarrollado

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballantyne GH

The experimental basis of intestinal suturing. Effect of surgical technique, inflammation, and infection on enteric wound healing.

Dis Colon Rectum, 27:61, 1984

2. Falcone RE, Nappi JF
Chemotherapy and wound healing
Surg Clin North Am, 64:779, 1984
3. Greco GW, Hassell TM
Synthetic activity of cultured fibroblasts from healthy,
inflamed and healed human gingivae from a single site
Schweiz Monatsschr Zahnheilkd, 93:1028, 1983
4. Eaglstein WH
Wound healing and aging
Dermatol Clin, 4:481, 1986
5. Horn KL, Crumley RL
The physiology of nerve injury and repair
Otolaryngol Clin North Am, 17:321, 1984
6. Toohill RJ, Duncavage JA, Grossman TW
Wound healing in the larynx
Otolaryngol Clin North Am, 17:429, 1984
7. Boucek RJ
Factors affecting wound healing
Otolaryngol Clin North Am, 17:243, 1984
8. Carrico TJ, Mehrhof AI Jr, Cohen IK
Biology of wound healing
Surg Clin North Am, 64:721, 1984

9. Lacour JP, Ortonne JP
La cicatrisation
Ann Dermatol Veneorol, 110:159, 1983
10. Barratt GE, Koopmann CF Jr
Skin grafts: physiology and clinical considerations
Otolaryngol Clin North Am, 17:335, 1984
11. Edlich RF, Nichter LS, Morgan RF, Persing JA
Burns of the head and neck
Otolaryngol Clin North Am, 17:361, 1984
12. Reed BR, Clark RA
Cutaneous tissue repair: practical implications of current
knowledge II
J Am Acad Dermatol, 13:919, 1985
13. Hunt TK
Vitamin A and wound healing
J Am Acad Dermatol, 15:817, 1986
14. Grinnell F
Fibronectin and wound healing
J Cell Biochem, 26:107, 1984
15. Willoughby DA
Some views on the pathogenesis of inflammation.
The dermis, advances in the biology of skin. Vol X
New York, Appleton-Century-Crofts, 1970

16. Heppelston AG, Styles JA
Activity of a macrophage factor in collagen formation
by Silica
Nature, 214:521, 1967
17. Leibovich SJ, Ross R
The role of the macrophage in wound repair
Am J Pathol, 78:71, 1975
18. Diegelmann RF, Cohen IK, Kaplan AM
The role of macrophages in wound repair: a review
Plast Reconstr Surg, 68:107, 1981
19. Kent JN, Zide MF
Wound healing: bone and biomaterials
Otolaryngol Clin North Am, 17:273, 1984
20. Odland G, Ross R
Human wound repair : I. Epidermal regeneration
J Cell Biol, 39:135, 1968
21. Clark RA
Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations. I
J Am Acad Dermatol, 13:701, 1985
22. Johnson FR, McMinn RMH
The cytology of wound healing of body surfaces in mammals
Biol Rev, 35:364, 1960

23. Ross R
The fibroblast and wound repair
Biol Rev,43:51,1968
24. Chvapil M,Koopmann CF Jr
Scar formation : Physiology and pathological states
Otolaryngol Clin North Am,17:265,1984
25. Dvorak HF
Tumors : wounds that do not heal.Similarities between
tumor stroma generation and wound healing
N Engl J Med,315:1650,1986
26. Forrest L
Current concepts in soft connective tissue wound healing
Br J Surg,70:133,1983
27. Ross R,Everett NB,Tyler R
Wound healing and collagen formation VI.The origin of the
wound fibroblast studied in parabiosis
J Cell Biol,44:645,1970
28. Mensing H
Importance of fibroblast chemotaxis in wound healing and
tumor cell evasion
Klin Wochenschr,63:145,1985
29. Bhisey AN,Freed JJ
Ameboid movement induced in cultured macrophages by col-
chicine or vinblastine

- Exp Cell Res, 64:419, 1971
30. Madden JW
Wound healing. The biological basis of hand surgery
Clin Plast Surg, 3:3, 1976
31. Cohen IK, Keiser HR, Sjoerdsma A
Collagen synthesis in human keloid and hypertrophic scar
Surg Forum, 22:488, 1971
32. Van Winkle W Jr
The fibroblast in wound healing
Surg Gynecol Obstet, 124:369, 1967
33. Forrester JC, Zederfeldt BT, Hayes TL, Hunt TK
Wolff's law in relation to the healing skin wound
J Trauma, 10:770, 1970
34. Abramson M, Huang CC, Moriyama H, Blitzer A
Inflammation induced connective tissue breakdown following
injury
Otolaryngol Clin North Am, 17:353, 1984
35. Hotter A
The physiology and clinical implications of wound healing.
Part I. Wound healing physiology
Plast Surg Nurs, 4:4, 1984
36. Pessa ME, Bland KI, Copeland EM
Growth factors and determinants of wound repair

- J Surg Res, 42:207, 1987
37. Alexander SA, Gonoff RB
The glycosaminoglycans of open wounds
J Surg Res, 29:422, 1980
38. Dunphy JE, Jackson DS
Practical applications of experimental studies in the
care of primarily closed wounds
Am J Surg, 104:273, 1962
39. Bentley JP
Rate of chondroitin sulfate formation in wound healing
Ann Surg, 165:186, 1967
40. Madden JW, Smith HC
Studies on the biology of collagen during wound healing II.
Rate of collagen synthesis and deposition in dehisced and
resutured wounds
Surg Gynecol Obstet, 130:487, 1970
41. Khoury GA, Waxman BP
Large bowel anastomoses I. The healing process and sutured
anastomoses. A review
Br J Surg, 70:61, 1983
42. Ballantyne GH
Intestinal suturing: review of the experimental foundations
for traditional doctrines
Dis Colon Rectum, 26:836, 1983

43. Juva R
Hydroxylation of proline in the biosynthesis of collagen
Acta Physiol Scand, 308:1, 1968
44. Lane JM, Bora FW, Prockop DJ, Heppenstall RB, Black J
Inhibition of scar formation by the proline analog cis-
hydroxyproline
J Surg Res, 13:135, 1972
45. Hugo NE, Thompson LW, Zook EG, Bennett JE
Effect of chronic anemia on the tensile strength of healing
wounds
Surgery, 66:741, 1969
46. Prockop DJ
The intracellular biosynthesis of collagen
Arch Inter Med, 124:563, 1969
47. Hurych J, Chvapil M
Influence of chelating agents on the biosynthesis of
collagen
Biochim Biophys Acta, 97:361, 1965
48. Shamberger R
Effect of chemotherapy and radiotherapy on wound healing:
experimental studies
Recent Results Cancer Res, 98:17, 1985
49. Bornstein P, Kang AH, Piez KA

The nature and location of intramolecular cross-links
in collagen

Proc Nat Acad Sci,55:417,1966

50. Kremenak CR

Physiological aspects of wound healing : contraction and
growth

Otolaryngol Clin North Am,17:437,1984

51. Madden JW

Some aspects of fibrogenesis during the healing of primary
and secondary wounds

Surg Gynecol Obstet,115:408,1962

52. Manske PR, Gelberman RH, Lesker PA

Flexor tendon healing

Hand Clin,1:25,1985

53. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA

The biosynthesis of collagen and its disorders

New Engl J Med,300:13,1979

54. Grillo HC, Watts GT, Gross J

Studies in wound healing: I. Contraction and wound contents

Ann Surg,148:145,1958

55. Bryant WM, Greenwell JE, Weeks PM

Alterations in collagen organization during dilatation
of the cervix uteri

Surg Gynecol Obstet,126:27,1968

56. Peacock EE Jr

Collagenolysis : the other side of the equation

World J Surg,4:297,1980

57. Gross J,Lapiere CM

Collagenolytic activity in amphibian tissues : a tissue culture assay

Proc Natl Acad Sci USA,48:1014,1962

58. Eisen AZ,Bauer EA,Jeffrey JJ

Animal and human collagenases

J Invest Dermatol,55:359,1970

59. Peacock EE Jr,Madden JW,Trier WC

Biological basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars

South Med J,63:755,1970

60. Adamsons RJ,Enquist IF

The relative importance of sutures to the strength of healing wounds under normal and abnormal conditions

Surg Gynecol Obstet,117:396,1963

61. Levenson SM,Geever EF,Crowley LV,Oates JF,Berard CW,Rosen H

The healing of rat skin wounds

Ann Surg,161:293,1965

62. Gupta S,Gupta SK

Wound healing in surgical practice

Q Med Rev, 36:1, 1985

63. Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE

Changing bursting strength and collagen content of the healing colon

Surg Gynecol Obstet, 126:747, 1968

64. Trueblood HW, Nelsen TS, Kohatsu S, Oberhelman HA

Wound healing in the colon : comparison of inverted and everted closures

Surgery, 65:919, 1969

65. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B

Healing of experimental colonic anastomoses : I. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis

Am J Surg, 136:587, 1978

66. Rovee DT, Miller CA

Epidermal role in the breaking strength of wounds

Arch Surg, 96:43, 1968

67. Howes EL, Harvey SC, Hewitt WJ

Rate of fibroplasia and differentiation in the healing of cutaneous wounds in different species of animals

Arch Surg, 38:934, 1939

68. Douglas DM

- The healing of aponeurotic incisions
Br J Surg, 40:79, 1952
69. Black J
Electrical stimulation of hard and soft tissues in animal models
Clin Plast Surg, 12:243, 1985.
70. Madden JW, Peacock EE Jr
Studies on the biology of collagen during wound healing: III. Dynamic metabolism of scar collagen and remodeling of dermal wounds
Ann Surg, 174:511, 1971
71. Adamsons RJ, Musco F, Enquist IF
The relationship of collagen content to wound strength in normal and scorbutic animals
Surg Gynecol Obstet, 119:323, 1964
72. Mussini E, Hutton JJ Jr, Udenfriend S
Collagen proline hydroxylase in wound healing, granuloma formation, scurvy and growth
Science, 157:927, 1967
73. Dunphy JE, Udupa KN, Edwards LC
Wound healing : a new perspective with particular reference to ascorbic acid deficiency
Ann Surg, 144:304, 1956

74. Page RC, Benditt EP
A molecular defect in lathyrin collagen
Proc Soc Exp Biol Med, 124:459, 1967
75. Keiser HR, Sjoerdsma A
Studies on beta-aminopropionitrile in patients with scleroderma
Clin Pharmacol Ther, 8:593, 1968
76. Jacques J
Wound contraction in experimental lathyrism
Br J Exp Pathol, 50:486, 1969
77. Madden JW, Peacock EE Jr
Studies on the biology of collagen during wound healing: I.
Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat
Surgery, 64:288, 1968
78. Ostapchenko E
Iniciación al LÁSER
Marcombo Boixareu Editores. Barcelona, 1ª edición. 1975
79. Beesley MJ
Lasers and their applications
Traylor and Francis. London, 1ª edición. 1972
80. Longhurst RS
Geometrical and physical optics
Longman Group Limited. London, 3ª edición. 1973

81. Hecht E, Zajac A
Óptica
Fondo Educativo Interamericano S.A. Méjico, 2ª edición. 1977
82. Tarasov LV
Laser physics
Mir Publishers. Moscow, 1ª edición, 1983
83. Banwell CN
Fundamentos de espectroscopia molecular
Ediciones del Castillo S.A. Madrid, 1ª edición. 1977
84. Tarasov LV
Laser age in optics
Mir Publishers. Moscow, 1ª edición. 1981
85. Baranov VY
Molecular gas lasers. Physics and application
Mir Publishers. Moscow, 1ª edición. 1981
86. Kittel C
Introducción a la física del estado sólido
Ed. Reverte S.A. Barcelona, 2ª edición. 1975
87. White HE
Introducción a la física atómica y nuclear
Ed. Alhambra S.A. Madrid, 1ª edición. 1970
88. Helpap B
The morphological consequences of thermosurgery

- Res Exp Med,183:215,1983
89. Goodale RL
Rapid endoscopic control of bleeding gastric-erosions
by laser radiation
Arch Surg,101:211,1970
90. Negi A, Marmor MF
Healing of photocoagulation lesions affects the rate of
subretinal fluid resorption
Ophtalmology,91:1678,1984
91. Stratas BA, Weipert JD, Reddick RL, Perry DD, Risco JM
Observations on the microvascular repair process after
confluent argon laser photocoagulation
Arch Ophtalmol,104:126,1986
92. Polanyi TG
Basi fisiche della chirurgia con i laser
Abstracts book International congress on laser in medicine
and surgery:145. Monduzzi Editore. Bologna, 1985
93. MacLean AB
Healing of cervical epithelium after laser treatment of
cervical intraepithelial neoplasia
Br J Obstet Gynaecol,91:697,1984
94. Meandzija MP, Locher G, Jackson JD
CO₂ laser conization versus conventional conization: a

- clinico-pathologic appraisal
Lasers Surg Med,4:139,1984
95. Sharp GL,Cordiner JW,Murray EL,More IA
Healing of cervical epithelium after laser ablation of
cervical intraepithelial neoplasia
J Clin Pathol,37:611,1984
96. Montgomery TC,Sharp JB,Bellina JH,Ross LF
Comparative gross and histological study of the effects of
scalpel,electric knife,and carbon dioxide laser on skin and
uterine incisions in dogs
Lasers Surg Med,3:9,1983
97. Moreno RA,Hebda PA,Zitelli JA,Abell E
Epidermal cell outgrowth from CO₂ laser and scalpel-cut
explants: implications for wound healing
J Dermatol Surg Oncol,10:863,1984
98. Gorisch W
Laser surgery,weighing thermal injury against hemostatic
effect
Abstracts book International congress on laser in medicine
and surgery:126.Monduzzi Editore.Bologna,1985
99. Ferulano GP,Danzi M,Abate S,Fresini A,Vanni L,Califano G
Effects of CO₂ laser on the healing of experimental colon
anastomoses
Eur Surg Res,16:127,1984

100. Seiler T, Wollensak J
In vivo experiments with the excimer laser-technical parameters and healing processes
Ophthalmologica, 192:65, 1986
101. Bellina JH, Hemmings R, Voros JI, Ross LF
Carbon dioxide laser and electrosurgical wound study with an animal model: a comparison of tissue damage and healing patterns in peritoneal tissue
Am J Obstet Gynecol, 148:327, 1984
102. Fumarola A, Milani M
Studio istologico ed ultrastrutturale sui processi riparativi nelle vesica di ratto dopo applicazione del CO₂ laser
Abstracts book International congress on laser in medicine and surgery:138. Monduzzi Editore. Bologna, 1985
103. Bailin PL, Wheeland RG
Carbon dioxide (CO₂) laser perforation of exposed cranial bone to stimulate granulation tissue
Plast Reconstr Surg, 75:898, 1985
104. Karu TI
Biological action of low intensity visible monochromatic light and some medical applications of it
Abstracts book International congress on laser in medicine and surgery:217. Monduzzi Editore. Bologna, 1985

105. Davolio E, Sanguini LC, Volpi N, Bolognani L
Effetto di fasci laser I.R. pulsanti su enzimi lisosomiali:
azioni su arilsolfatasi native ed in presenza di urea
Abstracts book International congress on laser in medicine
and surgery:222.Monduzzi Editore.Bologna,1985
106. Bolognani L, Davolio E, Volpi N
Effetto dell'irraggiamento laser sul contenuto di ATP e su
attivita' ATPasiche in vitro ed in vivo
Abstracts book International congress on laser in medicine
and surgery:226.Monduzzi Editore.Bologna,1985
107. Boulton M, Marshall J
Effects of laser irradiation on the proliferation of human
fibroblasts in vitro
Abstracts book International congress on laser in medicine
and surgery:233.Monduzzi Editore.Bologna,1985
108. Balboni GC, Brandi ML, Zonefrati L, Repice F
Effects of laser irradiation on normal human fibroblast
in vitro
Abstracts book International congress on laser in medicine
and surgery:232.Monduzzi Editore.Bologna,1985
109. Gálvez Failde JM, Valls Cabrero M, Cámara Anguita R, Miranda
Mayordomo M
Laser therapy as a regenerator and healing tissues.Our
experience

Abstracts book International congress on laser in medicine and surgery:56.Monduzzi Editore.Bologna,1985

110. Vuksic M, Monascevic M

Laser e la terapia delle ulcere da decudito

Abstracts book International congress on laser in medicine and surgery:54.Monduzzi Editore.Bologna,1985

111. Helinyi J

Handbook of experimental stress analysis

Wiley and Sons.New York,1ª edición.1978

112. Mompín Poblet J

Transductores y medidores electrónicos.Serie mundo electrónico

Marcombo Boixareu Editores.Barcelona,1ª edición.1977

113. Trivellini G, Danelli PG, Patrolongo D, Gatti C, Molho N, Cantone MC

Strain gauges nella misurazione della tensione in sede di sutura

Min Med,75:2083,1984

114. Timoshenko V

Resistencia de materiales

Espasa Calpe S.A.Madrid,5ª edición.1975

115. Poole GV Jr, Meredith JW, Kon ND, Martin MB, Kawamoto EH, Myers RT

Suture technique and wound-bursting strength

Am Surg,50:569,1984

116. Okudaira Y, Yang Y, Kholoussy AM, Matsumoto T

The healing and tensile strength of the gastroplasty
staple line

Am Surg,50:564,1984

117. Greenburg AG, Saik RP, Peskin GW

Wound dehiscence: pathophysiology and prevention

Arch Surg,114:143,1979

118. Lehman JA, Cross FS, Partington PF

Prevention of abdominal wound disruption

Surg Gynecol Obstet,126:1235,1968

119. Bucknall TE

Wound healing in abdominal operations

Surg Annu,17:1,1985

120. Lichtenstein IL, Herz S, Koff S

The dynamics of wound healing

Surg Gynecol Obstet,130:685,1970

121. Howes EL, Sooy JW, Harvey SC

The healing of wounds as determined by their tensile strength

JAMA,92:42,1929

122. Rose R, Benditt EP

Wound healing and collagen formation: III. A quantitative
autoradiographic study of the utilization of proline H³

- in wounds from normal and scorbutic Guinea pigs
J Cell Biol,15:99,1962
123. Allen JM,Stein DS,Shingleton HM
Regeneration of cervical epithelium after laser vaporization
Obstet Gynecol,62:700,1983
124. Surinchak JS,Alago ML,Bellamy RF,Stuck BE,Belkin M
Effects of low-level energy lasers on the healing of full-
thickness skin defects
Lasers Surg Med,2:267,1983
125. Basford JR,Hallman HO,Sheffield CG,Mackey GL
Comparison of cold-quartz ultraviolet,low-energy laser,and
occlusion in wound healing in a swine model
Arch Phys Med Rehabil,67:151,1986
126. Jongsma FH,v. d. Bogaard AE,van Gemert MJ,Hulsbergen JP
Is closure of open skin wounds in rats accelerated by
argon laser exposure?
Lasers Surg Med,3:75,1983
127. Kaneps AJ,Hultgren BD,Riebold TW,Shires GM
Laser therapy in the horse: histopathologic response
Am J Vet Res,45:581,1984
128. McCaughan JS Jr,Bethel BH,Johnston T,Janssen W
Effect of low-dose argon irradiation on rate of wound
closure
Lasers Surg Med,5:607,1985

129. Mester E, Mester AF, Mester A
The biomedical effects of laser application
Lasers Surg Med, 5:31, 1985
130. Trelles MA
Láser para la salud y la estética
Etecnes. Barcelona, 2ª edición. 1983
131. Rainoldi R, Candiani P, de Virgiliis G, Bini M, Sideri M,
Mauri L, Garsia L, Remotti G
Connective tissue regeneration after laser-CO₂ therapy
Int Surg, 68:167, 1983
132. Castro DJ, Abergel RP, Johnston KJ, Adomian GE, Dwyer RM,
Uitto J, Lesavoy MA
Wound healing: Biological effects of Nd:YAG laser on collagen metabolism in pig skin in comparison to thermal burn
Ann Plast Surg, 11:131, 1983
133. Fisher SE, Frame JW, Browne RM, Tranter RM
A comparative histological study of wound healing following CO₂ laser and conventional surgical excision of canine buccal mucosa
Arch Oral Biol, 28:287, 1983
134. Goldman L
Some developments for the future of laser medicine and surgery
Abstracts book International congress on laser in medicine

and surgery:123.Monduzzi Editore.Bologna,1985

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Pedro Navarro Rodríguez
titulada "Efectos jurídicos de la insolvencia
con la Ley de la Concursal y de
los procedimientos concursales
acordó otorgarle la calificación de NOTO CUM LAUDE

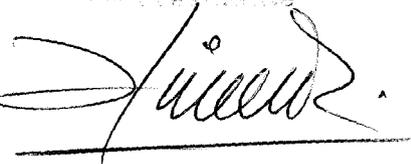
Sevilla, 22 de Mayo

1997

El Vocal,



El Presidente



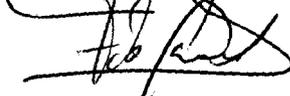
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Decano,

