



**MANEJO DE HERIDAS COMPLEJAS CON INJERTO DE GRASA
AUTÓLOGA Y NANOFAT**

YAMITH RICARDO CUELLO SUÁREZ

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MÉDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA PLÁSTICA
CARTAGENA DE INDIAS
2020**

**MANEJO DE HERIDAS COMPLEJAS CON INJERTO DE GRASA AUTÓLOGA
Y NANOFAT**

YAMITH RICARDO CUELLO SUÁREZ

**Residente de IV año de Cirugía Plástica, estética y reconstructiva
Universidad del Sinú**

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
CIRUJANO PLÁSTICO

TUTORES

MARCO ANTONIO SALAZAR

MD. Cirujano plástico, estético y reconstructivo

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASSON

MD. MSc. Salud Pública

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MÉDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGIA PLÁSTICA ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA
CARTAGENA DE INDIAS
2020**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., mes de año



Cartagena de Indias D. T. y C. ## de Mes de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes a la monografía de investigación titulada **“MANEJO DE HERIDAS COMPLEJAS CON INJERTO DE GRASA AUTÓLOGA Y NANOFAT”**, realizado por el estudiante **“YAMITH RICARDO CUELLO SUÁREZ”**, para optar el título de **“Especialista en Cirugía plástica”**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras doradas del formato de informe final de la monografía de investigación.
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado
- Dos (2) cartas de cesión de derechos de propiedad intelectual firmadas por el estudiante autor de la monografía de investigación.

Atentamente,

YAMITH RICARDO CUELLO SUÁREZ

CC: 1.122.403.781

Programa de cirugía plástica estética y reconstructiva



Cartagena de Indias D. T. y C. ## de Mes de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final de la monografía de investigación titulada “**MANEJO DE HERIDAS COMPLEJAS CON INJERTO DE GRASA AUTÓLOGA Y NANOFAT**”, para optar el título de “**Especialista en cirugía plástica**”, bajo la asesoría del Dr. “**Marco Antonio Salazar**”, y asesoría metodológica del Dr. “**Enrique Carlos Ramos Classon**” a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

YAMITH RICARDO CUELLO SUÁREZ

CC:1.122.403.781

Programa de Cirugía plástica, estética y reconstructiva

DEDICATORIA

Con todo mi cariño dedico esta monografía a todas las personas de mi familia, eje central de mi desarrollo personal y profesional. Así también, a todos cuanto han colaborado con mi proceso de formación y se han convertido a lo largo de los años en motivo de inspiración e impulso para continuar siempre adelante dando lo mejor de mí en cada circunstancia de la vida.

Yamith Ricardo Cuello Suárez

AGRADECIMIENTOS

A Dios en primer lugar por brindarme tantas bendiciones en mi vida y por rodearme de personas y experiencias especiales a lo largo de todo mi camino.

A mi familia por acoger mis sueños, por creer en mí y por promover cada una de mis iniciativas.

A mi universidad y cada uno de los docentes, funcionarios y demás colaboradores de la especialización, en cada uno encontré siempre una respuesta y acompañamiento amable y cercano.

A mis tutores por su direccionamiento, orientación y dedicación.

A mis compañeros, gracias por cada momento compartido y por las anécdotas que nos acompañaran como memoria de este proceso realizado.

A todos, mi gratitud por siempre.

Yamith Ricardo Cuello Suárez

MANEJO DE HERIDAS COMPLEJAS CON INJERTO DE GRASA AUTÓLOGA Y NANOFAT

COMPLEX WOUND MANAGEMENT WITH AUTOLOGOUS FAT GRAFTING AND NANOFAT

Yamith Ricardo Cuello Suárez (1)
Dr. Marco Antonio Salazar (2)

- (1) Médico. Residente IV año de Cirugía Plástica. Escuela de Medicina.
Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.
- (2) Cirujano Plástico, estético y reconstructivo. Hospital El Tunal. Bogotá.

RESUMEN

Introducción: el manejo de heridas complejas puede llegar a convertirse en un desafío importante para los profesionales médicos de la cirugía plástica, reconstructiva y estética. Por ello, la ciencia ha avanzado en el diseño de nuevos procedimientos que permitan contribuir con la regeneración de los tejidos de la forma más efectiva posible, encontrándose así que los injertos de grasa autóloga enriquecidos con nanofat cumplen este propósito.

Objetivo: Analizar la efectividad del uso de la grasa autóloga y sus diferentes formas como nanofat en el manejo de heridas complejas.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de literatura de los últimos 10 años en idioma inglés y español, tomando como referencia las bases de datos Cochrane, Medline, Lilacs, Scielo, entre otras de relevancia internacional. Para ello, se seleccionaron 60 artículos que informaban sobre injertos grasos, nanofat y heridas complejas.

Resultados: en las publicaciones analizadas hubo un reporte de la efectividad del injerto de grasa autóloga para múltiples propósitos, destacando la corrección de deformidades, procedimientos de relleno, cicatrización de heridas complejas como úlceras vasculares y en pie diabéticos, así mismo en secuelas de quemadura; lo que indica el alto potencial de esta técnica en el futuro cercano.

Conclusiones: el injerto de grasa autóloga enriquecido con nanofat contribuye a la regeneración de los tejidos en las heridas complejas, dado por la presencia de células madres derivadas del tejido adiposo y apoyado con nanotecnología, lo cual permite una mejora en la revascularización y supervivencia a largo plazo del injerto.

Palabras clave: injerto graso, injerto graso autóloga, nanofat, heridas complejas

ABSTRACT

Introduction: The management of complex wounds can become a major challenge for medical professionals in plastic, reconstructive and aesthetic surgery. For this reason, science has advanced in the design of new procedures that allow contributing with the regeneration of tissues in the most effective way possible, finding that autologous fat grafts enriched with nanofat fulfill this purpose.

Objective: To analyze the effectiveness of the use of autologous fat and its different forms, as nanofat in the management of complex wounds.

Methods: We conducted a systematic review of literature from the last 10 years in English and Spanish language, taking as reference the Cochrane, Medline, Lilacs, Scielo databases, among others of international relevance. For this purpose, 60 articles reporting on fat grafting, nanofat and complex wounds were selected.

Results: in the analyzed publications there was a report of the effectiveness of autologous fat grafting for multiple purposes, highlighting the correction of deformities, filling procedures, healing of complex wounds such as vascular ulcers and diabetic foot, as well as in sequelae of burns; indicating the high potential of this technique in the near future.

Conclusions: autologous fat grafting enriched with nanofat contributes to tissue regeneration in complex wounds, given the presence of stem cells derived from adipose tissue and supported by nanotechnology, which allows an improvement in the revascularization and long-term survival of the graft.

Key Words: fat grafting, autologous fat grafting, nanofat, complex wounds

INTRODUCCIÓN

El empleo de injertos grasos no resulta un tema novedoso, ya que a mediados del siglo XIX se realizaron procedimientos para corregir deformidades en pacientes, lo que impulsó la investigación para aprovechar la grasa de otras zonas del cuerpo para diversidad de procesos, descubriéndose finalmente un amplio potencial de uso que fomentó la experimentación en el área. Posteriormente, con el avance tecnológico alcanzado en el siglo XX, y el dominio de la técnica, se fue promoviendo en la cirugía plástica, reconstructiva y estética como una alternativa viable para solucionar diferentes problemas médicos.

Por otro lado, es relevante señalar que en el proceso de cicatrización se ven involucradas diversas variables que pueden favorecer o entorpecer la recuperación del paciente. Las heridas complejas son entendidas como aquellas “heridas de difícil cicatrización” en donde se ven involucrados una complejidad de diferentes factores que condicionan a una evolución crónica en la cicatrización, problema que debe afrontar el médico, dado que el manejo de este tipo de heridas puede tornarse complejo en su práctica profesional. No obstante, en ocasiones la regeneración de los tejidos se ve afectada de manera importante, comprometiendo la calidad de vida del paciente necesitándose métodos más avanzados para lograr resultados efectivos, entre estos, el injerto de grasa autóloga.

La literatura refleja un amplio interés en este procedimiento, confirmando que es posible emplearlo en la recuperación de heridas complejas, motivado principalmente por la presencia de células madre derivadas del tejido adiposo y otros elementos que favorecen la cicatrización. Por lo tanto, en aras de profundizar en esta materia, la presente monografía se presenta como un aporte para debatir sobre la efectividad del uso de los injertos grasos en el tratamiento de este tipo de

complicaciones, fundamentándose en una revisión de artículos científicos de los últimos 10 años tanto en idioma inglés como español.

En virtud de lo anterior, el primer capítulo de la investigación describió detalladamente los aspectos fundamentales de la problemática, centrando el interés en la efectividad de los injertos grasos para el manejo de heridas complejas, por ello, se realizó una revisión del tema en el ámbito internacional y nacional que oriente sobre las falencias y debilidades en este campo de estudio. Seguidamente, se expone la justificación en términos prácticos, teóricos, metodológicos fundamentado en algunos autores, con esto se establece claramente el porqué de la investigación.

Posteriormente, en la tercera sección se plantearon los objetivos, mientras que en el cuarto apartado se explicaron los materiales y métodos necesarios para desarrollar el estudio. En este punto particular vale señalar que se recurrió a la revisión sistemática de la literatura en bases de datos como Cochrane, Lilacs, Scielo, Medline, entre otras, con el fin de tener un enfoque integral de la problemática y poder responder al propósito general de la monografía. Asimismo, se indica un breve marco legal relacionado con la práctica quirúrgica en Colombia como referente jurídico.

Finalmente, en el quinto capítulo se elaboraron los resultados iniciando con la descripción de las heridas complejas, destacando los elementos más relevantes que se deben tomar en cuenta. Seguido, se explicó lo relacionado con los injertos de grasa autóloga, presentando las técnicas, biología del tejido adiposo, el enriquecimiento con nanofat y el proceso de revascularización como factor determinante de la supervivencia del injerto. Igualmente, se presentó un análisis del uso y beneficios de este procedimiento en el manejo de las heridas complejas, contrastando la evidencia de diferentes autores en la sección de discusiones y conclusiones.

Se ha comprobado que los factores físicos como la diabetes mellitus , la obesidad, la desnutrición , la isquemia , la vasculopatía periférica , el cáncer entre otros, pueden ver afectado el proceso de cicatrización de las heridas, por lo tanto es fundamental hacer una valoración integral del paciente y así evitar tratamientos prologados disminuyendo la calidad de vida del paciente (1). Sin embargo, se ha encontrado que los injertos grasos son una solución factible para tratar este tipo de problemas sabiendo que es una técnica quirúrgica basada en la utilización de depósitos de grasa localizada del propio paciente en otras partes del cuerpo con fines reconstructivos y estéticos. De hecho , la grasa autóloga utilizada en muchas formas entre esta con nanofat, que no es más que una solución altamente concentrada de células progenitoras sin adipocitos viables; la cual es obtenida mediante la fragmentación del tejido adiposo ya sea por medios enzimáticos o mecánicos, convirtiéndose en una opción con resultados favorables en la reparación tisular (2).

A pesar de los beneficios reportados, aún se está evaluando en la literatura la efectividad de estos procedimientos en pacientes con heridas complejas y su respuesta ante el tratamiento mediante el uso de nanofat (3). En este sentido, es importante realizar una contextualización del comportamiento de las heridas de difícil cicatrización, con el fin de proporcionar elementos que permitan determinar la efectividad de los injertos de grasa autóloga en sus diferentes formas.

En este orden de ideas, cobra relevancia señalar que entre la diversidad de heridas complejas se encuentran, por ejemplo, las úlceras de pie diabético, úlceras vasculares entre otras, que si no son valoradas adecuadamente pueden evolucionar con necrosis importante de tejidos ; en respuesta a ello, se han venido desarrollando experimentos con el uso de células madre derivadas del tejido adiposo, conociéndose que son un grupo celular derivado de células madres mesenquimales de origen mesodérmico, con características específicas : 1. Deben adherirse al material plástico mientras se mantengan en condiciones de

cultivo estándar 2. Deben presentar la habilidad de diferenciarse a los linajes osteogénico, adipogénico y condrogénico y 3. Deben expresar los marcadores de superficie CD105, CD73 y CD90 y no expresar CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 ni moléculas de superficie HLA-II. Al ser células metabólicamente activas tienen propiedades angiogénicas, antiapoptóticas e inmunomoduladoras que contribuyen a la reparación de los tejidos (4) (5). En respuesta a esta problemática, el injerto graso se ha venido reconociendo como una técnica acertada en el manejo de este tipo de heridas (6).

Adicionalmente, Yousuf, Amini-Nik y Jeschke (7) argumentan que en el proceso de cicatrización intervienen diferentes eventos celulares y moleculares, especialmente en las heridas cutáneas complejas, las cuales siguen siendo un reto por las características particulares que presentan, por tal motivo, estos autores describen un potencial terapéutico significativo con el uso de las células madre en el manejo de diferentes heridas de diversas etiologías. Por lo cual, es crucial comprender el alcance y componentes que tienen técnicas como el injerto graso y sus diferentes formas como el nanofat, en los pacientes que presentan de heridas de difícil cicatrización.

Asimismo, se conoce que las dificultades al momento de tratar este tipo de complicaciones, en pacientes con otras comorbilidades como la Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensión Arterial (HTA) resulta todo un desafío, puesto que la DM altera las fases del proceso de cicatrización, causada fundamentalmente por la deficiencia en las redes vasculares, por ejemplo, en la etapa de maduración y resolución de la angiogénesis el factor de crecimiento derivado de las plaquetas se encuentra alterado en estos pacientes (8). Esta situación ha motivado a los investigadores clínicos a buscar opciones terapéuticas para el manejo de estas complicaciones, derivando en un estudio profundo de técnicas innovadoras, en especial aquellas que utilizan el nanofat como recurso.

Al respecto, Suszynski et al. (9) argumentan que el injerto graso es un procedimiento común, sin embargo, los resultados en ocasiones son

impredecibles por la falta de protocolos estandarizados para su recolección, procesamiento y aplicación del tejido adiposo, señalando que desde hace varios años los cirujanos se han apoyado en el ensayo y error para verificar los beneficios o complicaciones de la técnica, por lo que se sugiere incrementar el número de estudios científicos en esta área.

En el caso de Colombia, se han venido realizando investigaciones asociadas con los injertos grasos, sin embargo, aún no se cuenta con el desarrollo científico necesario para comprender a profundidad el impacto de las diferentes técnicas (10), por ello, el problema central que trata la investigación se orienta en analizar de qué manera el uso de este tipo de procedimientos permite el cierre de heridas complejas, partiendo de una revisión exhaustiva de la literatura. Con base en este planteamiento es necesario preguntarse: *¿Cuál es la efectividad del uso de la grasa autóloga y el nanofat para el manejo de heridas complejas?*

De acuerdo con lo expuesto en la problemática y lo reportado en la literatura, resulta importante conocer las características del manejo de heridas complejas utilizando injerto de grasa autóloga, enriquecido mediante técnica de nanofat. En términos de factibilidad de la investigación, cabe destacar que se cuenta con el acceso a bases de datos de publicaciones científicas que permitan la recopilación de artículos asociados con el tema.

Desde el punto de vista teórico, vale señalar que los procedimientos quirúrgicos fundamentados en los injertos grasos se encuentran ampliamente reseñados en la literatura médica como un mecanismo efectivo para contribuir a la recuperación y cicatrización de las heridas (11). Por otra parte, la técnica de injerto de grasa autóloga se viene incorporando cada vez más en el manejo de las heridas para optimizar el tiempo de recuperación del paciente (12), sin embargo, es necesario desarrollar más estudios que permitan comprender su efectividad, incluso cuando existen comorbilidades relevantes como HTA, DM, obesidad, entre otras.

A su vez, a nivel metodológico la revisión sistemática de la literatura aporta una nueva perspectiva del conocimiento en los procedimientos quirúrgicos y manejo de heridas complejas, dado que contrasta los diversos hallazgos de las investigaciones (13). Al respecto, con base en los estudios de Sesé et al. (14) se observa que la tecnología ha permitido fraccionar mecánicamente el tejido graso en partículas más pequeñas, ofreciendo una mejor inoculación celular que los métodos convencionales de disociación enzimática, al utilizar 10 veces menos tejido graso como material de partida y así obtener un mayor rendimiento celular.

De acuerdo con Banyard et al. (15) el seguimiento de los protocolos de infiltración y los debidos estándares permiten verificar la validez científica del proceso, destacándose entre estos procedimientos la obtención de la fracción vascular estromal del adipocito, utilizando fragmentación mecánica de la grasa aspirada. Además, investigaciones han demostrado que el injerto de grasa autóloga enriquecida con diversas estrategias, entre estas nanofat, ha sido una técnica que reporta beneficios en la regeneración tisular mediante la neovascularización del tejido trasplantado, generado por la presencia de células madres derivadas del tejido adiposo, lo que contribuye significativamente a la recuperación de las heridas (16).

Si bien en Latinoamérica y Colombia se viene impulsando la investigación asociada con las terapias de regeneración tisular haciendo uso de células madres, injertos de grasa autóloga, PRP (plasma rico en plaquetas) entre otras, aun la producción científica en este campo falta mucho por desarrollar (10). Por tal razón, es fundamental abordar problemáticas como la que se plantea el estudio, la cual se centra en el manejo de heridas complejas utilizando técnicas de vanguardia.

Por su parte, la revisión sistemática de publicaciones permite recabar suficiente información de diversos autores, por ende, es posible exponer los componentes más relevantes del injerto graso con nanofat, aportando conocimiento en esta área mediante un proceso analítico y reflexivo. Lo anterior, fomenta la divulgación científica en este campo de estudio, dado que hace falta profundizar en

investigaciones futuras que examinen, por ejemplo, los factores y condiciones que influyen en la supervivencia del injerto a fin de establecer un marco de seguridad para el paciente.

Con base en los beneficios que se reportan en la literatura asociados con el empleo de injertos grasos enriquecidos con nanofat, el presente estudio busca determinar que el uso de esta técnica, contribuiría a la curación de heridas complejas en los pacientes. Con ello, se persigue aportar evidencia de su efectividad y orientar potenciales estudios que se deben realizar para avanzar en el conocimiento y manejo de estas complicaciones.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la efectividad del uso de la grasa autóloga y sus diferentes formas como nanofat para el manejo de heridas complejas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los diferentes tipos de heridas complejas que pueden ser tratadas mediante el uso de grasa autóloga.
- Describir el uso de grasa autóloga y su enriquecimiento con nanofat para el manejo de heridas complejas.
- Proporcionar un enfoque integral sobre el uso de tejido graso, sus beneficios en heridas complejas y procedimientos de reconstrucción.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se empleó un diseño monográfico para el abordaje de los objetivos específicos, mediante la aplicación de técnicas de análisis bibliográfico. En consecuencia, se utilizó un enfoque cualitativo que buscó recopilar información específica sobre el injerto graso y nanofat en el manejo de heridas complejas, ampliando el horizonte de búsqueda a los últimos 10 años, salvo aquellas publicaciones que fueron medulares del campo de estudio.

Asimismo, se presentó un alcance descriptivo (17), cuyo propósito es caracterizar de forma integral el injerto de grasa autóloga y nanofat, explicando elementos técnicos y biológicos inmersos en el procedimiento. En concreto, se hace uso de la revisión documental de artículos científicos publicados en bases de datos y repositorios a nivel internacional como Medline, Cochrane central, Lilacs, Scielo, Springer, Elsevier, Scopus, Wos, entre otras de relevancia académica, con el fin de identificar en la literatura los avances en las técnicas de injertos grasos.

En la fase de recopilación, se seleccionan documentos en idioma inglés y español de los últimos 10 años, incluyendo aquellos que estén directamente relacionados con la temática, igualmente, quedan descartados aquellos que excedan el periodo de antigüedad establecido y los artículos de opinión, a fin de garantizar que la evidencia observada provenga de procesos empíricos. Con el fin de alcanzar este propósito se utiliza la estrategia Paciente, Intervención, Comparación y Outcome (PICO) para la elaboración de las preguntas clínicas, señaladas en el cuadro 1.

Cuadro 1. Preguntas clínicas orientadoras

Paciente	Intervención	Comparación	Outcome
¿Qué tipo de heridas complejas se presentan en los pacientes?	¿Qué tipo de tratamiento se puede emplear?	¿Qué alternativa existe para tratar las heridas complejas?	¿Cuál es la efectividad de la técnica de injerto graso enriquecido con nanofat?
Adultos heridas complejas	Injertos grasos	Nanofat	Cicatrización
“Úlceras tróficas” AND “heridas complejas”	“Injerto graso” OR “Injerto de graso autóloga” AND lipofilling	Nanofat AND “Células madre”	PRP AND recuperación

Fuente: elaboración propia, 2020

Posterior a la determinación de las preguntas orientadoras se utilizará la siguiente fórmula utilizando operadores booleanos tomando como referencia los términos MeSH (Medical Subject Headings, en inglés) o DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud, en español) definidos: (((“Úlceras tróficas” AND “heridas complejas, injerto graso” OR “Injerto de graso autóloga” AND lipofilling) AND ((nanofat AND “células madre”) AND (PRP AND recuperación))). Hasta el momento, se han logrado recopilar los siguientes artículos de investigación señalados en el cuadro 2, lo cual se irá ampliando a medida que avance el proceso de desarrollo de la monografía.

Cuadro 2. Bases de datos consultadas

Base de datos	Artículos encontrados	Artículos excluidos	Artículos seleccionados
Cochrane	113	92	21
Lilacs	85	72	13
Medline	108	93	15
Otras	115	97	18

En este orden de ideas, las fuentes de información corresponden a publicaciones científicas relacionadas con el injerto de grasa autóloga y su enriquecimiento

mediante la técnica nanofat, las cuales se sistematizan en una matriz bibliográfica construida en un archivo Excel donde se observan elementos como: año, autor, título, objetivos, métodos y principales hallazgos. Con base en este proceso, se analizan los aportes de cada artículo para la elaboración de los resultados del estudio.

MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)

Al realizar una revisión del marco legal y ético que rige en el país relacionado con la práctica investigativa en salud, de acuerdo con el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, se considera de riesgo mínimo puesto que no se realizó ningún tipo de experimentación o esquemas terapéuticos de control para probar la efectividad de los procedimientos. Por otra parte, se tomaron en cuenta otro grupo de normas relacionadas con la ética y el ejercicio de la medicina las cuales se presentan seguidamente en el cuadro 3.

Cuadro 3. Marco legal en la práctica médica y quirúrgica

Normativa	Objeto
Ley 14 de 1962 (modificada por la Ley 14 de 1962) (18)	Por la cual se dictan normas relativas al ejercicio de la medicina y cirugía.
Ley 23 de 1981 (19)	Por la cual se dictan normas en materia de ética médica.
Resolución 8430 de 1993 (20)	Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Fuente: elaboración propia, 2020

Se debe tener en cuenta la Ley 52 de 1964 modificó la Ley 14 de 1962 la cual dicta normas relativas al ejercicio de la medicina y cirugía en el país, concretamente, en su artículo 2 define que la cirugía solo puede ser realizada por aquellos que hayan obtenido el título universitario de médico expedido por instituciones universitarias debidamente acreditadas. Asimismo, la Ley 23 de 1981 explica en su artículo 1 que la finalidad de la medicina es cuidar la salud del hombre, buscando la prevención de enfermedades y perfeccionando los procesos para mejorar la calidad de vida del ser humano. Finalmente, la Resolución 8430 de

1993 define los parámetros generales que deben seguir las investigaciones en salud, protegiendo en todo momento al individuo fundamentado en principios éticos que garanticen su dignidad y derechos.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

En la presente sección, se realiza una revisión de algunas publicaciones relacionadas con el uso del injerto de grasa autóloga en el manejo de heridas complejas. Para ello, se empleó una búsqueda sistemática de artículos en bases de datos como Cochrane, Medline, Lilacs, Scielo, entre otras, iniciando con el estudio de Walocko et al. (21) denominado *Systematic review of the therapeutic roles of adipose tissue in dermatology*, en el cual se traza como objetivo general hacer una exploración de publicaciones científicas que informaran sobre los usos clínicos del tejido adiposo en la cicatrización de heridas y el crecimiento del cabello.

Los autores se apoyan en un método bibliográfico que consiste en una meta-análisis en el portal PubMed, empleando la búsqueda de palabras clave como tejido adiposo, cicatrización, curación de heridas y crecimiento de cabello. En este sentido, seleccionaron un total de 13 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión definidos por los investigadores. En cuanto a la clasificación, 7 artículos hacían referencia al tratamiento de cicatrices, 3 fueron sobre curación de heridas y 3 asociados con el crecimiento del cabello, encontrándose que en todas las publicaciones se confirmaba una efectividad del tejido adiposo como recurso para los procesos de reparación, sin embargo, concluyen que aún no existen suficientes pruebas para justificar un cambio en la práctica actual, argumentando así la necesidad de abordar estudios clínicos con mayor profundidad este campo.

Por otra parte, el estudio adelantado por Tamburino et al. (22) referenciado como *The role of nanofat grafting in vulvar lichen sclerosus: a preliminary report*, busca analizar los avances de la técnica de injerto graso y la utilidad del nanofat como método de crecimiento celular y reparación de tejidos. En las investigaciones de

Tonnard et al (23), específicamente se describe un caso de un paciente Liquen Escleroso Vulvar (VLS, por sus siglas en ingles) en estado avanzado, en una mujer de 48 años de edad y con 18 años de evolución de la enfermedad; vale mencionar, que el VLS es una enfermedad inflamatoria crónica en la zona genital que puede conducir al deterioro de la función sexual. De tal manera, se utiliza el injerto de nanofat con sus propiedades regenerativas, dado por la presencia de las células madre y así estimular el crecimiento celular y la curación de heridas que no muestran una recuperación espontánea.

En los hallazgos, se menciona que el tratamiento tópico no surtió efecto, complicándose con la aparición de úlceras e infecciones posterior al uso de corticoides, además ocasionado un estado avanzado introito vaginal secundario, por lo cual, siguiendo la técnica de Tonnard et al. (23) se inyectaron 20 mL de injerto de nanofat alrededor del introito y clítoris en el plano intradérmico utilizando una aguja calibre 27g, lo que permitió una curación favorable mostrando avances en la recuperación, confirmándose la utilidad del procedimiento.

Asimismo, Caviggioli et al. (24) elabora un estudio denominado *Treatment of chronic posttraumatic leg injury using autologous fat graft*, que describe un caso de una mujer caucásica de 20 años de edad con una lesión postraumática de difícil cicatrización en la pierna izquierda, la cual fue tratada mediante el injerto de grasa autóloga, en este orden de ideas, los autores utilizaron esta técnica para inducir un efecto regenerativo en el paciente.

En el reporte del estudio , se indica dos heridas ubicadas a nivel distal de la pierna izquierda de tamaño de 7,5 cm a 4 cm de diámetro para la primera y 3 cm por 3 cm en la segunda, tratadas inicialmente con curaciones tópicas , apósitos de últimas generación y desbridamientos seriados, sin obtener alguna mejoría. Por ello, inicialmente se utilizó un injerto dermoepidérmico de Ollier-Thiersch obtenido de la cara interna del muslo ipsilateral lográndose el cierre de la herida de menos

tamaño y solo una mejoría parcial en la lesión de mayor tamaño. Luego de 3 meses de tratamiento y curaciones no se logró el cierre completo de la herida. Por lo anterior, el autor con la experiencia con el injerto de grasa autóloga, decide someter al paciente al tratamiento quirúrgico con el injerto de grasa en el defecto resultante, se observó cierre completo a las 4 semanas posteriores. Se concluye entonces que la presencia de células madres del tejido adiposo es un factor clave para la regeneración de los tejidos y aumentar la calidad de la elasticidad de la piel, favoreciendo una mejor recuperación del paciente.

TIPOS DE HERIDAS COMPLEJAS

En la práctica médica el manejo de heridas complejas ha estado presente, dificultando los procesos de recuperación del paciente, en consecuencia, la literatura revela un interés importante en desarrollar técnicas novedosas para el tratamiento de estas complicaciones. Entre estas tendencias se puede mencionar el concepto de ambiente húmedo, la cual consiste en mantener un nivel de humedad idóneo aislando la herida del exterior, para ello, se utilizan apósitos de alta tecnología con cambios frecuentes según el tipo de heridas a tratar (25).

Por otra parte, se ha considerado que el manejo de las heridas complejas deber ser integral y multidisciplinario, debemos saber identificarlas y clasificarlas de acuerdo con su etiopatogenia, conociendo las diferencias clínicas entre los diferentes tipos de heridas. Es por esto, que se debe valorar al paciente como un todo y no sólo por la herida que presenta (26). En consecuencia, es importante que el personal a cargo conozca a profundidad otros métodos para favorecer la cicatrización de las heridas complejas, entre estos el injerto de grasa.

Sin embargo, Jiménez (26) plantea que es necesario conocer los tipos de curaciones con los que contamos. En primero lugar, la curación con métodos convencionales, que no es más que la utilización de materiales de baja absorción y alta capacidad de desecación, en este sentido no intervienen en el proceso de cicatrización, y peor aún, lo lentifican y lo complican. Mientras que por otro lado, la

curación avanzada su principio es mantener un ambiente húmedo en las heridas, utilizando apósitos de última tecnología que van a favorecer la cicatrización al estimular el microambiente de la herida.

Una vez comprendida la naturaleza de la herida, es posible tratarla con técnicas avanzadas, como factores de crecimiento (27), terapias de presión negativa (28) e injertos de grasa autóloga (24). No obstante, para lograr un tratamiento adecuado es preciso conocer que es una herida; definiéndola primeramente como una disrupción de las estructuras anatómicas y funcionales normales (29); existen innumerables clasificaciones de heridas, la mayoría de difícil aplicación. Así las cosas, la separación más importante es el tiempo de evolución aguda o crónica, con base a estos conceptos, una herida aguda es aquella que tienen un tiempo de evolución menor de 30 días y cuentan con un proceso de reparación organizado; por otro lado las heridas crónicas, son aquellas que no siguen un proceso normal de reparación, se estancan en alguna fase de la cicatrización, sin que se restaure la integridad anatómica y funcional del tejido y por lo tanto van requerir de un manejo especial y más prolongado (26)(29).

Entre los métodos reseñados para el manejo de heridas complejas, se encuentra el Sistema de Presión Negativa (VAC, por sus siglas en inglés), el cual es un dispositivo que consiste en un adhesivo con un tubo conectado a un recipiente de recolección y una fuente de vacío, además, el material de interfaz es una esponja de poliuretano de poro abierto, hidrófobo que debe sellar adecuadamente para mantener el vacío, de otro modo, la fuga de aire puede causar desecación de la herida; otros materiales que se utilizan son esponjas con alcohol polivinílico o las gasas (30), por ello, estos deben actuar como una interfaz para distribuir el vacío a lo largo de la herida y permitir que se eliminen los fluidos.

Por otro lado, aparte de funcionar como un apósito oclusivo que previene la evaporación y pérdida de calor, el VAC cambia el flujo sanguíneo a la herida, esto

es, que incrementa la perfusión a la zona afectada y el tejido circundante, que es vital para la cicatrización, disminuyendo el edema y removiendo las secreciones, reduciendo la exposición a bacterias, citosinas inflamatorias y metaloproteinasas que pueden contribuir a la formación de una herida crónica, además, promueve la contracción de la herida y el desarrollo de tejido de granulación, entre otras (30).

Asimismo, se evidencia la terapia de oxígeno hiperbárico como una técnica avanzada para el cuidado de heridas, basada en el suministro de oxígeno al 100% en una recámara que es totalmente presurizada que facilita la oxigenación de los tejidos por vía respiratoria y no tópica; dicho proceso estimula la cicatrización a través de la difusión de oxígeno de los glóbulos rojos hacia la zona afectada, así como otros beneficios entre los que destaca la angiogénesis, la creación de efectos bactericidas, estimulación de la síntesis de óxido nítrico y la disminución de la producción de radicales libres (31).

Heridas de difícil cicatrización.

Cada día son mayores los conocimientos que se adquieren y mayor el desarrollo de tecnologías de avanzada, que pueden dar respuestas a muchas incógnitas en cuanto a solucionar las heridas y úlceras crónicas de alta complejidad se refiere. Al momento de tratar una herida es importante contar con algunos aspectos claves, entre los que destaca eliminar de la heridas todo tipo de detritus que pueden impedir en el avance de las etapas de la cicatrización, igualmente, se debe realizar desbridamiento de tejidos desvitalizados y con presencia de necrosis (32), la cicatrización de una herida o ulcera compleja , no solo tiene aspectos fisiológicos y biológicos a tratar, sino también, psicosociales y económicos, más la complejidad de la herida. Por ello, es recomendable emplear protocolos profilácticos para evitar posible infecciones.

En este orden de ideas, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología de la cicatrización de las heridas. No obstante, hay heridas a las que no se les puede determinar un tiempo de curación. Lo más difícil es determinar cuándo una herida va evolucionar lentamente. De hecho, las heridas en áreas como cara y cuero cabelludo deben ser tratadas con cautela por la compleja interacción de múltiples factores que intervienen en la recuperación (33), sin embargo, la cicatrización en esta zona posee la ventaja de contar con mejor irrigación sanguínea que otras partes del cuerpo, por lo que la probabilidad de contraer infección suele ser menores (34).

Por otra parte, existen diversos estudios recogidos por las diferentes asociaciones de profesionales dedicados a la curación de heridas complejas, se establece los diferentes periodos en tiempo necesarios para cicatrizar una herida compleja o crónica y se demuestra que los tiempos de curación son excesivamente largos. Los métodos tradicionales establecen entre 150 a 180 días, para lograr una curación efectiva en porcentajes de pacientes muy oscilantes. Se hace necesario establecer acciones terapéuticas más modernas para lograr metas superiores (35). Asimismo, es importante señalar que en las quemaduras ocurridas en cuero cabelludo se puede generar cierto tipo de secuelas importantes, generando una alteración en la arquitectura de las capas del cuero cabelludo también conocido como *Scalps* anagrama de las palabras piel (Skin), tejido subcutáneo (subcutaneous tissue) aponeurosis, tejido conectivo suelto (loose connective tissue) y pericráneo (pericranium), generando defectos atróficos del tejido, es por esto que el injerto de grasa mejora la calidad del tejidos, separa la cicatriz del periostio para mejorar la elasticidad y movilidad, creando así espacio para los injertos foliculares o también facilitar la rotación de un colgajo o en su defecto el injerto de piel parcial para su cobertura (36)(37).

Las heridas complejas presentes en lugares como las extremidades, deterioran la integridad cutánea, provocan una alteración importante en las funciones motoras del paciente disminuyendo su calidad de vida y limitando su actividad; además, en

algunos casos pueden derivar en úlceras crónicas que comprometen aún más el proceso de recuperación (38) (39). Por otra parte, investigaciones realizadas reflejan que una disminución del tamaño de la herida de más del 44 % a las tres semanas permitía predecir la evolución de la cicatrización en un 77 % de los casos (40).

De esta manera, la vascularización en esta zona del cuerpo es menor con respecto a la que se puede encontrar en el área facial, por lo tanto, es importante el empleo de antibioticoterapia profiláctica (41) (42). En consecuencia, cuando tenemos este tipo de heridas complejas es importante descartar compromiso de estructuras vasculares y nerviosas, realizando una adecuada valoración y examen físico (43).

Los orígenes de las heridas en extremidades pueden llegar a ser complejos y diversos, entre los que destacan las armas de fuego, mordeduras de animales, accidentes, úlceras vasculares, pie diabético y quemaduras, entre otros (42), en razón de ello, con base en los estudios de Flatt (44) se pueden clasificar en dos grupos importantes, las heridas limpias cortantes que son producidas por elementos como cuchillos, vidrios, láminas, etc., y tienen el potencial de comprometer estructuras internas como articulaciones, vasos, tendones, entre otros; el segundo, se refiere a heridas contusas que se generan por fuego, mordeduras, contusiones donde hay un elevado compromiso vascular que probablemente produzca trombosis y necrosis tisular (45)(46).

LOS INJERTOS GRASOS

La utilización de grasa autóloga en cirugía plástica, estética y reconstructiva no es un tema novedoso, pues se ha venido utilizando desde el siglo XIX donde los primeros trabajos conocidos hacen referencia a la descripción de este procedimiento realizado por Van der Meulen en el año 1889, asimismo, el uso científico inicial en humanos fue ejecutado por Neuber en 1893 para corregir leves

deformidades en los pacientes, alcanzando excelentes resultados y fomentando la investigación de esta técnica con mayores cantidades de tejidos grasos. Además, reportando los beneficios y el efecto que tiene sobre de las citocinas inflamatorias y metaloproteinasas que pueden contribuir a la formación de una herida crónica (47). Además, se conoce que Lexer reportó en 1909 la utilización de grandes porciones de grasa para correcciones de defectos en senos y pacientes con hemiatrofia facial logrando excelentes resultados, por lo que fue posible emplearla en otras zonas del cuerpo, e incluso en el tratamiento de heridas complejas más adelante (48).

Desde la perspectiva práctica, este tipo de procedimientos se ha convertido rápidamente en una alternativa eficaz para corregir anormalidades de volumen y contorno en el ámbito de la cirugía estética, igualmente, ha demostrado eficacia en los procesos reconstructivos de diversa índole, por ello, se convierte en una herramienta fiable para superar desafíos médicos en la actualidad. Estudios han comprobado que aproximadamente el 70% de los cirujanos plásticos han recurrido a su utilización para intervenciones quirúrgicas de mamas, rejuvenecimiento facial, reparar deformidades postraumáticas o anomalías congénitas, entre otras (6).

En términos teóricos, el injerto de grasa autóloga consiste en la transferencia de tejido adiposo de un área del cuerpo a otro con fines estéticos o reconstructivos, no obstante, a pesar de ser un procedimiento que se viene desarrollando desde varios años atrás, aún persiste la discusión sobre aspectos como seguridad, localización idónea para extraer la grasa y la versatilidad de su utilización como tratamientos alternativos, entre otros (49). Por ello, seguidamente se detallan algunos elementos relevantes relacionados con este procedimiento.

Características de la grasa autóloga.

La grasa se presenta de dos formas diferentes en el organismo desarrollándose inicialmente en la vida fetal hasta la edad adulta, por tal motivo, en el ser humano en su evolución como feto hasta su etapa como recién nacido, predomina la grasa parda también conocida como multilocular; a su vez, la coloración de este tejido adiposo se debe a que este se encuentra más vascularizado y con gran contenido de mitocondrias, las cuales poseen citocromos, responsables de proveer el color característico (50).

Estas células tienen una forma poligonal y miden de 15 μm a 50 μm , sin embargo, no tienen la función de almacenar energía, sino que la disipan mediante la termogénesis con el fin de lograr la regulación de la temperatura corporal, por su parte, el tejido adiposo pardo se puede localizar en sitios superficiales como las regiones interescapulares, cervicales y axilares, y profundos destacando los perirrenales, periaórticos, inguinales y pericárdicos (50).

Respecto a el tejido adiposo blanco o unilocular, se conoce que tiene una menor vascularización e inervación con relación al pardo, asimismo, las células adiposas de este tejido tienen un tamaño entre los 20 μm y 200 μm , conteniendo una sola vacuola lipídica en la cual se almacenan lípidos para posterior utilización ante demandas elevadas de energía, además, son capaces de segregar gran cantidad de adipocina y lipocinas (50).

En la revisión de la literatura sobre el trasplante de grasa autóloga, los autores coinciden en que existen unas condiciones específicas requeridas para que el procedimiento funcione correctamente, en este sentido, a partir de la década de los 80 se iniciaron observaciones clínicas para determinar el comportamiento microscópico del tejido adiposo, dando mayor claridad y conocimiento científico sobre la infiltración, encontrándose que los estudios microscópicos de este comportamiento condujeron a la controversia sobre si el injerto finalmente estaba

hecho de adipocitos de injerto sobreviviente (teoría de supervivencia celular) o adipocitos del huésped (teoría de reemplazo del huésped).

Al analizar los resultados, revelaron una célula mesenquimatosa (similar a fibroblastos) dentro del tejido adiposo que se creía que era un precursor de un adipocito inmaduro, además, la caracterización adicional del preadipocito y su diferenciación completa se realizó utilizando técnicas de cultivo de tejidos, proporcionando evidencia de la naturaleza dinámica del tejido adiposo que respalda firmemente la teoría de la supervivencia celular y explica el comportamiento impredecible de los autoinjertos de grasa libre (47).

Por otro lado, al reconocerse que la grasa contiene células madre se ha impulsado estudios exhaustivos para determinar su potencial uso en pacientes, con el fin de solucionar numerosos problemas en el ámbito clínico quirúrgico. Lo anterior, ha dado paso al crecimiento de un área de conocimiento denominada ingeniería de tejidos, cuyo propósito es analizar la transformación de células madre derivadas de tejido adiposo para contribuir a recuperación de heridas, igualmente, se conoce que tienen ventajas considerables entre las que destacan: a) la capacidad de diferenciación en varios tipos celulares y su capacidad de sobrevivir posterior al trasplante; b) la diferenciación de células epiteliales y endoteliales que secretan citoquinas angiogénicas, ayudando a la neovascularización y c) promover la proliferación de fibroblastos por contacto y activación paracrina, favoreciendo la liberación de factores de crecimiento angiogénico (51).

La confluencia de áreas de estudio como la biología molecular y microanatomía intentan analizar con mayor profundidad las características del tejido adiposo, en tal sentido, Pellón (36) indica que la actividad metabólica del tejido adiposo está constituida por la secreción de productos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), adiponectina, resistina, interleucina-6 (IL-6), la leptina, el angiotensinógeno, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros, argumentando que estos cuentan con

diversas funciones influyendo de manera directa en procesos fisiológicos y patológicos con una elevada participación de las células adiposas.

Adicionalmente, existe una participación del tejido adiposo en la regeneración cutánea, dado que en la fase proliferativa hay una repoblación de adipocitos dentro de la herida activando los adipocitos inmaduros los cuales aparecen en conjunto con los fibroblastos, por lo que al fallar la función básica de los adipocitos durante el proceso de cicatrización es posible que se produzcan complicaciones, con base en lo anterior, los estudios demuestran que hay una interacción entre el tejido adiposo subcutáneo y la piel, los cuales intercambian información transmitida por moléculas que están presentes en ambos tejidos, exponiéndose así una relación directa entre ambos (36).

Técnicas de trasplante de tejido adiposo.

A pesar de la amplia aplicabilidad y aceptación de la técnica de injerto de grasa autóloga en la cirugía, motivada primordialmente por aspectos como la compatibilidad del huésped, bajos costos, disponibilidad de tejido adiposo y efectividad, los protocolos pueden variar notablemente en cada una de las etapas del procedimiento (precaptura, captura, procesamiento y trasplante), por ello, existe aún en la comunidad médico científica en cuanto al establecimiento del mejor sitio donante, el uso de anestesia con o sin epinefrina, la técnica de recolección, las cánulas más idóneas, los parámetros de centrifugación, velocidad de extracción entre otros (9). En razón de lo anterior, el cuadro 4 señala alguna de las más relevantes variables a tomar en cuenta en este proceso.

Cuadro 4. Protocolos más comunes en injerto de grasa autóloga

Pasos del procedimiento	Variable
Pre-captura	

Pasos del procedimiento	Variable
Sitio donante	Abdomen, flancos, muslos, caderas o región trocantérica, región de los glúteos, pecho.
Infiltración	Técnica seca, técnica húmeda, tumescente y técnica súper húmeda. Para volúmenes pequeños se recomienda anestesia local con lidocaína al 0,5% y epinefrina al 1:200.000. Para los mayores se emplea lidocaína al 0,25% con epinefrina al 1:400.000. En anestesia general se usa la infiltración de Ringer lactato con epinefrina al 1:400.000 a fin de producir hemostasia en la zona donante.
Captura (recolección)	
Técnica	Aspiración manual mediante jeringas con capacidad no mayor a los 10cc conectadas a cánulas de diámetro de 3 mm, a fin de limitar el efecto de la presión negativa sobre el adipocito, la liposucción asistida por ultrasonido o sistema LipiVage.
Tipo de cánula	Cánulas Coleman punta roma, agujero lateral cónico, múltiples agujeros laterales. Al extraer la grasa en las jeringas de 10 cc adaptables a la cánula de lipoaspiración, se deben taponar con un dispositivo Luer Lock.
Procesamiento	
Lavado o enjuague	Ninguno, manual, Sistema Puregraft, Sistema Revolve.
Centrifugación	Luego retirar el émbolo del extremo para centrifugar a 3.000 rpm durante 3 min para separar el componente graso.
Material de filtración	Gasa de algodón, Tamiz metálico.
Pasos adicionales.	Sedimentación por gravedad, decantación, Telfa-rolling, digestión enzimática, aislamiento de ADSC, suplemento con células vasculares estromales, Interrupción mecánica con solución de lisis de glóbulos rojos.
Trasplante	
Tipo de cánula	Cánula punta roma de lipoinfiltración de 18 a 17 gauge con apertura en parte distal proximal a la punta de la cánula, la cual puede variar según la zona a lipoinfiltrar.

Fuente: Adaptado de Coleman (79) y Tonnard et al (23)

Con respecto a la recolección, Simonacci et al. (52) afirma que los métodos menos traumáticos empleados en esta etapa incrementan la viabilidad de los adipocitos y

mejoran la supervivencia del injerto. Adicionalmente, existen diversas técnicas que se han propuesto en la literatura, debatiéndose sobre su viabilidad y funcionalidad, entre estas se encuentra aspiración de vacío o jeringa y la cirugía de escisión (53), en este sentido, se ha introducido técnicas como el injerto cilíndrico que consiste en perforar la grasa en los núcleos (53)(54)(55), mientras que Qin et al. (56), refieren el injerto por bloques dado que mantiene la estructura y viabilidad del tejido cosechado evitando el menor daño a los adipocitos. Reafirmando lo anterior, Pu et al. (57), evidenciaron que la función de los adipocitos estuvo alterada en aspirados convencionales, comparativamente con muestras de tejido graso fresco y grasa obtenida mediante jeringa.

Biología del tejido adiposo

En cuanto a la composición, el tejido blanco contiene dos elementos fundamentales: los adipocitos maduros que constituye el 90% del tejido adiposo y la fracción vascular del estroma (FVS, por sus siglas ingles), la cual es una población celular heterogénea compuesta por células endoteliales, pericitos, leucocitos, fibroblastos, mastocitos, preadipocitos y células madre derivadas del tejido adiposo, además, existe una matriz extracelular que conecta los adipocitos como una gran malla que contiene en su interior pequeños vasos sanguíneos haciendo parte de esa red vascular (49)(50).

Una parte del tejido adiposo blanco se encuentra distribuido en el área intraabdominal, rodeando los órganos como un mecanismo de protección, también está presente a nivel subcutáneo como forma de almacenar energía, conociéndose que el visceral contiene un mayor potencial angiogénico que el subcutáneo y un perfil inflamatorio superior (58). El crecimiento en el tejido subcutáneo se debe en su mayoría a la ingesta de alimentos y poco gasto calórico, convirtiéndose en un reservorio de energía, mientras que la obesidad central característica del aumento de la grasa visceral se asocia a estados de estrés metabólico como hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, la

disminución de la tolerancia a la glucosa, la esteatosis hepática, resistencia insulínica, entre otros (58).

En consecuencia, la función primordial del tejido adiposo blanco es la regulación de la homeostasis energética del cuerpo, la cual es controlada por el sistema nervioso y endocrino, por lo que en etapas donde hay un exceso calórico se almacenan ácidos grasos en forma de triglicéridos y en demanda energética se libera a la circulación sanguínea para que sea absorbida por otras zonas como riñones, hígado o musculo esquelético (59). Además de estas funciones, los estudios señalan que las células madres derivadas de tejido adiposo se pueden obtener fácilmente y presentan capacidad de expansión *ex vivo*, así como una plasticidad mayor respecto a otros tipos celulares, por lo que liberan una amplia variedad de factores angiogénicos, exponiendo propiedades inmunomoduladoras (59).

Por otro lado, la adipogénesis consiste en la creación de adipocitos a partir de células madre derivadas del tejido adiposo, las cuales se generan en dos fases, la primera es la determinación donde se crean los preadipocitos o adipocitos inmaduros, mientras que en la segunda denominada diferenciación terminal, donde el preadipocito acumula lípidos en su matriz citoplasmática y se convierte finalmente en un adipocito maduro, por ello, en la medida que el cuerpo envejece la capacidad de los preadipositos para diferenciarse en adipocitos maduros plenamente funcionales va disminuyendo considerablemente (49).

Con relación al tejido adiposo pardo, se conoce que en los humanos se encuentra predominantemente en el período neonatal, utilizando los triglicéridos para la termogénesis, asimismo, parece que no desempeñan un rol importante en el metabolismo adulto, aunque los investigadores se han interesado por comprender su función, por lo que aún se discute sobre los potenciales usos o beneficios de este tipo de tejido adiposo (6).

El enriquecimiento de la grasa autóloga mediante nanofat.

Hasta el momento se ha explicado la utilidad de la técnica de injerto de grasa con diversos usos, además, se ha comprobado la riqueza que tiene en cuanto a las células madre y otros elementos que permiten corregir numerosos problemas en el ámbito hospitalario asociados con deformidades, alteraciones en el proceso de cicatrización de heridas y en intervenciones quirúrgicas estéticas, entre otras. No obstante, se ha discutido sobre los protocolos y técnicas más adecuados para el procedimiento, destacándose entre estas el nanofat.

Nanofat

Con el creciente interés por utilizar la grasa como herramienta para multiplicidad de tratamientos en las últimas décadas en el área de cirugía plástica, reconstructiva y estética, las investigaciones han promovido novedosos protocolos y desarrollos como el uso de células madre derivadas del tejido adiposo, así como la comprensión de la fracción vascular estromal, cambiando las prácticas de manera importante en este campo, especialmente como mecanismo para el enriquecimiento de la grasa en la lipoinyección (60).

De acuerdo con Verpaele et al. (61) el nanofat es un derivado líquido del tejido de grasa que se obtiene mediante la destrucción mecánica de los adipocitos maduros, mediante un proceso de emulsificación de la grasa, como tal, es una condensación de la fracción vascular del estroma con hormonas intracelulares y citoquinas; su propósito va orientado a la regeneración de tejidos y no para el aumento de volumen, empleando como método estándar la inyección a través de agujas calibre 27 g, siendo un procedimiento técnicamente exigente, el cual requiere práctica y consistencia en el momento de su ejecución.

Por su parte, Tonnard (23) afirma que las células madre son parte importante del éxito clínico en el enriquecimiento por medio de nanofat, siendo adecuada para

procedimientos para rejuvenecimiento de la piel, no obstante, consideran los autores que se deben realizar más estudios que permitan encontrar pruebas estadísticamente significativas que midan sus efectos. Una de las principales ventajas reportadas, es la riqueza de células CD34+, las cuales cuentan con un alto potencial hematopoyético y contribuyen a la estimulación de la microcirculación local, asimismo, posee factores de crecimiento que ayudan a formar vasos sanguíneos, fomentando la supervivencia y regeneración celular (62).

Lipofilling

El lipofilling emplea la inyección de grasa como un mecanismo para mejorar resultados en el ámbito reconstructivo, aplicándose con éxito en la parte de procedimientos quirúrgicos estéticos, ayudando a corregir los defectos de tejidos blandos en una amplia diversidad de zonas en el cuerpo humano; asimismo, se ha utilizado por mucho tiempo en la reconstrucción mamaria, en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, obteniéndose ventajas en las correcciones de asimetrías y deformidades, incluso se emplea para la mejora de la cobertura de las prótesis mamarias cuando el tejido dermograso es muy fino.

Con relación al proceso, es importante identificar el sitio donante en el paciente, la preparación de la solución, la obtención de la grasa, el procesamiento y transferencia (62). Por ello, es común utilizar la grasa abdominal dado que contiene la mayor cantidad de tejido adiposo, igualmente, posee el atributo de que no resulta necesario cambiar la posición del paciente en la sala de intervenciones, lo cual es una ventaja del procedimiento. Por otro lado, es posible obtener la grasa de la región trocantérica o zona interior de los muslos y rodillas, perfilando con un marcador las áreas donantes que se hayan identificado (63).

Seguidamente, la preparación de la solución tumescente de Klein (500 cc de solución salina 0.9 % y 1 ampolla de adrenalina de 1 mg y lidocaína), mientras que la obtención de la grasa se realiza bajo los parámetros de la técnica de Coleman

(64), iniciando con una incisión pequeña en el sitio donante con bisturí #11, se realiza infiltración de la solución tumescente en el área donante, la grasa se obtiene usando una jeringa de 10 ml de Luer Lock unida a una cánula de recolección de Coleman de 3 mm con 2 agujeros de 1mm a baja presión y así evitar mayor trauma del tejido adiposo.

Una vez realizada la extracción, se utiliza la centrifugación del material obtenido a 3.000 rpm por 3 minutos separando el material en tres espesores, así: 1) el nivel superior o nivel menos denso compuesto de material oleoso de las células adiposa rotas; 2) la porción media compuesta predominantemente por parcelas de adipocitos viables; 3) el nivel más bajo, fuente más densa y está conformado principalmente glóbulos rojos, agua y lidocaína. Adicional, el lavado y decantación para obtener la grasa según el protocolo establecido por Coleman (64), por último, para transferir el tejido graso se inyecta en la zona de interés a tratar utilizando cánulas dependiendo la zona, de manera cuidadosa para evitar lesiones de estructuras nobles presentes.

Procesos de revascularización

Luego de realizar el injerto graso, uno de los aspectos más relevantes es garantizar la supervivencia del tejido adiposo injertado, por ello, existen dos corrientes teóricas que permiten explicar este factor. En primera instancia, se afirma que el tejido trasplantado se mantiene vivo a causa de aspectos nutricionales, mientras que otros consideran que lo que ocurre es un reemplazo celular ocasionado por apoptosis del adipocito que son sustituidos por una nueva generación en los primeros tres meses del procedimiento (65).

Por otra parte, Cárdenas (66) indica que al inyectar múltiples pases en diferentes túneles y pequeñas cantidades en distintos niveles tisulares se puede garantizar una mayor vascularización de la grasa con alta probabilidad de supervivencia, obteniéndose una adecuada revascularización de los injertos a partir del séptimo

día, motivado principalmente por los factores de crecimiento angiogénicos. A su vez, Meruane (65) señala que la inmovilización contribuye de manera importante a este proceso.

Complementariamente, Kato et al. (67) explica que puede haber cuatro opciones del comportamiento de los adipocitos en el injerto, argumentando que durante la primera semana después del injerto de grasa muchos de los adipocitos han muerto, probablemente debido a la isquemia, seguidamente, entre la 2° y 4° semana después del injerto, se observó con frecuencia nuevos adipocitos alrededor de los adipocitos muertos en la zona de regeneración; a la 8° semana después del injerto, la adipogénesis estaba terminando y los pequeños adipocitos muertos todavía estaban siendo absorbidos o reemplazados por material fibrótico y, finalmente, a la 12° semana, la adipogénesis se completó y la mayoría de los adipocitos vivos aparecieron maduros.

USO DE TEJIDO GRASO, SUS BENEFICIOS EN HERIDAS COMPLEJAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECONSTRUCCIÓN

El tratamiento de heridas complejas supone un desafío para la cirugía plástica, puesto que la cicatrización es un proceso diverso en el cual intervienen múltiples variables. En este sentido, la utilización de células madre derivadas del tejido adiposo en conjunto con otros procedimientos ha venido dando resultados prometedores en esta área (40).

En virtud de lo anterior, tecnologías emergentes como nanofat desarrollada a raíz de investigaciones de la empresa Tulip Medical Products, permite desagregar de forma mecánica el tejido graso en partículas más pequeñas de grasa, lo cual enriquece considerablemente el injerto e incrementa su probabilidad de supervivencia en la zona intervenida (14). Uno de los fundamentos que sustenta este procedimiento es que cualquier tejido adiposo contiene poblaciones de células que pueden ser divididas en dos componentes, el parénquima y el

estroma; respecto al primero, consiste en un conjunto especializado de células que complementan una función clave en el tejido, mientras que el estroma son células heterogéneas que sirven como mediadores tróficos para la reparación y regeneración por medio de la secreción de citoquinas y factores de crecimiento (68)(69).

Con base en estos parámetros, se ha evaluado la efectividad de la desagregación mecánica del tejido adiposo, demostrándose que es un sistema fiable debido a la reducción importante de la grasa recolectada y el procesamiento del material. Por otra parte, no compromete las células en comparación con otros procesos similares, representando una herramienta terapéutica prometedora para el tratamiento de otros problemas como heridas complejas (14).

Al respecto, Gu, Li y Li (13) confirman que el uso de nanofat en combinación con el injerto de grasa podría representar un enfoque efectivo para el tratamiento de cicatrices atróficas desde la perspectiva estética y funcional. Asimismo, se ha señalado que en el procedimiento de injerto se emplea la inyección subcutánea con cánulas de pequeño calibre lo suficientemente delgadas como para insertar grasa a nivel de la cicatriz, por ello, Tenna et al. (70) han reportado que la utilización de plasma rico en plaquetas combinado con el uso de láser de dióxido de carbono fraccionado y nanofat es un mecanismo eficaz para el manejo de este tipo de cicatrices.

En esta misma línea de análisis, Bartsich y Morrison (71) expone que las úlceras en extremidades inferiores afectan entre el 8% a 10% de individuos con anemia de células falciformes, el tratamiento se dificulta por el escaso conocimiento de la patogénesis de esta condición y la baja efectividad de los cuidados locales tradicionales. No obstante, este método no resulta prometedor en el largo plazo pues la herida termina abriéndose, en consecuencia, los autores mencionan que para obtener un curación a largo plazo es pertinente realizar un recambio celular al nivel del lecho de la herida, es por eso que resulta eficaz tratar este tipo de

lesiones mediante el uso de injerto de grasa autóloga incrementando la probabilidad de cierre de la úlcera y recuperación del paciente.

En el caso de pacientes con diabetes mellitus con alteraciones vasculares, complicaciones como el pie diabético y úlceras de miembros inferiores secundarias a enfermedad vascular periférica, pueden representar un problema serio en las condiciones de salud del individuo. Por este motivo, Stasch et al. (72) investigaron el potencial de la transferencia de grasa autóloga como tratamiento para esta condición en 26 pacientes sometidos a desbridamiento quirúrgico y lipotransferencia autóloga, evidenciando que hubo heridas complejas con tamaños promedio entre $5,1 \pm 2,6$ cm², con una edad media de 16,7 meses, por ello, se realizó lipoaspiración de $7,1 \pm 3,3$ cc de grasa que luego fue transferida a la zona de la herida. Como resultado se encontró que el 88% de los pacientes (n=22) sanaron completamente en un periodo de 68 ± 33 días, lográndose reducción de la herida en un 50% a las cuatro semanas, concluyéndose que es una técnica prometedora para lograr la cicatrización de heridas que han fallado en manejos anteriores.

Similar evidencia es informada por Shi et al. (73) quienes analizaron la efectividad de las células madre derivadas de tejido adiposo en la úlcera de pie diabético, experimentando en principio en ratas Sprague-Dawley a las que se les administró estreptozocina para modelar diabetes mellitus y así estimar su potencialidad; posteriormente, se creó la herida dorsal en la piel del pie de espesor completo con un punzón de biopsia de 5mm, posteriormente, las ratas se dividieron en dos grupos al azar, el primero tratado con células madres derivadas de tejido adiposo y el otro con solución salina de fosfatos, encontrándose que las células madre tuvieron un efecto positivo en la recuperación de la herida reduciendo su tamaño significativamente en el día 15.

Además de los avances informados, es relevante que el injerto sobreviva lo suficiente para ser eficaz, en este sentido, Eto et al. (74) observaron el

comportamiento del trasplante graso identificando que los adipocitos son susceptibles de morir en condiciones isquémicas, no obstante, las células estromales derivadas del tejido adiposo podrían permanecer estable durante 3 días, asimismo, en la experimentación *in vivo* indicó que la mayoría de los adipocitos del injerto comenzó a morir el día 1, sobreviviendo aquellos ubicados en un radio de 300 μm del borde de la zona afectada, posteriormente, el número de células aumentó a partir del tercer día detectándose adipocitos viables luego del séptimo día, señal de inicio del proceso de reparación y regeneración, concluyéndose que hubo un reemplazo de adipocitos muertos por otros nuevos.

Por otro lado, Kokai y Rubin (75) destacan los beneficios del ingreso de grasa autóloga para procesos de restauración, se evidencia además que cuenta con factores reguladores y efecto antiinflamatorio, abriendo nuevos campos de tratamiento para manejo de otros tipos de lesiones, en el caso de las lesiones musculoesquelética, por lo que se sugieren beneficios adicionales que pueden ser aprovechados de la grasa fragmentada y las células vasculares del estroma.

Según lo planteado por Lo Furno et al. (62) en la última década se ha venido investigando con mayor profundidad estrategias alternativas para mejorar los injertos grasos, considerando principalmente su riqueza de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ASCs, por sus siglas en inglés) como un mecanismo para explotar su poder regenerativo en diversidad de situaciones. En virtud de ello, los autores hacen especial mención al nanofat, el cual es obtenido luego de una serie de procedimientos de emulsificación y filtración de grasa, generando una suspensión desprovista de adipocitos maduros y rica en células madre que contribuirían a la reparación del tejido.

Sin embargo, en este proceso es posible perder gran cantidad de ASCs, por lo que desarrollan una versión novedosa de la técnica original denominada nanofat 2.0 que promete mayor presencia de ASCs evitando las fases finales del protocolo

mediante la reducción del estrés mecánico (62). En los hallazgos, se comparó la densidad y tasa de proliferación de las ASCs de la muestra de nanofat 2.0 versus la lipoaspiración simple nanofat, encontrándose que la densidad fue mayor en nanofat, por el contrario, hubo una mayor proliferación de ASCs en nanofat 2.0 en un plazo de 8 días, representando un gran avance para la mejora del procedimiento con la posibilidad de utilizarlo en otros tratamientos.

Complementariamente a los injertos grasos y nanofat, estudios han propuesto la utilización de PRP y células queratinocitos (KLCs, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de heridas complejas como úlceras por quemaduras en diabéticos, dado que estas son una de las complicaciones más habituales en este tipo de pacientes, puesto que las fases del proceso de curación (hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación) se ven alteradas (76) (77). En tal sentido, Mansoub et al. (78) evaluó el uso de PRP en ratas diabéticas para evaluar su aporte en la cicatrización, hallando que la contracción de las heridas fue más efectiva al administrar PRP y KLCs registrando un aumento de factores de crecimiento como el COL1 α 2.

DISCUSION

Al realizar la revisión sistemática de la literatura sobre el manejo de heridas complejas, los injertos grasos y su uso para el tratamiento de estas condiciones mediante enriquecimiento con *nanofat*, se determinó que hay consenso en la comunidad médica y científica que se deben implementar investigaciones mucho más exhaustivas y comprobar con casos clínicos la efectividad de este tipo de técnicas.

Con relación a los diferentes tipos de heridas complejas que pueden ser tratadas mediante la utilización de grasa autóloga y nanofat, se ha visto que algunos autores manifiestan de ser una técnica innovadora para el manejo de este tipo de

complicaciones, pero aún se considera un tema que apenas empieza a desarrollarse. En estos casos, Farran (25) ha indicado que es posible experimentar con apósitos de alta tecnología, así como aplicar el concepto de ambiente húmedo, lo cual sugiere una alternativa efectiva para este tipo de manejo inicialmente.

Muchos cirujanos tienen gran experiencia en el manejo de heridas crónicas con el uso de apósitos de última generación y a pesar de eso hay muchas heridas que no logran mejorar. El uso de la terapia a presión negativa ha sido una gran herramienta en el manejo de heridas complejas, pero hay muchas instituciones que aún no cuentan con ella y su costo puede ser elevado y en muchos casos no se logra tener un buen control de la herida, retrasando su recuperación, lo que prolonga la estancia hospitalaria del paciente y aumentan los costos al sistema de salud.

Con relación a los injertos grasos, objeto de la presente investigación, se ha descrito su práctica desde el siglo XIX, sin embargo con el avance de la tecnología y la medicina se han venido desarrollando muchas técnicas en este campo, lo cual ha determinado que el injerto graso no solo sirve como relleno en la parte estética o en correcciones de deformidades, sino que también es utilizado para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización (14). No obstante, aún se discute en la literatura sobre cuál puede ser el mejor sitio donante de grasa, la versatilidad para su empleo en otros tratamientos y seguridad (48), así como la influencia del estrés mecánico en la calidad de la grasa ocasionada por los procedimientos estándar que hoy se conocen, tal como plantea Lo Forno et al. (62). A pesar de que no se tiene un área específica para tomar el injerto graso, el cirujano plástico define y opta por utilizar el injerto de la región abdominal, trocánteres y cara interna del muslo con el fin de evitar la movilización del paciente.

A pesar de estas limitaciones, se ha comprobado que las células madre derivadas del tejido adiposo y la fracción vascular estromal contribuyen de manera importante a la cicatrización de heridas complejas (13) (72). Autores como Verpaele et al. (61) y Tonnard (23) describen que los injertos de grasa autóloga que son enriquecidos con nanofat, cuentan con una mayor tasa de supervivencia dado por una mayor presencia del enriquecido de fracción vascular estromal presente en el licuado de nanofat. Sin embargo, manifiestan que aún se deben realizar pruebas específicas que soporten lo evidenciado en los hallazgos de la experimentación clínica.

Por último, al realizarse un análisis más detallado del uso del injerto de grasa autóloga y sus beneficios en las heridas complejas y en otros procedimientos de reconstrucción ya detallados en esta revisión monográfica, se ha conocido que el nanofat tiene las propiedades para estimular y aumentar la sobrevida del injerto de grasa de forma significativa, elevando así su capacidad regenerativa de los tejidos. (13) (14). Lo anterior, es confirmado por otras investigaciones como las realizadas por Bartsich y Morrison (71) en pacientes diabéticos, quienes cursaban con complicaciones vasculares, las cuales en muchas ocasiones pueden derivar en amputación de la extremidad afectada si no se interviene a tiempo. Asimismo, autores como Stasch et al. (72) reportan casos con resultados muy favorables, obteniéndose cicatrización de las úlceras llevando a cabo el manejo con el procedimiento descrito.

No obstante, Lo Forno et al. (62) encontraron que el estrés mecánico originado en las últimas fases del procesamiento de la grasa puede alterar la proliferación de ASCs presentes en el licuado de nanofat, se considera que faltan investigaciones en esta área que permitan conocer más detalladamente la cantidad de células madres viables obtenidas y determinar cuál sería el proceso más adecuado para la obtención de estas.

Por lo anterior, se asume que falta mayor investigación en el área que permita determinar cuál es el proceso más adecuado que no comprometa la cantidad de células madre que finalmente contribuirán a la recuperación del paciente. Asimismo, con base en los estudios de Masoub et al. (78) se puede indicar que en nuestra práctica quirúrgica no hay una guía establecida de cual método es mejor para la obtención del componente de células madres y la fracción vascular estromal. Se han descrito dos métodos por los cuales podemos obtener las células madres del tejido adiposo; una es mediante digestión enzimática con colágenas y otra manera es mediante la fragmentación del injerto graso mecánicamente con el uso de nano-transfer.

Además de estos elementos, Eto et al. (74) han manifestado la relevancia de evaluar la supervivencia del injerto, observando el comportamiento de los adipocitos, por tal motivo, se considera un factor clave para el éxito a largo plazo de la técnica, tal como fue estudiado por Coleman (79) quien manifestó la necesidad de crear una técnica en la cual se garantizaba que mediante la obtención del injerto graso se disminuyera el trauma del adipocito realizándose succión a presiones bajas generadas por la jeringa lográndose una mayor viabilidad del tejido graso.

Aunque los mecanismos regenerativo del injerto de grasa autóloga poco se entiende, la hipoxia podría desempeñar un papel importante porque representaría un estímulo importante para la producción de factores de crecimiento que facilitarían la reparación de los tejidos. En particular el tratamiento de las heridas de difícil cicatrización con el uso de injerto graso está dando resultados alentadores y podría convertirse en un futuro como tratamiento especial en aquellas heridas donde no exista un procedimiento alternativo disponible.

CONCLUSIONES

Después de haber realizado una revisión exhaustiva de la literatura expuesta en este trabajo, se puede decir que uno de los mayores problemas que se enfrenta en la actualidad para poder comparar los resultados de los diferentes autores y grupos de estudio, es la falta de estandarización de los procedimientos para el manejo de las heridas complejas. Es por esto que se deben destacar las características del tejido adiposo, determinar su participación en la regeneración de la piel produciendo cambios moleculares con acción tróficas, antitromboticas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

El uso del injerto de grasa autóloga enriquecido con nanofat utilizado en heridas de difícil manejo como en pie diabético, úlceras vasculares, secuelas de quemaduras entre muchas otras, ha demostrado su capacidad regenerativa, acelerando el proceso de curación y mejoría de la calidad de las cicatrices. Por lo tanto, se puede concluir que el injerto de grasa autóloga cuando es enriquecido con nanofat puede aumentar la supervivencia de las células injertadas y favorecer la neovascularización logrando así un efecto regenerativo de los tejidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., Bi, Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*. 2017;49(2):106-116.
- (2) Tonnard, P., Verpaele, A., Carvas, M. Fat Grafting for Facial Rejuvenation with Nanofat Grafts. *Clinics in plastic surgery*. 2020;47(1):53-62.
- (3) Chen, L., Wang, Z. C., Ma, J. J., Sun, W. J., Wang, S. W., Gu, Z. C., Yang, X. Autologous nanofat transplantation accelerates foot wound healing in diabetic rats. *Regenerative medicine*. 2019;14(3):231-241.
- (4) Lee, G., Hunter-Smith, D. J., Rozen, W. M. Autologous fat grafting in keloids and hypertrophic scars: a review. *Scars, burns & healing*. 2017;3, 2059513117700157.
- (5) Badimon, L., Oñate, B., Vilahur, G. Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria. *Revista Española de Cardiología*. 2015;8(7):599-611.
- (6) Rubin, J. P., Neligan, P. C, *Plastic Surgery-E-Book: Volume 2: Aesthetic Surgery*. Elsevier Health Sciences; 2017.
- (7) Yousuf Y., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Use of Stem Cells in Acute and Complex Wounds. In: Pham P. (eds) *Pancreas, Kidney and Skin Regeneration. Stem Cells in Clinical Applications*. Springer, Cham; 2017.

- (8) Okonkwo, U. A., DiPietro, L.A. Diabetes and wound angiogenesis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(7):1419.
- (9) Suszynski, T. M., Sieber, D. A., Van Beek, A. L., Cunningham, B. L. Characterization of adipose tissue for autologous fat grafting. *Aesthetic surgery journal*. 2015;35(2):194-203.
- (10) Hernández, I., Navia, A. La importancia del impulso a la investigación científica en la Sudamérica emergente. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 2019;45(2):207-208.
- (11) Simonacci, F., Bertozzi, N., Grieco, M. P., Grignaffini, E., Raposio, E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;20: 49-60.
- (12) Uyulmaz, S., Sanchez M., N., Rezaeian, F., Giovanoli, P., Lindenblatt, N. Nanofat grafting for scar treatment and skin quality improvement. *Aesthetic surgery journal*. 2018;38(4):421-428.
- (13) Gu, Z., Li, Y., Li, H. Use of condensed nanofat combined with fat grafts to treat atrophic scars. *JAMA facial plastic surgery*. 2018;20(2):128-135.
- (14) Sesé, B., Sanmartín, J. M., Ortega, B., Matas-Palau, A., Lull, R. Nanofat cell aggregates: A nearly constitutive stromal cell inoculum for regenerative site-specific therapies. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;144(5):1079.
- (15) Banyard, D. A., et al. Phenotypic analysis of stromal vascular fraction after mechanical shear reveals stress-induced progenitor populations. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;138(2): 237e.
- (16) Vyas, K. S. et al. Fat Graft Enrichment Strategies: A Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020;145(3):827-841.
- (17) Creswell, J. W., Poth, C. N. *Qualitative inquiry and research design: Choosing among five approaches*. Sage publications, 2016.
- (18) Congreso de Colombia. Ley 14. (28 de abril de 1962). *Diario Oficial*. 30.768
- (19) Congreso de Colombia. Ley 23. (4 de octubre de 1981). *Diario Oficial*. 45.584.
- (20) Ministerio de Salud. Resolución 8430. (4 de octubre de 1993). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>

- (21) Walocko, F. M., Eber, A. E., Kirsner, R. S., Badiavas, E., Nouri, K. Systematic review of the therapeutic roles of adipose tissue in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(5): 935-944.
- (22) Tamburino, S., Lombardo, G. A., Tarico, M. S., Perrotta, R. E. The role of nanofat grafting in vulvar lichen sclerosus: a preliminary report. *Archives of plastic surgery*.2016;43(1):93.
- (23) Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132:1017-26.
- (24) Caviglioli, F., Klinger, F. M., Vinci, V., Cornegliani, G., Klinger, M. Treatment of chronic posttraumatic leg injury using autologous fat graft. *Case reports in medicine*, 2012.
- (25) Farran Farré, S. Uso de apósitos con tecnología alveolar gelificante para cura de úlceras por presión. *Gerokomos*. 2018;29(4):210-212.
- (26) Jiménez, C. E. Curación avanzada de heridas. *Revista colombiana de Cirugía*. 2008;23(3):146-155.
- (27) Rosell, S. R. Usos del plasma rico en plaquetas en Traumatología y cuidado avanzado de heridas. In *Hematología*. 2016;2.
- (28) Gil, S. B., et al. Terapia de presión negativa en el tratamiento de heridas complejas: a propósito de un caso. *Metas de enfermería*. 2017;20(2):10. 20.
- (29) Lazarus, G. S., et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound repair and regeneration*. 1994;2(3):165-170.
- (30) Oreja, S. G., et al. Complicaciones asociadas a la terapia de presión negativa en el tratamiento de las úlceras de pie diabético: serie de casos retrospectiva. *Revista Española de Podología*. 2017;28(2):82-86.
- (31) Andrade, S. M. D., Santos, I. La oxigenoterapia hiperbárica para cuidado de heridas. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2016;37(2).
- (32) Perdomo P., E., Pérez R., M. F., Benítez G., M. D., Ruiz P., C. Los detritos en el proceso de cicatrización y su eliminación para una correcta preparación del lecho de la herida. *Gerokomos*. 2018;29(3):141-144.
- (33) González Magaña, F., Malagón Hidalgo, H. O., Gerez Álvarez, K. P., Delgado Galván, W. P. Uso de sistemas de cierre asistido al vacío (VAC) en heridas quirúrgicas infectadas en región cervicofacial (presentación de un caso

- clínico y revisión de la literatura). *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*. 2017;13(2):40-50.
- (34) Dagnino, B., Ramírez, R. Manejo de heridas faciales. *Cuadernos de cirugía*. 2018;20(1):100-107.
- (35) Fernández MJ. Heridas de difícil cicatrización. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*. 2012;13(1):..
- (36) Pérez, A. G., et al. Cambios y complicaciones en el cráneo postquirúrgico. *Seram*, 2018.
- (37) Pellon, M. Características moleculares y microanatómicas de la grasa y su aplicación en el tratamiento de quemaduras agudas y secuelas. *Cirugía Plástica Ibero-latinoamericana*. 2020; 46(1): S56-S62. <https://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922020000200011>
- (38) González-Consuegra RV, Verdú J. Calidad de vida relacionada con heridas crónicas. *Gerokomos*. 2010; 21:131-9.
- (39) González-Consuegra RV, Ochoa AMG. Contexto social, biológico, psicológico, económico y cultural en personas con heridas en miembros inferiores. *Av en Enfermería [Internet]*. 2010; 26(1):75-84.
- (40) European Wound Management Association (EWMA). Documento de Posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización. Londres: MEP Ltd.; 2008.
- (41) Asín, M. P. J., Lora-Tamayo, J., Lumbreras, C. Protocolo diagnóstico y terapéutico del tratamiento de las mordeduras de animales y de seres humanos. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018;12(49):2924-2928.
- (42) Salem, C., et al. Heridas. Conceptos generales. *Cuadernos de Cirugía*. 2018;14(1):90-99.
- (43) Velázquez-Vélez, D., Durán-Martínez, N., Peñafort-García, J. A., Romero-Peña, A. Control de daño de extremidad pélvica en lesión compleja del pie. Reporte de un caso. *Acta ortopédica mexicana*. 2016;29(5):275-279.
- (44) Flatt, A. E. The care of minor hand injuries. In *The care of minor hand injuries*, 1963.
- (45) Solarte, K. G. "Fisiopatología de heridas" VI Simposio de Actualización en Salud Jornada Urgencias. *Boletín Informativo CEI*. 2019;6(3):86-86.

- (46) Zapata Pulgarín IC, Patiño Jiménez M. Beneficios clínica de heridas, dos revisiones sistemáticas: clínica y económica. *Cienc. Salud Virtual [Internet]*. 30 de junio de 2019 [citado 1 de junio de 2020];11(1):50-7.
- (47) Billings Jr, E., & May Jr, J. W. (1989). Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 83(2), 368-381.
- (48) Lexer, E. Freie Fettransplantation. *Dtsh. Med. Wochenschr.* 1910;36(36):340.
- (49) Shih, L., Davis, M. J., Winocour, S. J. The Science of Fat Grafting. In *Seminars in Plastic Surgery*. 2010;34(1):005-010. Thieme Medical Publishers.
- (50) Frigolet, M. E., Gutiérrez-Aguilar, R. Los colores del tejido adiposo. *Gac Med Mex.* 2020; 156:143-150.
- (51) Brown, S. A., Levi, B., Lequex, C., Wong, V. W., Mojallal, A., Longaker, M. T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126(6):1936-1946.
- (52) Simonacci, F., Bertozzi, N., Grieco, M. P., Grignaffini, E., Raposio, E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017; 20:49-60.
- (53) Kakagia, D., Pallua, N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. *Surgical innovation*. 2014;21(3):327-336.
- (54) Pu, L. L., Coleman, S. R., Cui, X., Ferguson Jr, R. E., Vasconez, H. C. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: a comparative study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008. 122(3), 932-937.
- (55) Fagrell, D., Eneström, S., Berggren, A., Kniola, B. Fat cylinder transplantation: an experimental comparative study of three different kinds of fat transplants. *Plastic and reconstructive surgery*. 1996; 98(1): 90-6.
- (56) Qin, W., Xu, Y., Liu, X., Xu, S. Experimental and primary clinical research of core fat graft. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi "Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi"* Chinese journal of reparative and reconstructive surgery. 2012;26(5):576-582.
- (57) Pu, L. L., Cui, X., Fink, B. F., Cibull, M. L., Gao, D. The viability of fatty tissues within adipose aspirates after conventional liposuction: a comprehensive study. *Annals of plastic surgery*. 2005;54(3):288-292.

- (58) Badimon, L., Oñate, B., Vilahur, G. Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(7):599-611.
- (59) Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012; 205:194–208.
- (60) Krumboeck A, Giovanoli P, Plock JA. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to the breast under oncological aspects--recommendations for patient selection. *Breast*. 2013; 22(5):579-584.
- (61) Verpaele, A., Tonnard, P., Jeganathan, C., Ramaut, L. Nanofat needling: a novel method for uniform delivery of adipose-derived stromal vascular fraction into the skin. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;143(4):1062-1065.
- (62) Lo Furno, D., Tamburino, S., Mannino, G. et al. Nanofat 2.0: experimental evidence for a fat grafting rich in mesenchymal stem cells. *Physiological research*. 2017;66.
- (63) Veronesi, U., Goldhirsch, A., Veronesi, P., Gentilini, O., Leonardi, M. (Eds.). *Breast cancer: innovations in research and management*. Springer. 2017.
- (64) Coleman S., Saboeiro A. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 119:775–785. Discussion 786-7
- (65) Meruane, M. Lipoinyección: Conceptos básicos y aplicación clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(1),93-106.
- (66) Cárdenas-Camarena, L. Transferencia de tejido graso autólogo: un procedimiento quirúrgico multifuncional. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 2013;39, s90-s98.
- (67) Kato, H., Mineda, K., Eto, H., et al. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(3):303e-313e.
- (68) Salgado A., Reis R., Sousa N., Gimble J. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010; 5:103–110.
- (69) Kapur S., Katz A. Review of the adipose derived stem cell secretome. *Biochimie*. 2013; 95:2222–2228.
- (70) Tenna S, Cogliandro A, Barone M, et al. Comparative study using autologous fat grafts plus platelet-rich plasma with or without fractional CO2 laser resurfacing in treatment of acne scars: analysis of outcomes and satisfaction with FACE-Q. *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41(3):661-666.

- (71) Bartsich, S., Morrison, N. Composite fat and skin grafting for the management of chronic sickle cell ulcers. *Wounds*. 2012;24(3):51-54.
- (72) Stasch, T., Hoehne, J., Huynh, T., De Baerdemaeker, R., Grandel, S., Herold, C. Debridement and autologous lipotransfer for chronic ulceration of the diabetic foot and lower limb improves wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(6):1357-1366.
- (73) Shi, R., Jin, Y., Cao, C. et al. Localization of human adipose-derived stem cells and their effect in repair of diabetic foot ulcers in rats. *Stem cell research & therapy*. 2016;7(1):155.
- (74) Eto, H., Kato, H., Suga, H., Aoi, N., Doi, K., Kuno, S., Yoshimura, K. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;129(5):1081-1092.
- (75) Kokai, L., Rubin, J. Discussion: Nanofat Cell Aggregates: A Nearly Constitutive Stromal Cell Inoculum for Regenerative Site-Specific Therapies. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;144(5):1091-1092.
- (76) International Diabetes Federation e-atlas of diabetes. 2015; Available from: <http://www.idf.org>.
- (77) Medina A., Scott P., Ghahary A., Tredget E. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil*. 2005; 26:306-19. doi: 10.1097/01.BCR.0000169887.04973.3A.
- (78) Mansoub, N., Gürdal, M., Karadadaş, E., Kabadayi, H., Vatansever, S., y Ercan, G. The role of PRP and adipose tissue-derived keratinocytes on burn wound healing in diabetic rats. *BiolImpacts: Bl*. 2018;8(1):5.
- (79) Coleman, S. R. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic plastic surgery*. 1995;19(5):421-425.