

J Aesthetic Surgery, 2009, en imprenta

Evidence based use of PEMF in Clinical Plastic Surgery: From bench to bedside (Uso de CEMP en Cirugía Plástica Clínica basado en evidencia: Del laboratorio al paciente)

Berish Strauch, MD, FACS, Professor and Emeritus Chair of Plastic and Reconstructive Surgery (*Profesor y Catedrático Emérito en Cirugía Plástica y Reconstructiva*) **at Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY**

Charles Herman, MD FACS, Medical Director of Plastic and Reconstructive Surgery, (*Director Médico de Cirugía Plástica y Reconstructiva*) **Pocono Health System East Stroudsburg,, PA and Assistant Clinical Professor of Surgery** (*Profesor Clínico Asistente de Cirugía*), **Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY.**

Richard Dabb, MD, FACS, Associate Professor of Surgery (*Profesor Asistente de Cirugía*), **Johns Hopkins University, Baltimore, MD and Clinical Professor of Surgery** (*Profesor Clínico Asistente de Cirugía*) **Milton S. Hershey Medicine Center, Hershey, PA.**

Louis J. Ignarro, PhD, FAHA, Nobel Laureate, Distinguished Professor of Pharmacology (*Premio Nobel, Profesor Distinguido de Farmacología*) **UCLA School of Medicine, Beverly Hills, CA.**

Arthur A. Pilla, PhD, Professor, Departments of Biomedical Engineering, (*Profesor del Departamento de Ingeniería Biomédica*) **Columbia University, and Ortopedia, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY**

Resumen

Antecedentes: El desarrollo inicial de la terapia de campos electromagnéticos pulsados (CEMP) y su evolución a lo largo del último siglo en lo relativo a su uso en cirugía clínica ha progresado de manera lenta debido principalmente a una escasez de conocimiento sobre su mecanismo de acción derivado de métodos científicos y basado en evidencia.

Objetivo: Una reseña general de lo que se conoce actualmente al respecto y los principales avances científicos en torno al mecanismo de acción de los CEMP que permita su uso inteligente por parte de profesionales clínicos y médicos.

Método: Un análisis de las publicaciones sobre el mecanismo de acción, estudios biológicos y clínicos de los CEMP, y una exposición integral del uso clínico de CEMP en la cirugía plástica utilizando casos ilustrativos.

Resultados: Se presentan los resultados relevantes en cuanto al uso de CEMP en el manejo del dolor y edema post operatorios y en el tratamiento de lesiones/ heridas crónicas, así como su relación con la vasodilatación y angiogénesis. Se detalla el mecanismo de acción de los CEMP aceptado actualmente, junto con el soporte científico del mismo.

Conclusión: Este pudiera ser finalmente el siglo de la electro-terapia. Este análisis de la literatura demuestra que los cirujanos plásticos tienen a su disposición una poderosa herramienta para el manejo adyuvante, no invasivo y no farmacológico del dolor y edema post operatorios, así como para la curación de heridas, sin efectos secundarios conocidos.

Título de Trabajo: Evidence based use of PEMF in Clinical Plastic Surgery: From bench to bedside (Uso de CEMP en Cirugía Plástica Clínica basado en evidencia: Del laboratorio al paciente)

Introducción

Las tecnologías de campos electromagnéticos pulsados (CEMP) han demostrado ser útiles como terapia adyuvante en el tratamiento de fracturas con unión retardada¹ y heridas o lesiones crónicas². Estos dispositivos relativamente simples utilizan un campo electromagnético pulsado externo y no invasivo para generar ráfagas breves de corriente eléctrica en el tejido lesionado, sin producir calor ni interferir con las funciones nerviosas o musculares. Recientemente, un mejor conocimiento del mecanismo de acción de CEMP ha permitido avances tecnológicos que han resultado en dispositivos de CEMP desechables y de bajo costo. Esto ha permitido que la terapia CEMP pueda extenderse al tratamiento de dolor y edema post operatorios para pacientes externos y en sus hogares³, lo que ofrece una herramienta más versátil al médico en el manejo del paciente. El desarrollo inicial de la tecnología de CEMP y su evolución a lo largo de la mayor parte del siglo pasado se vieron afectados por una mala representación o presentación de dicha tecnología y en muchos casos por un conocimiento insuficiente de la base científica en cuanto a la acción de la misma. Con esto en mente, los cirujanos plásticos y reconstructivos han sido los pioneros en adoptar dicha terapia, junto con sus colegas en las ciencias básicas, para desarrollar lo que ahora constituye un cuerpo de evidencia significativo y riguroso en torno a su mecanismo de acción. En esta reseña de la literatura existente, describiremos la historia, el desarrollo y la eventual transformación de una terapia marginal a una tecnología que, si cumple sus expectativas, será una parte íntegra del cuidado quirúrgico y más adelante pudiera resultar en otras terapias aún más significativas para toda una variedad de condiciones de salud agudas y crónicas.

Historial de su Uso en el Tejido Blando

El desarrollo de la terapia de CEMP moderna ha seguido dos caminos diferentes. El primero surgió a partir de tecnologías de campos electromagnéticos más convencionales pero aún muy útiles ampliamente conocidas como diatermia de radio frecuencia (RF)⁴. La RF continua produce calor, el elemento terapéutico frecuentemente utilizado en la terapia física. Un usuario de las etapas tempranas de la diatermia sospechó que esta pudiera producir un efecto biológico no térmico⁵. Para comprobar esta idea clínicamente, la señal de RF fue pulsada de manera intermitente, eliminando así el calor. Se reportaron resultados positivos, especialmente en el tratamiento de afecciones inflamatorias⁵. El primer dispositivo terapéutico de radiofrecuencia de CEMP, el Diapulse, fue comercializado en 1950⁶ y eventualmente fue aprobado por la FDA para ser utilizado en el tratamiento post operatorio del dolor y edema en tejidos blandos. Los dispositivos clínicos que se utilizan desde ese tiempo típicamente consisten de un generador de señal de gran tamaño y un voluminoso aplicador en forma de bobina o espiral que se coloca sobre el área de la lesión.

La terapia se aplica de manera no invasiva, administrada traspasando los vendajes o ropa. Los primeros dispositivos eran muy caros, no eran portátiles y producían una interferencia electromagnética significativa (EMI), elementos que restringían un uso más amplio de esta tecnología en ubicaciones fuera del hospital o en los hogares, por ejemplo.

La radio frecuencia de CEMP basada en la diatermia ha sido utilizada en: i) estudios clínicos a doble ciego para sanar heridas crónicas, en los cuales úlceras por decúbito tratadas de manera activa cerraron en un 84% vs. 40% en heridas tratadas por simulación en un estudio⁷ y con 60% de cierre vs. ningún cierre en el grupo de control según otro estudio⁸; ii) esguinces agudos de tobillo, en los cuales el edema se redujo siete veces más que en el grupo de control^{9,10}; iii) lesiones agudas por latigazo cervical, en los cuales el dolor se redujo en un 50% y la amplitud de movimiento se incrementó en un 75% en los pacientes tratados en comparación con el grupo de control^{11,12}; iv) mejoró el flujo sanguíneo microvascular alrededor de 30% tanto en individuos saludables¹³ como en diabéticos¹⁴; y v) redujo los linfoedemas después de una mastectomía en un 56% , incrementando asimismo el flujo sanguíneo dérmico hasta cuatro veces¹⁵.

Historial de su Uso Ortopédico

De manera paralela, pero con una evolución diferente, los cirujanos ortopédicos que estudiaban el proceso por medio del cual las señales mecánicas influenciaban el crecimiento y reparación de los huesos^{16,17}, descubrieron que las señales mecánicas cotidianas (caminar, brincar, etc.) producían corrientes eléctricas endógenas en el hueso las cuales podían modular la actividad de células óseas¹⁸. Esto naturalmente llevó al uso de corrientes exógenas para la reparación ósea.

Los primeros estudios en animales utilizaron corrientes directas (DC) de bajo nivel (micro amperes) por medio de electrodos implantados lo que resultaba en la formación de hueso nuevo alrededor del electrodo negativo (cátodo)¹⁹. Los primeros dispositivos terapéuticos se basaron en estos primeros estudios con animales y utilizaban electrodos implantados y semi-invasivos que llevaban la DC al sitio de la fractura^{20,21}. Estas primeras aplicaciones requerían que el cátodo se ubicara cerca del sitio de la fractura ya que el crecimiento del hueso se limitaba al área inmediatamente adyacente a la superficie del electrodo donde ocurren los cambios químicos debido a la electrolisis.

A esto le siguió el desarrollo de modalidades de campo electromagnético con acoplamiento inductivo y aplicadas externamente para influir sobre la reparación del hueso^{22,23}. El desarrollo de la señal del Estimulador de Crecimiento Óseo (BGS) no siguió las consideraciones relativas a la diatermia, sino más bien a los modelos generales de electroquímica desarrollados por uno de nosotros (AAP)²⁴. Como se verá a continuación, aunque este enfoque sí resultó en una señal de BGS eficaz, esta señal no estaba configurada específicamente para lo que ahora se considera comúnmente la vía de transducción de CEMP. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que la señal BGS tiene suficiente efecto biológico para modular la liberación del factor de crecimiento²⁵. El uso terapéutico de estas tecnologías en la ortopedia ha resultado en aplicaciones clínicas aprobadas por entidades normativas en todo el mundo, para el tratamiento adyuvante de fracturas recalcitrantes y fusión vertebral^{1,26}. Varios estudios sugieren que la tasa de éxito general de BGS no es significativamente diferente de aquella del primer injerto óseo I, lo cual constituye un beneficio importante para el paciente así como para el sistema de salud.

Historial del Uso en la Ciencia Básica

Los mecanismos biofísicos de la interacción de CEMP en los tejidos biológicos, así como los mecanismos de transducción biológica han sido objeto de muchos estudios²⁷. Uno de los primeros modelos creados fue el enfoque físico-químico lineal^{22,24,27,28} en el cual se utilizó un modelo electroquímico de una membrana celular para predecir el rango de los parámetros de onda de CEMP con respecto a los cuales se pudieran esperar efectos biológicos. El paso de la transducción biofísica más aceptado generalmente es la unión de ion/ligando en la superficie e intersecciones de las células que modulan una cascada de procesos bioquímicos resultando en el efecto fisiológico observado^{25,29-31}. Se ha propuesto un mecanismo biofísico unificador que pudiera explicar la amplia gama de resultados reportados y permitir predecir cuáles señales y exposiciones de CEMP probablemente conllevarían a un efecto fisiológico significativo^{22,28}. La aplicación general de este enfoque resultó en la señal BGS utilizada hoy en día. Sin embargo, esa señal a menudo tiene un efecto marginal debido a que para detallar aún más la cantidad de dosis necesaria, se espera tener más conocimiento específico en cuanto al ion, área meta, su cinética de unión y la cascada asociada.

Surgieron entonces varios estudios que sugerían que los CEMP podrían modular la producción de factores de crecimiento³², y se comenzó a enfocar en los sistemas enzimáticos con dependencia bien definida de calcio (Ca^{2+}). Para mediados de la década de 1990, los investigadores estudiaban los efectos de la señalización eléctrica³³ y de CEMP en el calcio intracelular, específicamente en la fijación de calcio a la calmodulina (CaM), utilizando los datos conocidos en torno a qué cascadas dependientes de CaM participaban en la reparación del tejido³⁴. Un estudio importante demostró que la radiofrecuencia de CEMP podía incrementar la cinética de fijación de Ca^{2+} a CaM midiendo la fosforilación de cadenas ligeras de miosina en un ensayo

enzimático³⁵. Este estudio, así como otros,^{36,37} demostró claramente la dependencia del efecto de CEMP sobre el Ca^{2+} libre, en niveles que se asemejaban a aquellos existentes en las células vivas. De esta manera, el CEMP modula una cascada fisiológicamente relevante que incluye la fijación de Ca a CaM. El complejo Ca/CaM entonces se fija a la cinasa de cadenas ligeras de miosina (MLCK) y la activa, lo cual, a su vez, cataliza la fosforilación de miosina³⁸.

Una vez que se pudo establecer que la fijación de Ca^{2+} a CaM era una vía potencial de transducción para CEMP, se empleó el modelo electroquímico para configurar las señales de RF que se acoplarían de manera eficiente a la cinética de fijación de Ca^{2+} ²⁸ utilizando constantes de relación, las cuales están bien definidas para el sistema Ca/CaM³⁹. Esto permitió que la señal de CEMP basada en diatermia fuera reconfigurada para que su espectro de frecuencia se equiparara mejor a las propiedades dieléctricas de la cinética de fijación de Ca^{2+} en CaM. El resultado es un dispositivo de CEMP que utiliza 100X menos potencia de pico o máxima para producir una dosis de señal biológicamente eficaz en el cuerpo. Se reportó una confirmación inicial de estas predicciones del modelo electroquímico en un ensayo enzimático de MLCK, crecimiento neurítico y reparación ósea en un modelo con conejos⁴⁰. De esta manera, fueron consideradas todas las limitantes del dispositivo original basado en diatermia, lo que potencialmente proporcionó a los médicos una herramienta más versátil y económica para el manejo del dolor y edema post operatorio sin efectos secundarios conocidos³.

Los estudios más recientes sobre la vía de transducción de CEMP se han concentrado en las cascadas de óxido nítrico (ON) dependiente de Ca/CaM. Ahora se sabe que es precisamente dentro de este sistema donde opera la eficacia del CEMP. Sin embargo, la determinación de esos vínculos o eslabonamientos se debieron al descubrimiento de que el ON es una molécula de señalización⁴¹. ON se sintetiza por medio de la sintasa de óxido nítrico (NOS) la cual tiene varias isoformas diferentes². Cuando ocurre una lesión, la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) de larga vida produce grandes cantidades de ON. En esta cascada, los niveles de ON en tejidos persisten y la presencia prolongada de este radical libre es pro-inflamatoria⁴³. Eso explica los vasos sanguíneos defectuosos o sangrantes que se asocian con el dolor y la inflamación⁴⁴. En contraste, las isoformas de sintasa de óxido nítrico endotelial y neuronal (eNOS, nNOS, respectivamente) producen ON en ráfagas breves que pueden relajar los vasos sanguíneos y linfáticos de manera inmediata^{45,46}. Estas breves ráfagas de ON también conllevan a la producción de cCMP (guanosín monofosfato cíclico), lo cual, a su vez, impulsa la producción del factor de crecimiento⁴⁷. Es interesante notar que iNOS no depende de la calmodulina⁴³, mientras que la cascada constitutiva o de cNOS (eNOS o nNOS) sí depende de la fijación de Ca/CaM. Por lo tanto, las terapias que pudieran acelerar la fijación de calcio/calmodulina, deberían tener un impacto en todas las fases de la reparación de tejido, desde el dolor e inflamación iniciales, pasando por el crecimiento de vasos sanguíneos, hasta la regeneración y remodelación del tejido⁴².

Estado actual del campo

Los trabajos de ciencia básica llevados a cabo hasta la fecha proporcionan un fuerte apoyo para proponer que la modulación de la fijación de Ca^{2+} a la calmodulina, tras un incremento transitorio en el calcio intracelular cuando se interrumpe la homeostasis⁴⁸, constituye una importante vía de transducción de CEMP. Es probable que la alteración del estrictamente regulado balance de calcio en las células sea la señal natural para activar el mecanismo de reparación y regeneración de tejido endógeno y de ahí la aparentemente sencilla aceleración de la actividad normal de curación por medio de señales de CEMP dirigidas. Ca/CaM cataliza eNOS lo que permite a la señal de los CEMP modular la liberación de ON desde eNOS y potencialmente impactar sobre toda la vía de reparación de tejido, desde el dolor y edema hasta la angiogénesis, regeneración ósea y de tejido y otras acciones regenerativas. Las señales de CEMP configuradas con la vía Ca/CaM como blanco han sido aplicadas a la curación de tendones y lesiones en ratas^{49,50}. En ambos estudios, se observó que la velocidad de curación de los tendones y heridas se incrementó significativamente en un $59 \pm 4\%$ (Fig 1 Izq) y $69 \pm 5\%$ (Fig 1 Der) en los animales tratados con CEMP.

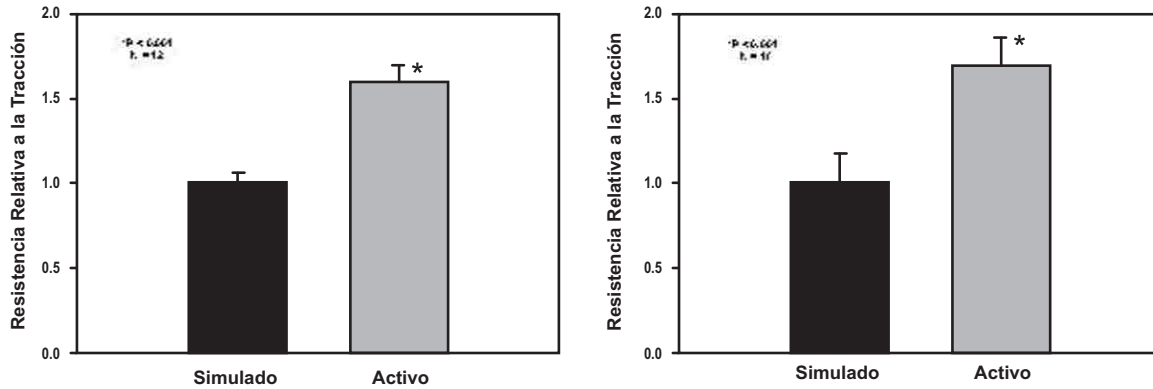


Figura 1: Los efectos de los CEMP, configurados para la vía Ca/CaM, sobre curación de herida cutánea de profundidad completa (**izquierda**) y transección de tendón de Aquiles (**Derecha**) en ratas. El tratamiento con CEMP consistió en 30 min. dos veces al día durante 21 días. Los resultados demostraron que la resistencia a la tracción en la herida y tendón tratados, respectivamente, fue 59% y 69% más resistente (Strauch, et al 2007 PRS; Strauch, et al, 2006 JHS).

Es interesante notar que uno de nosotros (BS) demostró un importante incremento en angiogénesis en un modelo con lazo arterial en ratas utilizando uno de los primeros dispositivos de RF basado en diatermia^{51,52} (vea la Fig 2).

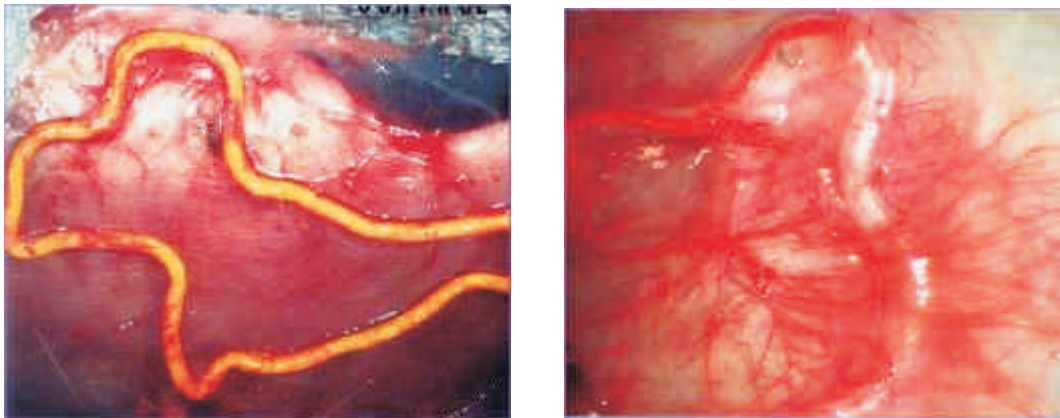


Figura 2: Efecto de CEMP atérmico basado en diatermia sobre angiogénesis en un lazo arterial trasplantado en ingle de rata. **Izquierdo:** control; **Derecho:** 8 semanas de tratamiento CEMP 2X 30 min. al día. Se reportó que la angiogénesis fue 500% mayor en los animales tratados. (Roland, 2000 PRS)

También resulta interesante considerar que la utilización de la señal de BGS en células endoteliales de la vena del cordón umbilical humano (HUVEC) en cultivo aumentó de manera significativa la formación de túbulos⁵³ por medio del efecto de CEMP sobre la producción de FGF-2 (Factor de Crecimiento Fibroblástico). Cuando se inhibió el FGF-2, el efecto de CEMP desapareció. Este estudio se amplió para examinar el efecto de BGS en la reparación de lesiones en ratones diabéticos y normales⁵⁴, el cual demostró que el CEMP incrementó de manera importante la neovascularización, particularmente en los ratones diabéticos, por medio del incremento de FGF-2 endógeno.

Aunque los estudios descritos anteriormente sugieren que los efectos de CEMP sobre las cascadas de Ca/CaM/ON fueron la causa de los efectos biológicos reportados, el apoyo más contundente proviene de estudios celulares y con animales en los cuales se utilizaron inhibidores en ciertos pasos seleccionados de la cascada. Un estudio de excelente diseño claramente demostró que la síntesis de ADN en condrocitos articulares in vitro se incrementó con CEMP por medio de la vía ON. Este estudio sistemáticamente utilizó inhibidores de CaM, NOS y cGMP los cuales, de manera individual, eliminaron el efecto de CEMP sobre la síntesis de ADN⁵⁵. Se demostró que los efectos de CEMP sobre la proliferación y diferenciación de osteoblastos eran mediados por el ON⁵⁶. Recientemente, también se ha reportado evidencia directa del efecto de la señal de CEMP configurada para la vía Ca/CaM sobre la producción de ON en tiempo real en una línea de célula neuronal, lo cual puede ser eliminado por inhibidores de CaM y NOS^{57,58}. Finalmente, dos de nosotros (BS, AAP) demostramos que el CEMP configurado para la vía de ON incrementa de manera significativa la angiogénesis en una lesión térmica del miocardio en ratas^{59,60}. Este efecto se eliminó en ratas que fueron alimentadas con L-NAME, un inhibidor de NOS (vea la Fig 3, resultados aún no publicados).

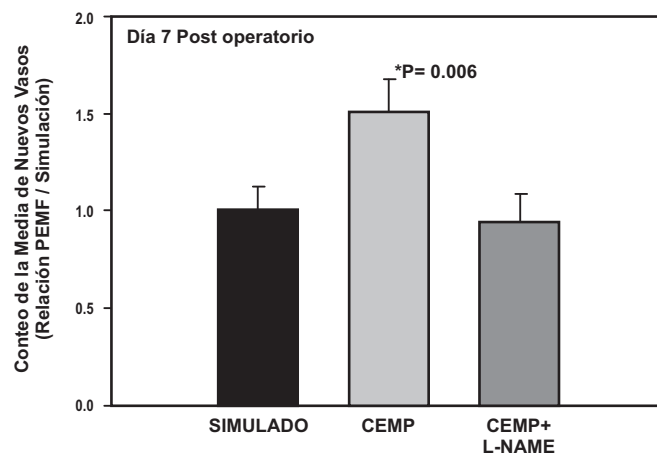


Figura 3: L-NAME, un inhibidor de NOS, elimina el efecto de CEMP sobre la angiogénesis en un modelo de necrosis del miocardio térmico, lo que sugiere la fijación de Ca²⁺ a la calmodulina en la cascada de señalización de ON como el mecanismo de transducción de CEMP (resultados no publicados aún, BS y AAP).

Cuando se considera en conjunto, toda la evidencia disponible proporciona un fuerte apoyo en cuanto a la producción transitoria de ON dependiente de Ca/CaM como una vía importante de transducción de CEMP en la reparación de tejido. Uno de nosotros (AAP) propuso recientemente al mecanismo CEMP que se muestra en la figura 4 como un modelo de trabajo para la terapia con CEMP61. Este mecanismo sugiere que el principal efecto clínicamente relevante de las señales de CEMP es el incremento en la tasa de fijación de Ca²⁺ a CaM, lo cual entonces cataliza cNOS, e.g., eNOS, resultando así en una producción inmediata (segundos) de ON que puede coordinar una respuesta anti-inflamatoria por medio de un incremento en el flujo sanguíneo y linfático. El ON, a su vez, regula la producción de cGMP (minutos) lo cual crea un efecto en cascada sobre la liberación apropiada del factor de crecimiento según la fase de curación, e.g., FGF-2 para angiogénesis.

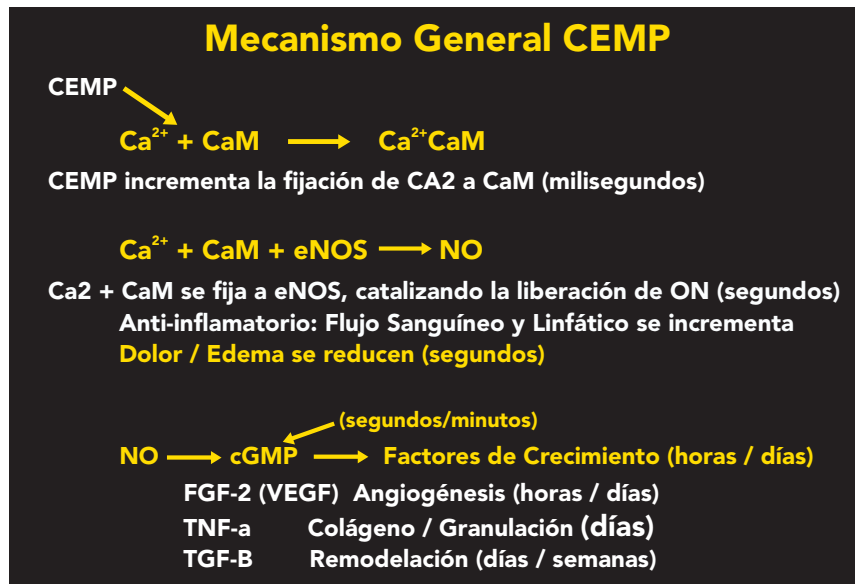


Figura 4: El mecanismo de transducción de CEMP basado en la evidencia hasta la fecha indica que muchos efectos atérmicos de CEMP dependen de las cascadas de ON. El CEMP puede ser configurado para modular la cinética de fijación del Ca^{2+} a la calmodulina. Ca/CaM entonces activa el NOS y conlleva a la cascada relevante dependiendo de la fase del proceso de reparación del tejido. Este mecanismo ha sido propuesto como un modelo de trabajo para la terapia con CEMP⁶¹.

Es importante notar que los efectos de CEMP son inmediatos y no están limitados por propiedades farmacocinéticas ya que las corrientes inducidas están presentes de manera instantánea cuando el aplicador de bucle está transmitiendo en el área afectada. Por ejemplo, estudios diseñados para evaluar los efectos de CEMP sobre el dolor y edema en un modelo con pata trasera de rata carragenina reportaron un 100% de inhibición de dolor y una reducción del 50% en edema en animales tratados a lo largo de 225 minutos⁶², comparado con el uso de aspirina o nitroaspirina lo cual únicamente resultó en una inhibición de aproximadamente el 50% del dolor con 200 minutos utilizando la dosis máxima en el mismo modelo⁶³. También es importante considerar las células en reposo (en homeostasis), en las cuales no se presentó ningún incremento transitorio en Ca^{2+} libre citosólico, que parecen no responder a CEMP, lo cual proporciona una explicación en cuanto a los reportes que indican que no se conocen efectos secundarios de terapias con CEMP desde la aprobación de los dispositivos de BGS en 1979.

Aplicaciones clínicas

Debido a los rápidos avances en el desarrollo de dispositivos portátiles y económicos de CEMP, lo más significativo para los cirujanos plásticos resulta ser la confirmación clínica y en laboratorio de menor dolor e inflamación después de la lesión o cirugía^{3,62}. En efecto, se ha demostrado que CEMP configurado para la vía Ca/CaM acelera de manera importante el alivio del dolor post operatorio con una reducción asociada en el medicamento analgésico en un estudio aleatorio a doble ciego en pacientes sometidas a un aumento de senos³. Debido al mecanismo biológico único del efecto de CEMP, esta modalidad puede combinarse con gran efectividad con otras terapias para efectos adicionales o supra adicionales, para fomentar el alivio del dolor, la curación y recuperación. Los regímenes de tratamiento pueden ser manuales o automáticos, y pueden programarse hasta cada hora en situaciones particularmente agudas. El dispositivo no es invasivo y puede aplicarse sobre un vendaje o inclusive ser parte del vendaje como se muestra en la figura 5 para el tratamiento

post operatorio de una herida de incisión. La programación del tratamiento comienza desde la sala de recuperación y, para tratar el dolor o edema, generalmente es cada 4h durante 30 minutos a lo largo de 3 días y posteriormente cada 8h durante varios días después, hasta que el dolor y edema ya no sean importantes. Para el tratamiento de lesiones crónicas, el régimen consiste en 30 minutos dos veces al día hasta que sane.



Figura 5: Dispositivo de CEMP moderno, portátil y desechable que se muestra incorporado en el vendaje para el tratamiento post-operatorio de una herida de incisión.

Las configuraciones típicas de las unidades de CEMP que se utilizan en la cirugía estética se muestran en la figura 6. Una tiene un aplicador de doble bucle para la cirugía de senos (Izquierda, fig 6) y la otra es un bucle sencillo que se usa para alivio localizado del dolor, e.g., después de una abdominoplastía donde la experiencia de uno de nosotros (BS) demostró que el dolor y edema post operatorio se resolvió rápidamente y los pacientes pueden ser dados de alta el primer día después de una abdominoplastía por pérdida masiva de peso. (Derecho, fig 6).

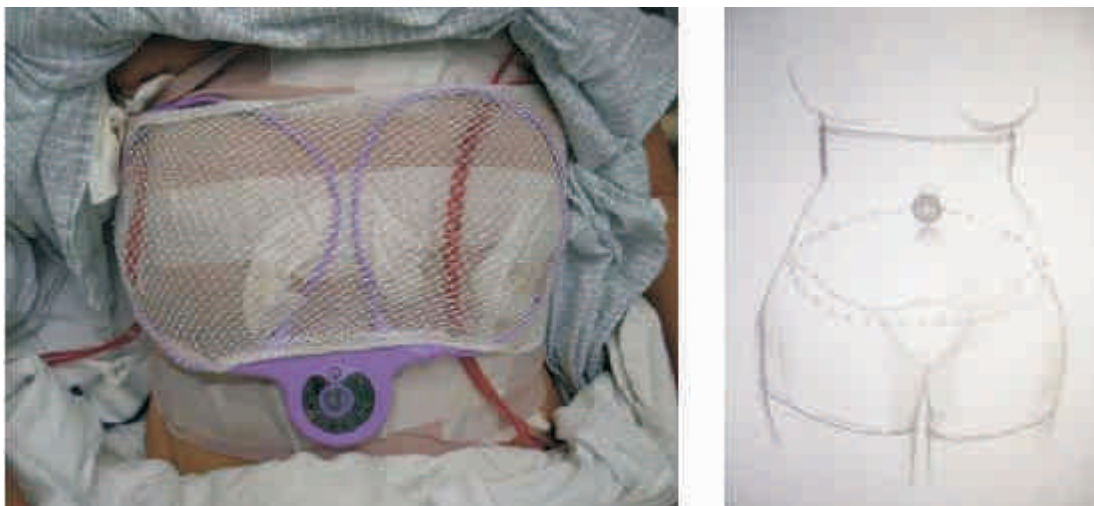


Figura 6: Ilustraciones de algunos usos actuales post operatorios de los dispositivos portátiles/desechables de CEMP con señales configuradas para la vía Ca/CaM/ON. **Izquierda:** aplicado a aumento/reducción de senos, dispositivos integrados en los vendajes/brassieres y activados inmediatamente después de la operación. **Derecha:** aplicado a una abdominoplastía con dispositivo integrado en el vendaje y activado inmediatamente después de la operación. El dispositivo se aplica sobre el vendaje y se auto-activa cada 4 hrs. a lo largo de 72 horas y posteriormente cada 8 hrs. a lo largo de 72 horas y dos veces al día hasta que no se requiera más.

El CEMP permite un incremento casi inmediato en el flujo vascular, lo que mejora la circulación y reduce el edema. Véase, por ejemplo, la serie sobre defectos nasales en las figuras 7: A, B, C, D.

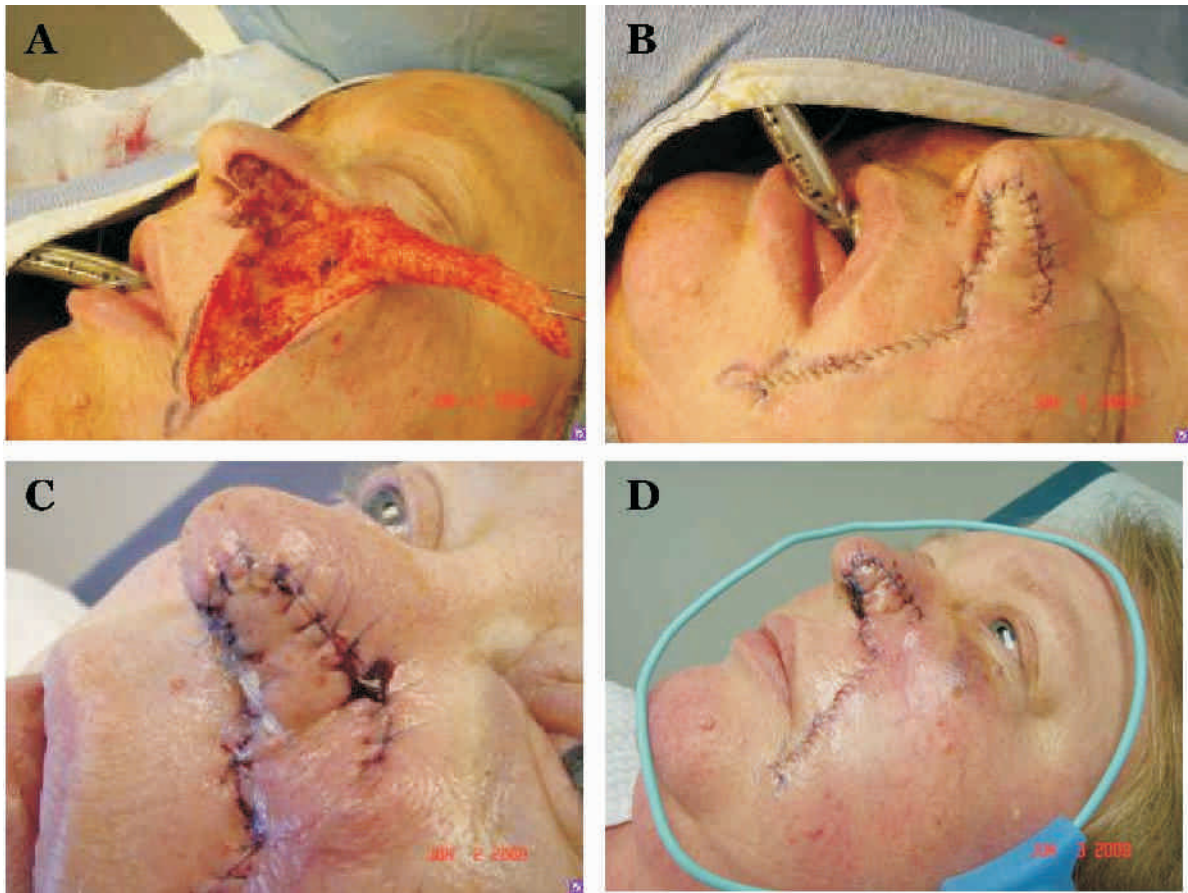


Figura 7: Defecto nasal con un largo colgajo nasolabial

A. Inmediatamente después de la operación, con mala circulación en el colgajo

B. 30 minutos de CEMP en la sala de recuperación, con obvia vasodilatación

C. 24 horas después de la operación, después de dos sesiones de tratamiento de 30 minutos con CEMP mostrando un mínimo de edema con buena vascularización

D. El paciente no requirió de medicamentos contra el dolor. El paciente se mantuvo con tratamientos de CEMP de 30 minutos dos veces al día durante una semana.

El tratamiento de heridas crónicas no cicatrizantes es otro uso importante del CEMP configurado para la vía Ca/CaM/ON. El programa de tratamientos consistió de 30 minutos dos veces al día hasta que la herida se cerró. Se puede observar en 6-10 semanas el cierre de heridas que se mantuvieron abiertas de manera crónica. Los dos siguientes casos son ilustrativos (figuras 8 y 9).



Figura 8: Herida torácica con mala vascularización después de dos episodios de escisión y dos ciclos de radioterapia. Dos intentos para cerrar el colgajo fallaron (**Izquierda**). Nueve semanas de terapia CEMP durante 30 min. dos veces al día resolvieron esta lesión crónica (**Derecha**). La herida fue tratada de manera simultánea con CEMP y succión con esponja durante una semana y después sólo con CEMP hasta que cerró.



Figura 9: Una herida de absceso epiesternal tras una cirugía cardíaca en un paciente masculino de mayor edad. **Izquierda:** La herida cardíaca abierta después de drenar el absceso, comienza el tratamiento con CEMP. **Derecha:** Cierre de la herida después de ocho semanas de tratamiento con CEMP 30 minutos dos veces al día. El paciente recibió atención en el hospital durante una semana y después fue transferido a una institución de convalecencia con una unidad portátil de CEMP hasta que la herida sanó.

CEMP en la Práctica de Cirugía Plástica

Los dispositivos de CEMP que se describen en esta reseña han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de dolor y edema post operatorios y actualmente se encuentran disponibles para ser utilizados por Cirujanos Plásticos (Ivivi Technologies, Inc., Montvale, NJ). Su uso típico será entonces en el manejo de dolor post operatorio donde se espera una reducción importante en el uso de narcóticos y /o NSAIDS (fármacos anti-inflamatorias no esteroideas), así como que sean dados de alta más pronto y/o regresen más rápido a sus funciones. Tal como se indica en esta reseña, CEMP también se puede utilizar para casos difíciles, tales como tejido irradiado u otras heridas en tejido con mala vascularización. En la práctica, CEMP se aplica por medio

de una bobina circular que en todos los casos se coloca para que el tejido meta se sitúe dentro del perímetro de la bobina. El dispositivo puede aplicarse sobre vendajes, férulas o corsés ortopédicos y ropa. Los regímenes de tratamiento pueden ser manuales o automáticos. Para su uso post operatorio, el tratamiento comienza en la sala de recuperación y generalmente se administra cada 4h durante 30 minutos a lo largo de 3 días, y después cada 8h durante los siguientes días hasta que el dolor y el edema ya no sean significativos. Para el tratamiento de heridas crónicas, el régimen consiste de aplicaciones de 30 minutos dos veces al día hasta que sane la herida. La operación del dispositivo CEMP es sencilla y a los pacientes se les puede proporcionar fácilmente las instrucciones sobre su uso en ubicaciones externas al hospital o en casa.

Conclusiones

Las terapias de campos electromagnéticos pulsados se han usado clínicamente durante generaciones. Durante la mayor parte de ese tiempo, habían estado relegadas a un segundo o hasta tercer plano, con algunos partidarios entusiastas, varios escépticos y la mayoría de los doctores y pacientes no las conocían. Debido a la falta de un mecanismo de acción sustentado, a menudo fue el objeto de una comercialización poco creíble o promesas dudosas, había mucho qué creer y no había suficiente credibilidad o confianza en ellas. Cuando la base de conocimiento de las ciencias básicas permitió una evaluación crítica de CEMP en el laboratorio y avanzaron las técnicas para dirigir y diseñar la ingeniería del sistema de manera precisa, los múltiples efectos de las señales de CEMP pudieron entenderse de manera racional en el contexto de por lo menos una cascada biológica, la cual depende de un proceso electroquímico sobre el cual se puede influir por medio de señales exógenas. A partir de este trabajo, quedó claro que diferentes señales y configuraciones de CEMP producen resultados ampliamente diversos, dependiendo de qué tan bien dirigidas están esas señales hacia procesos electroquímicos biológicamente destacados que ocurren de manera natural en el cuerpo. En la medida que crece este cuerpo de evidencia y se extiende la experiencia clínica, las lagunas de información en lo que se conoce actualmente, especialmente en lo que corresponde a los regímenes óptimos de tratamiento para condiciones específicas, se irán cubriendo. Al mismo tiempo, podemos anticipar que se desarrollarán señales mejoradas y productos más efectivos con mejores diseños ergonómicos, y que otras vías electroquímicas serán el blanco para otras indicaciones. Éste pudiera ser finalmente el siglo de la electroterapia. Mientras tanto, los cirujanos plásticos tienen en sus manos una poderosa herramienta para el manejo adyuvante de dolor y edema post operatorios así como la reparación de lesiones y heridas. La terapia con CEMP es sencilla, económica, no tiene efectos secundarios conocidos y bien pudiera jugar un papel primordial en el tratamiento de heridas que de otra manera resultan inabordables o resistentes al tratamiento, todo esto a la vez que reduce el costo del cuidado de la salud y la atención médica.

Bibliografía

1. Aaron RK, Ciombor DMcK, Simon BJ. 2004. Treatment of Nonunions With Electric and Electromagnetic Fields. *Clin Orthop*. 419:21–29.
2. Akai M, Hayashi K. Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems: A meta-analysis of controlled clinical trials. 2002. *Bioelectromagnetics*. 23:132–143.
3. Hedén P, Pilla AA. 2008. Effects of pulsed electromagnetic fields on postoperative pain: a double-blind randomized pilot study in breast augmentation patients. *Aesthetic Plast Surg*. 32:660-6.
4. Kloth LC. 1986. Shortwave and microwave diathermy. In: *Thermal Agents in Rehabilitation*, Michlovitz SL, Wolf SL (Eds), F A Davis, Philadelphia, pp 177-216.
5. Ginsberg AJ. 1934. Ultrashort radiowaves as a therapeutic agent. *Med Record* 140:651-653.

6. Al_Mandeeel A, Watson T. 2008. "Pulsed and continuous short-wave therapy." In *Electrotherapy: Evidence Based Practice 12th ed.*, Watson T, (ed). pp. 137-178.
7. Salzberg CA, Cooper SA, Perez P, Viehb eck MG, Byrne DW. 1995. The effects of non-thermal pulsed electromagnetic energy on wound healing of pressure ulcers in spinal cord-injured patients: a randomized, double-blind study. *Ostomy Wound Management* 41:42-51.
8. Kloth LC, Berman JE, Sutton CH, Jeutter DC, Pilla AA, Epner ME. 1999. Effect of Pulsed Radio Frequency Stimulation on Wound Healing: A Double-Blind Pilot Clinical Study, in "Electricity and Magnetism in Biology and Medicine", Bersani F, ed, Plenum, New York, pp. 875-878.
9. Pilla AA, Martin DE, Schuett AM, et al. 1996. Effect of pulsed radiofrequency therapy on edema from grades I and II ankle sprains: a placebo controlled, randomized, multi-site, double-blind clinical study. *J Athl Train.* S31:53.
10. Pennington GM, Danley DL, Sumko MH, et al. 1993. Pulsed, non-thermal, high frequency electromagnetic energy (Diapulse) in the treatment of grade I and grade II ankle sprains. *Military Med.*158:101-104.
11. Foley-Nolan D, Barry C, Coughlan RJ, O'Connor P, Roden D. 1990. Pulsed high frequency (27MHz) electromagnetic therapy for persistent neck pain: a double blind placebo-controlled study of 20 patients. *Orthopedics*13:445-451.
12. Foley-Nolan D, Moore K, Codd M, et al. 1992. Low energy high frequency pulsed electromagnetic therapy for acute whiplash injuries: a double blind randomized controlled study. *Scan J Rehab Med.*24:51-59.
13. Mayrovitz HN, Larsen PB. 1992. Effects of Pulsed Magnetic Fields on Skin Microvascular Blood Perfusion. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice.* 4:192-202.
14. Mayrovitz HN, Larsen PB. 1995. A Preliminary Study to Evaluate the Effect of Pulsed Radio Frequency Field Treatment on Lower Extremity Peri-Ulcer Skin Microcirculation of Diabetic Patients. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice.* 7:90-93.
15. Mayrovitz HN, Macdonald J, Sims N. Effects of pulsed radio frequency diathermy on postmastectomy arm lymphedema and skin blood flow: A pilot investigation. *Lymphology* 2002.
16. Becker RO. 1961 The bioelectric factors in amphibian-limb regeneration. *J Bone Joint Surg.* 43A: 643
17. Bassett CA, Becker RO. 1962. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science.* 137:1063-4
18. Black J. *Electrical Stimulation: Its Role in Growth, Repair, and Remodeling of the Musculoskeletal System.* New York: Praeger; 1987.
19. Spadaro JA. 1997. Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics.*18:193-202.
20. Brighton CT. 1981. The treatment of non-unions with electricity. *J Bone Joint Surg.* 63A:8-12.
21. Friedenber g ZB, Harlow MC, and Brighton CT. 1971. Healing of non-union of the medial malleolus by means of direct current. *J. Trauma.* 11:883
22. Pilla AA. 1974. Mechanisms of Electrochemical Phenomena in Tissue Growth and Repair. *Bioelectrochem Bioenergetics.*1:227-243.
23. Bassett CAL, Pawluk RJ, Pilla AA. 1974. Acceleration of Fracture Repair by Electromagnetic Fields. *Ann NY Acad Sci.*, 238:242-262.

24. Pilla AA. 1974. Electrochemical Information Transfer at Living Cell Membranes. *Ann NY Acad Sci.* 238:149-170.
25. Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DMcK, Schwartz Z, Simon BJ. 2004. Stimulation of Growth Factor Synthesis by Electric and Electromagnetic Fields. *Clin Orthop.* 419:30–37.
26. Mammi, GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC. 1993. The Electrical Stimulation of Tibial Osteotomies Double-Blind Study. *Clin Orthop.* 288:246-253.
27. Pilla AA. 2006. Mechanisms and therapeutic applications of time varying and static magnetic fields. In Barnes F and Greenebaum B (eds), *Biological and Medical Aspects of Electromagnetic Fields.* Boca Raton FL: CRC Press, 351-411.
28. Pilla AA, Nasser PR, Kaufman JJ. 1994. Gap junction impedance, tissue dielectrics and thermal noise limits for electromagnetic field bioeffects. *Bioelectrochem Bioenergetics.* 35:63-69.
29. Brighton CT, Wang W, Seldes R, Zhang G, Pollack SR. 2001. Signal Transduction in Electrically Stimulated Bone Cells. *J Bone Joint Surg.* 83A:1514-1523.
30. Seegers JC, Engelbrecht CA, van Papendorp DH. 2001. Activation of signal-transduction mechanisms may underlie the therapeutic effects of an applied electric field. *Med Hypotheses.* 57:224-30.
31. Nelson FR, Brighton CT, Ryaby J, Simon BJ, Nielson JH, Lorich DG, Bolander M, Seelig J. 2003. Use of physical forces in bone healing. *J Am Acad Orthop Surg.* 11:344-54.
32. Nagai M, Ota M. 1994. Pulsating electromagnetic field stimulates mRNA expression of bone morphogenetic protein -2 and -4. *J Dent Res* 73:1601-5.
33. Zhuang H, Wang W, Seldes R, et al. 1997. Electrical stimulation induces the level of TGF- β_1 mRNA in osteoblastic cells by a mechanism involving calcium/calmodulin pathway. *Biochem Biophys Res Comm.,* 237:225–229.
34. Colomer J, Means AR. Physiological roles of the Ca²⁺/CaM-dependent protein kinase cascade in health and disease, in “Calcium signaling and disease”, Carafoli E, Brini M, eds, Springer 2007, pp 169-214.
35. Markov MS, Muehsam DJ, Pilla AA. Modulation of Cell-Free Myosin Phosphorylation with Pulsed Radio Frequency Electromagnetic Fields, in "Charge and Field Effects in Biosystems 4", Allen MJ, Cleary SF, Sowers AE, eds, World Scientific, New Jersey, 1994, pp. 274-288.
36. Markov MS, Pilla AA: Weak Static Magnetic Field Modulation of Myosin Phosphorylation in a Cell-Free Preparation: Calcium Dependence, *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 43 (1997) 235-240.
37. Liboff AR, Cherng S, Jenrow KA, Bull A. 2003. Calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase activity is altered by 20 mT magnetostatic fields. *Bioelectromagnetics.* 24:32-38.
38. Blumenthal DK, Stull JT. 1982. Effects of pH, ionic strength, and temperature on activation by calmodulin and catalytic activity of myosin light chain kinase. *Biochemistry.* 21:2386-91.
39. Johnson CK. 2006. Calmodulin, conformational states, and calcium signaling. A single-molecule perspective. *Biochemistry.* 45:14233-46.
40. Pilla AA, Muehsam DJ, Markov MS, Siskin BF. 1999. EMF signals and ion/ligand binding kinetics: prediction of bioeffective waveform parameters. *Bioelectrochem Bioenerg.* 48:27-34.

41. Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E., Chaudhuri, G., 1987. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 9265– 9269.
42. Bruckdorfer, R. 2008. The basics about nitric oxide. *Mol Aspects Med.* 26:3-31.
43. Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, Moilanen E. 2005. Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 4:471-9.
44. Levy R, Prince J, Billar T. 2005. Nitric Oxide: A clinical primer. *Critical Care Medicine.* 33 (Supplement) S492-S495.
45. Hagendoorn J, Padera TP, Kashiwagi S, Isaka N, Noda F, Lin MI, Huang PL, Sessa WC, Fukumura D, Jain RK. Endothelial nitric oxide synthase regulates microlymphatic flow via collecting lymphatics. 2004. *Circ Res.* 95:204-9.
46. Mariotto S, Menegazzi M, Suzuki H. 2004. Biochemical aspects of nitric oxide. *Curr Pharm Des.* 10:1627-45.
47. Madhusoodanan KS, Murad F. 2007. NO-cGMP signaling and regenerative medicine involving stem cells. *Neurochem Res.* 32:681-94.
48. Weissman BA, Jones CL, Liu Q, Gross SS. 2002. Activation and inactivation of neuronal nitric oxide synthase: characterization of Ca(2+)-dependent [125I]Calmodulin binding. *Eur J Pharmacol.* 435:9-18.
49. Strauch B, Patel MK, Rosen DJ, Mahadevia S, Brindzei N, Pilla AA. 2006. Pulsed magnetic field therapy increases tensile strength in a rat Achilles' tendon repair model. *Journal of Hand Surgery.* 31:1131–1135
50. Strauch B, Patel MK, Navarro A, Berdishevsky M, Pilla AA. 2007. Pulsed magnetic fields accelerate wound repair in a cutaneous wound model in the rat. *Plast Reconstr Surg* 120:425–430
51. Roland D, Ferder M, Kothuru R, Faierman T, Strauch B. 2000. Effects of pulsed magnetic energy on a microsurgically transferred vessel. *Plast Reconstr Surg* 105:1371–1374.
52. Weber RV, Navarro A, Wu JK, Yu HL, Strauch B. 2004. Pulsed magnetic fields applied to a transferred arterial loop support the rat groin composite flap. *Plast Reconstr Surg* 114:1185–1189
53. Tepper OM, Callaghan MJ, Chang EI, Galiano RD, Bhatt KA, Baharestani S, Gan J, Simon B, Hopper RA, Levine JP, Gurtner GC. 2004. Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2. *FASEB J.* 18:1231-3.
54. Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, Aarabi S, Ghali S, Kinnucan ER, Simon BJ, Gurtner GC. 2008. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release. *Plast Reconstr Surg.* 121:130-41.
55. Fitzsimmons RJ, Gordon SL, Kronberg J, Ganey T, Pilla AA. 2008. A pulsing electric field (PEF) increases human chondrocyte proliferation through a transduction pathway involving nitric oxide signaling. *J Orthop Res.* 26:854-9.
56. Diniz P, Soejima K, Ito G. 2002. Nitric oxide mediates the effects of pulsed electromagnetic field stimulation on the osteoblast proliferation and differentiation. *Nitric Oxide.* 7:18-23.
57. Casper D, Alammar L, Taub E, Pilla AA. Protection of dopaminergic neurons from inflammation by PEMF in a culture model may involve nitric oxide. *Proceedings, BEMS 29th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, MD, June 2007, p. 92.*

58. Casper D, Lekhraj R, Pidel A, Pilla AA. Transient induction of nitric oxide by PEMF in the dopaminergic MN9D neuronal cell line. Proceedings, 30th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, MD, June 2008, p. 155.
59. Strauch B, Patel MK, Rosen D, Casper D, Pilla AA. Pulsed magnetic fields increase angiogenesis in a rat myocardial ischemia model. Proceedings, 28th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, MD, June 2006.
60. Patel MK, Factor SM, Wang J, Strauch B. 2006. Limited myocardial muscle necrosis model allowing for angiogenic treatment modalities. *J Reconstr Microsurg.* 22:611–616.
61. Pilla AA. 2007. A weak PEMF signal is the first messenger for tissue growth and repair. Proceedings, 29th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, MD, June 2007, p. 468.
62. Johnson MT, Ramanathan M, Owegi R, Pilla AA. Modulation of carrageenan-induced paw edema and hyperalgesia in the rat with pulsed magnetic field therapy. Proceedings, 30th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, MD, June 2008, p. 156.
63. al-Swayeh OA, Clifford RH, del Soldato P, Moore PK. A comparison of the anti-inflammatory and anti-nociceptive activity of nitroaspirin and aspirin. 2000. *Br J Pharmacol.* 129:343-50.