

BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR DE CICATRIZACIÓN DE HERIDAS



EVA REINHART*
JORGE AQUINO-MATUS[‡]
JULIO MORALES-LINARES[†]

No.293

RESUMEN

El objetivo del presente artículo de revisión es presentar la biología celular y molecular de la cicatrización de las heridas para comprender los mecanismos actuales que participan en el proceso fisiopatológico incluyendo modelos propuestos por la Medicina Regenerativa e Ingeniería Celular, los cuales orientan dicho proceso para comprender de forma más integral el desenvolvimiento sinérgico y simultáneo de las distintas fases de la cicatrización. Además, se describen las funciones más específicas que desarrollan los macrófagos; se describen los mediadores, las células participantes, las funciones de éstas con las respectivas descripciones de cada factor de crecimiento, citoquinas y quimiocinas. Adicionalmente se describen los cinco eventos cardinales que se producen durante la fase de proliferación. Finalmente se presentan los factores que afectan la cicatrización de las heridas porque complementan el conocimiento de la práctica diaria con las implicaciones clínicas, médicas y quirúrgicas de interés para el cirujano

Palabras Clave: *Cicatrización de Heridas, macrófagos factores de crecimiento celular, curación de heridas.*

ABSTRACT

This article focuses on the molecular and cellular biology of wound healing, aiming to understand current mechanisms that participate in the process proposed by Regenerative Medicine and Tissue Engineering, understanding the development of integral, synergistic and simultaneous phases. The macrophage functions are described more specific, as well as mediators, participating cells and their respective functions, including growth factors, cytokines and chemokines. Additionally, the five cardinal events during the proliferation phase are also described. Finally, the many factors affecting wound healing are presented to complete the understanding of wound healing in the everyday practice with clinical, surgical and medical implications for the general surgeon.

Keywords: *Cicatrization, wound healing, macrophages, growth factors.*

Rev Guatem Cir Vol 19 (2013) pp 65-75

*Estudiante de Medicina (Alemania)

[‡]Médico Jefe de Servicio Sanatorio Nuestra Señora del Pilar

[†]Profesor de Cirugía, Hospital Roosevelt

INTRODUCCIÓN

La pérdida de la integridad de grandes porciones de la piel, resultado de lesiones o enfermedades, puede incurrir en discapacidad o incluso la muerte. El objetivo primario del tratamiento de las heridas es el cierre de la misma en el menor tiempo posible, obteniendo una cicatriz estética y funcional. (1) En las décadas de 1980 y 1990, los experimentos científicos permitieron a los médicos, aplicando los conocimientos de biología celular y molecular de las heridas, acelerar la cicatrización alcanzando mejores resultados en el menor tiempo posible. (2)

Hemos definido la cicatrización como la cascada de eventos multicelulares, complejos y conservados evolutivamente, que se ejecuta y regula por una red de señalización molecular igualmente compleja, para generar la re-epitelización, reconstrucción así como la restauración de la barrera y fuerza tensil de la piel herida.(3,4) Se ha llamado órgano de cicatrización “wound organ” al complejo parénquima tisular compuesto por el armado temporal de células inflamatorias, neo vasos, fibroblastos y miofibroblastos, nervios regenerados y otras células específicas en la herida, de forma que funcionan como un todo.(5)

Es importante diferenciar la reparación de la regeneración tisular porque aunque las etapas son muy similares, tienen resultados fisiológicos distintos. La reparación de las heridas se refiere a la adaptación fisiológica de los tejidos para restablecer la función y estructuras normales de los mismos. Mientras que la regeneración busca restaurar perfectamente la arquitectura del tejido preexistente sin formar cicatriz, conservando la morfología y funcionalidad. (2,6) Ésta última ocurre casi exclusivamente durante el desarrollo embrionario(5,7) o en determinados compartimientos tisulares (hueso o hígado).(2)

ABREVIATURAS UTILIZADAS (orden alfabético)

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ARN	Ácido ribonucleico
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
C5a	Complement component 5 ^a
CCL2	Chemokine (C-C motif) ligand 2
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10
EGF	Epidermal growth factor
FGF	Fibroblast growth factor
FGF-2	Fibroblast growth factor 2
FGF-7	Fibroblast growth factor 7
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HBEGF	Heparin-binding EGF-like growth factor
HGF	Hepatocyte growth factor
HIF-1	Hypoxia-inducible factor-1
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL-1	Interleukin 1
IL-12	Interleukin 12
IL-1β	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10
KGF	Keratinocyte growth factor
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
PDGF	Platelet derived growth factor
TGF-β	Transforming growth factor beta
TGF-β1	Transforming growth factor beta 1
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Nota: Se hace referencia al nombre en inglés debido a que la sigla se deriva del mismo idioma.

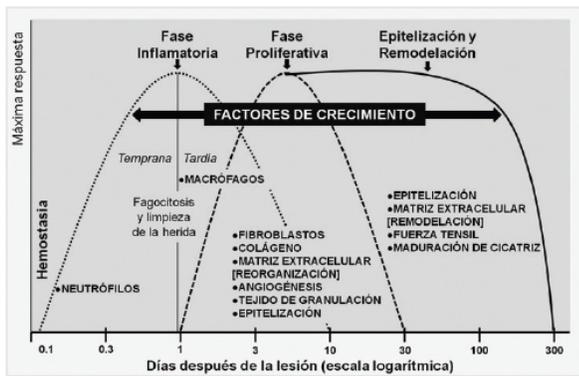
CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS

El modelo clásico de cicatrización de las heridas se divide histórica y artificialmente en tres o cuatro fases altamente programadas, precisas y secuenciales, teóricamente, pero realmente están superpuestas e incluso se producen al unísono en forma equilibrada según el tipo de herida: (1) hemostasia, (2) inflamatoria, (3) proliferativa y (4) remodelación.(4,6,8,9) Recientemente se ha descrito un modelo complementario de dos fases que detalla más claramente los elementos participantes y sus interacciones: (1) fase temprana y (2) fase celular.(6) La aplicabilidad del último modelo propuesto es importante en las áreas de Medicina Regenerativa e Ingeniería Tisular:

HEMOSTASIA

Formación del coágulo de fibrina, marca el inicio del proceso de cicatrización.(1) Para algunos autores, la hemostasia es el evento inicial de la fase inflamatoria, pero en este trabajo hemos decidido separarlo para describirlo con mayor detalle.

GRÁFICA 1. FASES DE LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS



Fuente: Adaptado de Enoch, S(12)

Inmediatamente luego de la lesión, se produce vasoconstricción local a través de la liberación de citoquinas inflamatorias; el vaso-espasmo dura entre 5 y 10 minutos, el cual tiene como objetivo prevenir la pérdida de sangre y colectar los factores liberados y células circundantes.(6,8) Seguidamente, la liberación de histamina produce vasodilatación que alcanza su máximo a los 20 minutos posteriores a la lesión.(6)

El coágulo de fibrina provee el soporte estructural provisional para la migración celular hacia la herida.(6) Es importante mencionar, que en ausencia de hemorragia, las plaquetas no son necesarias para la hemostasia.(1) Sin embargo, las plaquetas juegan un papel importante al liberar serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e histamina, así como activando la cascada del complemento.(4,9)

FASE INFLAMATORIA

La cicatrización depende inicialmente de un estado inflamatorio causado por la lesión tisular.(10) Los neutrófilos polimorfo-nucleares son la población celular predominante en la fase inflamatoria; su función principal es infiltrar y limpiar el área de partículas extrañas, bacterias y detritos tisulares, a través de la producción de radicales libres de oxígeno,(1,4,8) la ausencia de neutrófilos no previene a cicatrización.(4) El número de neutrófilos disminuye a medida que la herida madura y los macrófagos se convierten en el grupo celular inflamatorio predominante; éstos son esencia-

les para la descontaminación, sin embargo, influyen negativamente a la herida probablemente por su capacidad de destruir el tejido sano, a través de las proteasas (elastasa y catepsina G) que pueden degradar la mayoría de los componentes de la matriz extracelular; también producen radicales de oxígeno aumentado el estrés oxidativo.(11)

Los linfocitos T alcanzan a las 72 horas atraídos por la IL-1 principalmente y secretan linfoquinas como HBE-GF y bFGF,(4) los cuales son importantes para la cicatrización debido a que su ausencia disminuye la formación de la cicatriz.(8)

EL PAPEL DEL MACRÓFAGO

Los macrófagos son esenciales para la cicatrización. Los monocitos circulantes se adhieren a la matriz extracelular que estimula el cambio de fenotipo hacia macrófagos tisulares. Se han identificado subpoblaciones diversas de monocitos circulantes; Gordon propuso que los macrófagos involucrados en la reparación expresan actividades fenotípicas alternativas. Las poblaciones de monocitos en humanos se distinguen por la expresión de CD16 que constituyen entre 5 y 15% de los monocitos circulantes, el resto corresponde a los monocitos CD16- y CD14+CD16+, éstos últimos han demostrado capacidades distintas para liberar TNF- α e IL-1 en respuesta al lipo-polisacárido y aunque su función específica aún es desconocida se incrementan en la circulación durante procesos sépticos.(5)

Los macrófagos controlan la celularidad en las heridas a través de su capacidad para inducir apoptosis y fagocitosis. Las células diana para los macrófagos incluyen neutrófilos durante la fase inflamatoria, así como fibroblastos y células endoteliales durante la fase de resolución.(5) Los macrófagos sintetizan y liberan un vasto conjunto de moléculas reguladores relevantes para la cicatrización.(5) Los factores de crecimiento de los monocitos y macrófagos son casi seguramente indispensables para la iniciación y propagación de tejido nuevo en formación.(1)

Las funciones específicas de los macrófagos(11) se listan en la Tabla a continuación:

TABLA 1. FUNCIONES ESPECÍFICAS DE LOS MACRÓFAGOS

Función	Descripción
Promueven la inflamación	Produciendo mediadores y citoquinas como IL1- IL-6, IL-12, TNF- α .
Función reparadora y antiinflamatoria	Produciendo TGF- β 1, VEGF e IGF-1
Eliminación de neutrófilos y células apoptóticas	A través de la eliminación no inflamatoria de neutrófilos (nonphlogistic) y de células apoptóticas por fagocitosis (eferocitosis).
Promueven la angiogénesis	Produciendo VEGF que contribuye al 50% de la actividad pro-angiogénica de la herida.
Proliferación de fibroblastos	El PGDF asiste en el reclutamiento de células inflamatorias progenitoras adicionales, además de estimular a los fibroblastos para producir osteopontina.
Síntesis de la matriz extracelular	Generando factores de crecimiento que promueven la proliferación así como la síntesis de proteínas, además de la producción de proteasas con sus respectivos inhibidores que influyen el contenido y remodelación de la matriz extracelular.

Fuente: Adaptado de Koh, T.(11)

FASE DE PROLIFERACIÓN

Se caracteriza por la proliferación de células epiteliales y la formación del tejido de granulación que contiene fibroblastos productores de colágeno, glucosaminoglicanos y proteoglicanos para sintetizar la matriz extracelular. (8) Los proteoglicanos absorben agua y llenan los espacios entre el colágeno y las fibras de elastina, también tienen funciones regulatorias en la proliferación, migración y adhesión celular. (10) Horas luego de la lesión, las células epidérmicas de los apéndices cutáneos (folículos pilosos) remueven la sangre coagulada y el estroma dañado de la herida. Las células epidérmicas disecan la herida y separan la escara del tejido viable. (1)

Los macrófagos proveen la fuente continua de factores de crecimiento necesarios para estimular la fibroplasia y angiogénesis; los fibroblastos producen la nueva matriz extracelular necesaria para sostener el crecimiento y los vasos sanguíneos acarrear el oxígeno y nutrientes necesarios para sostener el metabolismo celular. (1) Cinco eventos cardinales ocurren durante la fase proliferación, incluso de forma simultánea.

ANGIOGÉNESIS

Proceso complejo que recae en la matriz extracelular del lecho de la herida, así como en la migración y estimulación mito génica de las células endoteliales. (1) El bFGF inicia y promueve la angiogénesis durante los primeros tres días, mientras que el VEGF es crucial en los días 4 a 7 para la angiogénesis durante la formación del tejido de granulación. (1) Otros mediadores como TGF- β , angiogenina, angiotropina, angiopoyetina 1 y trombospondina, también poseen actividad angiogénica. (1) La fibronectina peri-vascular así como la fragmentación de la membrana basal permiten la migración de células endoteliales estimuladas hacia la herida. (1) Las células progenitoras endoteliales, se derivan de las célula madre hematopoyéticas, desarrollan pseudópodos que las impulsan a través de la matriz extracelular. (6,8)

La angiogénesis resulta en mayor flujo de sangre a la herida y los vasos sanguíneos innecesarios desaparecen por apoptosis, a través de la estimulación por trombospondina 1 y 2, angiostatina, endostatina y angiopoyetina 2, presentes en la matriz extracelular.(1,4)

FIBROPLASIA

La fibroplasia comienza a los 3 a 5 días luego de la lesión y puede mantenerse hasta 14 días. Los fibroblastos migran y proliferan en respuesta a hipoxia, fibronectina, PDGF, FGF, TGF y C5a.(4) Los macrófagos, fibroblastos y vasos sanguíneos se desplazan hacia dentro de la herida al mismo tiempo, donde los fibroblastos sintetizan, depositan y remodelan la matriz extracelular provisional formada por fibrina, fibronectina y ácido hialurónico.(1) Mientras se produce nueva matriz extracelular la matriz alrededor de la herida se degrada por las metaloproteinasas así como por los activadores del plasminógeno; a la vez que moléculas inhibitoras protegen de la excesiva degradación de la matriz extracelular.(9)

El tejido de granulación llena el espacio de la herida y está formado por células inflamatorias, fibroblastos y neovasculatura, en una matriz de fibronectina, colágeno, glucosaminoglicanos y proteoglicanos. (4)

DEPÓSITO DE COLÁGENO

La síntesis y el depósito de colágeno inicia a los 3 días aumentando de las 2 a 4 semanas, siendo controlada por la colagenasa.(4) Es una de las funciones primordiales del fibroblasto, ya que previo al depósito, lo único que sostiene la herida cerrada es el coágulo de fibrina-fibronectina, que no provee resistencia a la lesión traumática.(6)

Este proceso depende del entrecruzamiento por la hidroxilación de residuos de prolina y lisina dependientes de oxígeno, vitamina C, hierro y α -cetoglutarato. La formación de filamentos, fibrillas y fibras de colágeno ocurre dentro de la matriz de gel de glucosaminoglicanos, ácido hialurónico, condroitin sulfato, dermatán

sulfato y sulfato de heparina producidos por los fibroblastos. El entrecruzamiento intermolecular del colágeno lo estabiliza y hace resistente a la destrucción. (4)

Una vez que se ha depositado en la herida una matriz abundante de colágeno, los fibroblastos dejan de producir colágeno y cometen apoptosis; el tejido de granulación rico en fibroblastos es reemplazado en una cicatriz relativamente acelular. (1)

EPITELIZACIÓN

Es la formación de epitelio sobre una superficie desnuda, proveyendo un sello entre la herida y el ambiente. Las heridas incisionales se epitelizan en 24 a 48 horas. (4) Días después de la lesión, los queratinocitos en los márgenes de la herida comienzan a proliferar detrás de las células. El efecto del borde libre, es decir, la ausencia de células vecinas al margen de la herida, señala tanto la migración como la proliferación de los queratinocitos. (1)

La migración de los queratinocitos sobre la herida se produce por la formación de micro filamentos de actina intracelulares y es favorecida por el óxido nítrico mientras las integrinas anclan las células a la membrana basal.(4,6) Mientras tanto los queratinocitos secretan colagenasa, la cual rompen el colágeno; así también el activador de plasminógeno estimula la producción de plasmina, ésta a su vez promueve la disolución del coágulo, ya que las células sólo pueden migrar sobre tejido vivo.(4)

CONTRACCIÓN

La contracción se define como el movimiento centrípeto de los bordes de la herida que facilitan el cierre del defecto. La contracción de la herida comienza al mismo tiempo que la síntesis de colágeno, pero alcanza su máximo a los 5 a 15 días a una tasa de 0.75 mm/día. (4) Durante la segunda semana de la cicatrización, los fibroblastos se transforman en miofibroblastos caracterizados por grandes conjuntos de micro filamentos de actina. (1) Los miofibroblastos se contraen en forma

asimétrica sobre un “eje de contracción”, y al finalizar dicha contracción, los miofibroblastos comienzan la apoptosis. (6)

FASE DE REMODELACIÓN O MADURACIÓN

Durante la fase de proliferación se deposita colágeno tipo III, el cual es gradualmente reemplazado por tipo I en la fase de remodelación, que inicia entre los 3 días a 3 semanas (promedio 21 días(4)), dependiendo del tamaño de la herida.(6) La remodelación del colágeno durante la transición entre el tejido de granulación y la cicatriz depende de la continua síntesis así como del lento catabolismo del colágeno, por la acción de las metaloproteinasas de la matriz extracelular; secretadas por macrófagos, células epidérmicas, células endoteliales y fibroblastos.(1,4)

Mientras progresa esta fase, la fuerza tensil de la herida incrementa, alcanzando el 20% de su fuerza a las 3 semanas, el 50% a los 3 meses y hasta un máximo de 70 a 80% a lo largo de meses o años. Las heridas nunca alcanzan el mismo punto de quiebre (tensión ante la cual la piel se rompe) de la piel sana. (1, 4, 6, 9,13) La característica principal de esta fase es la remodelación de la matriz extracelular hasta alcanzar una arquitectura que se asemeja notablemente al tejido normal. (8)

FACTORES DE CRECIMIENTO Y CITOQUINAS

El éxito del proceso de cicatrización de las heridas depende de los factores de crecimiento, citoquinas y quimiocinas involucradas en una compleja interacción de señales que coordinan los procesos celulares.(3) El objetivo final de la señalización es la unión de factores de transcripción a los genes promotores que regulan la transcripción de proteínas controlando el ciclo celular, motilidad o patrones de diferenciación.(3) Tanto los queratinocitos, macrófagos y fibroblastos producen al menos 17 factores de crecimiento diferentes y los secretan para estimular la participación de las células en la cicatrización.(3)

Las quimiocinas son citoquinas que estimulan la migración de múltiples tipos celulares a la herida, principalmente células inflamatorias. (3) La señalización compleja necesaria para coordinar los procesos celulares que participan en la cicatrización de heridas enfatiza la importancia del control espacio-temporal, en el cual pequeños cambios en niveles y tiempo de cualquier factor de crecimiento, quimiocina o citoquina puede producir un resultado completamente diferente. (3, 14, 15)

La descripción de cada factor de crecimiento, citoquina y quimiocina se resume en la Tabla No.2 para mejor comprensión.

Una situación prolongada de hipoxia, derivada tanto de perfusión inadecuada como angiogénesis insuficiente es perjudicial para la cicatrización de heridas. Los factores locales son aquellos que directamente influyen en las características propias de las heridas.

OXÍGENO:

Es crítico para cualquier proceso de curación, ya que previene a las heridas de infecciones, induce la angiogénesis, incrementa la diferenciación, migración y re-epitelización de los queratinocitos, potencia la proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno, además promueve la contracción de la herida. El microambiente temprano de una herida es hipóxico (la presión de O₂ en tejidos normales es de 30 a 50 mm Hg) y esta hipoxia temporal dispara la cicatrización, pero si se prolonga dicha hipoxia se retrasa la curación. En sujetos normales, las especies reactivas de oxígeno (peróxido de hidrógeno y superóxido) se supone actúan como mensajeros celulares para estimular procesos claves. La hipoxia estimula la cicatrización de heridas con la liberación de factores de crecimiento y angiogénesis mientras el oxígeno es necesario para mantener el proceso de cicatrización. (8,11)

INFECCIÓN:

El estado y la replicación del microorganismo determinan si la herida se clasifica como contaminada, colonizada, infectada (local/colonización crítica) y/o con

TABLA 2. PRINCIPALES FACTORES DE CRECIMIENTO, CITOQUINAS Y QUIMIOCINAS

Mediador	Células	Función	Descripción	
Factor de crecimiento	EGF	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas • Macrófagos • Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Re-epitelización 	Estimula la diferenciación, proliferación, migración y adhesión de queratinocitos
	FGF-2 (bFGF) y FGF-7 (KGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Queratinocitos • Mastocitos • Células endoteliales • Células de músculo liso • Condrocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación del tejido de granulación • Re-epitelización • Formación y remodelación de la matriz extracelular 	Promueve la proliferación del fibroblasto, depósito de matriz extracelular, contracción de la herida y angiogénesis; el KGF promueve la proliferación y migración del queratinocito
	TGF-β	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas • Queratinocitos • Linfocitos • Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Formación del tejido de granulación • Re-epitelización • Formación y remodelación de la matriz extracelular 	Atrae macrófagos y fibroblastos a la herida; estimula la angiogénesis y metabolismo del colágeno
	PDGF	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas • Queratinocitos • Macrófagos • Células endoteliales • Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Formación del tejido de granulación • Re-epitelización • Formación y remodelación de la matriz extracelular 	Quimio-atrayente de neutrófilos y fibroblastos; estimula la proliferación de fibroblastos
	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas • Neutrófilos • Macrófagos • Células endoteliales • Células de músculo liso • Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación del tejido de granulación 	Estimula la angiogénesis y desarrollo de vasos sanguíneos colaterales
	G-CSF	<ul style="list-style-type: none"> • Células endoteliales • Macrófagos • Linfocitos T 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación 	Estimula la producción de neutrófilos; potencia la función de neutrófilos y monocitos; promueve la proliferación de queratinocitos
	GM-CSF	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Linfocitos T • Mastocitos • Células endoteliales • Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación 	Regula la proliferación celular epidérmica
HGF	<ul style="list-style-type: none"> • Células madre mesenquimatosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación 	Recluta neutrófilos, monocitos y mastocitos; propiedades mitogénicas y morfo génicas	
Citoquinas	IL-1	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos • Monocitos • Macrófagos • Queratinocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Re-epitelización 	Activa fibroblastos e incrementa la secreción de KGF
	IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos • Macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Re-epitelización 	Iniciación de respuesta inflamatoria
	TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos • Macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Re-epitelización 	Induce producción de KGF y estimula la producción de factores de crecimiento
Quimiocinas	MCP-1 (CCL2)	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitos • Macrófagos • Células dendríticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Re-epitelización 	Atrae monocitos, macrófagos, linfocitos T y mastocitos
	IP-10 (CXCL10)	<ul style="list-style-type: none"> • Queratinocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación • Formación del tejido de granulación 	Sobreexpresión resulta en respuesta inflamatoria intensa inhibe angiogénesis
	IL-8	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Células epiteliales 	<ul style="list-style-type: none"> • Re-epitelización • Remodelación 	Migración y proliferación de queratinocitos e induce expresión de metaloproteinasas

Fuente: Adaptado de Singer, A. J.(1), Barrientos, S.(3) y Enoch, S.(12)

infección diseminada. Tanto las bacterias como endotoxinas pueden conducir a la elevación prolongada de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 y TNF-α, alargando la fase inflamatoria. Dicha inflamación prolongada conduce además a la elevación en la concentración de metaloproteinasas, causando la degradación rápida de los factores de crecimiento. Las bacterias forman biofilms, que son comunidades complejas de bacterias agregadas embebidas en una matriz extracelular de polisacáridos; muchas infecciones crónicas no sanan probablemente por la presencia de biofilms. (8)

EDAD:

La cicatrización retardada en los ancianos se ha asociado a respuesta inflamatoria alterada, como la infiltración retrasada de células T y alteraciones en la producción de quimiocinas, así como la disminuida capacidad de los macrófagos para la fagocitosis. Cada fase de la cicatrización sufre cambios relacionados con la edad. Se ha reportado que el ejercicio mejora la cicatrización. (8)

HORMONAS SEXUALES:

En comparación con las mujeres ancianas, los ancianos han mostrado retardo en la cicatrización de heridas agudas, sugiriendo que los estrógenos femeninos, andrógenos masculinos y sus precursores esteroideos tienen efectos significativos. Algunos estudios han indicado que los estrógenos pueden mejorar la discapacidad en la cicatrización de heridas en hombres y mujeres, mientras que los andrógenos regulan negativamente dicho proceso. (8)

ESTRÉS:

Varios estudios han confirmado la disrupción del equilibrio immuno-neuroendocrino inducido por estrés y sus efectos en la salud. La fisiología del estrés resulta en la desregulación del sistema inmunológico, mediado primero a través de los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal y simpático-adreno-medular. El estrés incrementa las concentraciones de glucocorticoides, al mismo tiempo que disminuye las de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α), además de reducir la expresión de IL-1 α e IL-8 en la herida. Los individuos bajo estrés tienen a presentar hábitos menos saludables. (8,11, 16)

DIABETES:

La hiperglicemia, a través de los productos terminales de la glucosilación, contribuye al estrés oxidativo cuando la producción de radicales libres de oxígeno sobrepasa la capacidad anti-oxidativa. Las úlceras diabéticas pasan la capacidad anti-oxidativa. Las úlceras diabéticas presentan altas concentraciones de metaloproteinasas. Se presentan varias disfunciones celulares, tales como la deficiente inmunidad por células T, defectos en la quimiotaxis de leucocitos, fagocitosis y capacidad bactericida, además de la disfunción en fibroblastos y células epidérmicas. Los neuropéptidos como el factor de crecimiento neuronal, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina son relevantes en la cicatrización de heridas, ya que promueven la quimiotaxis celular; inducen la producción de factores de crecimiento y estimulan la proliferación celular. Se ha observado reducida infiltración leucocítica en la piel de nervada. (8)

MEDICAMENTOS:

Varios medicamentos que interfieren con la formación del coágulo o función plaquetaria, además de las respuestas inflamatorias y proliferación celular tienen la capacidad de afectar la cicatrización. (8)

ESTEROIDES GLUCOCORTICOIDES:

Inhiben la reparación de la herida a través de los efectos globales antiinflamatorios y la supresión de la respuesta celular; incluyendo la proliferación de fibroblas-

tos y síntesis de colágeno. Las heridas cicatrizan con tejido de granulación incompleto y mínima contracción de la cicatriz. Inhiben también el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). El tratamiento tópico de heridas crónicas ha demostrado acelerar el proceso de curación, reducir dolor y exudado, además de suprimir la producción de tejido de hipergranulación.(8,11)

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:

El uso sistémico de ibuprofeno ha demostrado un potente efecto anti proliferativo, resultando en disminución de fibroblastos, fragilidad, contracción de la herida reducida, epitelización retrasada y angiogénesis defectuosa. Los individuos deberían descontinuar cualquier AINE 4 a 5 vidas medias del fármaco previo a la cirugía.(8)

QUIMIOTERAPIA:

Los efectos resultan en la fibroplasia y neo vascularización. Los efectos resultan en la fibroplasia y neo vascularización disminuida de las heridas; las drogas disminuyen la migración celular; la formación de la matriz extracelular; producción de colágeno y contracción de la herida. A nivel celular; inducen neutropenia, anemia y trombocitopenia, tornando a las heridas vulnerables a infección, hipoxia y hemorragia.(8)

OBESIDAD:

Los individuos obesos frecuentemente enfrentan complicaciones en las heridas, incluyendo infección, dehiscencia, hematoma y seroma, úlceras por presión y venosas. Las infecciones de sitio quirúrgico se deben a la relativa hipo-perfusión e isquemia del tejido adiposo subcutáneo, además de la alta tensión en los bordes de la herida que disminuye también la micro perfusión. Por su parte, los pliegues cutáneos albergan microorganismos que viven en regiones húmedas favorecidas por la fricción del contacto piel con piel. En el tejido adiposo, tanto los adipocitos como los macrófagos, secretan adipocinas, entre las que destacan las citoquinas, quimiocinas, adiponectina y resistina. En la obesidad se ha reportado disminución en la función mononuclear en sangre periférica, disminución en la proliferación de los linfocitos y alteración en los niveles periféricos de citoquinas.(8)

ALCOHOLISMO:

El consumo de alcohol disminuye la resistencia del huésped y la intoxicación por etanol al momento de la lesión incrementa el riesgo de susceptibilidad de infección en la herida. Se ha sugerido que la exposición a corto plazo de alcohol suprime la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, además de correlacionarse con la disminución en el reclutamiento de neutrófilos y función fago citica. En modelos murinos expuestos, se ha encontrado perturbación en la re-epitelización, angiogénesis, producción de colágeno y cierre de la herida. El etanol incrementa la hipoxia y estrés oxidativo al disminuir la vascularidad en la herida.(8,11)

TABAQUISMO:

Pacientes recién operados con exposición al tabaco, presentan retraso en la cicatrización de las heridas con aumento en una variedad de complicaciones como infección, dehiscencia, fuga de anastomosis, necrosis de la herida y colgajos, epidermolisis y disminución en la fuerza tensil. La nicotina interfiere con el suministro de oxígeno al inducir isquemia a través de vasoconstricción, además de aumentar la viscosidad sanguínea.(8)

El monóxido de carbono también causa hipoxia, mientras el cianuro de hidrógeno afecta directamente el metabolismo celular de oxígeno. Durante la fase inflamatoria, el tabaquismo afecta la migración celular que resulta en menor cantidad de monocitos y macrófagos en la herida, además de la actividad bactericida de los neutrófilos; también están deprimidas las funciones linfocíticas, la citotoxicidad de las células asesinas naturales y la producción de IL-1. Durante la fase de proliferación, el tabaquismo disminuye la migración y proliferación del fibroblasto, reduce la contracción de la herida, disminuye la regeneración epitelial y la producción de la matriz extracelular además de alterar el balance de las proteasas. El uso de parches transdérmicos de nicotina con reemplazo de nicotina en la abstinencia, puede incrementar la producción de colágeno tipo 1 en las heridas.(8,11)

NUTRICIÓN:**Carbohidratos, proteínas y aminoácidos**

El déficit proteico perjudica la formación de capilares, proliferación de fibroblastos, síntesis de proteoglicanos, colágeno, fagocitosis y remodelación de la herida. La síntesis de colágeno requiere la hidroxilación de lisina y prolina a través del hierro y vitamina C como cofactores. La arginina es un aminoácido semi-esencial que se requiere en los períodos de máximo crecimiento, estrés severo y lesiones; la arginina es también precursor de la prolina, por lo que niveles suficientes de arginina se requieren para la síntesis de colágeno, angiogénesis y contracción de la herida.(8)

En situaciones de estrés psicológico aumentan las demandas metabólicas de arginina y su suplemento ha demostrado ser terapia coadyuvante efectiva. La glutamina es el aminoácido más abundante en el plasma siendo la principal fuente de energía metabólica para las células proliferantes como fibroblastos, linfocitos, células epiteliales y macrófagos; el suplemento de glutamina mejora el balance nitrogenado y disminuye la inmunosupresión.(8)

ÁCIDOS GRASOS

Los efectos de los ácidos grasos omega-3 son inconclusos, aunque se ha reportado que afectan la producción de citoquinas pro inflamatorias, el metabolismo celular, la expresión genética y la angiogénesis.(8)

Vitaminas, micronutrientes y elementos traza

Las vitaminas C (ácido ascórbico), A (retinol) y E (tocoferol) muestran efectos anti oxidativos como anti-inflamatorios potentes. La deficiencia de vitamina C disminuye la síntesis de colágeno y la proliferación del fibroblasto, disminuye la angiogénesis e incrementa la fragilidad capilar.(8)

Las propiedades biológicas de la vitamina A incluyen la actividad antioxidante, aumento de la proliferación del fibroblasto, modulación de la proliferación y diferenciación celular; incremento en la síntesis de colágeno

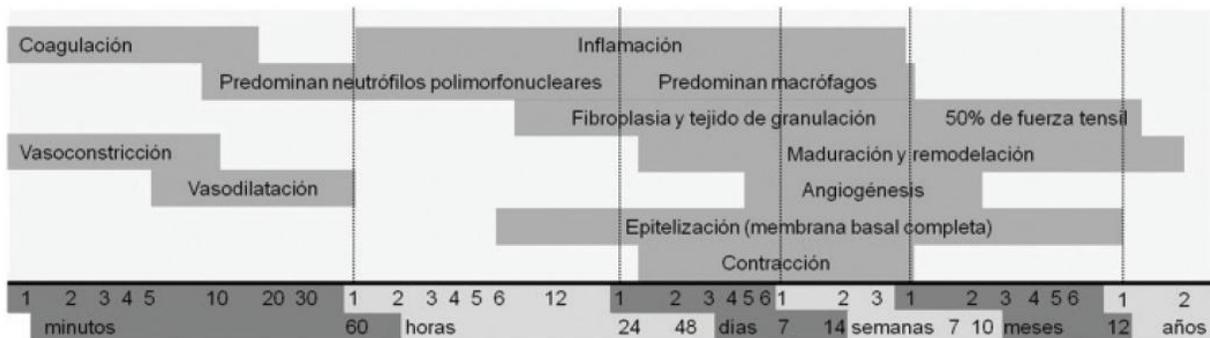
y ácido hialurónico además de la disminución en la degradación de la matriz extracelular por baja síntesis de metalo-proteinasas. El magnesio funciona como cofactor en varias enzimas, mientras el cobre se requiere como cofactor en la citocromo oxidasa, superóxido dismutasa citosólica y para el entrecruzamiento óptimo del colágeno. El zinc es cofactor para el ADN y ARN polimerasa, mientras el hierro se requiere en la síntesis del colágeno para la hidroxilación de prolina y lisina. El soporte nutricional beneficia la cicatrización tanto en el proceso agudo como crónico de las heridas. (8,11, 17, 18)

Las implicaciones clínicas y quirúrgicas del conocimiento actualizado –celular, biológico y molecular–, sobre la cicatrización de las heridas se sustenta en mejorar la función del macrófago para mejorar los resultados de la cicatrización; además de tener claro que el ambiente de una herida crónica puede ser altamente proteolítico, limitando la vida media de los factores moleculares antes mencionados.(11,14, 19)

Es importante tener claro que los macrófagos son la fuente de los factores de crecimiento, por lo que si se aumenta la actividad de los macrófagos se podría estimular la proliferación celular y angiogénesis, por lo que los agentes terapéuticos que promuevan la acumulación de macrófagos podrían acelerar el proceso de cicatrización además de ser particularmente útiles en situaciones de heridas crónicas. El tratamiento con glicanos ha demostrado aumentar el número de macrófagos, promoviendo la fibroplasia, re-epitelización y fuerza tensil de la herida.(8, 13, 20)

Las investigaciones en este campo de la medicina y cirugía siguen avanzando con el objetivo de tener más claro la biología celular y molecular, así como la fisiopatología en las diferentes clases de heridas con las que en forma constante los médicos y cirujanos se enfrentan en su diario vivir. Finalmente como citó W.H. Auden, en la publicación “El Arte de Curar”: “Curar no es una ciencia, sino el arte intuitivo de cortejar a la naturaleza.”

GRÁFICA 2. CRONOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS



Fuente: Adaptado de Wound Healing(6)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer, A. J. y Clark, R. A. F. **Mechanisms of disease: Cutaneous Wound Healing.** *NEJM* 1999;341(10): 738-46.
2. Leong, M. y Phillips, L. G. **Cicatrización de las heridas. En: Sabiston Tratado de Cirugía. Elsevier Saunders. Diecisieteava edición. Madrid: 2005. T (I), Capítulo 8. pp.183-207.**
3. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M., Brem, H. y Tomic-Canic, M. **Growth factors and cytokines in wound healing.** *Wound Rep Reg* 2008;16: 585-601.
4. Romo III, T. et.al. **Skin Wound Healing. Medscape Reference.** [en línea] Disponible en: [<http://emedicine.medscape.com/article/884594-overview>] Accedido el 5 de mayo de 2013.
5. Bancato, S. K. and Albina, J. E. **Wound Macrophages as Key Regulators of Repair. Origin, Phenotype and Function.** *Am J Pathol* 2011;178(19): 19-25.
6. **Wound healing.** [en línea] Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Wound_healing. Accedido el 20 de mayo de 2013.
7. Leung, A., Crombleholme, T. M. and Keswani, S. G. **Fetal wound healing: implications for minimal scar formation.** *Curr Opin Pediatr* 2012;24:371-8.
8. Guo, S. y DiPietro, L. A. **Factors Affecting Wound Healing.** *J Dent Res* 2010; 89(3):219-29.
9. Harding, K. G., Morris, H. L. y Patel, G. K. **Clinical review: Healing chronic wounds.** *BMJ* 2002; 324:160-3.
10. Valencia, C. **Cicatrización: Proceso de reparación tisular. Aproximaciones terapéuticas.** *Investigaciones Andina* 2012;20(12): 85-98.
11. Koh, T. and DiPietro, L. A. **Inflammation and wound healing: The role of the macrophage.** *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13:e23. doi:10.1017/S1462399411001943
12. Enoch, S., Grey, J. E., and Harding, K. G. **ABC of wound healing: Recent advances and emerging treatments.** *BMJ* 2006;332: 962-5.
13. Broughton, G. et al. **The Basic Science of Wound Healing.** *Plast Reconstr Surg* 2006;117:12-34(s)
14. Diegelmann, R. **Analysis of collagen synthesis.** *Methods Mol Med* 2003; 78:349-58.
15. Goldmann, R. **Growth factors in chronic wound healing: Past, present, and future.** *Adv Skin Wound Care* 2004: 17:24-35.
16. Grinnell, F. **Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices.** *Trends Cell Biol* 2003; 13:264-9.
17. Henry, G., y Garner, W. **Inflammatory mediators in wound healing.** *Surg Clin North Am* 2003; 83:483-507.
18. Witte, M., y Barbul, A. **Role of nitric oxide in wound repair.** *Am J Surg* 2002; 183(4): 406-12.
19. Yager, D., y Nwomeh B. **The proteolytic environment of chronic wounds.** *Wound Repair Regen* 1999;7(6):433-41.
20. Yang, C., Lin, S., y Yu, H. **Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar.** *J Dermatol Sci* 1997; 14(2):162-9.