

Cicatrización de las heridas

Aracelis Gallardo Zavala, Raquel Cohen Benzaquen, Elba Zurita Malavé, Ana María Sáenz, Adriana Calebotta, Alexis Lara Rivero.

Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. luciagallardo@hotmail.com

Resumen:

La cicatrización es un proceso biológico complejo y dinámico bien conocido y estudiado donde interactúan numerosos tipos de células, mediadores químicos y componentes de la matriz extracelular. Hay tres fases que caracterizan al proceso de cicatrización cutánea: la fase inflamatoria, la fase proliferativa y la fase de remodelación; división más didáctica que real porque las mismas se superponen en el tiempo. Se revisa el proceso de cicatrización normal, los tipos de heridas de acuerdo a su profundidad, forma de cicatrización y se puntualizan los factores más notables que influyen en el proceso cicatrizal.

Palabras clave: cicatrización cutánea- cicatrización de heridas

Abstrac:

Wound healing is a well known and studied complex and dynamic process, where numerous types of cells, chemical mediators, and extracellular matrix components interact. There are three phases which characterize the cutaneous healing process: the inflammatory phase, the proliferative phase, and the remodeling phase; divisions which are more didactic than real since they are superimposed chronologically. The normal healing process is revised, as well as the types of wounds according to their depth, type of healing , emphasizing the more notable factors which influence the healing process.

Key words: cutaneous healing – wound healing

Introducción

La cicatrización de las heridas es un proceso biológico que se produce mediante una compleja interacción entre numerosos tipos de células, sus citocinas o mediadores y la matriz extracelular. La respuesta vascular, la actividad celular y quimiotáctica así como la liberación de mediadores, se combinan para conseguir la curación y evitar cualquier anomalía en la función de barrera de la piel y anexos.^{1,2,3}

El objeto de esta revisión es describir de manera sencilla los complicados eventos fisiológicos que se generan al producirse una herida en la piel.

Definiciones

Regeneración

Mecanismo mediante el cual el tejido dañado es sustituido por el mismo tejido celular. Ocurre crecimiento compensatorio y mantenimiento del estroma.^{1,3}

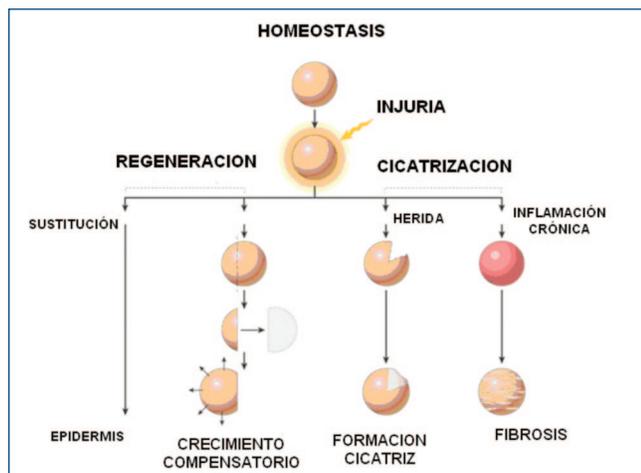
Cicatrización

Formación de tejido conectivo fibroso, por fracaso del proceso de reparación, puede acompañarse de inflamación crónica, hay pérdida del estroma.^{1,3} (Figura 1).

Hay tres fases que caracterizan al proceso de cicatrización cutánea: *la fase inflamatoria, la fase proliferativa y la fase de remodelación*. La división del proceso global de la reparación de heridas en estas tres fases se hace con fines didácticos, porque es un

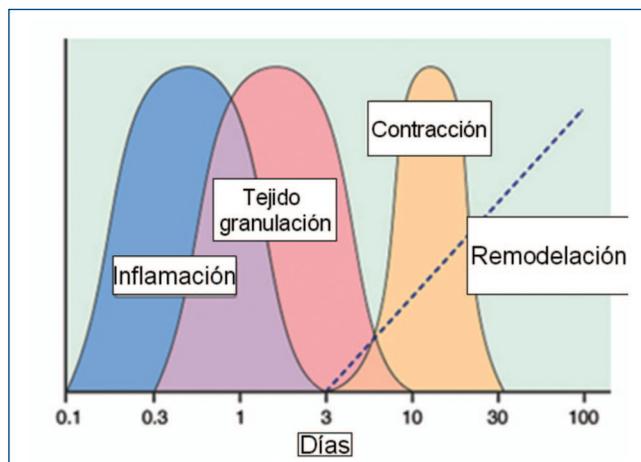
proceso dinámico y se superponen en el tiempo ^{1,2,3,4} (Figura 2).

Figura 1. Respuesta del tejido a una lesión.



Robbins and Cotran: Pathologic Basic of Disease, 7th.edition, Ed Elsevier, 2005.

Figura 2: Fases de la cicatrización de las heridas.



Robbins and Cotran: Pathologic Basic of disease, 7th edición. 2005.

Fase inflamatoria (Fase 1)

Dura varios días y comienza inmediatamente después de una lesión aguda y comprende las siguientes etapas:^{1,3}

- 1.- Liberación y agregación de plaquetas.

- 2.- Procesos de coagulación e inflamación.
- 3.- Reclutamiento de leucocitos.

Liberación y agregación plaquetaria

Las plaquetas son las primeras células en llegar después de producirse la herida, para ayudar a la hemostasia e iniciar la cascada de curación mediante la liberación de factores de crecimiento fundamentales como el derivado de las plaquetas (PDGF). El colágeno expuesto, en conjunto con trombina desencadena la activación, adhesión y agregación plaquetaria.^{1,3}

Durante su agregación se liberan varios mediadores de sus gránulos como serotonina, adenosindifosfato (ADP), tromboxano A2, además de diversas proteínas adherentes, a saber: fibronectina, fibrinógeno y la trombospondina; que actúan como ligandos para la agregación plaquetaria produciéndose un tapón hemostático que disminuye o detiene la hemorragia. Así mismo, liberan factores de crecimiento (PDGF) y citocinas que participan en la fase de inflamación inicial y que sirven de señales para la migración de ciertas células fundamentales hacia el sitio de la lesión, como fibroblastos, monocitos, y neutrófilos. Por su parte, las células endoteliales producen prostaciclina la cual inhibe la agregación plaquetaria limitando así este proceso. Intervienen también: la antitrombina III, la cual inhibe la formación de fibrina, la proteína C que degrada los factores de coagulación V y VIII y el activador del plasminógeno y la plasmina, que intervienen en la lisis del coágulo.^{1,3,4}

El proceso de coagulación e inflamación

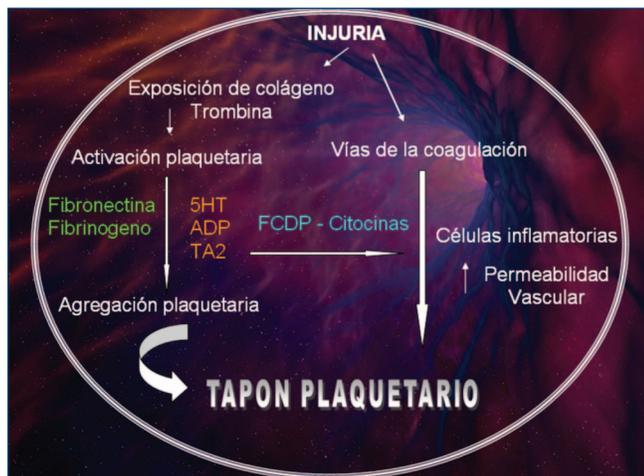
Para la formación del trombo se activan las vías de la coagulación. La vía intrínseca se inicia con la exposición del tejido subendotelial, activándose el Factor X. En contraste, la vía extrínseca comienza cuando la tromboplastina activa el factor VII, conduciendo a la formación de trombina, que separa a los fibrinopéptidos A y B, así como a los fragmentos del fibrinógeno, lo cual finalmente lleva a la polimerización del fibrinógeno en fibrina.^{1,3} (Figura 3).

Reclutamiento de leucocitos

Tanto los neutrófilos como los monocitos son atraídos hacia la herida por factores quimiotácticos como la calicreína, fibrinopéptidos liberados por el fibrinógeno y otros que estimulan la expresión del complejo CD11/CD18 en la superficie de los neutrófilos lo que aumenta su adherencia al endotelio lesionado, e intervienen en el desbridamiento tisular y en la muerte bacteriana.¹

Por otra parte, las células endoteliales expresan selectinas, las que mediante sus propiedades de

Figura 3: Hemostasia



Robbins and Cotran: Pathologic Basic of disease, 7th edición. 2005.

adherencia ocasionan que los leucocitos disminuyan su velocidad, se deformen y sean impelidos de la sangre. Las selectina E y P probablemente son necesarias para el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, las adherencias provistas por las $\beta 2$ integrinas determinan la transposición de los leucocitos desde las células endoteliales a la herida^{1,3}. Posteriormente, los monocitos reemplazan a los neutrófilos y se convierten en los leucocitos predominantes, sufren un cambio fenotípico a macrófagos titulares, los cuales fagocitan y matan bacterias, recogen los detritus tisulares, liberan factores de crecimiento como el *factor de crecimiento de fibroblastos* (FGF), *factor de crecimiento transformador β* (TGF- β) y α , estimulando la migración y proliferación de fibroblastos, producción y modulación de la matriz extracelular.^{1,2,3}

Proliferación y formación tisulares (Fase 2)

En esta fase ocurre la proliferación y migración celular. Los queratinocitos sufren un cambio notable, migran a la herida, liberan proteínas y enzimas que facilitan su migración y finalmente reconstituyen la epidermis y la membrana basal dañada.^{1,3}

Hipoxia

Después de la lesión aguda, la herida se vuelve hipóxica por ruptura de los vasos sanguíneos. Esto induce la activación de los fibroblastos y células endoteliales, replicación y longevidad de los fibroblastos, y síntesis de varios factores de crecimiento. Así mismo, los macrófagos son estimulados para la producción y secreción de factores angiogénicos. (FGF, TFG-B1 factor

transformador de crecimiento).¹

Fibroplasia

El término implica la formación de tejido de granulación y reconstitución de la matriz dérmica. Los fibroblastos son expuestos a péptidos altamente activos (PDFG), factores quimiotácticos (TGF- $\beta 1$) en la matriz provisional, regulando positivamente la expresión de integrinas $\alpha 4$ y $\alpha 5$, facilitando su migración por la herida. Además, producen grandes cantidades de colágenos tipo I y III, elastina, glucosaminoglucanos, proteoglucanos y otras proteínas de la matriz y participan en la contracción de la herida.^{1,3}

Angiogénesis

Este término se refiere a la neovascularización de la herida, lo que se logra fundamentalmente a partir de los vasos que quedan en el borde quirúrgico. Se inicia simultáneamente con la fibroplasia. Puede producirse de acuerdo a tres mecanismos diferentes: formación de red vascular de novo, anastomosis de vasos preexistentes y acoplamiento en los vasos de la herida. La célula involucrada en la angiogénesis es la célula endotelial, que experimenta cambios específicos para migrar al lecho de la herida, proliferar y dirigir la formación de los vasos nuevos. Este proceso depende de señales quimiotácticas suministradas por la matriz celular y las células adyacentes, jugando un papel importante el *factor básico de crecimiento de los fibroblastos* (FGF-2). Algunos de sus efectos también pueden ser mediados por el *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF), aunque el péptido puede ser estimulado en la herida por el *factor de crecimiento de queratinocitos* (KGF) y el factor de crecimiento transformador α (TGF- α).^{1,3}

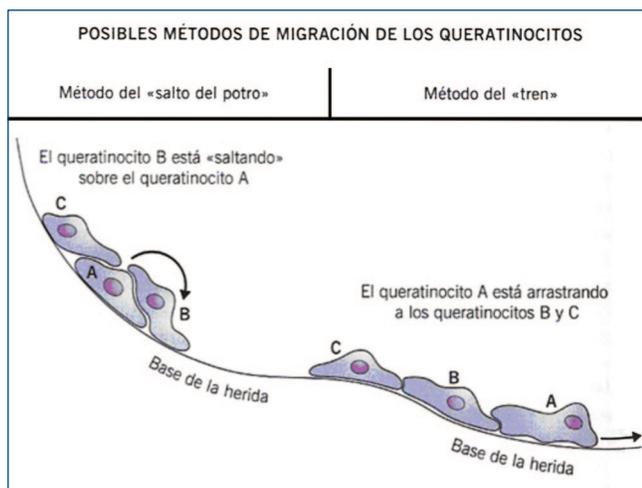
Migración de queratinocitos

Diversas citocinas y proteínas de la matriz estimulan la migración de los queratinocitos al lecho de la herida, a saber: fibronectina, colágeno tipo IV sintetizado por ellos mismos, factores de crecimiento epidérmico entre otros; los cuales responden al defecto epidérmico migrando desde el borde libre de la herida y desde los folículos pilosos, proceso que se inicia pocas horas después de producida la lesión.^{1,3}

Los queratinocitos basales se transforman de su forma cuboide a aplanada, aparecen proyecciones similares a pseudópodos, pierden sus uniones intercelulares, la expresión de las integrinas se modifican y se expresan unas nuevas para facilitar el movimiento en el colágeno, así mismo, se sintetizan y liberan colagenasas tipo I y IV, y proteasas para facilitar su migración. El mecanismo clásico de la migración es por el llamado modo del "salto del potro", por medio del

cual las células epidérmicas se desplazan sobre células epidérmicas que estaban implantadas con anterioridad en la herida. Un segundo mecanismo propuesto es que las células migren como un "tren", entendiéndose como tal el hecho de que cada célula mantiene su posición inicial en la cadena, ameritando la pérdida de la unión intercelular y la membrana basal y la dermis para poder conservar su posición.^{1,3} (Figura 4)

Figura 4: Posibles métodos de migración de los queratinocitos.



Kirnes R. Curación de las heridas, en Bologna J, Jorrizo J, Rapini R, y col. Dermatología. 1 ed. Ed Elsevier, España 2004;141:2207-2218

Remodelación tisular (Fase 3)

En la fase final, el tejido formado es degradado y remodelado, las células experimentan apoptosis. El proceso de remodelación permite al huésped desarrollar una cicatriz estable con un 70% de su resistencia original. En su fase inicial existe superabundancia de migración y proliferación celular, lo cual es importante para asegurar una reacción inflamatoria apropiada, eliminación de bacterias, desbridamiento de la herida y eliminar el tejido necrótico. Luego se regulará negativamente la respuesta para aproximarse al estado previo a la lesión.¹ La remodelación se inicia aunque no se haya completado la cicatrización de la herida, pero a diferencia de las otras fases, ésta no termina una vez que la herida ha cicatrizado, sino que continúa durante varios meses⁴. Están involucrados:

Fibronectina y componentes asociados

Los fibroblastos producen fibronectina cuando ingresan al lugar de la herida, a los 4 o 5 días de la lesión, la red de fibronectina está bien establecida. Finalmente,

este estadio es modificado y remodelado por proteasas celulares y plasmáticas, y la fibronectina es reemplazada por colágeno tipo III y luego por colágeno tipo I.¹

Ácido hialurónico y proteoglucanos

Son componentes abundantes de la matriz provisoria. El ácido hialurónico es degradado por la hialuronidasa y reemplazado por proteoglucanos sulfatados, con papel estructural en la formación del tejido de granulación y cicatrices maduras.¹

Colágeno

El tejido de granulación está inicialmente compuesto por grandes cantidades de colágeno tipo III, y es reemplazado gradualmente por colágeno tipo I, que genera mayor fuerza de tensión de la herida.¹

Miofibroblastos y contracción

Con el tejido conectivo nuevo, los fibroblastos experimentan cambios fenotípicos a fibroblastos ricos en actina, con características de células de músculo liso. Los miofibroblastos son responsables de la contracción de la herida y están presentes en el tejido de granulación, lo cual es fundamental en la curación de heridas de grosor total, siendo responsable del 40% de la disminución del tamaño de las mismas.^{1,3}

Tipos de heridas

De acuerdo a la profundidad alcanzada, se clasifican en:

- a) **Superficiales:** sólo está afectada la epidermis (erosión) y se resuelve sin dejar cicatriz. Ejemplo: erosión por fricción.
- b) **De espesor parcial:** afecta epidermis y dermis superficial respetando los anexos cutáneos. Al involucrar la membrana basal, deja cicatriz. Ejemplos: quemaduras, zonas dadoras.
- c) **De espesor total:** involucra epidermis, dermis profunda y/o hipodermis. Involucra los anexos y a veces puede comprometer tejidos más profundos como músculos, tendones y hueso. Repara siempre con cicatriz. Ejemplos: herida quirúrgica, úlceras vasculares^{3,4}

Cicatrización por primera intención frente a cicatrización por segunda intención

Las heridas se describen según su cicatrización por intención primaria o secundaria.²

La cicatrización de primera intención (heridas con bordes opuestos) cuyo ejemplo más simple es una herida limpia, no infectada por incisión quirúrgica aproximada por suturas quirúrgicas.^{2,3,5}

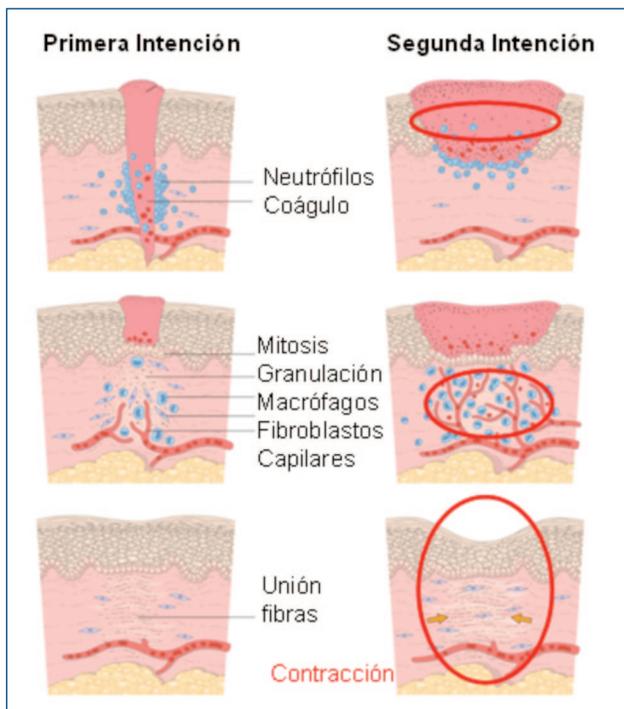
La cicatrización por segunda intención (heridas con bordes separados) es el proceso por el cual una herida

aguda abierta se restablece por sí misma. Difiere de la cicatrización por primera intención en varios aspectos:²

- Reacción inflamatoria más intensa, ya que el defecto es más grande por tanto el coágulo de fibrina es más amplio, y el exudado necrótico es mayor.^{2,3}
- El fenómeno de contracción de la herida es más grande, mayor cantidad de tejido de granulación.⁶
- Formación de cicatrices y adelgazamiento importante de la epidermis.^{2,3,6}

Al final de la primera semana la fuerza de la herida es de aproximadamente 10% pero aumenta rápidamente durante las próximas 4 semanas. Ya en el tercer mes, alcanza un 70% a 80% de la resistencia a la tracción de la piel, una condición que puede persistir de por vida^{2,7} (Figura 5)

Figura 5: Cicatrización por primera y segunda intención. Obsérvese el abundante tejido de granulación y la contracción en la cicatrización por segunda intención.



Robbins and Cotran: Pathologic Basic of disease, 7th ed. 2005

Factores que influyen en la cicatrización de heridas

Factores sistémicos:

- Nutrición: deficiencia de proteínas, deficiencia de

vitamina C, inhiben la síntesis de colágeno y retardan la curación.

- Metabólico: diabetes mellitus (microangiopatía) está asociado con retardos en la cicatrización.
- Alteraciones vasculares: arterioesclerosis, insuficiencia venosa, también retardan el proceso cicatrizal.

Factores locales:

- La infección produce persistencia de la lesión tisular y la inflamación.
- Factores mecánicos: exceso de tensión sobre las heridas, mediante la compresión de los vasos sanguíneos y la separación de los bordes de la herida.
- Cuerpos extraños: constituyen obstáculos para la cicatrización.
- Fármacos tópicos (esteroides, yodo) también retardan el proceso^{2,3}
- Técnica de sutura: las heridas que siguen las líneas de Langer afectan menos la resistencia funcional de los tejidos y permiten que los bordes de la herida se unan más fácilmente y con menos tensión lo que conlleva a mejores resultados estéticos.^{2,8}

Referencias Bibliográficas

1. Falanga V. Mecanismos de reparación de las heridas cutáneas, en Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ y col. Dermatología en Medicina General. Ed Panamericana, Buenos Aires 2005; 275-276.
2. Kumar V, Fausto N, Abbas A. Tissue Renewal and Repair: Regeneration, Healing, and Fibrosis, In: Robbins and Cotran: Pathologic Basic of Disease, 7th.edition, Ed Elsevier, Spain 2005. Disponible en www.medconsult.com
3. Kirnes R. Curación de las heridas, en Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, y col. Dermatología. 1 ed. Ed Elsevier, España; 2004 p.2207-2218
4. Villalba L, Bilevich E. Consenso sobre cicatrización de heridas. Sociedad Argentina de Dermatología 2007. Disponible en: www.sad.org.ar/revista/cicatrizacion.
5. Fonder M, Gerald S, Cowan D, et al. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. J Am Acad Dermatol 2008; 58:185-206.
6. Strecker-McGraw M, Russel T, Baer D. Soft Tissue Wounds and Principles of Healing. Emerg Med Clin N Am 2007;25: 1-22
7. Salem C, Vidal A, Mariangel P, Concha M. Cicatrices hipertróficas y queloides. Cuad. Cir. 2002; 16: 77-86
8. Guía de práctica clínica. Tratamiento de las úlceras de los miembros inferiores. Foro de educación y consulta en Atención Primaria de la Salud. Disponible en: www.foroaps.org.

Abreviaturas utilizadas en el texto

- ADP:** factor derivado de plaquetas
ADP: adenosín difosfato
FGF: factor de crecimiento de fibroblastos
TGF-beta: factor de crecimiento transformador beta
TGF-alfa: Factor de crecimiento transformador alfa
FGFL: factor básico de crecimiento de los fibroblastos
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
KGF: factor de crecimiento del queratinocito