

CICATRIZACIÓN

(CICATRIZATION)

* Andrés Romero Valverde

RESUMEN

La cicatrización es la respuesta del cuerpo a una lesión, que puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo. Además, el hueso tiene la capacidad única de repararse a sí mismo sin cicatrices y el hígado para regenerarse.

DESCRIPTORES

Piel, lesión cutánea, cicatrización, fases de cicatrización, glándulas sudoríparas.

SUMMARY

Cicatrization is the body's response to an injury, which can occur anywhere in the body. In addition, the bone has the unique ability to repair itself without scarring and the liver, to regenerate.

KEYWORDS

Skin, skin lesion, scarring, healing phases, sweat glands.

*Médico General.
Universidad de Ciencias
Médicas (UCIMED) – San
José - Costa Rica

INTRODUCCIÓN

Durante toda su vida, un ser humano sufre cerca de 3000 lesiones en su piel, de las cuales muchas pasan inadvertidas. Un proceso de recuperación rápido y sin acontecimientos notables es fundamental para la supervivencia, ya que evita la deshidratación y las infecciones.

A lo largo de la historia, el hombre ha buscado el manejo adecuado de las heridas, desde los Sumerios [2000 a.C.] hasta los egipcios, quienes documentaron sus trabajos en el Papiro quirúrgico de Edwin Smith y en el Papiro de Ebers, donde se menciona el uso de miel de abeja, hila y grasa. Además, algunos pueblos sudamericanos utilizaban resinas como la copaiba, bálsamo de Perú y en Grecia, el mismo Galeno de Pérgamo insistía en la

conservación de un ambiente húmedo a fin de asegurar una cicatrización adecuada.

Posteriormente, hombres como Ignaz Philipp Semmelweis, Louis Pasteur, Joseph Lister y Robert Wood Johnson, dieron un paso en la limpieza de las heridas y de la instrumentación quirúrgica. Actualmente se manipulan las citoquinas inflamatorias, los factores de crecimiento y el tejido de bioingeniería.

FASES DE LA CICATRIZACIÓN

La cascada de la reparación consiste en 3 fases: inflamación, proliferación y remodelación, todas perfectamente coordinadas.

FASE INFLAMATORIA

Es la primera fase y consta de una respuesta celular y otra vascular incluyendo hemostasia. En el sitio de la lesión se genera una vasoconstricción inicial en los vasos lesionados que dura de 5-10 minutos, mediada por catecolaminas, tromboxano y prostaglandina F_{2a}. Además, hay una exposición de la matriz extracelular, en donde se encuentra el colágeno, el cual causa la agregación, degranulación plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación. Esto conlleva a la activación de protrombina a trombina y consecuentemente, a la transformación de fibrinógeno a fibrina, formando así un coágulo. Como resultado, se obtiene la hemostasia en la herida.

Los gránulos alfa de las plaquetas [PKS] liberan varias sustancias activas que trabajan como factor de crecimiento derivado de las plaquetas; como factor transformador de crecimiento beta [PDGF y TGFβ, respectivamente por sus siglas en ingles]; como factor activador de plaquetas, fibronectina y serotonina; y además, sirven como estructura para la migración de células inflamatorias como neutrófilos y monocitos.

Posterior a la hemostasia, se genera una vasodilatación secundaria a la acción de la cascada de la coagulación y del complemento. En la cascada de la coagulación se genera la bradicinina por activación del factor XII. En cuanto a la cascada del complemento, se generan las anafilotoxinas C3a y C5a, las cuales tienen acción vasodilatadora y estimulan la liberación de histamina y leucotrienos C4 y D4 de los mastocitos. Además, el endotelio rompe las uniones intercelulares, facilitando el paso de células inflamatorias. El flujo inicial de células en las primeras 24 horas (después de que se ocasionara la herida)

es de neutrófilos, los cuales tienen la función de desbridar bacterias y restos celulares mediante radicales de oxígeno y óxido nítrico; igualmente, se ocupan de secretar citoquinas para la atracción y activación de monocitos y linfocitos.

Dos o tres días después de la lesión, las células inflamatorias cambian en predominio de monocitos, estos se diferencian de los macrófagos, que en conjunto con los macrófagos tisulares, van a dirigir el proceso de reparación; además, van a producir factores de crecimiento [más de 30] que van a atraer y a activar células endoteliales, fibroblastos y queratinocitos.

La depleción de monocitos y macrófagos produce deficiencia en el proceso de cicatrización, ya que hay un desbridamiento pobre, un retraso en la proliferación de fibroblastos y una angiogénesis inadecuada. Exponiendo el rol dominante del macrófago en la cicatrización.

Los linfocitos T invaden la herida aproximadamente en la primera semana y son un puente en la transición de las fases. No se tiene un efecto claro, pero ante la depleción, disminuyen la fuerza y el contenido de colágeno. Mientras que la supresión selectiva de CD 8+ incrementa la cicatrización de la herida, la supresión de CD4+ no tiene ningún efecto.

FASE PROLIFERATIVA

La fase proliferativa ocurre aproximadamente desde el día 4 hasta el 12. Esta etapa inicia con la degeneración de la matriz provisional de plaquetas-fibrina e involucra 3 clases de proteasas. Las proteasas implicadas son la serina, la cisteína y la metaloproteinasa de la matriz [MMP]; asimismo, estas facilitan la migración celular a través del coágulo y de

la matriz provisional. Igualmente, el Activador Tisular del Plasminógeno y la uroquinasa se manifiestan para disolver el coágulo.

Los macrófagos, los mastocitos y los tejidos adyacentes a la de matriz extracelular liberan factores de crecimiento que activan los fibroblastos. El factor químico táctico más potente para fibroblastos es el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF]. Los fibroblastos locales inician la síntesis proteica para la división, y ya para el tercer o quinto día, son las células predominantes en las heridas limpias no infectadas.

Después de proliferar, los fibroblastos inician la síntesis de la matriz provisional de fibronectina y de ácido hialurónico, que reemplaza la matriz de fibrina y además facilita la migración de los fibroblastos. El depósito de la matriz extracelular [MEC] es complejo y está en parte regulada por los factores de crecimiento y la interacción de receptores de membrana del fibroblasto con la MEC. Las integrinas son receptores transmembrana que regulan la síntesis intracelular con ligandos como el colágeno, la elastina, los factores de crecimiento, entre otros; además, se unen a los glicosaminoglicanos y a las glicoproteínas de la matriz.

Cuando el fibroblasto ingresa a la herida, secreta hialuronidasa para digerir la matriz rica en ácido hialurónico y empieza a producir glicosaminoglicanos. Simultáneamente, el colágeno es depositado de manera desorganizada en el andamio de glicosaminoglicanos y de fibronectina; en este momento se deposita más colágeno tipo III [en la piel normal hay una relación 4:1 de colágeno I:III].

El colágeno se produce en los fibroblastos, principalmente en un proceso complejo intra y extracelular, mediante la transcripción coordinada de cromosomas [2, 6, 7, 12, 13, 17 y 21]. El colágeno es una triple hélix con residuos de prolina y lisina que se hidroxilan en el proceso mediante hidroxilasas específicas que requieren oxígeno, hierro y vitamina C [como donador de electrones]. En el retículo endoplásmico, el protocolágeno también se glucosila. Estos pasos de hidroxilación y glucosilación, obligan que el colágeno asuma una configuración helicoidal α . Tres de estas estructuras se entremezclan para formar pro colágeno. Fuera de la célula, el colágeno es segmentado por peptidasas de pro colágeno. Finalmente estas cadenas se polimerizan creando el colágeno que formará enlaces intra e intermoleculares para estabilizarse y formar un entrelazado de colágeno.

Granulación: El tejido de granulación es un grupo de vasos, macrófagos y fibroblastos en una matriz de fibronectina, ácido hialurónico y colágeno. Su coloración rojiza se debe a una amplia neo-angiogénesis, estimulada por macrófagos, plaquetas, productos de fibroblastos e hipoxia la cual está presente en el centro de la lesión, generando la liberación de un factor fundamental, el HIF-1 [factor inducible por hipoxia, por sus siglas en inglés]. Inicia el proceso de angiogénesis y de adaptaciones metabólicas, y además, produce tanto cambios locales como sistémicos para restaurar el flujo en el sitio de la lesión. Este proceso induce a la migración y a la proliferación de células endoteliales.

Contracción: Es el proceso mediante el cual la piel circundante es halada de manera circunferencial. Disminuye el tamaño de la herida y acelera el proceso de cicatrización,

comparado a la epitelización y a la formación de cicatriz. Asimismo, disminuye el tamaño final de la cicatriz. El tamaño de la contracción depende del tamaño de la herida y de la zona afectada, siendo mayor en tronco y perineo y menor en extremidades.

Los miofibroblastos también son importantes en la contracción de la herida. Los fibroblastos de los márgenes se activan ante la tensión mecánica y los factores de crecimiento, transformándose en protomiofibroblastos, que ante el ambiente en el que se encuentran, se diferencian en miofibroblastos que expresan músculo liso y actina. Estos están presentes en la herida aproximadamente desde el 4 día.

En heridas cuyos bordes no se aproximan por medios quirúrgicos, el área de la herida disminuye por esta acción, conocida como cicatrización por segunda intención. Es importante diferenciarla de una contractura, la cual es un resultado indeseable de una cicatrización, que causa disminución del movimiento y de la funcionalidad.

Epitelización: La barrera externa también necesita ser restablecida, este proceso ocurre por la migración de células epiteliales adyacentes a la herida. Los queratinocitos del borde sufren cambios morfológicos a tan solo horas de la lesión; estas se aplanan e inician la división mitótica rápidamente y migran unas encima de otras en forma de saltos hasta cubrir el defecto en un lapso de 18 a 24 horas. Al cubrir la herida, las células epiteliales toman una forma cilíndrica que inician su mitosis para queratinizar la superficie. Mientras que las células basales marginales disuelven las uniones intercelulares, pierden las uniones a la dermis, crecen y comienzan a migrar sobre la matriz provisional. Además, las

células migratorias aplanadas expresan filamentos de actina, pseudópodos que se unen con las integrinas y secretan diversas MMP [1, 3, 9] para facilitar el movimiento.

Después de restablecer el epitelio, los queratinocitos y los fibroblastos secretan laminina y colágeno tipo IV para formar la membrana basal.

La reepitelización se completa en unas 48 horas en heridas de bordes aproximados, pero puede durar mucho más en otros tipos de heridas. Si tarda más de 2 semanas, se incrementa el riesgo de cicatriz hipertrófica a causa de la inflamación prolongada. En heridas que solo involucran la epidermis y la dermis superficial, el proceso de reparación consiste propiamente en reepitelización, que se produce de anexos epidérmicos [glándulas sudoríparas, glándulas pilo sebáceas]. En heridas de espesor total, la epitelización ocurre en los bordes de la herida a una velocidad de 1-2mm/día, y en áreas como los miembros inferiores, llega a 1cm/mes.

FASE REMODELACIÓN

El soporte de las células lo da la MEC, la cual es dinámica y tiene un balance entre la síntesis, el depósito y la degradación durante el proceso de cicatrización. Lisil-oxidasa, es la principal enzima que forma el entrelazado de colágeno, dándole fuerza tensil. La MMP es la principal enzima que se dedica al balance del depósito y la degradación del colágeno.

La cicatriz es el resultado final de la reparación de tejido, no posee apéndices dérmicos, sino que posee un patrón de colágeno con fibras densamente empaquetadas, distinto a la piel sana.

El depósito de la matriz en la herida sigue un patrón: primero, la matriz temprana es de fibronectina y colágeno tipo III; luego, de glicosaminoglicanos y proteoglicanos, y por último, el colágeno tipo I forma la matriz final. La cantidad llega a una meseta en unas dos o tres semanas; sin embargo, la síntesis y degradación del mismo continúa ahora sin cambios en la cantidad, sino en el orden y el tipo. Por el reordenamiento de las fibras y el cambio del colágeno tipo III por tipo I, la fuerza tensil continúa aumentando, lo que ayuda a regresar a una relación 4:1, como en la piel normal.

Otro componente de la MEC son los proteoglicanos [principalmente ácido hialurónico], los cuales le brindan una gran cantidad de agua a la cicatriz inmadura, que durante la remodelación regresa a su dosis normal.

La remodelación para formar una cicatriz madura, avascular y aceluar, ocurre desde meses hasta 1-2 años desde la lesión. Al inicio, la cicatriz es rojiza debido a su gran red de capilares, los cuales van a retroceder hasta quedar pocos, y por ende, la coloración rojiza va disminuyendo hasta tornarse hipopigmentada en la cicatriz madura. Sin embargo, puede ser hiperpigmentada según el pigmento de la piel o la exposición solar.

Durante la remodelación, también aumenta la fuerza tensil de la cicatriz y se correlaciona con el entrelazado de colágeno, sin embargo solo llega a un 80% de la fuerza tensil de la piel sana. Es por esta razón que las cicatrices son frágiles, menos elásticas y presentan colores, texturas y contornos distintos.

BIBLIOGRAFIA

- Brunnicardi F. (2011). *Schwartz Principios de Cirugía*. México D.F: McGraw-Hill Interamericana editores.
- Neligan P & Gurtner G. (2013). *Plastic Surgery, volume one Principles*. London: Elsevier Saunders.
- Mulholland M, Lillemoe K , Doherty G, Maier R, Simeone D, & Upchurch G. (2011). *Greenfield's Surgery Scientific Principles & Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Recepción: 28 Julio de 2016

Aprobación: 10 Agosto de 2016