



Cicatrización

Guillermo Zárate¹, Tomas Gatica², Fiorella Alfieri².

¹ Docente de cirugía de la Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae.

² Alumno de la Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae.

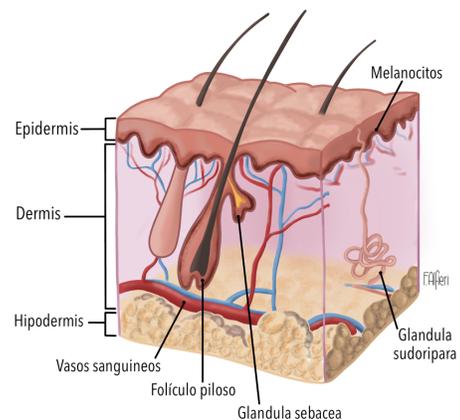
Introducción.

La piel es uno de los órganos de mayor superficie, compuesta por dermis, epidermis y tejido subcutáneo; cumple funciones esenciales para el organismo, por ejemplo actúa como barrera, impidiendo el paso de agentes nocivos como microorganismos, radiación, alérgenos, tóxicos, entre otros (Figura 1). Por otro lado regula la pérdida de agua, iones y metabolitos. Además proporciona protección mecánica, protegiendo tejidos internos de traumatismos (Takeo, 2015). Es por esto que la reparación o cicatrización de la piel es fundamental, ya que permite la mantención de estas funciones en el tiempo.

La cicatrización, según la RAE, se define como completar la curación de las llagas o heridas, hasta que queden bien cerradas. Es un proceso complejo, altamente regulado, y que es crítico en la mantención de la función de los distintos tejidos (1).

Mientras que la regeneración describe la sustitución específica de tejido (p.e mucosas, epidermis), la reparación es un mecanismo de cicatrización inespecífico, en donde la herida se repara por fibrosis y formación de cicatriz (2).

Figura 1. Esquema de la piel.



La cicatrización es un proceso que se compone de una cascada coordinada de eventos celulares, moleculares y bioquímicos (3).



Fisiológicamente, se distinguen 4 fases: Homeostasis, inflamación, proliferación y remodelación (4), las cuales operan de manera conjunta, secuencial y superpuesta; pero que mantienen características distintas entre sí. Es importante recalcar que el mecanismo por el cual cicatrizará un tejido dependerá de la naturaleza de la injuria así como del tejido comprometido.

Este capítulo abarcara los aspectos fundamentales de la cicatrización, incorporando tipos de cicatrización desde el aspecto quirúrgico así como nociones generales de heridas crónicas.

Los objetivos de este capítulo son los siguientes:

- .- Describir los mecanismos de cicatrización de piel según tipo de herida: Superficial (epidérmica) y profunda
- .- Describir los tipos de cicatrización empleados en la práctica clínica
- .- Describir los mecanismos involucrados en la cicatrización patológica

Tipos de cicatrización.

Como se señaló anteriormente, el mecanismo por el cual cicatrizará el tejido dependerá de la naturaleza de la injuria, así como del tejido comprometido.

En relación a la piel, podemos distinguir 2 situaciones: Heridas superficiales y profundas. Hablamos de herida superficial cuando solo está afectada la epidermis, mientras que en las heridas profundas se encuentra afectada la dermis y/o tejido subcutáneo. Si bien la naturaleza de la injuria puede ser similar, la vía de cicatrización dependerá de los estratos afectados, de esta manera hablaremos de: Cicatrización epidérmica o superficial y cicatrización profunda.

Cicatrización superficial.

La epidermis está compuesta por un epitelio escamoso queratinizado, siendo un 95% de sus componentes queratinocitos. Es un tejido que está en constante renovación (cada 48 horas aproximadamente).

Frente a una injuria, células ubicadas cerca de la membrana basal pierden contacto con esta y comienzan a migrar a través de la herida hasta tomar contacto con otra célula.

Este encuentro provoca una respuesta celular llamada “inhibición por contacto”, promoviendo el cese de la migración de los queratinocitos.



Paralelamente, este movimiento de células estimula la liberación del Factor de crecimiento Epidérmico (EGF), el cual estimula las células de la membrana basal para que estas se repliquen y se diferencien en nuevos queratinocitos, reconstituyendo así aquellos que migraron a través de la herida (5).

Cicatrización Profunda.

Cuando la lesión sobrepasa la membrana basal epidérmica se comienza a hablar de lesión profunda (compromiso dermis y/o tejido subcutáneo). En esta situación se ven afectadas una mayor variedad de estructuras en la piel (p.e vasos sanguíneos, terminales nerviosas), y por lo tanto requerirá de un mecanismo de reparación más complejo. A continuación se describen las distintas fases de la cicatrización profunda, que si bien se sobreponen temporalmente, para efectos prácticos se describirán por separado (Figura 2).

a.- Homeostasis: Al momento de la injuria, se produce daño vascular que desencadena una serie de procesos que tienen como función:

- .- Prevenir exsanguineación
- .- Promover la homeostasis.

Los vasos arteriales rápidamente se contraen, mediante la acción del musculo liso, producto del incremento de los niveles de calcio citoplasmático (4). Dentro de los siguientes minutos, se reduce el flujo sanguíneo al sitio de la injuria, produciendo hipoxia y acidosis. Esto promueve liberación de factores vasoactivos como óxido nítrico, adenosina e histamina, que produce vasodilatación refleja (4). Esto genera finalmente un balance donde predomina el aumento de la permeabilidad vascular, lo que facilita el acceso de células inflamatorias como neutrófilos y macrófagos, encargados de eliminar patógenos y sustancias de deshecho. De forma paralela, la exposición del subendotelio, colágeno y factor tisular activan la agregación plaquetaria, llevando a la formación de un trombo, el cual previene perdidas posteriores de sangre.

Además estas liberan quimioquinas y factores de crecimiento (FC) que tienen como función atraer células inflamatorias.

Todos estos procesos mencionados anteriormente son esenciales para conseguir una homeostasis de forma eficiente (6).



b.- Inflamación: Una vez conseguida la homeostasis, inmediatamente comienza la fase inflamatoria, cuyo objetivo es eliminar patógenos, material extraño y contener el daño en un área localizada (1).

Los neutrófilos son las primeras células en aparecer, atraídos por señales químicas provenientes de la cascada del complemento, interleuquinas y TGF- β (4); teniendo su peak entre las primeras 24 a 48 horas (3).

Su funciones primordiales son:

- Destruir bacterias y escombros tisulares, mediante fagocitosis.
- Liberación de sustancias tóxicas (lactoferrina, proteasas, neutrófilo elastasa y catepsina).

Una vez realizada su función, entran en apoptosis y son eliminados de la superficie de la herida o son fagocitados por macrófagos.

Posteriormente, estos últimos comienzan a migrar al sitio de injuria (48-72 horas); y tienen como función fagocitar elementos de deshecho y liberar factores de crecimiento como TGF- β y EGF, los cuales regulan la cascada inflamatoria, promueven la angiogénesis y la granulación del tejido.

Finalmente acuden al sitio de injuria linfocitos (72 horas posterior), los cuales se cree regulan la función de reparación del tejido, a través de la producción de matriz extracelular y remodelación de colágeno. Esta fase se mantendrá activa hasta el punto que se asegure que el tejido no presente riesgo de infección o elementos de deshecho (4).

c.- Proliferación: Una vez alcanzada la homeostasis y existe un balance en la respuesta inflamatoria en el sitio, comienza la fase de proliferación, la cual tiene como objetivo sintetizar las distintas sustancias y estructuras para comenzar a reparar el tejido dañado; esto incluye una serie de procesos que funcionan de manera paralela e interconectada. En primera instancia se estimula la angiogénesis, inducida por VEGF en combinación con otras citoquinas, en respuesta a la hipoxia. Estas sustancias inducen a las células epiteliales a gatillar la neovascularización y reparar los vasos dañados. Por otro lado se produce migración de fibroblastos, estimulados por factores como TGF- β y PDGF principalmente, los cuales producen sustancias de matriz extracelular, como colágeno (especialmente tipo III) y fibronectina (1).



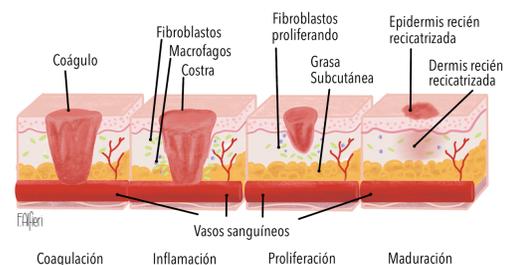
Esto en conjunto con la angiogénesis, resulta en una transformación del sitio de injuria, observándose rosado, vascular y fibroso, también llamado *tejido de granulación*; esto comienza a ocurrir 1 a 2 semanas posterior a la injuria (3).

Una vez depositada suficiente matriz, los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos, los cuales tienen capacidad contráctil y forman uniones con contenidos de la matriz, confiriendo elasticidad y resistencia al tejido. Simultáneamente, y especialmente en heridas cutáneas, comienza la proliferación epitelial con el fin de cerrar el sitio de injuria, cuya duración dependerá del tamaño de este. Finalmente con el paso del tiempo y producto de la acción de los miofibroblastos se comienza a producir la contracción de la herida con el fin de cerrar esta y hacer más eficiente el proceso de reparación (4). En su totalidad, esta fase tiene una duración aproximada de entre 2-3 semanas en condiciones favorables (1).

d. Remodelamiento o maduración: Esta última etapa inicia aproximadamente 1-2 semanas posterior a la injuria y puede extenderse hasta 2 años.

Tiene como objetivo madurar el tejido hasta su forma óptima, esto quiere decir, con células bien diferenciadas y con un depósito extracelular organizado (4). Para esto debe existir un balance entre la apoptosis de células y producción de nuevas células. De forma paralela existe una reorganización del contenido proteico, especialmente del colágeno, reemplazando tipo III por tipo I, el cual es menos elástico y más rígido. Cabe destacar, cualquier error en esta fase puede concluir en una cicatrización patológica o producción de heridas crónicas (6). A pesar de todos estos procesos involucrados, las heridas nunca alcanzan el mismo nivel de fuerza tensil original, llegando hasta un 80% de este valor a largo plazo (4).

Figura 2. Esquema de fases de la cicatrización.



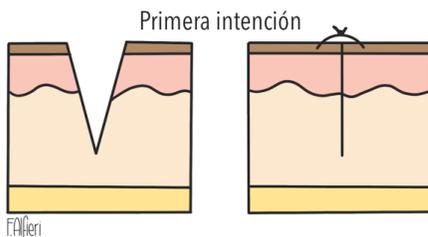


Tipos de cicatrización.

a.- Primera intención: Corresponde a la aproximación de los bordes de la herida mediante mecanismos exógenos, tales como suturas u adhesivos (Figura 3).

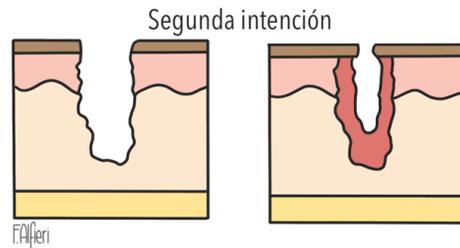
Es característico de heridas quirúrgicas, donde los bordes son netos y limpios (8). Su objetivo es disminuir el área de apertura de los bordes con el fin de facilitar la epitelización. Por lo general tienen un tiempo de cicatrización menos prolongado (7).

Figura 3. Cicatrización por primera intención.



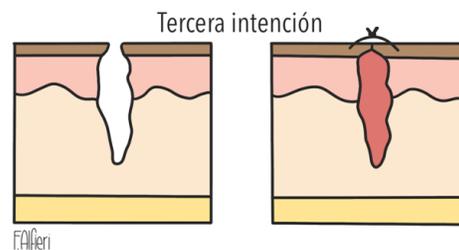
b.- Segunda intención: Conocido también como cierre por granulación (Figura 4); es un método empleado cuando la extensión de la herida o sus bordes son muy amplios o existe alto riesgo de infección (8). Se caracteriza por un cierre espontáneo, sin uso de métodos de acercamiento exógeno, por lo que las heridas tienen una fase de proliferación más prolongada. Cabe destacar que el tiempo de cicatrización es más prolongado (7).

Figura 4. Cicatrización por segunda intención.



c.- Tercera intención: Corresponde a una combinación de los dos tipos anteriores (Figura 5); también conocido como cierre primario diferido, es utilizado cuando en una primera instancia no puede realizarse un cierre primario (ej. Alta probabilidad de infección), por lo que se permite la granulación del tejido y posteriormente, cuando mejora la condición de la herida, se realiza un cierre primario (7). Al igual que el cierre por segunda intención, se emplea cuando existen heridas traumáticas extensas o existe un alto riesgo inicial de infección.

Figura 5. Cicatrización por tercera intención.





Cicatrización patológica.

La cicatrización es un proceso complejo donde intervienen una serie de factores químicos, celulares y ambientales. Cuando estos se alteran se producen dos posibles escenarios: 1) Herida crónica (defecto ulcerativo) 2) Exceso de tejido cicatrizal (queloide y cicatriz hipertrófica).

a.- Heridas crónicas (cicatrización deficiente).

Se habla de herida crónica cuando existe un defecto de barrera en el tejido que no ha cicatrizado apropiadamente en un tiempo mayor o igual a 3 meses (9).

A nivel mundial, persisten como una epidemia silenciosa, impactando la calidad de vida de más de 30 millones de personas (10). Por ejemplo, las úlceras crónicas de extremidad inferior se mantienen activas por 12 a 13 meses, recurren en un 60-70% de los pacientes, pueden llevar a pérdida de función, disminuyen la calidad de vida y son una causa significativa de morbilidad (11).

Los principales factores de riesgo descritos son los siguientes:

.- Estado nutricional: Se ha reportado que un estado nutricional deteriorado afecta la cicatrización al prolongar la inflamación.

Además de inhibir la función fibroblástica y reducir la angiogénesis. Existen muchos factores nutricionales esenciales, incluyendo vitamina A (relacionada con el crecimiento epidérmico), carbohidratos (necesarios para la síntesis de colágeno) y ácidos grasos OMEGA-3 (estos modulan la vía del ácido araquidónico) (4).

.- Tabaquismo: Por sí mismo, el cigarrillo contiene numerosos químicos que afectan la cicatrización de una herida directamente.

Uno de los factores más relevantes es la nicotina, que produce vasoconstricción generalizada, promoviendo un estado hipóxico en la herida.

Así mismo estos químicos alteran la función de los neutrófilos inhibe la síntesis de colágeno e incrementan los niveles de carboxi-hemoglobina.

Esto provoca un aumento en el riesgo de infección de la herida así como una disidencia de esta (12).

.- Infección: Además del daño directo sobre el hospedero, las bacterias atraen células inflamatorias y desencadenan una respuesta química (citoquinas, proteasas, ROS, etc.), que provoca finalmente un estado pro-inflamatorio.



Así mismo, la actividad bacteriana a la par de la respuesta del organismo, producen un aumento en el consumo de oxígeno, promoviendo un ambiente hipoxico, alterando la cascada de cicatrización así como los mecanismo antibacteriales del hospedero. Los organismos más comunes involucrados en el desarrollo de heridas crónicas son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Streptococo b-hemolitico* (10).

.- Inmunosupresión: Pacientes en estado de inmunosupresión no solo poseen una menor respuesta celular y molecular ante una herida, sino que además en general estos pacientes coexisten con otros factores que alteran la cicatrización. Por ejemplo, aquellos en tratamiento con corticoides, muestran una disminución en la concentración de citoquinas durante la reparación, provocando un depósito irregular de colágeno.

Por otro lado, fármacos quimioterapéuticos alteran la señalización de VEGF, interrumpiendo el proceso adecuado de angiogénesis. Es más, se ha evidenciado que en pacientes en tratamiento con radioterapia, esta provoca isquemia del tejido, lo que predispone la ulceración (4).

.- Enfermedades Crónicas: Cualquier enfermedad que afecte de forma crónica el sistema cardiorespiratorio altera negativamente el suministro de oxígeno y nutrientes a los tejidos.

Por ejemplo, pacientes diabéticos muestran de manera significativa una cicatrización alterada dado que están relativamente inmuno comprometidos y presentan elevados niveles de glucosa en la sangre, lo que afecta la función leucocitaria. Así mismo, a largo plazo se produce daño de la microvasculatura, lo que altera el suministro de oxígeno y nutrientes (4).

.- Edad: El envejecimiento disminuye naturalmente la capacidad de cicatrizar. Adultos mayores presentan una capa epidérmica más delgada, así como una respuesta inflamatoria, migratoria y proliferativa más lenta (4).

Esto además coexiste con una menor densidad de colágeno, menor cantidad de fibroblastos, incremento en la fragmentación de elastina, y una contractura de la herida más lenta (12).

.- Genética: Con especial énfasis en la cicatrización alterada por exceso de esta (cicatriz hipertrófica y queloides), se ha visto que se presentan principalmente en raza negra, hispánica y asiática (4).



.- Manejo de la herida y técnica quirúrgica: Es fundamental la elección de la técnica quirúrgica correcta y un adecuado manejo de la herida. Un correcto uso del tejido, técnicas asépticas estrictas, manejo adecuado de la tensión a través de la herida y una óptima elección del tipo y material de sutura contribuyen a minimizar las complicaciones de la herida (4).

Si bien el mecanismo etiológico puede variar entre los distintos tipos de heridas crónicas, poseen mecanismos moleculares en común.

Lo anterior incluye un exceso de citoquinas pro-inflamatorias (p.e TGF- β), proteasas, especies de estrés oxidativo (ROS) y una disminución de la senescencia celular.

Además hay que considerar la existencia de infección persistente, y deficiencia en las células tipo stem provenientes de la membrana basal (11).

Se clasifican en 3 grandes grupos; úlceras vasculares, úlceras por presión y úlceras diabéticas (10,11).

.- Úlceras Vasculares: Se dividen en venosas y arteriales. Las primeras constituyen el grupo de mayor frecuencia dentro de las heridas crónicas, afectando entre 1-2% de la población, con una

mayor prevalencia en mujeres y adultos mayores (13). Son producto de congestión e hipertensión venosa debido a trombosis o incompetencia valvular; lo que lleva a aumento de la permeabilidad vascular y por consiguiente, pérdida de macromoléculas y células, generando un estado pro-inflamatorio, alterando así los mecanismos de cicatrización. Ocurren generalmente hacia distal, especialmente sobre el maléolo medial. Tienden a ser largas y profundas, son de forma irregular y tienen un borde mal delimitado (10).

Por otro lado las úlceras arteriales son menos comunes. Estas ocurren debido a una insuficiencia arterial causada usualmente por aterosclerosis, o más raramente, por tromboesmolismos o radiación (14). El estrechamiento del lumen vascular reduce la perfusión, llevando a isquemia e hipoxia del tejido. Por lo general ocurren de manera distal sobre prominencias óseas y presentan una forma redondeada con borde bien delimitado (10).

.- Úlceras por presión (UPP): Son comunes en pacientes con movilidad reducida y compromiso sensorial, por ejemplo, aquellos inconscientes quien no pueden sentir ni responder al cambio periódico de posición (10).



La exposición prolongada a la presión lleva a la isquemia del tejido cuando la presión capilar de este se ve superada (13); resultando en la necrosis por hipoxia e injuria por isquemia-perfusión (15). Los sitios más vulnerables son aquellos en donde la piel se encuentra sobre prominencias óseas, especialmente a nivel de: sacro, caderas y maléolos (16).

En general tienden a ser superficiales con tendencia a la profundización, redondeadas y bien delimitadas.

- Ulceras diabéticas: Este tipo de ulceras son una complicación común y seria de la diabetes, siendo el pie diabético la lesión más ampliamente descrita y prevalente (10). Son producto de la triada clásica que forma parte de las complicaciones de esta enfermedad; neuropatía, isquemia y trauma. Una neuropatía periférica asociada a diabetes crea un pie estructuralmente insensible y débil, incrementando el riesgo de ulceración por estrés mecánico repetitivo, asociado a una perfusión inadecuada por daño microvascular (13). Más aun, la hiperglicemia crónica altera directamente el proceso de cicatrización (17). Pacientes con este tipo de ulcera tienen mayor riesgo de re-ulceración, amputación y muerte (18).

Figura 6. Úlcera diabética.



Exceso de cicatrización: Se encuentran dentro de este tipo de lesiones los queloides y las cicatrices hipertróficas. Ambas lesiones se encuentran ampliamente distribuidas globalmente, siendo más prevalentes en poblaciones de raza negra.

Estos tipos de lesiones son el resultado de una fase proliferativa excesiva y una disminución de la lisis del colágeno, lo que genera un aumento de colágeno inmaduro (tipo III) y matriz extracelular (agua y glicoproteínas).

No es posible determinar con exactitud que determina la transición hacia estos tipos de lesiones, pero se cree que el factor TGF-B juega un rol esencial en la formación del queloide (12).

Como resultado, la capa reticular de estas lesiones contiene células inflamatorias, incremento en el número de fibroblastos, vasos de neoformación y mayores depósitos de colágeno (19).



Morfológicamente, las cicatrices hipertróficas se mantienen dentro de los límites de la herida, mientras que los queloides se extienden por fuera de los límites de esta. Aunque pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, las áreas más susceptibles son: lóbulos de la oreja, angulo de la mandíbula, espalda alta, hombros, brazos (porción superior) y pared torácica anterior (12). Temporalmente, mientras que la cicatriz hipertrófica aparece tempranamente posterior a una noxa, el queloide por lo general se genera de forma más tardía. Por otro lado, las cicatrices hipertróficas tienden a curar espontáneamente en el tiempo o pueden mejorar con cirugía, mientras que los queloides en general no curan espontáneamente y empeoran con cirugía (20).



Referencias.

- 1.- Han G, Ceilley R. *Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. Adv Ther.* 2017; 34: 599–610.
- 2.- Reinke JM, Sorg H. *Wound repair and regeneration. Eur Surg Res.* 2012;49(1):35–43.
- 3.- Stechmiller JK. *Understanding the role of nutrition and wound healing. Nutr Clin Pract.* 2010;25(1):61–8.
- 4.- Singh S, Young A, McNaught CE. *The physiology of wound healing. Surg (United Kingdom)* 2017; 35: 473–7.
- 5.- Shinohara H, Hasegawa S, Tsunoda S, Hosogi H, Sakai Y. *Principles of anatomy. Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer.* 2016. 1–16.
- 6.- Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. *Wound healing. J Chinese Med Assoc.* 2018; 81: 94–101.
- 7.- Dunn, D. *Wound closure manual. Edición N°1.; Minnesota, Estados Unidos. Ethicon; 2005.*
8. Bertone AL. *Second-intention healing. Vet Clin North Am Equine Pract.* 1989; 5: 539–50.
- 9.- Martin P, Nunan R. *Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. Br J Dermatol.* 2015;173(2):370–8.
- 10.- Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. *Inflammation in chronic wounds. Int J Mol Sci.* 2016;17(12):1–14.
- 11.- Frykberg RG, Banks J. *Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. Adv Wound Care.* 2015;4(9):560–82.
- 12.- Gantwerker EA, Hom DB. *Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. Facial Plast Surg Clin North Am [Internet].* 2011;19(3):441–53.
- 13.- Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. *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.
- 14.- Bonham PA. *Assessment and management of patients with venous, arterial, and diabetic/neuropathic lower extremity wounds. AACN Clin Issues.* 2003; 14: 442–56.
- 15.- Goldman R. *Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. Adv Skin Wound Care.* 2004; 17: 24–35.
- 16.- Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. *Decubitus ulcers: A review of the literature. Int J Dermatol.* 2005; 44: 805–10.
- 17.- Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. *Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. Adv Ther.* 2014;31(8):817–36.
- 18.- Garwood CS, Steinberg JS, Kim PJ. *Bioengineered Alternative Tissues in Diabetic Wound Healing. Clin Podiatr Med Surg [Internet].* 2015;32(1):121–33.
- 19.- Ogawa R. *Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
- 20.- Andrades P, Benítez S, Prado A. *Recomendaciones para el manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. Rev Chil Cir* 2006; 58: 78–88.