

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES CLÍNiques
CAMPUS DE BELLVITGE
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE BARCELONA

***ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA CICATRIZACIÓN EN
LA ARTROPLASTIA DE RESECCIÓN DE LA CADERA.***

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA.

DOCTORANDO: J.L. AGULLÓ FERRE.

DIRECTORES: A. FERNÁNDEZ SABATÉ y X. CABO CABO.
Profesores del departamento de ciencias clínicas de la
Universidad de Barcelona.

Barcelona. Septiembre 2007

INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCIÓN

Hemos intentado aproximarnos al objetivo de este trabajo de investigación revisando los conceptos básicos, en primer lugar de la parte ortopédica (revisión de las distintas modalidades de artroplastia de resección) y en segundo lugar de los principios elementales de la cicatrización.

1.1. ARTROPLASTIA DE RESECCIÓN DE CADERA

1.1.1. LA ARTROPLASTIA DE RESECCIÓN DE LA CADERA TIPO GIRDLESTONE



La artroplastia de resección de la cadera, también conocida como pseudoartrosis de Girdlestone, incluye una resección completa de la cabeza y cuello del fémur, así como de los márgenes salientes del acetábulo¹.

Con un adecuado manejo postoperatorio se consigue una neoarticulación con resultados aceptables.

Al hablar de resultados, es importante reconocer (cosa trivial por otra parte), que la función de la cadera no puede ser nunca comparable, con la de una cadera sana, ni con la funcionalidad de una artroplastia de cadera que evoluciona favorablemente. La artroplastia de resección tiene unas indicaciones selectivas (vigentes aún hoy en día) y el resultado más o menos satisfactorio de la misma depende en gran medida de las expectativas tanto del cirujano como del paciente².

Es un procedimiento relativamente simple e importante, aunque a veces no bien comprendido.

Actualmente se realiza con mayor frecuencia como operación de último recurso en casos de artroplastias de caderas infectadas en las que, bien por el proceso infeccioso o bien por los problemas de patología de base del enfermo, no es posible una cirugía de recambio de la artroplastia³. En la mayoría de los casos es una situación transitoria para posteriormente reimplantar una prótesis⁴. También cabe decir que tiene un papel limitado, pero importante, como procedimiento primario en casos muy seleccionados⁵.

1.1.1.1. HISTORIA DE LA ARTROPLASTIA DE RESECCIÓN DE LA CADERA



Figura 1: G.R. Girdlestone.

Schmalz en 1817 y White en 1820 describen por primera vez el procedimiento para tratar la tuberculosis de cadera en niños. En 1827 John Rhea Barton⁶ comunica el caso de un paciente con cadera anquilosada en malposición y que fue tratado con una osteotomía del cuello femoral y movilización precoz. En 1861 Fock habla de la resección de la cabeza y cuello del fémur como tratamiento de la osteoartritis grave de la cadera⁷. El

procedimiento se va popularizando y en 1921 Robert Jones modifica la técnica fijando el trocánter mayor al muñón del cuello femoral después de resecar la cabeza femoral, como tratamiento para la anquilosis. Es precisamente en 1943 cuando **Gaithorne Robert Girdlestone** (1881-1950) (figura-1) comunica en detalle el procedimiento que venía utilizando desde 1921, para el tratamiento de la artritis tuberculosa o piógena de la cadera (figura-3)⁸⁻¹⁰.

El procedimiento pareció obrar tan bien, que su uso fue extendido para el tratamiento de pacientes con artritis

reumatoidea o afectaciones muy graves de la articulación coxofemoral¹. En 1950 Taylor¹¹ publica 93 casos y en 1964 Scott¹² revisa 400 artroplastias de resección en el transcurso de 30 años.



Figura 2: R. Judet.

En 1964 **Robert Judet** (figura-2) introduce el término de **coaptación trocanteroilíaca**¹³. De la experiencia de este autor en el tratamiento de las infecciones óseas crónicas, se desprende el principio de que uno de los medios más

eficaces para evitar la recidiva, es rellenar la zona de escisión para disminuir el volumen de los espacios muertos que ocupa el hematoma postoperatorio con elevado riesgo de reinfección, de donde surge la idea de coaptar el trocánter mayor en el cotilo, después de la resección en una artritis infecciosa de la cadera. Presenta, por otra parte, la ventaja de apoyar el fémur, aumentando la estabilidad de la marcha y eliminando de esta forma el mayor inconveniente de la resección de Girdlestone, que es el signo de Trendelenburg.

Judet, cuando empezó a tratar las artritis supuradas de la cadera, lo hizo realizando artrodesis trocantero-ilíacas, y fue en los casos fallidos donde observó una neoarticulación con ligera movilidad pero indolora, naciendo de este modo el concepto de la coaptación trocanteroilíaca, con técnicas que han sufrido modificaciones, no buscando la artrodesis (objetivo que no siempre se consigue) sino la de una neoarticulación móvil, indolora y estable.

Con el desarrollo de las artroplastias totales de cadera en la década de los 60, la artroplastia de resección fue perdiendo protagonismo, quedando actualmente relegada a situaciones muy concretas. Es decir, en pacientes en los que no es viable la

implantación de una prótesis total de cadera por la circunstancia que sea.

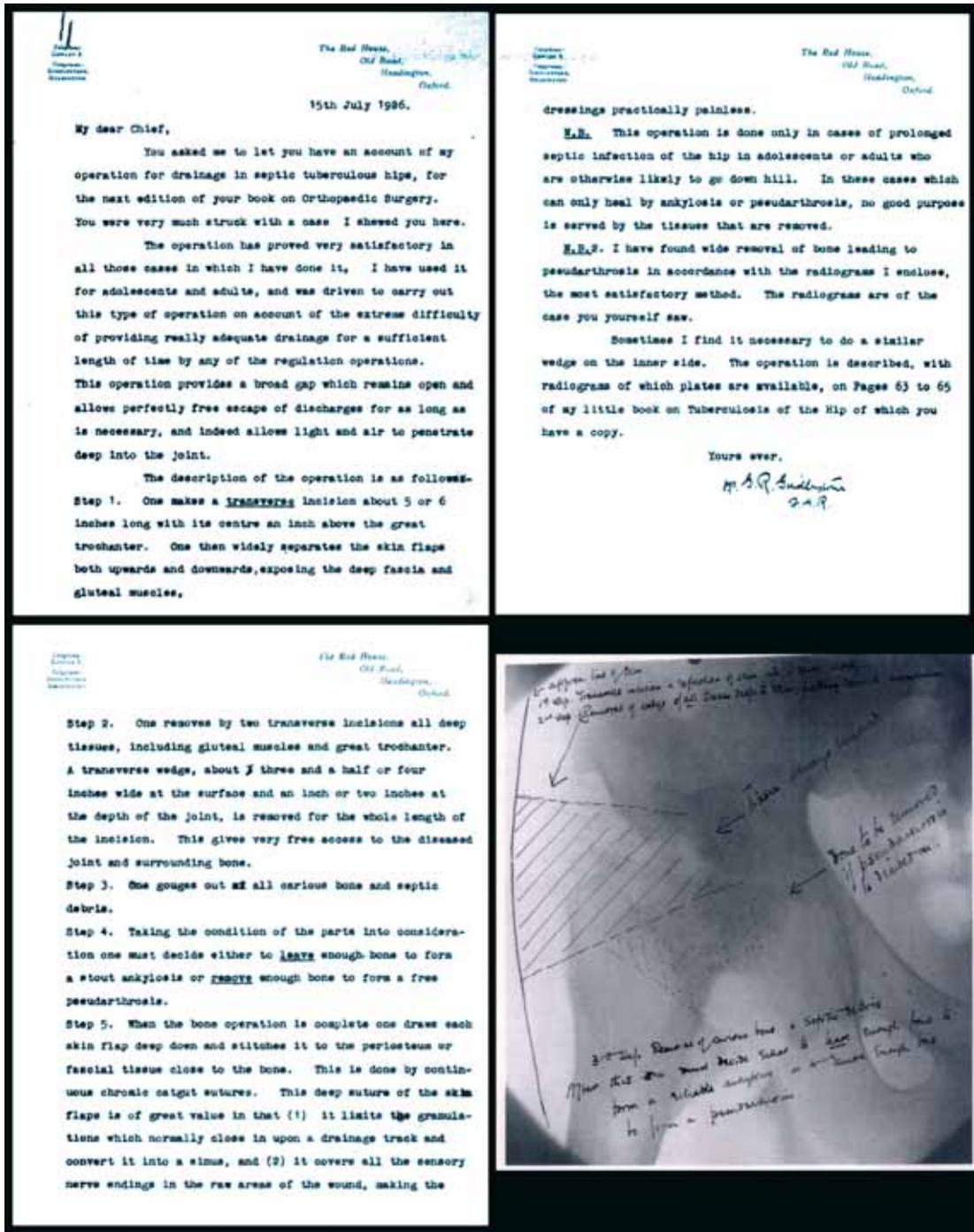


Figura-3. Carta de Girdlestone a R. Jones describiendo la operación de la artroplastia de resección de la cadera en la tuberculosis, En la radiografía están las anotaciones del propio autor. (modificado de FT Horan, J Bone Surg (Br) 2005;87-B:104-106).

1.1.1.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

En este apartado comentaremos la técnica clásica con sus modificaciones y posteriormente haremos hincapié en la modalidad de la COAPTACIÓN TROCANTEROILÍACA introducida por Judet.

La técnica quirúrgica varía un poco según la finalidad del procedimiento, es decir, si es como cirugía primaria o como cirugía de salvamento (que haya infección o no, y que vaya a ser una intervención temporal o definitiva).



La artroplastia de Girdlestone original, usada para el tratamiento de la artritis de cadera piógena o tuberculosa, se hacía a través de un abordaje lateral, con escisión de una porción de los músculos abductores, del trocánter mayor, de la cabeza y del cuello del fémur y de los márgenes del cotilo. También se empleaba cuando era necesario un abordaje medial con liberación de los músculos aductores para facilitar el drenaje (figura-4).

Figura-4. Esquema del drenaje lateral por artritis séptica de cadera con extirpación de la cabeza femoral. (reproducido de G.R. Girdlestone. Tuberculosis osteoarticular. Ed. Juventud 1956).

Con el transcurso de los años la técnica se ha modificado considerablemente.

Ahora se recomienda conservar en todos los casos el trocánter mayor y los músculos abductores, tanto si hay infección como si no.

1.1.1.2.1. artroplastia de resección primaria.

El abordaje se realizará según las preferencias personales del cirujano. Después de la capsulotomía y la luxación de la cadera se practicará la osteotomía de todo el cuello a través de la línea intertrocantérica. También se osteotomizan los bordes del acetábulo y todo el cartílago del cotilo es eliminado hasta llegar a hueso sangrante. El objetivo es producir dos superficies amplias, planas y paralelas, enfrentadas entre sí, sin proyecciones óseas agudas (figura-5) y con hueso vascularizado, que es signo de vitalidad.

Si existe infección es posible que se requiera un procedimiento más extenso, con desbridamiento de hueso, cápsula y tejidos blandos afectados.

La conservación de salientes óseos tanto en el cuello femoral como en el acetábulo con frecuencia conduce a un mal resultado^{12,14-17}.

El psoas ilíaco, la cápsula y otros tejidos blandos se conservan en la medida de lo posible.

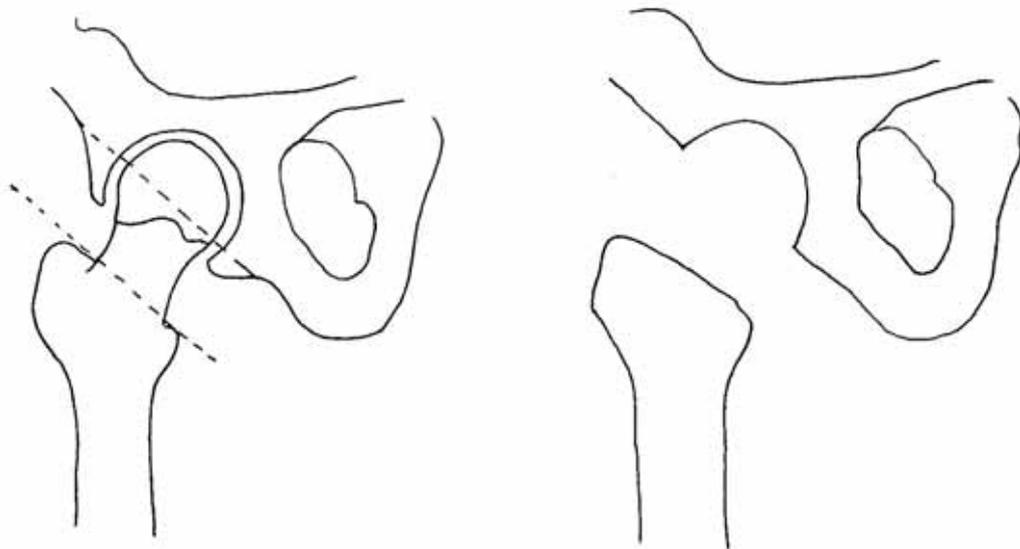


Figura-5. esquema donde se muestran las líneas por donde pasará la resección ósea, quedando las superficies paralelas y lisas, sin conservación de salientes en el cuello femoral y reborde acetabular. (reproducido de Steinberg, la cadera, ed. Panamericana 1993).

Los diferentes tipos de osteotomías propuestos por diferentes autores (entre los que cabe destacar a Colonna)¹⁸ con la intención de aportar mayor estabilidad a la neoarticulación, se consideran hoy día innecesarios^{16,19,20}.

La herida se cierra de la forma habitual y generalmente se aconseja colocar un clavo tipo Steinmann roscado a nivel proximal de la tibia para mantener la tracción postoperatoria¹⁹⁻²⁴.

1.1.1.2.2. artroplastia de resección secundaria.

En presencia de infección es necesario un amplio desbridamiento de tejido óseo y tejido blando desvitalizado, así como de todo cuerpo extraño, incluido el cemento, pues se ha visto que el dejar restos de éste es uno de los factores más importantes en la recidiva de la infección^{2,25-27}.

En muchos casos de prótesis de cadera infectadas puede ser un paso transitorio, con la intención de tratar en un primer tiempo la infección y en un segundo tiempo realizar el reimplante protésico. La mayoría de los autores convergen en mantener un intervalo de tiempo superior a las 6 semanas; y hay quien aboga por una postergación de 6 meses a un año para disminuir aún más la incidencia de reinfección.

Si se realiza con la intención de reprotetizar en un segundo tiempo, se practicará un adecuado desbridamiento y resección de las partes inviables y se preservará, si es posible, un mayor remanente óseo a nivel de cuello femoral y a nivel del acetábulo y se colocará un espaciador de cemento óseo con antibiótico, que aunque se discute su efecto en el control de la infección, ayuda a preservar la longitud de la extremidad, permite la rehabilitación precoz y conserva el espacio articular, lo que facilita la colocación de una nueva prótesis.

No obstante, con las técnicas avanzadas en cuestión de material protésico y con los aloinjertos óseos que disponemos hoy en día, la falta de provisión ósea ha dejado de ser una indicación para la artroplastia de resección.



Figura- 6: a y b- Paciente portador de prótesis de cadera modelo Ring, implantada 5 años antes, que presenta aflojamiento aséptico femoral. C- Se realizó el cambio por una prótesis cementada, que se infectó. D- Finalmente se practicó una artroplastia de resección como tratamiento definitivo.

1.1.1.3. MANEJO POSTOPERATORIO

El manejo clásico después de una artroplastia de resección de la cadera, consiste en tracción transesquelética durante 6 semanas con 7-15 Kg. manteniendo una rotación neutra. Se realiza un control radiográfico periódico de la pierna con el fin de controlar un excesivo ascenso en sentido proximal del fémur.

Esto permite que los tejidos blandos cicatricen con el muñón femoral proximal directamente opuesto a la línea de resección acetabular, y que se forme una capa de tejido fibroso sobre los bordes del hueso resecado.

Después de la tracción clásicamente viene un periodo de descarga mediante la colocación de una férula de descarga isquiática tipo Thomas y la ayuda de muletas durante unos 6 meses, y posteriormente se realiza carga parcial²⁸.

1.1.1.4. INDICACIONES

Aunque cada vez es menor el número de intervenciones de Girdlestone que se realizan anualmente, hay que decir que sigue teniendo vigencia como último recurso cuando, bien por problemas sépticos incontrolables, bien por las particularidades

del enfermo, la artroplastia de resección es una alternativa válida que puede ofrecer unos resultados aceptables.

1.1.1.4.1. Como procedimiento primario.

Se puede considerar indicada en aquellos pacientes que no deambulan (por lesión nerviosa central o periférica^{29,30}, por gran deterioro del estado general...), en pacientes con un estado mental altamente deteriorado, en la inestabilidad de cadera de origen muscular^{31,32}, en fracturas subcapitales^{33,34}, en pseudoartrosis dolorosas de cadera³⁵, en contracturas o anquilosis de cadera en mala posición³⁶ y en tumores. Cuando el mal estado general del paciente, las alteraciones locales de la piel, la ausencia de musculatura o tono muscular altamente alterado, la grave deformidad o defecto óseo de la pelvis o el fémur proximal, o la persistencia de infección, desaconsejen la implantación primaria o secundaria de una prótesis total de cadera, también se podrá recurrir a la resección articular³⁷⁻⁴⁵.

Resumiendo: se indicará en los pacientes en quienes la opción de una artroplastia total de cadera no es viable.

1.1.1.4.2. Como procedimiento secundario.

La mayoría de artroplastias de resección se realizan hoy en día como cirugía de rescate ante un reemplazo total de cadera infectado^{3,4}, y en muchos de estos casos se realiza como un periodo de transición para erradicar la infección y posteriormente realizar una cirugía de revisión y reprotetización⁴⁶⁻⁴⁹.

1.1.1.5. RESULTADOS

Después de una artroplastia de resección los resultados pueden variar considerablemente, dependiendo de diversos factores. Entre ellos se incluyen las indicaciones quirúrgicas, el respeto por los detalles durante la intervención, el periodo postoperatorio y las expectativas del paciente y del cirujano^{50,51}.

Para el paciente y el cirujano debe quedar claro que el procedimiento se realiza como solución de compromiso, habitualmente en circunstancias que no permiten una

artroplastia total de cadera. Si se comprende esto y no se pretende comparar con los resultados de una cadera normal o de una prótesis total de cadera que funciona bien, los resultados que se obtienen pueden considerarse satisfactorios en la mayoría de los pacientes. Se logra la erradicación de la infección en gran número de casos y funcionalmente, serán muchos los que tengan una mejoría importante del dolor y un buen balance articular, pudiendo realizar gran parte de las actividades de la vida cotidiana⁵²⁻⁵⁸.

Sin embargo un acortamiento de la extremidad intervenida es inevitable y éste viene a ser de entre 2.5 y 5.5 cm. (por eso resulta necesario el uso de un calzado con alza) así como una inestabilidad de la cadera provocada por el ascenso y descenso de la misma durante la marcha y una actitud en rotación externa de la extremidad. La marcha se realiza con balanceo (Trendelenburg) y obliga al menos al uso de un bastón. En cuanto a la sedestación, ésta no suele conllevar ningún problema, pero existen dificultades para aquellas actividades que requieren gran flexión de la articulación coxofemoral (subir escaleras, atarse los zapatos...)^{2,5,59-61}.

De todas formas el grado de satisfacción, tanto desde el punto de vista del médico como del enfermo, es un concepto subjetivo y vendrá determinado fundamentalmente por las expectativas puestas en el procedimiento.

1.1.2. LA COAPTACIÓN TROCANTEREOILÍACA DE R. JUDET

Como hemos dicho antes, merece mención aparte la variante de la artroplastia de resección de Robert Judet, que describe con minuciosidad E. Letournel en el XI cuaderno de actualidades de Cirugía Ortopédica del hospital Raymond-Poincaré de Paris, cuyo director era el propio profesor Judet¹³.

Procedemos de este modo, a exponer el trabajo publicado en dicho cuaderno:

El objetivo del trabajo no era descubrir una cirugía milagrosa en materia de cirugía de la cadera, sino intentar aportar una solución al gran problema que supone la artritis infecciosa crónica de dicha articulación.

La coaptación trocanteroilíaca se considera una cirugía mayor que intenta curar una afectación grave que pueda poner en juego el pronóstico vital.

De la experiencia de los autores en el tratamiento de las infecciones óseas crónicas se desprende el principio que uno de los medios más eficaces para evitar la recidiva es rellenar la zona de escisión⁶². Así disminuirá el volumen de los espacios muertos que ocupa el hematoma postoperatorio con elevado riesgo de reinfección y de ahí surge la idea de coaptar el trocánter mayor en el cotilo, después de la resección en una artritis infecciosa de la cadera. Presenta, por otra parte, la ventaja de apoyar el fémur sobre el cotilo, aumentando la estabilidad de la marcha y eliminando de esta forma el mayor inconveniente de la resección de Girdlestone que es la claudicación⁶³.

Cuando empezaron a tratar las artritis supuradas de la cadera, lo hicieron realizando artrodesis trocantereo-ilíacas, y fue en los casos fallidos donde observaron una neoarticulación con ligera movilidad pero indolora. Así nació el concepto de la **coaptación trocanteroilíaca**, con técnicas que han sufrido modificaciones,

no buscando la artrodesis (objetivo que no siempre se consigue) sino la de una neoarticulación móvil, indolora y estable.

Las **indicaciones** de la coaptación trocanteroilíaca han sido las infecciones crónicas de la cadera, nunca las artritis infecciosas agudas. Es decir, será el último recurso en caso de recidiva infecciosa e incontrolable, pues obviamente, si bien puede salvar la vida del paciente, la funcionalidad de la articulación queda muy mermada.

Los autores presentan una serie de 113 enfermos en los que se realizó la coaptación trocanteroilíaca con estas indicaciones: 71 secundarias a artroplastias de cadera infectadas, 30 a osteosíntesis postfractura del tercio proximal del fémur y cotilo infectadas, y el resto a distintas infecciones crónicas, entre las que cabe destacar 5 casos de tuberculosis.

La **técnica quirúrgica** (figuras 7,8 y 9) utilizada por Judet es descrita así:

La vía de abordaje preferida era la de Smith Petersen, ya que es la vía que mayor seguridad da para la colocación del fijador externo iliofemoral. Pero si el abordaje de la intervención primaria ha sido externo o posterior, será preferible utilizar la misma vía.

La intervención comporta:

El desbridamiento de las partes blandas afectadas.

La ablación del material (prótesis, cemento, osteosíntesis...)

La resección y preparación del cotilo, hasta dejar hueso esponjoso y sangrante, y dándole la forma adecuada ("en porche romano") para que albergue correctamente la parte proximal del fémur.

La resección y preparación del fémur, realizando la osteotomía entre la línea intertrocantérica, y la resección de la punta del trocánter mayor.

La coaptación y la síntesis: se han utilizado bien fijadores externos iliofemorales con diferentes montajes, o bien

tornillos o clavos de Steinman, uno trocanteroilíaco y otro trocantereoisquiático, manteniéndose dicha síntesis durante un mes aproximadamente.

Cierre de la herida, con los drenajes de Redon pertinentes.

Los **resultados** obtenidos por Judet fueron:

La infección fue erradicada en el 87% de los casos.

El acortamiento de la extremidad fue inferior o igual a 4 cm.

La movilidad de la cadera fue inferior a 40° en el 55% y mayor de 55° en el 10%, (con 16 casos de artrodesis).

El estado funcional del estudio pre y postoperatorio fue el siguiente:

Estudio global		preoperatorio	postoperatorio
MARCHA	IMPOSIBLE	43	2
	2 MULETAS	38	27
	1 MULETA	28	50
	SIN MULETAS	4	21
PERÍMETRO DE MARCHA	< 50m	30	
	De 50 a 100m	29	8
	> 100m	11	90
DOLOR	Permanente	72	3
	ocasional	38	67

Tabla 1: datos sobre el estado funcional de los pacientes en el estudio de Judet.

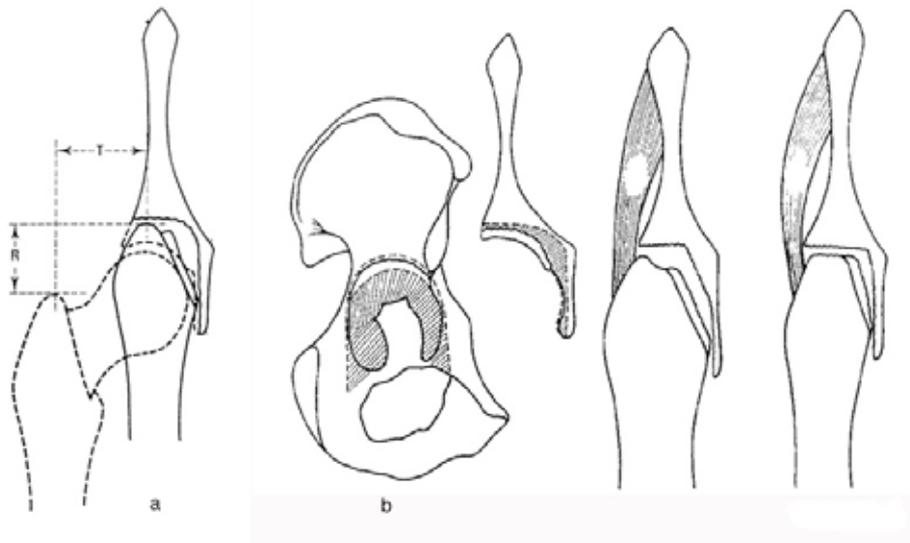


Figura-7: a: Principio de la coaptación (Judet): R representa el acortamiento y T la traslación interna provocada por el embotellamiento del macizo trocantérico en la cavidad cotiloidea. b: esquema de los cortes en fémur y cotilo. (reproducido por Actualités de Chirurgie Orthopédique de l'Hopital Raymond-poincaré n° XI. Ed Masson 1974).

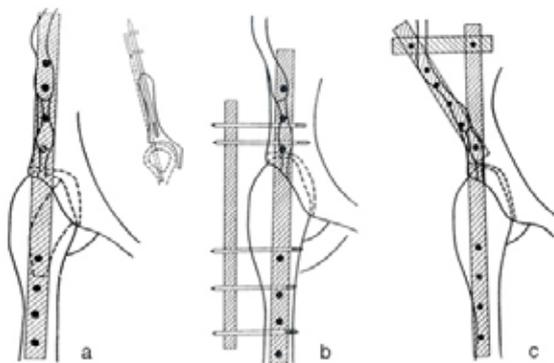
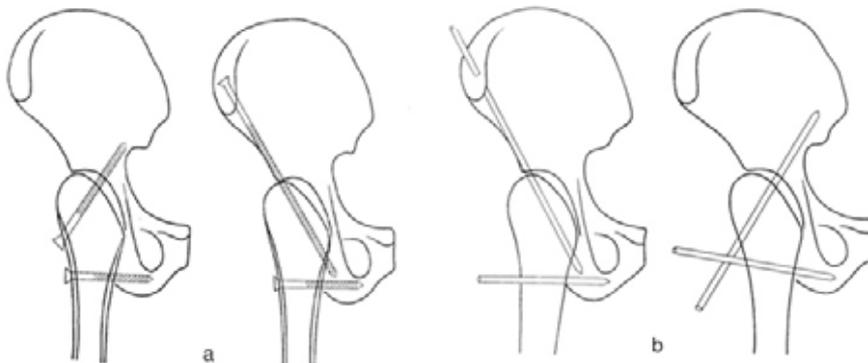


Figura-8: tipos de fijación de la coaptación, a: fijador monolateral sagital, b: dos fijadores externos (uno frontal y otro sagital), c: dos fijadores externos (uno femoral y otro alar unidos por una tercera barra).

Figura-9: Posteriormente la fijación la realizó: a: mediante tornillos y b: finalmente por medio de clavos.



1.1.3. NUESTRA PERSPECTIVA PERSONAL

Por un lado tenemos presentes los principios fundamentales de R. Judet, es decir, disminución del espacio entre las superficies articulares para:

disminuir el riesgo de un exceso de hematoma que se pueda sobreinfectar.

aumentar la resistencia de la fibrosis cicatricial.

y coaptar el muñón femoral al cotilo para aumentar la estabilidad de la neoarticulación y evitar un excesivo acortamiento de la extremidad, con el fin de mejorar la funcionalidad de la cadera

Por otro lado, también tenemos en cuenta las premisas principales de la pseudoartrosis de Girdlestone;

depurada técnica quirúrgica en cuanto a las osteotomías realizadas en cotilo y fémur.

Riguroso seguimiento postoperatorio.

En nuestro servicio (Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge) realizamos una artroplastia de resección con coaptación trocantereoilíaca modificada⁶⁴. La coaptación se realiza a través de suturas con hilos de alta resistencia que aproximan el macizo intertrocantérico femoral al cotilo, sin llegar a ser tan exigentes en la coaptación como Judet, ni tan permisivos en la holgura de las superficies articulares como Girdlestone (figura-10)⁶⁵.

Durante el postoperatorio el enfermo permanece en reposo en cama durante seis semanas, manteniendo la pierna con una férula antirrotatoria o con tracción cutánea (2-3 Kg. peso) e intentando mantener la extremidad en rotación neutra y evitar la tendencia a la rotación externa de la misma. Después de seis semanas se permite la deambulaci3n asistida y en descarga por medio de una férula de apoyo isquiático (tipo Thomas) y se compensa con un alza en el zapato contralateral. El objetivo es mantener la articulaci3n en descarga hasta que se forme una

cicatriz fibrosa entre el cotilo y el fémur con resistencia suficiente para resistir las fuerzas de cizallamiento que se producen durante la marcha. Este periodo se estima en unos seis meses. Pasados los seis meses se transforma la férula en bitutor de apoyo isquiático, con apoyo directo del pie y sin alza contralateral (figura-11).

1.1.3.1. CASUÍSTICA DEL SERVICIO

Entre 1976 y 1989 se revisaron 76 casos en los que se realizó una artroplastia de resección (49 mujeres y 27 varones, 39 en el lado derecho y 37 en el izquierdo).

Las indicaciones fueron:

Aflojamiento aséptico de la prótesis total de cadera (19 casos).

Infección de prótesis total de cadera (40 casos).

Cotiloiditis erosiva grave en hemiarthroplastias (2 casos).

Anquilosis en malposición de la cadera (3 casos)

Artritis séptica de cadera (8 casos).

Artritis psoriásica (1 caso).

Imposibilidad técnica de implantar una PTC por anomalías anatómicas (3 casos)

Resumen de los resultados:

Se realizó un seguimiento de 71 pacientes, pues 5 fallecieron antes de estudio.

De las 40 tratadas por infección, se contabilizó la recidiva en 12 casos (todos presentaban el denominador común de tener restos de cemento intramedular).

En 3 casos se realizó reprotetización de la cadera.

61 pacientes no referían dolor, 7 tenían dolor que cedía con reposo sin limitación de la marcha y 3 precisaban de analgesia por la intensidad del dolor.

Todos precisaron ayuda para la deambulaci3n: 24 dos muletas, 23 s3lo una. 8 dos bastones y 11 s3lo uno. 5 no caminaban (pero no por dolor).

Todos presentaron un trendelenburg y necesitaron un alza en el zapato (El acortamiento medio fue de 4 cm. (3 y 12 cm.).

S3lo 3 pacientes se reincorporaron a la vida laboral (entre 40 y 50 a3os y con trabajos sedentarios). Por lo general eran capaces de realizar las actividades dom3sticas independientemente, aunque ten3an dificultades para realizar aquellas que requer3an una mayor flexi3n de la cadera.

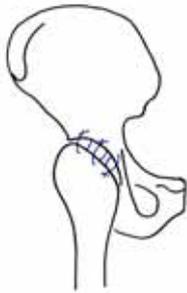


Figura-10: Técnica utilizada por nuestro servicio. Para disminuir la cavidad restante, entre la sección intertrocanterea y el acetábulo, se aproximan ambas superficies óseas mediante fijación con sutura reabsorbible gruesa anclada al reborde anterosuperior del acetábulo y en la cresta anterior del macizo trocantérico. La sutura a presión con tres lazadas las acerca.



Figura-11: a: férula de descarga de apoyo isquiático tipo Thomas que se compensa con un alza contralateral, b: bitutor de apoyo isquiático con alza en extremidad afectada y apoyo directo del pie, sin alza en zapato contralateral, c: pasados los seis meses, alza en extremidad afectada.

1.2. LA CICATRIZACIÓN. Conceptos básicos

Cualquier injuria sobre un tejido produce una respuesta en el organismo con el fin de paliar el daño sufrido e intentar reparar la funcionalidad del mismo, aunque en la mayoría de las veces no hay retorno al *status quo* previo a la lesión.

Todas las lesiones hísticas, desde la úlcera péptica pasando por el infarto de miocardio y las fracturas óseas hasta las heridas traumáticas, pasan por la misma serie de fenómenos, los cuales se dividen en etapas para facilitar su comprensión, pero en realidad dichas fases se superponen tanto en tiempo como en actividad. La cicatrización de las heridas es un proceso continuo y no una serie de pasos.

El grado del daño, el tiempo de cicatrización y el residuo de la misma se ven afectados por factores intrínsecos y extrínsecos.

Clásicamente el cierre de las heridas abiertas se divide en:

Cierre primario o de primera intención: aquellas que se cierran inmediatamente mediante sutura simple o cobertura cutánea (bien sea con injerto o colgajo).

Cierre secundario o espontáneo: se cierra por reepitelización y contracción (es el caso de la herida contaminada).

Cierre terciario o primario tardío: es aquella herida que se deja abierta y cuando está en condiciones de cerrarse se realiza la sutura.

Se efectúe o no la intervención quirúrgica, se deje abierta o sellada la herida, ocurrirán los mismos procesos de reparación básicos.

Una herida que se deja abierta se llena de tejido de granulación y la contracción intensifica el cierre de la herida ejerciendo tracción en el tejido contiguo no lesionado para cubrir el defecto. Un coágulo de fibrina sella la herida, la cual cerrará por

epitelización. Se logra la fuerza tensora gracias al depósito de colágena y otras proteínas de matriz⁶⁶.

El conocimiento de la dinámica de la cicatrización de la herida nos permite tratar de forma apropiada al enfermo para alcanzar el cierre lo más rápido posible y con la mínima cicatrización y pérdida funcional factible.

Conceptualmente el proceso de la cicatrización pasa por tres fases⁶⁷:

Inflamatoria o reactiva (respuesta inmediata a la lesión para limitar el daño).

Proliferativa o regenerativa (proceso de reparación con síntesis de matriz, neovascularización para aliviar la isquemia del traumatismo y reepitelización).

Maduración o remodelación.

Pero antes de exponer dichas fases veamos los mecanismos de la biología molecular que intervienen.

1.2.1. REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR

Para sobrevivir es esencial que el organismo sea capaz de sustituir las células lesionadas o muertas y de reparar los tejidos donde ha tenido su asiento la inflamación.

La reparación de los tejidos comprende dos procesos principales:

La regeneración o sustitución de las células lesionadas por otras de la misma clase⁶⁸.

La fibrosis, fibroplasia o sustitución por tejido conjuntivo⁶⁹.

Ambos procesos dependen de los mismos mecanismos que intervienen en la migración, proliferación y diferenciación celular, así como de las interacciones célula-matriz. Para que la regeneración del tejido lesionado sea ordenada se precisa de la existencia de la membrana basal (BM)^{70,71}. La matriz extracelular (MEC)⁷²⁻⁷⁴ funciona como un andamiaje que ayuda a lograr la reconstrucción de las estructuras preexistentes. La BM da la especificidad y la polaridad celular, además de influir en la migración y el crecimiento celular.

La masa de una población celular está determinada por la velocidad con que se produce la proliferación, la diferenciación y la muerte celular por apoptosis⁷⁵

1.2.1.1. CICLO CELULAR Y POTENCIAL DE PROLIFERACIÓN

La multiplicación celular está regulada por factores de naturaleza química. Un exceso de agentes estimuladores o un déficit de inhibidores produce finalmente un aumento de crecimiento⁷⁶.

El crecimiento se puede conseguir abreviando el ciclo celular, pero los factores más importantes son los que reclutan las células quiescentes o en reposo y las incorporan al ciclo celular.

Las células se dividen en tres grupos de acuerdo con su capacidad proliferativa y su relación con el ciclo celular.

El ciclo celular comprende las siguientes fases: **G₁** (presíntesis), **S** (síntesis del DNA), **G₂** (premitótica) y **M** (mitótica). Las células quiescentes se encuentran en un estado fisiológico llamado **G₀**. La mayoría de los tejidos maduros contienen células que están multiplicándose constantemente (*células lábiles*), células quiescentes (*estables*) que de vez en cuando se incorporan al ciclo celular, y de células que no se dividen (*células permanentes*).

Células lábiles o en división constante: recorren todo el ciclo celular y la regeneración se produce a partir de células madre o precursoras. Se encuentran en: epitelios de superficie (piel, boca, vagina), epitelios mucoso (conductos excretores de glándulas), epitelio cilíndrico gastrointestinal y transicional urinario, en la médula ósea y tejidos hematopoyéticos.

Células quiescentes o estables: tienen una actividad mitótica escasa, pero pueden dividirse rápidamente ante ciertos estímulos. Se encuentran en la fase G₀ y al estimularse pasan a la G₁. Es el caso de las células glandulares (hígado, riñón, páncreas), las células mesenquimatosas (fibroblastos y fibras musculares lisas), y las células endoteliales de los vasos.

Células no divisibles o permanentes: Abandonan el ciclo celular y no pueden entrar en mitosis en la vida postnatal. A este grupo pertenecen las células nerviosas (sobre todo el sistema nervioso central), las células miocárdicas y las de la musculatura esquelética. La lesión en estos tejidos casi siempre es reparada con tejido cicatricial.

Las células lábiles y las estables, son capaces de regenerarse, pero para conseguir que la regeneración sea organizada, es indispensable que el estroma que sirve de sostén a las células parenquimatosas, especialmente las de la MB, formen un andamiaje que permita la multiplicación ordenada de las células parenquimatosas. Cuando se destruye la MB las células pueden proliferar de forma aleatoria produciéndose masas desorganizadas de células que han perdido su semejanza con la arquitectura inicial.

El tejido conectivo y las células mesenquimatosas (fibroblastos, células endoteliales, fibras musculares lisas, condrocitos y osteocitos) son elementos quiescentes que proliferan al producirse una lesión. Los fibroblastos en concreto tienen un alto potencial de proliferación, constituyendo la respuesta del tejido conjuntivo a la inflamación.

1.2.1.2. FENÓMENOS MOLECULARES DEL CRECIMIENTO CELULAR

Éstos consisten en un despliegue creciente de moléculas y vías intercelulares. Las anomalías de esas vías pueden ser la base del crecimiento incontrolado del cáncer⁷⁷, así como de las respuestas celulares anormales que se producen en diversas enfermedades.

Existen una serie de *sistemas de señalización* y de *receptores de la superficie celular*, así como *vías de transmisión celular*, en las que la unión de las moléculas de señalización a los receptores de la superficie celular va seguida de la activación de determinados factores de transcripción y de cambios en la expresión de los genes. Es el caso de los *factores de crecimiento* que inducen la proliferación celular modificando la expresión de ciertos genes que actúan sobre las vías reguladoras del crecimiento normal, los llamados *protooncogenes*. La expresión de estos genes está controlada durante el crecimiento y su alteración estructural puede convertirlos en oncogenes (que favorecen el crecimiento incontrolado típico de los tumores). Así pues, la proliferación celular normal y anormal siguen vías semejantes⁷⁸.

1.2.1.2.1. SISTEMAS DE SEÑALIZACIÓN INTERCELULAR:

Según la distancia a la que actúan las señales pueden ser:

AUTOCRINA: las células responden a las moléculas de señalización que ellas mismas secretan. Hay varios factores de crecimiento o citocinas de tipo polipeptídico que actúan de esta manera. Como ejemplo está la hiperplasia epitelial compensadora en la regeneración hepática y los tumores.

PARACRINA: una célula produce sustancias que actúan solamente sobre una célula diana situada en su inmediata proximidad. Se da en la curación de las heridas y su reparación por tejido conjuntivo: un factor elaborado por un macrófago influye sobre el crecimiento de células adyacentes distintas como son los fibroblastos.

ENDOCRINA: las hormonas son sintetizadas por células de los órganos endocrinos y actúan sobre células diana que están muy alejadas del sitio donde fueron elaboradas.

1.2.1.2.2. RECEPTORES DE LA SUPERFICIE CELULAR:

El crecimiento celular comienza por la unión de un producto de señalización, que casi siempre es un factor de crecimiento, a un receptor específico. Las proteínas del receptor pueden estar situadas en la superficie de la célula diana o encontrarse en su citoplasma o en el núcleo. La proteína del receptor posee especificidad para unirse a determinados ligandos, y el complejo receptor-ligando resultante de esa unión pone en marcha una determinada respuesta celular.

En la superficie celular hay tres clases de receptores que son importantes para el crecimiento celular. Al unirse al ligando, dichos receptores emiten señales que se dirigen hacia el núcleo por distintas vías. Algunas de esas vías de transmisión son exclusivas de una determinada familia de receptores, mientras que otras son vías compartidas.

RECEPTORES CON ACTIVIDAD INTRÍNSECA CINASA: ocupan una región extracelular destinada a unirse al ligando, una única región a cada lado de la membrana, y una región citosólica que puede tener actividad tirosina cinasa, o serina/treonina. Por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se unen a los receptores que poseen actividad intrínseca tirosina cinasa⁷⁹. Muchos de esos factores de crecimiento son proteínas diméricas, con dos regiones para la unión del ligando, y forman receptores diméricos estables al unirse simultáneamente a dos receptores. La dimerización de los receptores va seguida de la autofosforilación, generando una cascada de respuestas que, en último término, obligan a la célula a incorporarse a la fase S del ciclo celular.

RECEPTORES SIN ACTIVIDAD CATALÍTICA INTRÍNSECA: tiene una porción extracelular que se une al ligando, ocupan una sola región que atraviesa la membrana y una porción citosólica que activa una o más tirosina cinasa que fosforilizan al receptor. La mayoría de los receptores de las citocinas pertenecen a esta clase, por lo que se les conoce como *superfamilia de receptores de las citocinas*⁸⁰.

RECEPTORES LIGADOS A LAS PROTEÍNAS G: tienen siete unidades que atraviesan la membrana (suelen llamarse *receptores de siete tramos*). No están directamente vinculados con la regulación del crecimiento celular. Pertenecen a esta clase los receptores de las quimiocinas inflamatorias, la epinefrina y el glucagón⁸¹.

1.2.1.2.3. SISTEMAS DE TRANSMISIÓN DE SEÑALES:

Es un proceso que sirve para identificar las señales extracelulares y transformarlas en intracelulares, que a su vez producen respuestas celulares específicas⁸²⁻⁸⁷.

Los sistemas de transmisión de señales se disponen en forma de redes de proteínas cinasas sucesivas. Las más importantes en el crecimiento celular son:

Vía de las proteínas cinasas activada por mitógenos (MAP.)

Vía de la fosfoinosítido-3-cinasa.

Vía del inositol-lípidos.

Vía del monofosfato de adenosina cíclico.

Vía del JAK/STAT.

Estos sistemas trasladan la información al núcleo, donde la regulación de la expresión de los genes experimenta cambios. Esta regulación es controlada por los *factores de transcripción*⁸⁸, entre ellos se encuentran varios protooncogenes cuyas mutaciones pueden estar asociadas a tumores (c-myc), y varias clases de genes de supresión tumoral (antioncogenes), como el p53 y el gen del retinoblastoma.

1.2.1.3. CICLO CELULAR Y REGULACIÓN DE LA MULTIPLICACIÓN CELULAR

Hasta el momento se conocen dos clases de controles moleculares que regulan el paso de las células por cada fase del ciclo celular y organizan los fenómenos que dan lugar a la multiplicación celular:

Vías de *fosforilización* de las proteínas donde intervienen las *ciclinas*.

Puntos de control que vigilan la ejecución completa de los fenómenos moleculares.

Por otro lado también existen mecanismos moleculares que INHIBEN EL CRECIMIENTO CELULAR y se parecen a los que los estimulan, entrecruzándose durante sus intercambios intercelulares. Un ejemplo es el factor polipeptídico de transformación del crecimiento- β (TGF- β), que alterando el funcionamiento de los factores de transcripción y de las proteínas que controlan el ciclo celular, inhibe el paso a la fase S del ciclo celular⁸⁹⁻⁹⁵.

1.2.1.4. FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento específicos polipeptídicos pueden actuar sobre diferentes clases de células, aunque otros son específicos de algunas de ellas. Poseen también efectos sobre la locomoción, contractilidad y diferenciación celular.

Entre los más importantes destacan:

1. EGF. FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO.

Origen: plaquetas y macrófagos.

Funciones: mitógeno para queratinocitos y fibroblastos. Estimula la migración de queratinocitos⁹⁶.

2. **TGF- α** . FACTOR TRANSFORMADOR DEL CRECIMIENTO α

Origen: macrófagos, queratinocitos y linfocitos T.

Funciones: similar al EGF.

3. **TGF- β** . FACTOR TRANSFORMADOR DEL CRECIMIENTO β

PROTEÍNAS DE LA MORFOGÉNESIS ÓSEA Y ACTIVINAS

Origen: plaquetas, macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos.

Funciones: quimiotáctico para PMN (polimorfonucleares), macrófagos, linfocitos, fibroblastos. Estimula la síntesis de TIMP (inhibidor hístico de la metaloproteinasa de la matriz), migración de queratinocitos, angiogénesis y fibroplasia. Inhibe la producción de MMP (metaloproteinasas de la matriz) y la proliferación de queratinocitos⁹⁷⁻¹⁰⁰.

Las proteínas morfogenéticas óseas (**BMP**), son miembros de la superfamilia TGF- β , inducen la expresión condrogénica u osteogénica en células indiferenciadas mesenquimales, al tiempo que suprimen la diferenciación hacia músculo o tejido adiposo¹⁰¹

4. **PDGF**. FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS.

Origen: plaquetas, macrófagos, células endoteliales y queratinocitos.

Funciones: quimiotáctico para PMN, macrófagos, Fibroblastos y células de músculo liso. Activa PMN, macrófagos y fibroblastos. mitógeno para fibroblastos y células endoteliales. Estimula la producción de metaloproteasas de la matriz, fibronectina y HA (ácido hialurónico). Estimula la angiogénesis y la contracción de la herida^{102,103}.

5. **FGF**. FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS FIBROBLASTOS ÁCIDO Y BÁSICO.

Origen: macrófagos, fibroblastos, células cebadas, células endoteliales y linfocitos T.

Funciones: quimiotáctico para fibroblastos. Mitógeno para fibroblastos y queratinocitos. Estimula la migración de queratinocitos, angiogénesis, contracción de la herida y depósito de la matriz¹⁰⁴.

6.VEGF. FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR.

Origen: queratinocitos.

Funciones: Aumenta la permeabilidad vascular, mitógeno para las células endoteliales^{105,106}.

7.IGF. FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA.

Origen: macrófagos y fibroblastos

Funciones: Estimula la síntesis de proteoglicanos sulfatados y colágena, la migración del queratinocito y proliferación de fibroblastos. Efectos endocrinos similares a los de la hormona del crecimiento.

8.CITOCINAS

8.1. IL. INTERLEUCINAS.

Origen: Macrófagos, células cebadas, queratinocitos, linfocitos.

Funciones: Quimiotaxis de PMN (IL-1) y fibroblastos (IL-4). Estimula la síntesis de MMP-1 (IL-1), angiogénesis (IL-8), síntesis de TIMP (IL-6), regulan otras citocinas¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

8.2.TNF. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Origen: Macrófagos, células cebadas, linfocitos T.

Funciones: Activa macrófagos. Mitógeno para fibroblastos. Estimula la angiogénesis, regulan otras citocinas^{111,112}.

8.3.INTERFERÓN α y β

Origen: Linfocitos y fibroblastos.

Funciones: Activan macrófagos, inhiben la proliferación de fibroblastos y la síntesis de MMP, regulan otras citocinas^{113,114}.

9.HGF. FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS HEPATOCITOS

10. **CTGF**. FACTOR DE CRECIMIENTO DEL TEJIDO CONJUNTIVO.

11. **CSF**. FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS MIELOIDES:

11.1. GM-CSF. De granulocitos y macrófagos.

11.2. G-CSF. De granulocitos.

11.3. M-CSF. De macrófagos.

11.4. Eritropoyetina.

12. ANGIOPOYETINA.

13. **NGF**. FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO.

1.2.1.5 FACTORES DE CRECIMIENTO EN LA CICATRIZACIÓN

Quimiotaxis de los monocitos:

PDGF, FGF, TGF- β .

Migración de los fibroblastos:

PDGF, FGF, TGF- β , EGF, FNT.

Proliferación de los fibroblastos:

PDGF, FGF, EGF, TNF.

Angiogénesis:

VEGF, Ang, FGF.

Síntesis de colágeno:

TGF- β , PDGF, TNF.

Secreción de collagenasa:

PDGF, FGF, EGF, TNF, TGF- β la inhibe.

1.2.2. MATRIZ EXTRACELULAR E INTERACCIONES CÉLULA-MATRIZ

Siguiendo con las bases de la biología molecular vamos a ver las interacciones célula-matriz y la formación de la matriz extracelular (MEC).

Las células crecen, se desplazan y se diferencian manteniendo un íntimo contacto con la MEC, y la matriz influye decisivamente en estas funciones celulares¹¹⁵.

La MEC es secretada localmente y se incorpora a la trama que se encuentra en los espacios intercelulares. Consta de macromoléculas situadas fuera de las células. La MEC cumple muchas funciones¹¹⁶. Por ejemplo, las proteínas de la matriz retienen moléculas de agua para dar turgencia a los tejidos blandos, o de sustancias minerales capaces de dar rigidez a los tejidos esqueléticos y forman un reservorio para los factores de crecimiento que regulan la proliferación celular. La MEC también proporciona un sustrato para que las células se adhieran, emigren y proliferen, y puede influir directamente sobre la forma y el funcionamiento celular. La degradación de la MEC acompaña a la morfogénesis y a la curación de las heridas.

Para que se forme MEC es preciso que se asocien físicamente tres clases de macromoléculas:

Proteínas estructurales fibrosas, como las de colágeno y las elastinas.

Glucoproteínas de adhesión, como la fibronectina y la laminina.

Un gel de proteoglicanos y hialuronano.

Estas moléculas se unen formando dos estructuras:

la matriz intersticial

y la membrana basal (MB).

La Matriz intersticial ocupa los espacios situados entre las células epiteliales, endoteliales y musculares lisas, y en el tejido

conjuntivo. Está formada por colágeno (tipo I, III y V), elastina, fibronectina, proteoglicanos, hialuronato, y otros componentes (figura 12). Las MB son elaboradas por las células epiteliales y mesenquimatosas, y están íntimamente asociadas a la superficie celular. Constan de una red de colágeno amorfo sin fibrillas (en su mayoría tipo IV), laminina, heparán sulfato, proteoglicanos y otras glucoproteínas¹¹⁷.

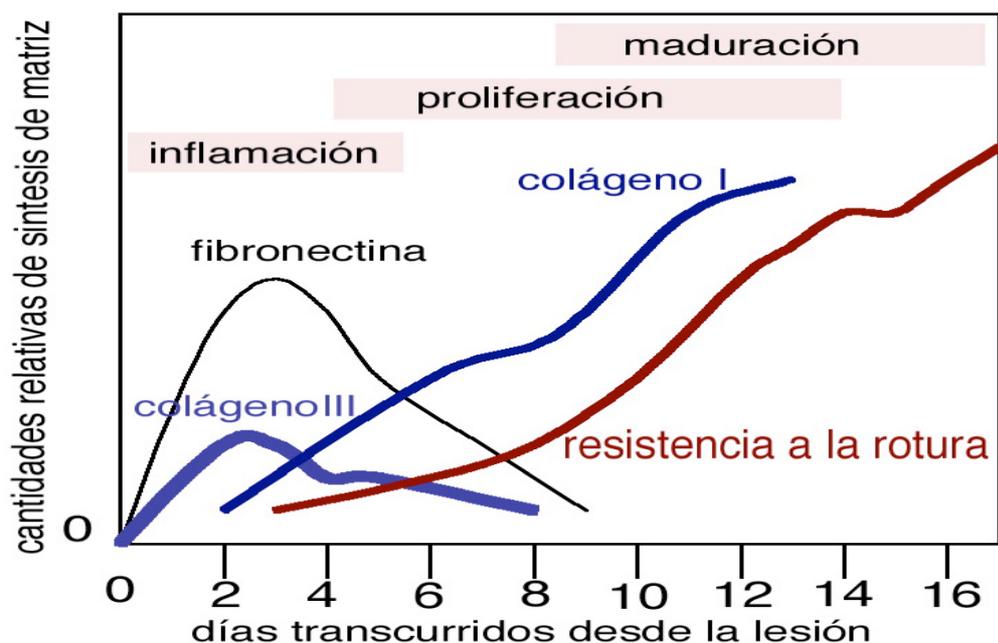


Figura -12: Depósito de la matriz en la herida a lo largo del tiempo. La matriz inicial está constituida por fibronectina y colágeno de tipo III. Posteriormente se deposita colágeno tipo I coincidiendo con el aumento de la resistencia de la herida a la rotura. (Adaptado de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am. 77:513,1977).

1.2.2.1. COLÁGENO

El Colágeno es la proteína más abundante del reino animal y forma el armazón extracelular de todos los organismos pluricelulares (25% de la masa proteica en los mamíferos). Es secretado por diferentes tipos de células. La molécula de colágeno es rica en prolina y glicina y forma una estructura alargada, rígida, helicoidal de 3 hebras, compuesta por 3 cadenas polipeptídicas de colágeno α , que se enrollan entre sí en una espiral parecida a una cuerda¹¹⁸. Unas 30 cadenas α forman al menos 20 clases distintas de colágeno. Los tipos I, II y III son los *colágenos intersticiales o fibrilares*^{119,120}, que son los más

abundantes. Los tipos IV, V y VI son formas *no fibrilares* (o *amorfas*) y se encuentran en el tejido intersticial y en las MB. La piel del adulto contiene un 80% del tipo I y un 20% del tipo III. Los neonatos tienen más colágeno de tipo III que los adultos. En las fases iniciales de la cicatrización de las heridas, se observa también una mayor expresión del colágeno tipo III¹²¹.

Las cadenas α se sintetizan en los ribosomas y seguidamente sufren varias modificaciones enzimáticas, como la hidroxilación de los residuos de prolina y lisina, formándose colágeno con su contenido característicamente elevado en *hidroxiprolina* (alrededor de un 10%). Para la hidroxilación del polipéptido del colágeno se necesita vitamina C, un requisito que explica la insuficiente curación de las heridas que se observan en la carencia de vitamina C (escorbuto). Después de estas modificaciones, las cadenas de procolágeno se alinean y forman la triple espiral. En esta fase, la molécula de procolágeno todavía es soluble y contiene propéptidos con grupos aminoterminales y carboxiterminales. En el momento de su secreción por la célula o poco después, las peptidasas del procolágeno cortan y separan al propéptido terminal, favoreciendo así la formación de fibrillas que suelen llamarse tropocolágeno. Si existe un defecto en la estructura del colágeno, la aminoproteasa puede dejar de escindir al procolágeno, dando lugar a la formación de fibras defectuosas, como se observa en el tipo VII del síndrome de Ehlers Danlos. La formación de fibrillas se acompaña de la oxidación de ciertos residuos de la lisina e hidroxilisina, por acción de la enzima extracelular lisil oxidasa. Esto hace que aparezcan entrecruzamientos entre las cadenas α de las moléculas próximas que, de esa forma, ayudan a que se forme y consolide la característica arquitectura del colágeno. Los enlaces entrecruzados son el principal factor que favorece la resistencia a la tensión del colágeno.

Los principales tipos de colágeno se distribuyen en los siguientes tejidos¹²²⁻¹²⁵:

TIPO I: piel (80%), Hueso (90%), tendones y en la mayoría de todos los tejidos conjuntivos excepto en cartílago y BM.

TIPO II: cartílago (50%), humor vítreo, disco intervertebral.

TIPO III: Piel (10%), vasos sanguíneos, órganos internos.

TIPO IV: todas las Membranas Basales.

TIPO V: en todos los tejidos.

TIPO VI: en todos los tejidos.

TIPO VII: es un filamento de anclaje que se encuentra en la unión dermoepidérmica.

TIPO VIII: endotelio-membrana de Descemet.

TIPO IX: cartílago (se cree que está involucrado en su desarrollo).

1.2.2.2. ELASTINA, FIBRILINA Y FIBRAS ELÁSTICAS

Ciertos tejidos, como los vasos sanguíneos, la piel, el útero, ligamentos, tendones y pulmón, deben gozar de elasticidad para cumplir su función. Aunque el colágeno proporciona resistencia a la distensión, la capacidad de retracción de estos tejidos se obtiene gracias a las fibras elásticas. Morfológicamente, las fibras elásticas constan de un núcleo central rodeado por una red de microfibrillas. El núcleo central está formado principalmente por *elastina*, una proteína de 70kD.

Al igual que en el colágeno, la glicina constituye una tercera parte de los residuos de la elastina, y también es rica en prolina y alanina. Pero a diferencia del colágeno, la elastina contiene poca hidroxiprolina y ningún residuo de hidroxilisina. En la elastina madura existen entrecruzamientos que regulan su elasticidad¹²⁶.

La red de microfibrillas que rodea al núcleo está formada en gran parte por *fibrilina*, una glucoproteína de unos 350 kD. Las microfibrillas sirven como armazón para el depósito de elastina y el ensamblaje de las fibras elásticas^{127,128}. Los defectos hereditarios de la fibrilina provocan la formación de fibras elásticas anormales en el síndrome de Marfan (lesiones esqueléticas y cardiovasculares, como la disección de aorta)¹²⁹.

1.2.2.3. GLUCOPROTEÍNAS E INTEGRINAS DE ADHESIÓN

Estructuralmente son varias proteínas diferentes cuya principal propiedad es su capacidad para unirse, por un lado, a otros componentes de la MEC y, por otro, a ciertas proteínas específicas integrantes de la membrana celular.

Así, su función es unir a los componentes de la MEC entre sí y a las células.

Las principales proteínas de adhesión son:

FIBRONECTINA: glucoproteína de unos 450 kD formada por dos cadenas unidas por puentes disulfuro¹³⁰. Se encuentra en la superficie de las células, las MB, y las matrices pericelulares. Es elaborada por los fibroblastos, células endoteliales y monocitos principalmente. La fibronectina se une a varios componentes de la MEC por varias regiones específicas, y a las células por sus receptores, los cuales reconocen la secuencia específica de aminoácidos que tiene el tripéptido arginina-glicina-ácido aspártico.

LAMININA: es la glucoproteína que más abunda en la MB. Tiene un tamaño aproximado de 820 kD, y están formadas por entrecruzamientos heterotriméricos que abarcan todo el espesor de la lámina basal. Están unidas a receptores específicos y a componentes de la ECM como el colágeno tipo IV y el heparán sulfato¹³¹. También actúa como mediadora uniendo la célula a los sustratos del tejido conjuntivo. En los cultivos, altera el crecimiento, la supervivencia, morfología, diferenciación y motilidad de varios tipos de células.

INTEGRINAS: son la principal familia de receptores de la superficie celular que actúa mediando la unión de las células a la MEC. La importancia de las integrinas es evidente por las funciones esenciales que desempeñan en una extensa variedad de procesos biológicos. Por ejemplo: su papel en la adhesión las convierte en unos elementos esenciales para la extravasación

leucocitaria, la agregación plaquetaria, los procesos del desarrollo y curación de las heridas. Además, algunas células es necesario que estén adheridas para proliferar, y si no se unen a una ECM por medio de integrinas, se produce la apoptosis. Las integrinas son glucoproteínas formadas por cadenas α y β que cruzan de parte a parte la membrana¹³². Hay 14 clases de subunidades α y 8 clases de subunidades β , que producen al menos 20 heterodímeros de integrinas. Los receptores de las integrinas son importantes para organizar el citoesqueleto celular de la actina y para transmitir las señales desde la ECM hasta el interior de la célula¹³³. Aún no se conocen bien las vías moleculares que unen las proteínas a la MEC para regular el crecimiento y diferenciación celular, sin embargo es probable que los receptores de los factores de crecimiento y distintas moléculas de la MEC compartan las mismas vías metabólicas intracelulares, como las vías de activación de la cinasa de MAP, cinasa de PI-3 y proteína cinasa C.

La hipótesis de la *tensigridad* sugiere que las tensiones aplicadas a la MEC se transmitirían siguiendo a los receptores de las integrinas y a un citoesqueleto tenso por toda la célula e incluso al interior del núcleo, donde ocurren los cambios en la expresión de los genes.

1.2.2.4. PROTEÍNAS DE LA MATRIZ CELULAR

Son proteínas secretadas recientemente descritas, que no forman parte de la estructura de la MEC, sino que reaccionan con las proteínas de la matriz, con los receptores de la superficie celular o con otras moléculas (factores de crecimiento, citocinas, proteasas) que a su vez, interactúan con la superficie celular^{70,134-136}.

Todas tienen la capacidad de poder impedir las interacciones célula-matriz¹³⁷⁻¹³⁹.

Esta familia de proteínas adaptadoras comprende:

Proteína ácida secretada rica en cisteína (*SPARC*), o *osteonectina* (favorece la remodelación de los tejidos dañados e inhibe la angiogénesis).

Tromboespondinas.

Osteopontina (se la relaciona con la calcificación y sirve de mediadora en la migración leucocitaria).

Tenacinas (involucradas en la morfogénesis y modulación de la adhesión celular).

1.2.2.5. HIALURONANOS Y PROTEOGLUCANOS

Son el tercer componente de la MEC. Los proteoglucanos están formados por una proteína central unida a uno o más polisacáridos llamados glucosaminoglucanos -GAG- (largos polímeros compuestos por ciertos disacáridos repetidos que contienen un residuo de sulfato)^{140,141}.

Los proteoglucanos se designan de acuerdo con la estructura del principal disacárido que se repite.

Entre los más frecuente se encuentran:

Ácido hialurónico (se distribuye en la mayoría de los tejidos conjuntivos, piel cartílago, líquido sinovial, humor vítreo).

Condrotín sulfato (piel cartílago, hueso y cornea).

Heparán sulfato (pulmones, arterias, superficies celulares).

Dermatán sulfato (piel, vasos sanguíneos, corazón).

Heparina (Piel, pulmones, hígado, células cebadas).

Queratán sulfato (cartílago, córnea, disco intervertebral).

Los proteoglucanos también pueden formar parte de las proteínas de la membrana y ser moduladores del crecimiento y la diferenciación celular. El hialuronano se encuentra en la MEC de muchas células. Es una enorme molécula formada por numerosas repeticiones de un disacárido sencillo. Funciona como un ligando de las proteínas centrales. Se adhiere también a los receptores de la superficie que regulan la proliferación y migración celular. Fija gran cantidad de agua, formando un gel viscoso hidratado

que proporciona al tejido conjuntivo una gran turgencia y capacidad para resistir a las fuerzas de compresión. Por tanto, confiere resistencia elástica y propiedades lubricantes a muchas variedades del tejido conjuntivo, especialmente en el cartílago articular.

1.2.2.6. RESUMEN SOBRE EL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACIÓN CELULAR

El crecimiento y diferenciación celular presupone la integración de numerosas señales celulares. Algunas de esas señales proceden de los factores de crecimiento de estructura polipeptídica, citocinas e inhibidores de crecimiento. Otros provienen de los elementos integrantes de la ECM y actúan a través de las vías de señalización dependientes de las integrinas. Aunque hay vías exclusivas capaces de ser activadas por determinados tipos de receptores, la intercomunicación que existe entre los sistemas de señalización permite que se integren las señales que controlan la proliferación celular y otros fenómenos propiamente celulares.

Con esto finalizamos la revisión de la regulación del crecimiento celular por medio de los factores de crecimiento y sus interacciones con la ECM. Seguimos a continuación con las fases clásicas de la cicatrización.

1.2.3. FASES DEL PROCESO DE CICATRIZACIÓN

Como se comentó al principio, todas las lesiones hísticas pasan por la misma serie de fenómenos, los cuales se dividen en etapas para facilitar su comprensión, pero en realidad dichas fases se superponen tanto en tiempo como en actividad. La cicatrización de las heridas es un proceso continuo y no una serie de pasos.

1.2.3.1. FASE INFLAMATORIA O REACTIVA

Durante la reacción inmediata del tejido a la lesión ocurre la hemostasia y la inflamación, las cuales representan un intento por limitar el daño al detener la hemorragia, sellar la superficie de la herida y retirar cualquier tejido necrótico, residuos extraños o gérmenes presentes.

1.2.3.1.1. HEMOSTASIA:

El daño sufrido por los vasos sanguíneos cuando se lesionan los tejidos, produce destrucción endotelial. La exposición del colágeno tipo IV y V propicia la agregación plaquetaria¹⁴². Las plaquetas se activan y liberan proteínas biológicamente activas que coordinaran los siguientes procesos. Los gránulos α de las plaquetas son organelos de almacenamiento que contienen factores de crecimiento como: PDGF, TGF- β , IGF-1, fibronectina, fibrinógeno, trombospondina, y factor de von Willebrand. Los cuerpos densos contienen aminos vasoactivas, como la serotonina, que desencadena vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. Las hidrolasas y proteasas se encuentran en los lisosomas.

A medida que las plaquetas se activan, los fosfolípidos de la membrana fijan al factor V de la coagulación, permitiendo la interacción con el factor X. Se genera una actividad de protrombinasa unida a la membrana, que potencia la producción de trombina. La trombina activa las plaquetas y sirve de catalizador para la formación de fibrinógeno en fibrina. Las tiras de fibrina atrapan eritrocitos, forman un coágulo y sellan la herida. El armazón de celosías resultante constituye el andamiaje

para las células endoteliales, células inflamatorias, y fibroblastos. El tromboxano A_2 y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ formados por la degradación de membranas celulares, en la cascada del ácido araquidónico, también ayudan a la agregación plaquetaria y a la vasoconstricción. Si bien estas actividades sirven para limitar el grado de lesión, también ocasionan isquemia circunscrita, provocando un mayor daño a las membranas celulares y liberación de mayor cantidad de prostaglandina $F_{2\alpha}$ y tromboxano A_2 . Por lo que es importante limitar el grado de lesión que ocurre debido a que es una cascada continua.

1.2.3.1.2. LEUCOCITOS:

La liberación de histamina y serotonina aumenta la permeabilidad capilar. Los leucocitos experimentan quimiotaxis y se activan, adheriéndose al endotelio en la zona de la lesión. Los factores de crecimiento (C5a y leucotrienos), promueven la adherencia de neutrófilos y la quimiotaxis. En presencia de trombina, las células endoteliales expuestas a leucotrieno C4 y D4, liberan factor agregador de plaquetas, que intensifica la adhesión de los neutrófilos.

Los monocitos y las células endoteliales producen mediadores de la inflamación (IL-1 y TNF- α) que también propician la adherencia de neutrófilos al endotelio. Los factores quimiotácticos hacen que los neutrófilos locales inicien la diapédesis del endotelio al sitio lesionado, favorecida a su vez por el aumento de la permeabilidad capilar (ocasionado por la serotonina, histamina y bradicinina).

La transducción de señales es un proceso mediante el cual, el agente quimiotáctico media la respuesta de leucocitos, fijándose a los receptores de la superficie celular. Los productos bacterianos (como el N-formil-metionil-leucil-fenilalanina) se fijan para inducir la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), pero si hay una ocupación máxima del receptor, se produce superóxido a tasas máximas. Los neutrófilos también poseen receptores para la inmunoglobulina G y las proteínas del complemento C3b y C3bi. A medida que se libera la cascada del

complemento y que se opsonizan bacterias, estas proteínas se unen a receptores celulares en los neutrófilos, los cuales pueden entonces reconocer y fagocitar a los microorganismos.

Los neutrófilos activados pueden fagocitar residuos necróticos, material extraño y bacterias. Si bien esta actividad es útil para el desbridamiento de la herida y para permitir que se deposite el andamiaje del proceso de reparación, es también destructiva para el tejido viable circundante. La descarga oxidativa que ocurre puede ser intracelular y extracelular. Cuantos más estallidos oxidativos ocurran, más bacterias se eliminarán, pero más destrucción de tejidos ocurrirá. Los leucocitos estimulados generan radicales de oxígeno libre con electrones donados por el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). Los electrones se transportan a través de la membrana hacia los lisosomas, donde se forma el anión superóxido (O^{-2}). Estas moléculas pueden combinarse y formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2), catalizado por la dismutasa de superóxido. La mieloperoxidasa que contienen los gránulos azurofílicos de los leucocitos degrada el H_2O_2 . Los haluros se oxidan formando ácido hipocloroso. La reacción catalizada por hierro entre H_2O_2 y O^{-2} forma radicales hidroxilo (O-H). Éste es un radical libre bactericida muy potente, pero también es tóxico para los neutrófilos y para los tejidos viables circundantes.

Los neutrófilos también pueden destruir bacterias con proteínas que desestabilizan la capa externa de la membrana de lipopolisacáridos. La catepsina G tiene capacidad bactericida. A medida que se degradan los neutrófilos se liberan proteasas (elastasa y colagenasa) hacia el espacio extracelular. La limitación de la cantidad de neutrófilos que experimentan quimiotaxis a la zona de la lesión y son estimulados después para desgranularse, también limita el grado de destrucción del tejido previamente viable¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Así pues, las medidas iniciales para el desbridamiento de una herida y la eliminación de bacteria, limitan la cantidad de inflamación y de cicatrización subsiguientes.

1.2.3.1.3. LINFOCITOS:

Estos desempeñan una función decisiva en la resolución de la inflamación en las heridas muy contaminadas con material extraño que tienen presencia bacteriana intensa. Ante la falta de inflamación excesiva, el linfocito desempeña un papel más pequeño en el proceso de cicatrización de la herida. El macrófago procesa por medios enzimáticos los residuos extraños y los presenta a los linfocitos. Esto estimula la proliferación de linfocitos y la liberación de citocinas^{123,146,147}.

Las células T producen IFN- γ , el cual se dirige a los monocitos y los estimula, antes de destruirlos, para que liberen una cascada de citocinas (TNF- α e IL-1). El IFN- γ disminuye la síntesis de prostaglandinas, con lo que se favorece a los mediadores inflamatorios. También inhibe la migración de los monocitos, manteniéndolos en el sitio de la lesión. El IFN- γ produce síntesis de glucosaminoglucanos (GAG) y suprime la síntesis de colágeno. Es un importante mediador de la herida crónicamente abierta que no progresa.

La célula T también sintetiza IL-2, que estimula directamente la actividad antimicrobiana de los monocitos y también promueve la síntesis de IFN- γ .

1.2.3.1.4. MACRÓFAGOS:

Es la célula central en la cicatrización y sirve para coordinar la liberación de citocinas y estimular muchos de los procesos subsiguientes de la cicatrización de la herida (figura 13). Los monocitos experimentan quimiotaxis más tarde que los leucocitos y al mismo tiempo que los linfocitos. Los monocitos se convierten en macrófagos en la herida (aunque algunos son macrófagos hísticos que proliferan localmente). El macrófago continúa el trabajo del neutrófilo de fagocitar tejido necrótico y bacterias. Sin la actividad de monocitos o macrófagos, la herida procede lentamente con un desbridamiento inadecuado y una proliferación tardía de los fibroblastos y las células endoteliales.

Los residuos bacterianos y C5 atraen a los monocitos. El TGF- β es liberado por plaquetas, neutrófilos, monocitos y linfocitos y es uno de los agentes quimiotácticos más potentes para los macrófagos y monocitos. En concentraciones más bajas, el TGF-B es quimiotáctico para los monocitos, pero a concentraciones más altas produce activación para generar citocinas como la IL-1. Los residuos bacterianos como los lipopolisacáridos, activan a los monocitos para liberar las citocinas que regulan los procesos ulteriores de cicatrización^{148,149}.

Los macrófagos activados liberan también radicales libres. En presencia de IL-2 hay una mayor liberación de radicales libres y de actividad bactericida. La IL-2 potencia la actividad de los radicales libres y éstos producen residuos bacterianos que potencian la activación de los monocitos.

A medida que se activan los monocitos o los macrófagos se induce a la formación de fosfolipasa, lo que ocasiona la degradación enzimática de los fosfolípidos de la membrana celular. Ésta libera tromboxano A₂ y prostaglandina F_{2 α} . Los macrófagos también liberan leucotrienos B₄ y C₄, así como ácido 15-y 5-hidroxi-eicosatetraenoico. El leucotrieno B₄ es un potente quimiotáctico para los neutrófilos y aumenta su adherencia a las células endoteliales. También es un inmunosupresor porque inhibe la proliferación de linfocitos periféricos, induce a las células supresoras e inhibe la respuesta linfocitaria mixta.

Los macrófagos también pueden secretar colagenasa cuando se activan por los productos secundarios de la degradación de las bacterias (como lipopolisacáridos) o por linfocitos activados. Esta actividad depende de la vía del AMPc y por tanto se bloquea por antiinflamatorios no esteroideos, o glucocorticoides. La colchicina y el ácido retinoico también disminuyen la producción de colagenasa.

La IL-1 es una citocina de respuesta de fase aguda secretada por los macrófagos. Este pirógeno endógeno ocasiona la activación de los linfocitos y la estimulación del hipotálamo, induciendo a la respuesta febril. Afecta directamente a la hemostasia al liberar

vasodilatadores y estimular la actividad procoagulante y el factor agregador de plaquetas. El efecto de la IL-1 se intensifica más a medida que las células endoteliales la producen en presencia de TNF- α y endotoxinas. La IL-1 también propicia la producción de colagenasa y estimula la degradación de cartílago y la resorción de hueso. La IL-1 no sólo es primordial como una respuesta de fase aguda, sino que sus efectos también se extienden hacia la fase proliferativa.

Los productos secundarios de los microbios inducen a los macrófagos a liberar factor de necrosis tumoral (caquectina). Al igual que la IL-1 el TNF- α también genera fiebre y aumenta la producción de colagenasa, la resorción de cartílago y hueso y la actividad procoagulante, al igual que la liberación de PDGF y la síntesis de IL-1. El TNF- α amplifica los efectos de la IL-1.

Los macrófagos liberan PDGF (lo mismo que las plaquetas), liberan factores estimuladores de colonias diferentes para inducir la proliferación y diferenciación de las células progenitoras en la médula ósea. Los monocitos activados liberan TGF- α y TGF- β . Este último es el estimulante más potente de la fibroplasia. Por sí mismo estimula a los monocitos para expresar otros péptidos como TGF- α , IL-1 y PDGF. El TGF- β es quimiotáctico para los monocitos. El TGF- α estimula el crecimiento epidérmico y la angiogénesis. A medida que la concentración de TGF- β aumenta en el sitio de la inflamación, los fibroblastos son estimulados directamente para producir colágeno y fibronectina, llevando de esta manera a la fase proliferativa.

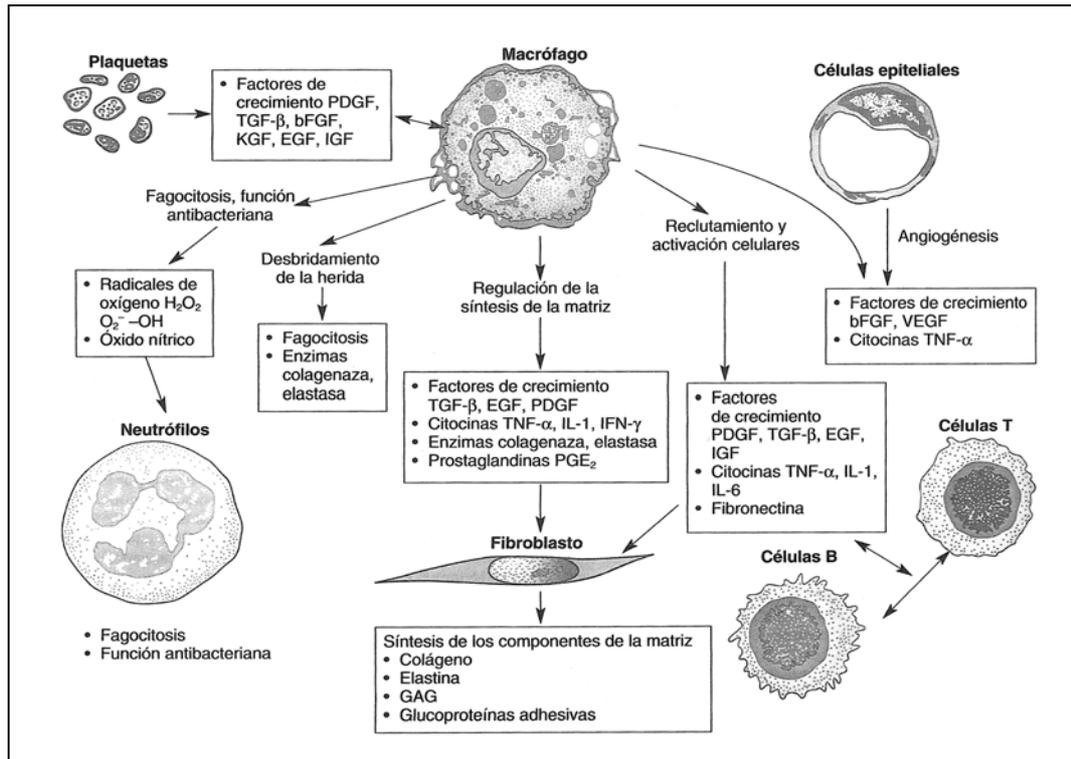


figura-13: interacción de los factores celulares y humorales en la cicatrización de las heridas. (Adaptado de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am. 77:513,1977).

1.2.3.2. FASE PROLIFERATIVA O REGENERATIVA

La destrucción de un tejido acompañada de lesiones, tanto de las células parenquimatosas como del estroma, se observa en las inflamaciones necrosantes y es característico de la inflamación crónica. Por consiguiente, la reparación no puede realizarse únicamente mediante la regeneración de las células parenquimatosas, ni siquiera en aquellos órganos que gozan de capacidad de regeneración. Por tanto, los intentos de reparar los daños tisulares se consiguen sustituyendo a las células parenquimatosas no regeneradas por elementos del tejido conjuntivo, lo cual con el tiempo produce fibrosis y cicatrización.

A medida que las respuestas agudas de hemostasia e inflamación comienzan a resolverse, se produce un andamiaje para la reparación de la herida.

Este proceso comprende tres fenómenos:

Angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos).

Fibroplasia (fibrosis, formación y migración de los fibroblastos).

Depósito de la MEC.

La reparación comienza poco después de la inflamación (a veces a las 24 horas de producirse la lesión). Si la resolución de la agresión no ha tenido lugar, los fibroblastos y las células endoteliales de los vasos comienzan a proliferar formando (en 3-5 días) un tipo de tejido especializado que es el sello definitivo de la curación, llamado tejido de granulación. Este término proviene del aspecto blando, granuloso, y rosado de la superficie de las heridas, pero son sus rasgos histológicos los que resultan característicos: la formación de neovasos y la proliferación de los fibroblastos. Estos nuevos vasos son permeables, y dejan pasar las proteínas y los hematíes al espacio extracelular (por eso, el tejido de granulación reciente suele ser edematoso).

1.2.3.2.1. ANGIOGÉNESIS:

Los vasos sanguíneos se forman gracias a dos procesos:

Vasculogénesis: los precursores de las células endoteliales, los angioblastos, forman la primitiva red vascular durante el desarrollo embrionario.

Angiogénesis o neovascularización: los vasos preformados generan brotes o retoños capaces de formar nuevos vasos.

La angiogénesis es un proceso importante y esencial para la inflamación crónica, la fibrosis, el crecimiento tumoral y para la formación de una circulación colateral.

Para que se desarrollen neovasos capilares durante la angiogénesis es necesario atravesar una serie de etapas:

La degradación proteolítica de al MB del vaso progenitor, para que pueda formarse un retoño capilar y la consecutiva migración celular.

Migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico.

Proliferación de las células endoteliales, inmediatamente por detrás del borde de avance de las células que migran.

Maduración de las células endoteliales, que incluye también a la inhibición el crecimiento y la remodelación en forma de tubos capilares.

Reclutamiento de las células periendotheliales (pericitos de pequeños capilares y fibras musculares lisas de los vasos más gruesos) que han de servir de sostén a los tubos endoteliales, además de proporcionar una función celular accesoria al vaso.

Todos estos pasos son regulados por las interacciones entre los factores de crecimiento, las células vasculares y la MEC.

1.2.3.2.1.1. FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS RECEPTORES:

Aunque hay muchos factores de crecimiento que poseen poder angiogénico, el VEGF y la angiopoyetina son las principales. Son secretados por muchas células mesenquimatosas y del estroma, pero sus receptores (que poseen actividad tirosina cinasa) están en gran parte circunscritos al endotelio y contribuyen al desarrollo de los vasos durante la embriogénesis, y la angiogénesis durante la vida adulta¹⁵⁰.

Al comienzo del desarrollo vascular, el VEGF se fija a unos de sus receptores (VEGF-R2), situado en los angioblastos, y estimula la formación y proliferación de las células endoteliales. Después, la unión del VEGF a un segundo receptor (VEGF-R1) provoca la característica formación de los capilares. Las fases ulteriores de la angiogénesis parecen estar reguladas por las angiopoyetinas (Ang1 y ang2). La Ang1 interactúa con un receptor de las células endoteliales, llamado Tie2, favoreciendo el reclutamiento de una serie de células periendotheliales, que sirven para estabilizar o consolidar a los vasos recién formados. La interacción Ang1/Tie2 actúa como mediadora del desarrollo vascular, haciendo que los tubos endoteliales elementales se conviertan en estructuras vasculares más elaboradas, y ayuda a mantener al endotelio en estado quiescente. En cambio, la Ang2, actuando igualmente sobre la Tie2, despliega un efecto opuesto, dejando sueltas a las

células endoteliales y volviéndolas más capaces de responder al estímulo de los factores de crecimiento, como el VEGF o si falta éste, a los inhibidores de la angiogénesis. Existe una alteración genética, caracterizada por malformaciones venosas, que se debe a mutaciones del Tie2.

El bFGF es un potente factor angiogénico, pero el VEGF destaca por ser el factor de crecimiento más importante de los tejidos del adulto que experimentan una angiogénesis fisiológica (como es el caso del endometrio) y de la angiogénesis patológica que se observa en la inflamación crónica, la curación de las heridas, los tumores y en procesos tales como la retinopatía premadura (fibroplasia retrolental).

La expresión del VEGF es estimulada por algunas citocinas y factores de crecimiento (TGF- β , PDGF, TGF- α) y especialmente, por la hipoxia tisular¹⁵¹⁻¹⁶⁰.

1.2.3.2.1.2. LAS PROTEÍNAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR COMO REGULADORAS DE LA ANGIOGÉNESIS:

Un elemento esencial de la angiogénesis es la movilidad y la migración dirigida de las células endoteliales. Estos procesos son controlados por varias clases de proteínas, como: las integrinas, especialmente la $\alpha\beta_3$, que es esencial para la formación y mantenimiento de los vasos sanguíneos recién formados; las proteínas de la matriz celular, como la tromboespondina 1, la SPARC y la tenascina C, que desestabiliza las interacciones célula-matriz y favorece por tanto la angiogénesis; y las proteasas, como los activadores del plasminógeno y las metaloproteasas de la matriz, que tiene importancia en los fenómenos de remodelación que ocurren durante la invasión endotelial. Además estas proteasas escinden a las proteínas extracelulares y producen fragmentos que regulan la angiogénesis. La endostatina, por ejemplo, es un pequeño fragmento de una clase especial del colágeno que inhibe la proliferación endotelial y la angiogénesis.

1.2.3.2.2. FIBROPLASIA (FIBROSIS):

La fibroplasia o fibrosis se produce dentro del armazón del tejido de granulación de los neovasos y da lugar al depósito de la MEC que se forma inicialmente en el sitio de la reparación. Los fibroblastos son células especializadas que se diferencian a partir de las células mesenquimatosas en reposo del tejido conjuntivo. En la fibrosis interviene dos procesos:

Migración y proliferación de los fibroblastos en el sitio de la lesión.

Depósito de MEC por esas células.

PROLIFERACIÓN DE LOS FIBROBLASTOS:

El tejido de granulación contiene muchos vasos sanguíneos recién formados. El VEGF favorece la angiogénesis, pero también es responsable de un marcado aumento de la permeabilidad vascular. Esto último da lugar a un depósito intenso de proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno y la fibronectina del plasma, en la ECM y proporciona un estroma provisional para la penetración de los fibroblastos (y las células endoteliales). La migración de los fibroblastos hacia el sitio de la lesión y su ulterior proliferación son desencadenadas por numerosos factores de crecimiento, como el TGF- β , PDGF, EGF, FGF, y las citocinas fibrogénicas, IL-1 y TNF- α . Estos factores de crecimiento provienen de las plaquetas, de diversas células inflamatorias y del endotelio activado. Los macrófagos por ejemplo, son importantes elementos celulares constitutivos del tejido de granulación, responsables de la desaparición de los residuos extracelulares de fibrina y de otras sustancias extrañas que se encuentran en el sitio de la reparación. Estas células elaboran también TGF- β , FPDGF y el FGFb, y por tanto favorecen la migración y proliferación de los fibroblastos. Si existen estímulos quimiotácticos adecuados, puede haber aumento del número de mastocitos, eosinófilos y linfocitos. Cada una de estas células puede favorecer, directa o indirectamente, la migración y

proliferación de los fibroblastos. El factor de crecimiento más importante que participa en la fibrosis inflamatoria es el TGF- β .

El TGF- β es elaborado por la mayoría de las células del tejido de granulación, y produce migración y proliferación de los fibroblastos, mayor síntesis de colágeno y fibronectina, y menor degradación de la ECM por parte de las metaloproteinasas. Además, el TGF- β posee también acción quimiotáctica sobre los monocitos y produce angiogénesis *in vivo*¹⁶¹⁻¹⁶⁴.

1.2.3.2.3. DEPÓSITO DE LA MATRIZ EXTRACELULAR:

Conforme avanza la reparación, disminuye el número de células endoteliales y de fibroblastos que proliferan. Paulatinamente, los fibroblastos adquieren más capacidad de síntesis y depositan mayores cantidades de MEC. Los colágenos fibrilares forman la mayor parte del tejido conjuntivo en los sitios donde hay reparación, y son importantes para que las heridas, durante su curación, adquieran resistencia. La síntesis de colágeno por los fibroblastos comienza bastante pronto (del 3º al 5º día) y se mantiene durante varias semanas, según sea el tamaño de la herida. Muchos de los factores de crecimiento que regulan la proliferación de los fibroblastos estimulan también la síntesis de la MEC.

Así, la síntesis de colágeno aumenta gracias a varios factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF- β) y a las citocinas (IL-1 e IL-4), que son secretadas por los leucocitos y los fibroblastos durante la curación de las heridas. Sin embargo, la acumulación final del colágeno depende no sólo de su síntesis sino también de su degradación.¹⁶⁵

En último término, el armazón del tejido de granulación se convierte en una cicatriz formada por fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC.

Conforme la cicatriz se desarrolla, prosigue la regresión vascular para transformarse el tejido de granulación ricamente vascularizado, en una cicatriz pálida y avascular¹⁶⁶.

1.2.3.3. FASE DE MADURACIÓN O PROLIFERACIÓN CELULAR

Para que el tejido de granulación sea sustituido por una cicatriz, es necesario que se produzcan cambios en la composición de la MEC. Algunos factores de crecimiento que estimulan la síntesis de colágeno y otras moléculas del tejido conjuntivo modulan también la síntesis y la activación de las metaloproteinasas (enzimas que sirven para degradar estos componentes de la MEC). El resultado final de los procesos de síntesis y degradación es la remodelación del armazón o trama del tejido conjuntivo, una característica importante tanto de la inflamación crónica como de la reparación de las heridas.

La degradación del colágeno y de otras proteínas de la MEC se consigue gracias a una familia de las metaloproteinasas de la matriz¹⁶⁷⁻¹⁷⁰, cuya actividad depende de los iones de cinc. Éstas deben distinguirse de la elastasa de los neutrófilos, de la catepsina G, las cininas, plasmita y otras enzimas proteolíticas importantes anteriormente citadas y que pueden degradar también a los componentes de la ECM, pero que son proteinasas de la serina y no metaloenzimas.

Las metaloproteínas son:

colagenasas intersticiales, que descomponen a los colágenos fibrilares de los tipos I, II y III;

gelatinasas (colagenasa tipo IV) que degradan el colágeno amorfo y la fibronectina, que actúa sobre diversos componentes de la ECM, como los proteoglucanos, la laminina, fibronectina y los colágenos amorfos;

y el grupo de las *metaloproteinasas de la matriz unidas a la membrana (MBMM)*, que son proteasas asociadas a la superficie celular^{171,172}.

Estas enzimas las producen distintas clases de células (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales) y su secreción es inducida por ciertos estímulos, como los factores de crecimiento (PDGF, FGF), las

citocinas (IL-1, TNF- α), la fagocitosis y el estrés físico. Además son inhibidas por el TGF- β y los esteroides.

Las colagenasas descomponen al colágeno en condiciones normales, cortando la triple espiral en dos fragmentos desiguales que quedarán expuestos a la digestión por otras proteasas. Esto es potencialmente nocivo para el organismo, pero como la enzima es elaborada en forma latente (procolagenasa), debe ser activada por sustancias químicas como el HOCL⁻ (producido durante la explosión oxidativa de los leucocitos) y las proteasas (plasmina).

Una vez formadas las metaloproteínas activadas de la matriz son inhibidas rápidamente por los *inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP)*, que son producidos por la mayoría de las células mesenquimatosas, y que impiden la acción descontrolada de esas proteinasas¹⁷³.

Las colagenasas y sus inhibidores están regulados espacial y temporalmente durante la curación de las herida, y son esenciales durante el desbridamiento de los sitios lesionados y la remodelación del tejido conjuntivo necesarios para reparar los defectos.

Por otra parte, todas las heridas se contraen. Conforme lo hacen, tiran del tejido contiguo normal hacia la zona de la herida, reduciendo la cantidad de cicatriz desorganizada que finalmente permanecerá. La contracción de la herida ocurre por la interacción compleja de los materiales extracelulares y los fibroblastos. Los fibroblastos en una herida en contracción se convierten en miofibroblastos, que tienen capacidad contráctil relacionada con la formación de la actividad contráctil de la actina y la miosina citoplasmáticas. La tensión que se ejerce por el intento de contracción de los fibroblastos estimula las estructuras de actina y miosina en su citoplasma. Los fibroblastos o miofibroblastos estimulados representan una característica constante en enfermedades que se caracterizan por fibrosis excesiva, como son: cirrosis hepática, fibrosis renal y pulmonar, contractura de Dupuytren y reacciones desmoplásicas

inducidas por neoplasias. Los microfilamentos de actina se disponen en forma lineal en el eje longitudinal del fibroblasto. Éstos se asocian a cuerpos densos que permiten la adherencia a la matriz extracelular circundante. El fibronexo es la entidad de adherencia que conecta al citoesqueleto con la matriz extracelular y que al hacerlo se dispersa en la membrana celular. Finalmente, diremos que la fuerza de la herida aumenta con rapidez al cabo de unas 6 semanas y luego se nivela con una curva sigmoide hasta el año después de la lesión. En comparación con una piel no herida, la fuerza tensora es de sólo un 70% en la cicatriz. Hay un aumento en la fuerza de rotura después de unos 21 días, aproximadamente, que en gran parte se debe a los enlaces cruzados del colágeno, puesto que no aumenta el contenido de éste. Mientras que el enlace cruzado proporciona mayor contracción de la herida y aumento de la fuerza, también hace que la cicatriz sea más frágil y menos elástica que la piel normal. No hay correlación entre el contenido de colágeno y la fuerza después de tres semanas (figura 15, página 58).

1.2.4. CURACIÓN DE LAS HERIDAS

Veamos, resumiendo y ejemplificando, la curación de las heridas, que es un fenómeno complejo pero ordenado y que comprende varios procesos¹⁷⁴⁻¹⁷⁷:

Inducción de un proceso inflamatorio agudo desencadenado por la lesión inicial.

Regeneración de las células parenquimatosas.

Migración y proliferación de las células parenquimatosas y de los elementos del tejido conjuntivo.

Síntesis de las proteínas de la MEC.

Remodelación de los componentes del tejido conjuntivo y parenquimatoso.

Formación de colágeno y desarrollo de resistencia por la herida.

Los mecanismos íntimos de estos fenómenos ya los hemos visto y comprenden:

Los mediadores de la inflamación.

Los factores de crecimiento.

Las interacciones mutuas célula-MEC.

Los mecanismos de angiogénesis y fibrosis.

La curación de las heridas de la piel nos servirá para ilustrar los principios generales de la curación de las heridas que son aplicables a todos los tejidos^{178,179}.

1.2.4.1. CURACIÓN POR PRIMERA INTENCIÓN

Es el ejemplo de reparación de una incisión quirúrgica, limpia y aséptica, con bordes aproximados por la sutura quirúrgica. La incisión sobre la piel provoca la muerte de un pequeño número de células epiteliales y del tejido conjuntivo además de la pérdida de la continuidad de la membrana basal epitelial. La incisión se llena inmediatamente de sangre coagulada que

contiene fibrina y hematíes; La deshidratación de los coágulos superficiales forma la costra que cubre la herida.

A las 24 horas, aparecen los neutrófilos (figura 14) en los bordes de la incisión que se dirigen hacia el coágulo de fibrina. Los rebordes epidérmicos seccionados se engruesan al multiplicarse las células basales, y al cabo de 24-48 horas, los espolones de células epiteliales de los bordes migran y proliferan, depositando los elementos integrantes de la MB. Finalmente se fusionan en la línea media, por debajo de la costra superficial, produciéndose así una capa epitelial continua pero delgada que cierra la herida¹⁸⁰.

Al tercer día, los neutrófilos han sido sustituidos en gran parte por macrófagos. El tejido de granulación invade progresivamente el espacio vacío creado por la incisión. Los bordes de la misma contienen ya fibras de colágeno, pero al principio estas fibras están dispuestas verticalmente y no mantienen unidos los bordes de la herida. Las células epiteliales siguen proliferando y engrosando la capa que cubre a la epidermis¹⁸¹.

Al quinto día, el espacio de la incisión está repleto de tejido de granulación y la neovascularización es máxima. Las fibrillas de colágeno se vuelven más abundantes y comienzan a soldarse los bordes de la incisión. La epidermis recupera su espesor normal y al diferenciarse las células epiteliales se obtiene una arquitectura epidérmica bien desarrollada con una superficie queratinizada.

En la segunda semana se deposita colágeno continuamente y hay proliferación de fibroblastos. El infiltrado leucocitario, el edema y la riqueza vascular han desaparecido en gran parte. En estos momentos comienza a palidecer la herida, un largo proceso que se produce gracias a la creciente acumulación de colágeno en la cicatriz de la incisión y que se acompaña de la desaparición progresiva de los conductos vasculares.

Al final del primer mes, la cicatriz está formada por un tejido conjuntivo celular sin infiltrado inflamatorio, y cubierto ahora por una epidermis íntegra. Los anejos de la dermis que se destruyeron en la línea de la incisión se pierden definitivamente.

A partir de este momento, aumenta la resistencia elástica de la herida, pero pueden necesitarse meses para que la zona herida consiga su resistencia máxima.

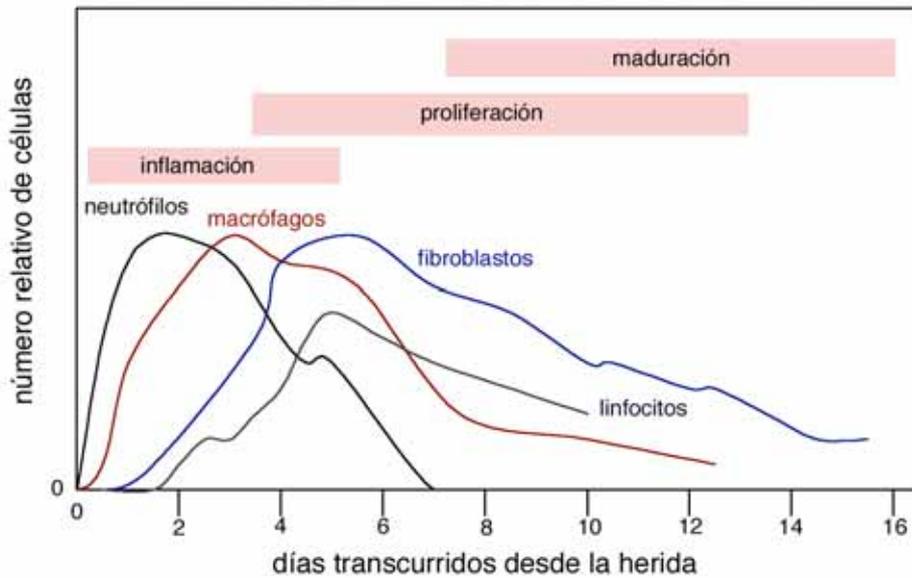


Figura – 14: Evolución cronológica de la aparición de las diferentes células en la herida durante la cicatrización. Durante la fase inflamatoria predominan los macrófagos y los neutrófilos. Los fibroblastos predominan durante la fase de proliferación. Los linfocitos aparecen después. (Adaptado de Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. Surg Clin North Am. 77:513,1977).

1.2.4.2. CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN

Cuando la destrucción de células y tejido es mayor (como en el infarto, úlceras inflamatorias, abscesos y heridas que dejan grandes defectos) el proceso de reparación es más complicado. En todos estos casos existe un gran defecto tisular que es necesario rellenar. La regeneración de las células parenquimatosas no es suficiente para reconstruir toda la arquitectura inicial. Para conseguir la reparación es necesario que en los bordes se forme un tejido de granulación abundante. La curación secundaria se distingue de la primaria en los siguientes pasos:

La reacción inflamatoria es más intensa, pues los grandes defectos tisulares tienen al principio más fibrina y más residuos necróticos y exudados, que deben ser eliminados.

Hay mayor cantidad de tejido de granulación.

El principal hecho diferenciador es el fenómeno de retracción de la herida. Los amplios defectos en la piel de un conejo se reducen hasta el 5 ó 10% de su tamaño inicial en unas 6 semanas, en gran parte por la retracción¹⁸².

Que una herida cure por primera o segunda intención depende de la naturaleza de la herida y no del propio proceso de la curación.

1.2.4.3. RESISTENCIA DE LAS HERIDAS

Cuando se retiran las suturas (generalmente al final de la primera semana), la resistencia de la herida es de un 10% de la que tiene la piel íntegra, pero luego aumenta rápidamente en las 4 semanas siguientes^{181,183}. Después, durante el tercer mes, la resistencia sigue aumentando más lentamente y alcanza una meseta, que supone alrededor del 70-80% de la resistencia elástica que tiene la piel intacta^{184,185} (figura 15).

La recuperación de la resistencia elástica se consigue porque la producción de colágeno supera a su degradación en los primeros meses, y por las modificaciones estructurales que experimentan las fibras de colágeno (entrecruzamientos, mayor tamaño de las

fibras) cuando más adelante se interrumpe la síntesis de éste¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

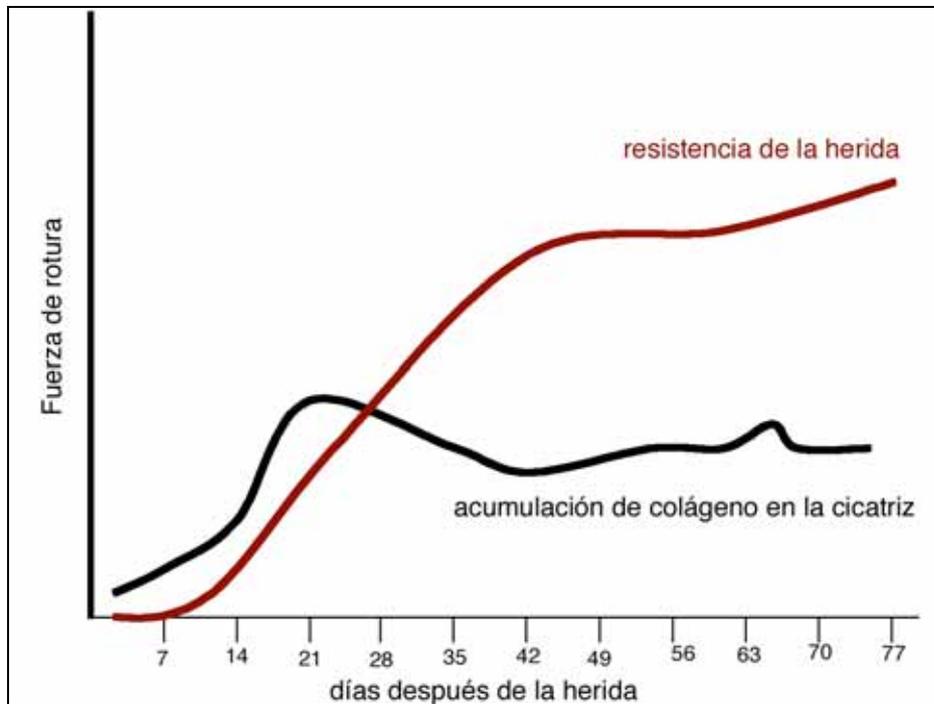


figura- 15: Comparación de la acumulación de colágeno en la cicatriz y fuerza de rotura de las heridas cutáneas en la rata. En las primeras 3 semanas se correlacionan la fuerza y el contenido del colágeno. Después de 21 días sigue aumentando la resistencia sin que haya grandes cambios en el colágeno de la herida, lo que refleja la remodelación de la cicatriz. No hay correlación entre el contenido de colágeno y la fuerza de rotura pasadas las tres semanas. (Adaptado de Madden JW, Peacock EE: Studies on the biology of collagen during wound healing III. Dynamic metabolism of scar collagen and remodeling in dermal wounds. Ann Surg 174: 511. 1971).

1.2.4.4. FACTORES LOCALES Y GENERALES QUE INFLUYEN EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS

FACTORES GENERALES:

La nutrición. El déficit de proteínas y sobretodo de las vitaminas C, A y K inhibe la síntesis de colágeno y retrasa la curación. La hipoalbuminemia altera de forma considerable la cicatrización, al igual que el déficit de minerales como el Zinc^{189,190}.

El estado metabólico. La diabetes mellitus interfiere en todas las fases del proceso de cicatrización de las heridas (por la vasculopatía y la neuropatía)¹⁹¹.

El estado circulatorio. La arteriosclerosis o la insuficiencia venosa dificultan la curación.

La hipoxia: La presencia de oxígeno molecular es crucial para la formación de colágeno. La isquemia puede deberse a aterosclerosis, a una insuficiencia cardíaca, o simplemente a la tensión de la herida, que impide la perfusión local. En condiciones de hipoxia, la energía obtenida de la glucólisis puede bastar para poner en marcha la síntesis de colágeno, pero la presencia de oxígeno molecular es crucial para la hidroxilación de los residuos prolil y lisil necesaria para que se forme la triple espiral y los enlaces cruzados entre las fibrillas de colágeno. Aunque la hipoxia estimula la angiogénesis, este paso esencial en el ensamblaje de las fibrillas de colágeno, es mucho más lento cuando la P_{O_2} cae por debajo de 40 mm. Hg^{192,193}.

Las radiaciones ionizantes afectan a los queratinocitos y los fibroblastos, impidiendo la epitelización.

Las hormonas. Los glucocorticoides poseen efectos antiinflamatorios que influyen sobre la inflamación y la fibroplasia. Además inhiben la síntesis de colágeno.

El envejecimiento. El colágeno experimenta cambios cualitativos y cuantitativos con la edad¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

FACTORES LOCALES:

La infección, es la causa aislada más importante de retraso de la curación. Si el recuento bacteriano en la herida supera 10^5 microorganismos por gramo de tejido o si existe algún estreptococo β -hemolítico, la herida no cicatrizará. Las bacterias prolongan la fase inflamatoria e interfieren en la epitelización, la contracción y el depósito de colágena. Las endotoxinas estimulan la fagocitosis y liberan colagenasas, que contribuyen a la degradación del colágeno y a la destrucción del tejido circundante previamente normal¹⁹⁷.

Los factores mecánicos, como la movilización precoz de las heridas retrasa su curación.

Los cuerpos extraños (suturas innecesarias o fragmentos de otra índole), constituyen obstáculos para la curación.

El tamaño, la localización, y la clase de herida. Las heridas en áreas muy vascularizadas (la cara) curan más rápidamente que las situadas en regiones poco vascularizadas (los pies).

1.2.4.5. ASPECTOS ANORMALES DE LA REPARACIÓN DE LAS HERIDAS

La curación de las heridas puede complicarse si se producen alteraciones en cualquiera de los procesos básicos de la reparación.

1.2.4.5.1. Formación deficiente de la cicatriz:

La formación insuficiente de tejido de granulación o del agarre de la cicatriz puede causar dos clases de complicaciones:

La dehiscencia de la herida, quiebra o separación de los bordes.

La ulceración de la herida por falta de vascularización suficiente durante la reparación.

1.2.4.5.2. Formación excesiva de los componentes de la reparación:

Si se acumulan cantidades excesivas de colágeno, pueden formarse cicatrices excesivas (*queloides* o *cicatrices hipertróficas*). Depende de una predisposición individual y por razones desconocidas es más frecuente en la raza negra. También se puede formar un exceso de tejido de granulación, que sobresale sobre la piel circundante (la *granulación exuberante*) e impide realmente la reepitelización. Ésta se trata por cauterización o por exéresis quirúrgica. Otra consecuencia por exceso son los *desmoides* o *fibromatosis agresivas*, que son una proliferación exuberante de fibroblastos¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

1.2.4.5.3. Aparición de contracturas:

La retracción del tamaño de una herida es una parte importante del proceso de curación normal. Cuando este proceso se exagera, hablamos de contractura, que acaba produciendo deformidades de la herida y los tejidos circundantes. Las contracturas tienden a aparecer especialmente en las palmas de las manos, plantas de los pies y cara anterior del tórax. Generalmente se observan después de sufrir quemaduras graves y pueden llegar a comprometer el balance articular de una articulación.

1.2.4.5.4. Heridas crónicas que no cicatrizan:

Las heridas con inflamación crónica y que no tienden a cerrar desarrollan *carcinoma de células escamosas*^{201,202}. Si bien Marjolin informó originalmente sobre este problema en cicatrices de quemaduras crónicas, hay otros trastornos con los cuales se relaciona, como osteomielitis, úlceras por decúbito, úlceras por estasis venosa e hidrosadenitis. La herida tiene un aspecto irregular, elevado por encima de la superficie y con una pigmentación color blanco aperlado. El estado preneoplásico es una hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

Los mecanismos que subyacen a la fibroplasia durante la reparación de las heridas (proliferación celular, interacciones célula-célula y célula-matriz, y depósito de MEC) se parecen a los que ocurren en la fibrosis inflamatoria crónica de algunas enfermedades, como la artritis reumatoide, la fibrosis pulmonar,

y la cirrosis hepática. Sin embargo, y a diferencia de la ordenada curación de las heridas, en los casos de enfermedad persisten los estímulos que pusieron en marcha la fibroplasia o se desarrollan reacciones inmunitarias y autoinmunitarias. En estas reacciones, las interacciones linfocito-monocito mantienen la síntesis y secreción de los factores de crecimiento y de las citocinas fibrogénicas, de las enzimas proteolíticas y de otras moléculas biológicamente activas. La degradación del colágeno por acción de las colagenasas produce gran parte de las destrucciones articulares que se observa en la artritis reumatoide²⁰³⁻²⁰⁵.

1.2.4.5.5. Metaplasia:

La metaplasia es un cambio en el cual una célula adulta (epitelial o mesenquimal) es sustituida por otra célula adulta de un tipo diferente²⁰⁶. Puede representar la sustitución adaptativa de unas células más sensibles al estrés por otros tipos celulares que soporten mejor las condiciones adversas.

La metaplasia adaptativa más frecuente es la de epitelio cilíndrico a escamoso o plano, como ocurre en el aparato respiratorio en respuesta a la irritación crónica. En el fumador habitual de cigarrillos, las células epiteliales cilíndricas normales de la traquea y los bronquios a menudo son sustituidas por células epiteliales escamosas estratificadas. Este epitelio escamoso, más robusto, puede sobrevivir en unas condiciones en las que el epitelio especializado, más frágil, habría sucumbido. Aunque las células escamosas metaplásicas del aparato respiratorio son capaces de sobrevivir, se pierde un importante mecanismo de protección: la secreción de moco. Por tanto, la metaplasia epitelial es un arma de doble filo y en muchas circunstancias, representan un cambio indeseable. Los estímulos que predisponen a la metaplasia, si se mantienen, pueden inducir una transformación cancerosa del epitelio metaplásico.

La metaplasia del tejido conjuntivo es la formación de cartílago, hueso o tejido adiposo (tejidos mesenquimales) en otros tejidos que normalmente no contienen estos elementos. La formación de hueso en el músculo (miositis osificante) se observa a veces tras

una fractura ósea. En muchas áreas cicatriciales periarticulaciones, se observa una metaplasia cartilaginosa. Este tipo de metaplasia no representa una respuesta adaptativa y en muchos casos es producida por un estrés mecánico²⁰⁷⁻²¹⁵.

La metaplasia parece originarse por la reprogramación de las células madre (que sabemos que existen en la mayoría de los epitelios), o bien de las células mesenquimales indiferenciadas presentes en el tejido conjuntivo. Esta modificación es desencadenada por cambios en las señales generadas por mezclas de citocinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular en el ambiente de la célula. En el proceso están implicados genes con especificidad tisular y genes de diferenciación, de los que se está identificando un número cada vez mayor. Por ejemplo: las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), que son miembros de la superfamilia TGF- β , inducen la expresión condrogénica u osteogénica en células indiferenciadas mesenquimales, al tiempo que suprimen la diferenciación hacia músculo o tejido adiposo¹⁰¹. Estos factores de crecimiento, que actúan como desencadenantes externos, inducen más adelante factores de transcripción específicos que inician la cascada de genes con especificidad de fenotipo hacia una célula completamente diferenciada. Estos factores de transcripción son: MyoD para el músculo, PPAR γ para el tejido adiposo y CBFA-1 para la diferenciación osteoblástica²¹⁶. Se desconoce el mecanismo por el cual estas vías normales se descarrían y dan lugar a metaplasia.

1.2.5. RESUMEN DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA-REPARADORA

La curación de las heridas, como modelo de reparación tisular, es un proceso dinámico y variable. Primero hay una fase de inflamación, seguida de una fase de fibroplasia, y después se produce la remodelación tisular y la cicatrización (figura 16). Los distintos mecanismos que se producen en momentos diferentes provocan la liberación de señales químicas, que sirven para modular ordenadamente la migración, proliferación y diferenciación de las células, así como las síntesis y degradación de las proteínas de la MEC. A su vez, estas proteínas influyen directamente sobre los fenómenos celulares y regulan la reactividad celular a los factores solubles del crecimiento. El secreto de la organización precisa de todos estos fenómenos que ocurren en condiciones normales sigue estando más allá de lo que somos capaces de percibir, pero es casi seguro que se encuentra en la regulación de determinados mediadores solubles y de los correspondientes receptores que se hallan situados en ciertas células, en las interacciones célula-matriz, y en una acción controladora ejercida por ciertos factores físicos, como las fuerzas que se generan al cambiar la forma de las células.

Recordemos que no todas las lesiones producen daños permanentes; algunas se resuelven con una recuperación casi absoluta de la estructura y la función normal. Con mayor frecuencia la lesión y la respuesta inflamatoria producen una cicatriz residual. Aunque la cicatrización sea funcionalmente imperfecta, constituye una especie de remiendo que permite al parénquima restante seguir funcionando con mayor o menor actividad. Pero a veces la cicatriz es tan grande o está situada en lugares tan estratégicos, que puede ocasionar un trastorno funcional permanente, como ocurre con la cicatriz de un infarto de miocardio. En este caso el tejido fibroso no sólo representa la pérdida de una porción de músculo previamente contráctil, sino que además constituye un lastre permanente para el miocardio residual sobrecargado.

Los procesos de la inflamación y reparación ponen de relieve la considerable capacidad del cuerpo humano para recuperarse por sí mismo, sobrepasando con mucho la eficacia de cualquier ingenio construido por los seres humanos.

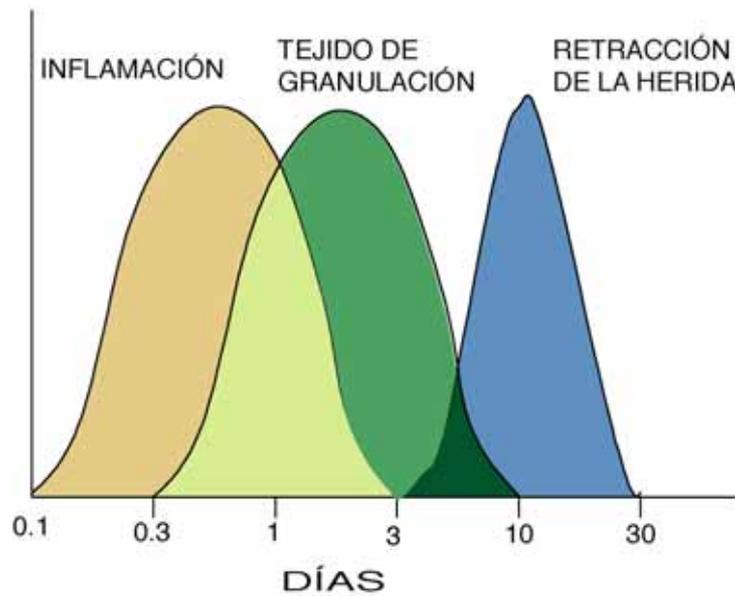


Figura-16: Fases sucesivas de la curación de las heridas. (Adaptado de Clark RA: Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the Skin, 2ª ed. Vol 1. New York, Oxford University Press, p 577. 1991).

1.2.6. PERSPECTIVAS FUTURAS

A mediados de la década de los 90 las investigaciones se centraron en el concepto de manipulación de las heridas. Se han publicado estudios que demuestran que las úlceras de estasis venosa, las úlceras de decúbito, y las heridas del pie diabético se cierran más rápidamente cuando se utilizan diferentes citocinas como: TGF- β , FGF-2 básico y PDGF. Pero hasta que se conozca con exactitud el déficit de citocinas en cada tipo de heridas, sólo podemos conjeturar sobre la aplicación de factores de crecimiento. Además. Para muchos de estos estudios clínicos se han empleado distintas dosis y protocolos de administración, lo que dificulta el análisis de la validez estadística de los resultados.

La intervención genética también permite manipular las heridas. La introducción del gen responsable de esos factores de crecimiento, parece más rentable. Algunos factores de seguridad relacionados con el uso de vectores víricos, como los adenovirus y el virus del herpes simple, sigue limitando estas investigaciones a animales y modelos in vitro.

Se sigue avanzando en el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la cicatrización de las heridas. El desarrollo de tecnologías como los microrrays y la reacción en cadena de la polimerasa de presentación diferencial (DD-PCR) ha proporcionado nuevos medios para el análisis de la expresión genética^{217,218}.

La ingeniería tisular permite manipular los tejidos lesionados²¹⁹. Existen productos formados por fibroblastos dérmicos cultivados sobre un armazón de polilactato de cogluconuro (un polímero hidrosoluble), y otros compuestos por fibroblastos dérmicos en una solución de colágeno recubierto con varias capas de queratinocitos. Una vez transferido al paciente, las células de la piel del huésped van sustituyendo este producto cutáneo conforme avanza la cicatrización²²⁰.

La ingeniería tisular puede llegar a transformar radicalmente la práctica quirúrgica, pues ofrece nuevas posibilidades para modificar los tejidos a nivel celular y molecular.

Las *células madre embrionarias* y *células madre adultas* han despertado gran interés. Es posible multiplicarlas *in vitro* en estado diferenciado e inducir las después a formar muchos tipos celulares diferentes, lo que permitiría tratar aquellos tejidos dañados en los que apenas se dispone de células para la reparación^{221,222}.

