

Biología de la cicatrización

Adriana Cruz A.

RESUMEN

Las heridas se clasifican, según el tiempo de evolución en agudas y crónicas, y según su extensión en heridas de espesor parcial y total. El proceso de cicatrización se divide en cuatro fases: I. Hemostasia, donde las plaquetas, y la cascada de coagulación, además de cumplir funciones hemostáticas, aportan una matriz y una serie de moléculas proinflamatorias necesarias para iniciar la reparación. II. Inflamación, donde polimorfonucleares, monocitos y linfocitos se encargan de debridar y liberar factores de crecimiento y citoquinas para estimular los procesos siguientes. III. Proliferación, se reemplazan todos los tejidos perdidos en la herida por medio del proceso de re-epitelización, fibroplasia y angiogénesis, y IV. Remodelación, donde se remodela la cicatriz y recupera la fuerza tensil. Para que todos estos procesos puedan ser llevados a cabo exitosamente, se requiere de factores de crecimiento y citoquinas producidos por una gran variedad de células, cada uno con receptores específicos y funciones determinadas que regulan la proliferación, migración y diferenciación celular.

Palabras clave: cicatrización, factores de crecimiento, citoquinas, colágeno.

INTRODUCCIÓN

La cicatrización es una integración de procesos interactivos y dinámicos que involucran mediadores solubles, elementos sanguíneos, matriz extracelular y células parenquimales. Ha generado un gran interés especialmente en las últimas tres décadas, cuando se han incrementado las investigaciones y se han logrado avances valiosos para su mejor entendimiento.

Se describirán todos los procesos involucrados en el proceso cicatrizal, desde el momento de la injuria hasta el fortalecimiento de la cicatriz. Así mismo, se analizarán las

diferentes fases de la cicatrización y se realizará una breve revisión de las integrinas involucradas en este proceso. Los factores de crecimiento, sustancias básicas para el normal desarrollo del evento y moléculas que en un futuro no lejano serán probablemente la piedra angular en la cicatrización, merecen atención especial.

CLASIFICACIÓN DE LAS HERIDAS

Tradicionalmente las heridas se han clasificado según el tiempo que demoran en sanar y en su extensión.

Según el tiempo:

Heridas agudas

Cicatrizan sin mayor problema en el tiempo previsto según las observaciones clínicas, aproximadamente 5-7 días en cara y 10-14 días en las extremidades. En este grupo se encuentra la:

a) Cicatrización por primera intención: Por aproximación de los bordes mediante suturas o adhesivos. Disminuye el tiempo de cicatrización al mínimo puesto que las células no necesitarán migrar trayectos largos. También se disminuye el riesgo de colonización bacteriana, hay una mejor hemostasia y menor cantidad de tejido necrótico.

b) Cicatrización por segunda intención: No hay aproximación de bordes. El tiempo de cierre dependerá de la profundidad de la herida (más superficial cicatriza más rápido), del sitio anatómico donde se encuentre (en cara menos tiempo que en extremidades) y en su forma geométrica (heridas cuadradas cicatrizan primero).¹⁻³

Adriana Cruz, Residente II Dermatología, Universidad del Valle, Cali.

Correspondencia: Hospital Universitario del Valle, Dermatología 4º. piso, teléf: 556 0233 fax: 558 5412, Cali, Colombia. E-mail: adri_cruz@hotmail.com

Biología de la cicatrización

Heridas crónicas

No cicatrizan en el tiempo previsto debido a agentes externos (ej: infección) o a agentes internos (ej: diabetes, enfermedad vascular).^{1,3}

Según la extensión:

Heridas de espesor parcial

Son superficiales, conservan parte de los anexos. La epitelización ocurre a partir de los bordes de la herida y de los anexos. No hay mucha contracción.

Heridas de espesor total

Son más profundas, hay compromiso en diferente grado de los anexos. La epitelización ocurre solamente a partir de los bordes de la herida, y la contracción contribuye al 40% de la reducción de su tamaño.⁴

FASES DE LA CICATRIZACIÓN

Para un mejor entendimiento, se ha dividido el proceso de cicatrización en cuatro etapas: hemostasia, inflamación, proliferación de tejido y remodelación, las cuales se superponen. (Figura 1).

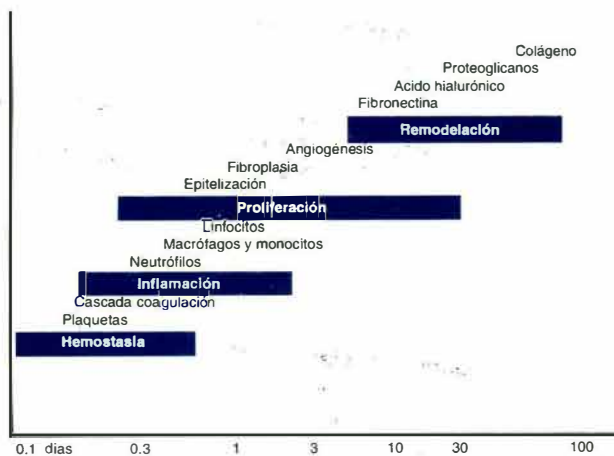


Figura 1. Fases de la cicatrización.

I. HEMOSTASIA

Se inicia inmediatamente ocurre la injuria. La disrupción de los vasos sanguíneos conlleva a la extravasación de células sanguíneas y factores que activarán la cascada de coagulación para la formación del coágulo, el cual servirá para conservar la hemostasia, como matriz provisional para la migración celular y como fuente de una serie de mediadores que serán necesarios para la inflamación.

Plaquetas

Una hemostasia eficiente depende de la adhesión y agregación plaquetaria. Las plaquetas son las primeras células que intervienen en el proceso de reparación. La trombina y el colágeno fibrilar son los principales activadores de éstas al ocurrir la injuria y, al ser activadas, liberan una serie de mediadores que intervienen en diferentes niveles del proceso, facilitando la coagulación, retroalimentando positivamente la activación de más plaquetas, y generando factores quimiotácticos para leucocitos y factores de crecimiento que promueven la generación de más tejido (Cuadro 1).⁵

La agregación plaquetaria consiste en la unión de las plaquetas por medio de puentes de fibrinógeno unidos a los receptores GpIIb-IIIa (integrina α IIb β 3). La adhesión se logra cuando el factor de von Willebrand actúa como puente de unión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario GpIb (Figura 2).

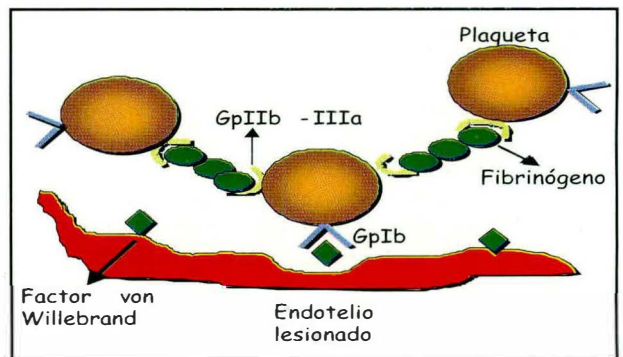


Figura 2. Adhesión y agregación plaquetaria.

Cuadro 1**Mediadores liberados por las plaquetas durante la fase de inflamación.⁴**

Mediador	Función
ADP	Agregación plaquetaria
FGF (factor de crecimiento de los fibroblastos)	Proliferación de queratinocitos y fibroblastos
Factor Va	Receptor para Xa (vía extrínseca)
Fibrinógeno*	Ligando para la agregación y locomoción celular
Fibronectina*	Ligando para la agregación y locomoción celular
PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	Estimula la quimiotaxis, proliferación y contracción de los fibroblastos
TGF α (factor transformante α)	Reepitelización
TGF β (factor transformante β)	Quimiotáctico para los fibroblastos, estimula la producción de matriz extracelular, inhibe las proteasas
Trombospondina*	Ligando para la agregación y locomoción celular
Tromboxano A2	Vasoconstrictor, estimula la agregación plaquetaria
Factor von Willebrand	Estimula la adhesión plaquetaria al colágeno fibrilar

*Se encuentran en los gránulos α .

Cascada de coagulación

La extravasación del plasma y otros componentes de la sangre iniciará la activación de las dos vías de la coagulación: la extrínseca y la intrínseca. El evento crítico es la exposición de un área de superficie que sea capaz de absorber y permitir la activación de las proenzimas de la cascada, desatando una avalancha de eventos hasta obtener una respuesta biológicamente significativa (Figura 3).

Matriz de fibrina y fibronectina

Además de cumplir funciones hemostáticas, el coágulo actúa como matriz, donde la red de fibrina y fibronectina permiten el paso de monocitos, fibroblastos y vasos en proceso de reparación. Las células en migración lo hacen por intermedio de receptores de integrina que reconocen la fibrina, fibronectina y vitronectina. Como las moléculas de la matriz extracelular a través de estos receptores pueden generar señales capaces de influir la expresión

de genes, es posible provocar cambios en el fenotipo y función celular. Por ejemplo, una matriz rica en fibronectina puede controlar la expresión de colagenasa (matrix metalloproteinase I o MMP-1) y cambiar la respuesta del fibroblasto a las citoquinas.⁶⁻⁹

Inflamación

La cascada de coagulación también hace parte del proceso inflamatorio. Por ejemplo, la activación del factor de Hageman, aparte de generar sus fragmentos, induce la liberación de bradiquinina (factor vasoactivo potente) y facilita la activación de la vía clásica y alterna del complemento que conducirán a la producción de las anafilotoxinas C5a y C3a. Éstas últimas aumentan la permeabilidad vascular y atraen neutrófilos y monocitos al sitio de lesión tisular. Además, estimulan la liberación de otros factores como histamina y leucotrienos C4 y D4, y productos de oxígeno biológicamente activos de neutrófilos y macrófagos.

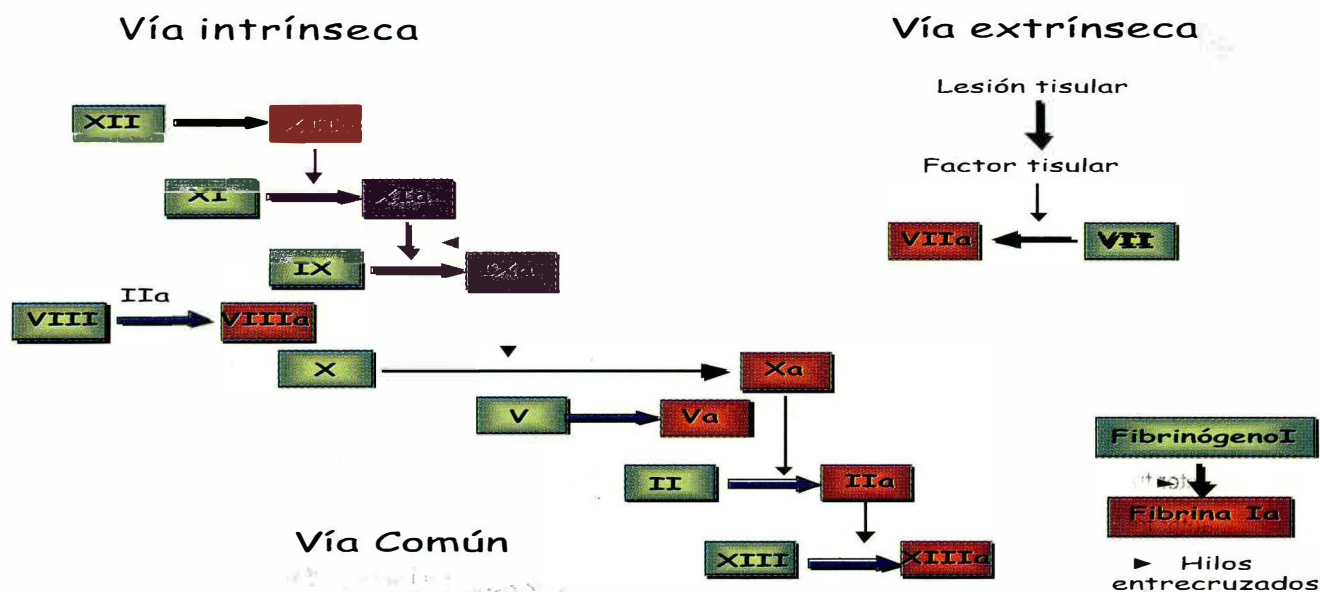


Figura 3. Cascada de la coagulación

Mecanismos anticoagulantes

Existen una serie de mecanismos que conservan el equilibrio, mantienen la fluidez de la sangre y hacen que el coágulo quede localizado en el punto de la lesión, evitando que se perpetúe la reacción en cadena, lo cual ocasionaría un daño en todo el sistema cardiovascular. Estos mecanismos son: 1) la depleción de los factores de la coagulación, 2) la eliminación de los factores activados, 3) la inhibición por proteasas activadas y 4) la fibrinólisis.¹⁰

1. La depleción de los factores de la coagulación se efectúa mediante la dilución cuando existe un flujo sanguíneo activo, o mediante el mecanismo de consumo de éstos mismos.
2. Los factores activados se eliminan a través del hígado y del sistema mononuclear fagocítico, si el flujo sanguíneo está conservado.
3. Existen una serie de proteasas inhibitorias donde se destacan la antitrombina III, la cual, en presencia de heparina, inactiva la trombina y los factores XIIa, XIa, Xa y IXa. La proteína C, activada por la trombina, es capaz de inhibir los factores Va y VIIIa.
4. Las principales enzimas capaces de digerir la fibrina son las derivadas de leucocitos y la plasmina. Ésta

última es el resultado de la proteólisis del plasminógeno, proteína plasmática. Esta proteólisis es realizada a través de activadores del plasminógeno (AP), por ejemplo el AP tisular, el cual es sintetizado en la célula endotelial y liberado cuando ésta última hace contacto con la fibrina. Las células endoteliales, a su vez, elaboran un inhibidor del AP tisular (APt-1), el cual limita la degradación del microambiente alrededor de las superficies celulares. La remoción inadecuada de la matriz provisional conlleva a la fibrosis. Ejemplos: ratones transgénicos que sobreexpresan APt-1 y acumulan más colágeno en sus pulmones luego de la aplicación de bleomicina que los ratones control. Estas alteraciones en el sistema fibrinolítico pueden también existir en otros trastornos como las cicatrices hipertróficas o escleroderma.^{11,12}

II. INFLAMACIÓN

Durante las fases tempranas de la cicatrización hay un continuo reclutamiento de células y moléculas inflamatorias, todas con funciones necesarias para la formación de tejido nuevo y remoción de detritus. Los neutrófilos y monocitos llegan al sitio de la herida al mismo

Biología de la cicatrización

tiempo, pero al principio se observa un mayor número de neutrófilos, puesto que son más abundantes en la sangre.

Neutrófilos

Quimiotaxis

Son atraídos al sitio afectado por una serie de factores quimiotácticos. Estos factores tienen, además, la función de aumentar la expresión del CD11/CD18 en la superficie celular de los neutrófilos, favoreciendo así la adhesión de éstos al endotelio y facilitando la diapédesis.^{4,5} (Cuadro 2).

La acción de los neutrófilos está facilitada por las integrinas, receptores de superficie celular que facilitan las interacciones célula-célula y célula-matriz.¹³

Funciones

1. Debridar tejido necrótico.
2. Destruir las bacterias contaminantes por medio de la fagocitosis, producción de radicales libres y liberación de moléculas activadoras del complemento. Si no hay mucha contaminación, la inflamación por neutrófilos durará pocos días, en cambio, si hay gran contaminación, el infiltrado inflamatorio agudo se tornará persistente, y se continuará activando la cascada del complemento con mayor reclutamiento de neutrófilos.

3. Liberación de citoquinas, moléculas similares al PDGF, como el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF).⁴

Remoción

Los neutrófilos quedan atrapados en el coágulo y se disecan con éste. Los que permanecen en el tejido viable mueren por apoptosis y luego son removidos por los macrófagos tisulares.

Aparentemente, los neutrófilos no son células críticas en la cicatrización, como se observa en la neutropenia, donde no se afecta este proceso.¹⁴

Monocitos y macrófagos

A medida que evoluciona el proceso inflamatorio, los monocitos remplazan a los neutrófilos y se convierten en la célula predominante. La unión del monocito a proteínas de la matriz, además de promover la fagocitosis, hace que inicie su proceso de metamorfosis y se convierta en un macrófago.

Quimiotaxis

Los monocitos comparten algunos de los factores quimiotácticos con los neutrófilos y otros son específicos para éstos. Estos factores incluyen fragmentos de colágeno, elastina, fibronectina, trombina activada, TGF β , kaliceína y productos de la degradación de la fibrina.

Cuadro 2

Factores quimiotácticos para los neutrófilos

Factor quimiotáctico	Lugar de origen
Fibrinopéptidos	Producto de la acción de la trombina sobre el fibrinógeno
C5a	Cascada del complemento
Leucotrieno B4	Neutrófilos activados
Factor activador plaquetario (PAF)	Células endoteliales o neutrófilos activados
Péptidos formyl-metionyl	Proteínas bacterianas
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor 4 plaquetario	Plaquetas
Factor quimiotáctico CXC, IL-8	Leucocitos

Funciones

1. Destruir bacterias y fagocitarlas. La unión de los macrófagos, a través de receptores de integrina a proteínas de la matriz extracelular, hace que se estimule la fagocitosis mediada por Fc y C3b. En heridas contaminadas los macrófagos se superactivan por la fagocitosis de las bacterias, endotoxinas e IL-1. Esto estimula la liberación de más IL-8, que atraerá más neutrófilos causando destrucción mayor.
2. Facilitar el debridamiento. Los macrófagos debridarán tejido a través de la fagocitosis y la digestión de organismos patógenos, detritus y polimorfonucleares muertos. Liberan colagenasa facilitando el debridamiento autolítico.
3. Liberar factores de crecimiento y citoquinas. Los macrófagos liberan productos necesarios para la iniciación y propagación de la formación de tejido nuevo, como IL-1, TGF α y β , PDGF, FGF. Los macrófagos, a diferencia de los neutrófilos, sí son indispensables para la buena evolución de la herida. Se ha visto que animales sin macrófagos tienen una reparación defectuosa.¹⁵

Mastocitos

En estudios recientes se ha demostrado cómo los mastocitos, células dérmicas provenientes de la médula ósea, son claves en la regulación de la fase inflamatoria en estadios tempranos.¹⁶ La degranulación de los mastocitos libera factores quimiotácticos que atraen más células inflamatorias, y mediadores que contribuyen a la reparación y remodelación del tejido dérmico. El TNF α derivado del mastocito y la histamina pueden favorecer la proliferación de los fibroblastos y la regeneración del colágeno; la histamina y heparina pueden promover la angiogénesis, y las proteasas de serina contribuyen a la remodelación de la matriz extracelular.¹⁷

III. PROLIFERACIÓN

En esta etapa, el proceso de cicatrización se encargará de reemplazar los tejidos lesionados, mediante la reepitelización, la formación del tejido de granulación, la reconstitución de la matriz dérmica y la neovascularización.

Los protagonistas de esta etapa serán los queratinocitos, los fibroblastos, las células endoteliales y la matriz extracelular, que cada vez reclama más importancia con sus proteínas, enzimas y factores de crecimiento.

Epitelización

El proceso de reepitelización se inicia algunas horas luego de la injuria, siendo la migración de los queratinocitos la mayor responsable de ello.

Migración

Los queratinocitos sufren un cambio en su fenotipo, que le provee la habilidad para migrar desde el borde de la herida o de los remanentes de anexos. Este cambio consiste en la retracción de los tonofilamentos, la disolución de los desmosomas, la formación de filamentos de actina en el citoplasma de la periferia celular¹⁸, la proyección de pseudópodos hacia la herida y la expresión de queratinas K6 y K16, marcadores del estado activo.¹⁹

En la activación de los queratinocitos intervienen factores de crecimiento, e interleuquinas liberadas por los mismos queratinocitos u otras células cutáneas. Al parecer, existe un ciclo de activación del queratinocito, donde la célula se activa primero por la IL-1, y luego ésta lo transforma en una célula hiperproliferativa y migratoria. También hace que deposite una matriz provisional para la membrana basal rica en fibronectina, que exprese K6 y K16 y libere factores de crecimiento y citoquinas como TNF α , y EGF. Éstos dos últimos retroalimentan el ciclo y mantienen el queratinocito en estado activado.¹⁹

Otros factores que promueven la migración son la fibronectina, el colágeno IV, I, y el TGF β .

En la piel intacta los queratinocitos no están en contacto directo con colágenos de la membrana basal (IV y VII) o de la dermis (I, III, VI), los cuales son activadores de la migración. Además, los queratinocitos basales están en estrecha relación con la laminina de la lámina lúcida, la cual inhibe la migración de éstos; por eso, cuando hay una lesión, se altera la barrera de laminina y se activa la migración.

La fuerza necesaria para que los queratinocitos se movilicen hacia el defecto es generada por la acción coordinada de los queratinocitos basales en el margen de

Biología de la cicatrización

la herida. La acción de la lamelopodia y la creación de un cable de actina que actúa como cuerda que hala y guía, también son piezas importantes en la migración. La movilización a través de la matriz de colágeno se realiza por medio de receptores de integrina. Los queratinocitos igualmente sintetizan y liberan colagenasas tipo I y IV, que ayudan a la movilización y remodelación.

En estudios *in vitro* se observó que la migración y la proliferación son independientes; si a un cultivo de queratinocitos se le agrega laminina, se estimula la proliferación y se inhibe la migración.²⁰ El TGF β inhibe la proliferación del queratinocito, pero puede facilitar su migración.²¹

Regeneración de la membrana basal

Desde el primer día de la injuria los queratinocitos, al migrar a través de la herida, depositan kalinina, un componente de las fibras de anclaje. Cuando éstos han completado la fase migratoria, continúan proliferando y produciendo todos los componentes necesarios para la reconstitución de la membrana basal, entre ellos el colágeno tipo IV, VII y la laminina.²²

Finalización del proceso de migración

Para que el queratinocito sepa cuándo terminar su proceso de migración y proliferación, existen varias señales: el IFN γ producido por las células inflamatorias estimula al queratinocito a expresar queratina K17, que lo convierte en contráctil y facilita la reorganización de la matriz de la membrana basal provisional. El TGF β estimula la producción de queratinas K5 y K14, lo que convierte al queratinocito en una célula basal que iniciará nuevamente su proceso de diferenciación.¹⁹ La reparación de la membrana basal, con el nuevo depósito de laminina, es una señal para el queratinocito que indica que la herida ya está reparada y no hay necesidad de migrar.²¹

Fibroplasia

La fibroplasia se refiere a la formación de tejido de granulación y a la reconstitución de la matriz dérmica. La célula principal de esta fase es el fibroblasto.⁴ La mayoría de autores creen que, así como los queratinocitos, los fibroblastos sufren un cambio fenotípico que modifica sus interacciones con la matriz extracelular para permitirle desarrollar sus funciones.²³ Otros autores piensan que deben existir subpoblaciones de fibroblastos, y que cada

una debe tener funciones específicas en el proceso de cicatrización.²⁴

Proliferación de fibroblastos

Inmediatamente sucede la herida, hay un descenso en la tensión tisular de oxígeno al lesionarse los vasos sanguíneos. La hipoxia favorece la liberación de TGF β 1, PDGF y VEGF, factores de crecimiento estimulantes de la proliferación de los fibroblastos.²⁵ Las citoquinas liberadas por las plaquetas inicialmente, luego los macrófagos y los mismos fibroblastos son necesarios también para la inducción de la proliferación (Cuadro 3).

Migración de fibroblastos

El coágulo de fibrina y fibronectina actúa como matriz provisional apta para la migración de los fibroblastos. Hay una relación importante entre esta matriz, los fibroblastos y el PDGF. En tejido intacto los fibroblastos se encuentran rodeados de una matriz rica en colágeno, son biológicamente inactivos y expresan receptores de integrina α 2. Cuando la matriz es de fibrina/fibronectina, el PDGF hace que el fibroblasto exprese receptores de integrina α 1 y α 5; así se hará posible la migración del fibroblasto al lecho de la herida, donde interactuará con el resto de los factores de crecimiento y citoquinas. Cuando cicatriza la lesión, nuevamente aparece la matriz de colágeno, cesa la expresión de los receptores de integrina α 1 y α 5, aparece otra vez el α 2 y el fibroblasto retorna a su estado de reposo.²⁶

Cuadro 3	
Factores estimuladores de la proliferación de fibroblastos	
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	
Factor de crecimiento del endotelio (EGF)	
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)	
Interleuquina 1 (IL-1)	
Factor de necrosis tumoral α (TNF α)	
Factor transformante del crecimiento β 1 (TGF β 1)	
Factor de crecimiento endotelial-vascular (VEGF)	

Además del PDGF, existen otros factores que estimulan la migración de los fibroblastos como el TGFβ y otros. (Cuadro 4).

Cuadro 4 Factores estimuladores del movimiento de los fibroblastos	
Fragmentos del factor 5 del complemento	
Péptidos derivados del colágeno tipo I, II, III	
Fragmentos de fibronectina	
Péptidos derivados de la elastina	
Interleuquina-4	
Tenascina	

Para movilizarse a través del coágulo de fibrina se requiere un sistema proteolítico que está compuesto por enzimas derivadas de los fibroblastos, plasmina y plasminógeno del suero, activador del plasminógeno, colagenasa intersticial (MMP-1, metaloproteínasa de la matriz-1), gelatinasa (MMP-2) y stromelisin (MMP-3). El PDGF estimula la liberación de estas proteínas de los fibroblastos, mientras que el TGFβ induce la secreción de inhibidores de proteínasa. Esto sugiere que hay un estricto control de la degradación de la matriz durante la migración de los fibroblastos.^{27,28} Los fibroblastos, macrófagos y vasos en formación lisan el coágulo de fibrina a medida que migran al sitio de la herida, y al mismo tiempo los fibroblastos van depositando una nueva matriz provisional de fibronectina y ácido hialurónico.

Los fibroblastos entonces afectan la matriz extracelular degradándola, sintetizándola y remodelándola; a su vez, la matriz extracelular afecta a los fibroblastos, regulando su función, incluyendo la habilidad para sintetizar, depositar y remodelarla. Esto se llama "reciprocidad dinámica".

Síntesis de colágeno

La síntesis de colágeno por los fibroblastos se inicia desde el tercer al quinto día y se mantiene durante varias semanas, según sea el tamaño de la herida. Una vez los fibroblastos han migrado a la herida, cambian su función para dedicarse a la síntesis de proteínas. El retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, que al principio

están dispersos en el citoplasma y fabrican grandes cantidades de fibronectina, se tornan abundantes e inician la fabricación de proteína colágena. Varios de los factores de crecimiento y citoquinas están involucrados en la estimulación de la síntesis de colágeno como TGFβ, PDGF, TNF, FGF, IL-1 e IL-4.

Luego que se ha depositado abundante cantidad de colágeno tipo I, III y VI, los fibroblastos cesan la producción de éste. Parece que el IFNγ y la matriz de colágeno en sí misma pueden inhibir la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno.²⁹ La matriz de fibrina o fibronectina parece que no influye en la inhibición de la producción de matriz por los fibroblastos.

Contracción

Una vez la matriz de colágeno se ha formado, los fibroblastos la remodelan para la contracción de la herida; antes se creía que era el colágeno que la contraía. En 1956 se vio que las heridas contraían en animales con déficit de vitamina C, donde la síntesis de colágeno es defectuosa.³⁰ En 1971 se demostró cómo los fibroblastos asumían funciones y características de células de músculo liso a los cuales llamaron "miofibroblastos", responsables de la contracción.^{31,32}

En la segunda semana de cicatrización los fibroblastos adquieren un fenotipo de miofibroblasto, el cual posee grandes cantidades de microfilamentos de actina en el lado citoplásmico de la membrana, y establece uniones célula-célula y célula-matriz. Los fibroblastos, a través del receptor de integrina α5β1 y otros receptores, se unen a la matriz de fibronectina a través de receptores α1β1 y α2β1 a la matriz de colágeno y mediante uniones directas a otros fibroblastos.

El colágeno que se va formando une sus cabos en el borde de la herida realizando enlaces covalentes, y luego se une al colágeno perilesional. Estas uniones crean una red a través de la herida, y así la tracción que realizan los fibroblastos a la matriz pericelular se puede transmitir, dando como resultado final la contracción.

Los factores que estimulan la contracción de los fibroblastos son el TGFβ, que da la señal para que se inicie ésta; asimismo intervienen la angiotensina, las prostaglandinas, las bradiquinas y las endotelinas.

En el décimo día de la cicatrización los fibroblastos inician su proceso de apoptosis, y hay una transición de una cicatriz rica en fibroblastos y tejido de granulación a una cicatriz acelular.

Angiogénesis

Es importante recordar la diferencia que existe entre la *vásculogénesis*, proceso en donde los precursores de las células endoteliales, llamados angioblastos, forman la red vascular primitiva durante el desarrollo embrionario, y la *angiogénesis* o neovascularización, que es el proceso donde los vasos preformados generan brotes o retoños capaces de formar nuevos vasos.³³

No tendría sentido la formación de tejido nuevo (fibroplasia) si no hubiera vasos sanguíneos formándose al mismo tiempo; por eso, la angiogénesis se inicia al mismo tiempo que la fibroplasia.

Para que se desarrollen los vasos nuevos durante el proceso de la angiogénesis es necesario atravesar una serie de etapas¹⁰:

1. Degradación proteolítica de la membrana basal del vaso progenitor, para que pueda formarse un retoño capilar y la consecutiva migración celular. En esta degradación intervienen colagenasas liberadas como respuesta al estímulo de SPARC (proteína ácida y rica en cisteína de la matriz celular), FGF y plasmina.⁴
2. Migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico. Estas células, al segundo día del proceso de cicatrización, al igual que los queratinocitos, sufren un cambio fenotípico que les permite proyectar pseudópodos a través de las membranas basales fragmentadas.
3. Proliferación de células endoteliales inmediatamente por detrás del borde de avance de las células migratorias. Las células endoteliales que quedan en el vaso progenitor proliferan al segundo o tercer día, proveyendo una fuente continua de células endoteliales listas para la angiogénesis.^{5,10}
4. Maduración de las células endoteliales que incluye la formación de la luz vascular, la remodelación de los tubos capilares y la inhibición del crecimiento. La

formación de capilares da origen a ramas que se pueden unir y formar asas, y se van extendiendo hasta formar plexos. Luego, en 1 ó 2 días de remover el estímulo angiogénico, los capilares regresan y se activa la muerte celular programada de la célula endotelial. Las células necróticas son removidas por macrófagos.^{5,10}

5. Reclutamiento de las células periendotheliales (pericitos, fibras musculares) para consolidar los vasos recién formados.

Para que todas estas etapas puedan llevarse a cabo es estrictamente necesaria la intervención de factores de crecimiento, citoquinas, matriz extracelular y receptores especializados. La baja tensión de oxígeno puede también potenciar la angiogénesis al estimular a los macrófagos a liberar factores angiogénicos.

- a. Factores de crecimiento: el estímulo para la proliferación endotelial durante la angiogénesis incluye una disrupción física del vaso sanguíneo, además de una liberación de factores quimiotácticos y mitogénos en el microambiente. Ha habido una gran dificultad en encontrar todos los factores involucrados, y en especial en asignarles una función específica (Cuadro 5).

La mayoría de los estudios en embriones indican que el VEGF y las angiopoyetinas (Ang) juegan un papel especial en la angiogénesis. La Ang-2 interactúa con un receptor de las células endoteliales llamado Tie2, volviéndolas más laxas y disminuyendo el contacto de éstas con la matriz. Esto favorece la acción de factores de crecimiento estimuladores como el VEGF. En cambio, la unión de la Ang-1 al receptor Tie2 favorece el reclutamiento de una serie de células periendotheliales como los pericitos y células de músculo liso, que sirven para estabilizar los vasos recién formados.³⁴

- b. Proteínas de la matriz extracelular: se requiere de una matriz apropiada para facilitar la migración de los vasos en formación.
 - i) Componentes de la matriz provisional como el SPARC, liberado por fibroblastos y macrófagos, junto con la trombospondina y la tenascina, son considerados como proteínas antiadhesivas que

Cuadro 5

Factores de crecimiento estimuladores de la angiogénesis

Factor de crecimiento
VEGF (factor de crecimiento vascular-endotelial)
abFGF (factor de crecimiento de los fibroblastos ácido y básico)
TGF $\alpha\beta$ (factor transformante del crecimiento $\alpha\beta$)
TNF α (factor de necrosis tumoral α)
PD-ECGF (factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas)
PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)
Angiopoyetinas
IL-8

desestabilizan las interacciones célula-matriz favoreciendo así la angiogénesis.^{35,36}

- ii) Proteasas como los activadores del plasminógeno y las metaloproteinasas (colagenasa, estromelina, gelatinasa) intervienen en la remodelación que ocurre durante la invasión endotelial. Además, estas proteínas escinden a las proteínas extracelulares, produciendo otros fragmentos que regulan la angiogénesis. Por ejemplo, la endostatina es un pequeño fragmento que inhibe la proliferación endotelial y la angiogénesis.^{37,38}
 - iii) Otros, como la heparina y la fibronectina, estimulan a las células endoteliales a proyectar pseudópodos a través de los defectos de la membrana basal del área lesionada.⁵
- c. Receptores celulares: intervienen los receptores de integrina, en especial el $\alpha v\beta 3$, esencial para la formación y mantenimiento de los vasos sanguíneos recién formados. Éste es receptor para el factor de von Willebrand, fibrinógeno/fibrina y fibronectina. En modelos experimentales, si se bloquea por intermedio de anticuerpos el receptor $\alpha v\beta 3$, se bloquea la

angiogénesis.³⁹ En un futuro, este conocimiento podría contribuir al manejo de enfermedades donde la neovascularización juega el papel primordial como el granuloma piógeno, otros tumores vasculares o retinopatía diabética, entre otros.

IV. REMODELACIÓN

Es la última etapa de la cicatrización. Empieza al mismo tiempo que la fibroplasia y continúa por meses después. Es un proceso dinámico que puede variar según las características de la herida y de su entorno. La meta de esta fase es restaurar la barrera cutánea y aumentar la fuerza tensil de la cicatriz.

Las células crecen, se desplazan y se diferencian manteniendo un íntimo contacto con la matriz extracelular y, como se había mencionado anteriormente, la matriz influye decisivamente en estas funciones celulares. La primera matriz que se forma es el coágulo de fibrina, el cual contiene fibronectina, vitronectina, factor von Willebrand, trombospondina y factores de crecimiento. Las fibrillas de fibrina se entrecruzan para formar el coágulo, el cual interactúa con las plaquetas y hacen que éste se integre a la herida, permitiendo la migración y proliferación celular. Además, esta matriz es un reservorio de factores de crecimiento, proteasas y otros reguladores.

Al igual que en la fibroplasia, la célula principal es el fibroblasto, que produce fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno, cada uno con funciones vitales para la buena evolución de la cicatriz. Con el tiempo, la fibronectina y el ácido hialurónico van desapareciendo, los haces de colágeno crecen y aumenta la fuerza tensil. Simultáneamente se van depositando proteoglicanos, los cuales darán elasticidad a la cicatriz.

Fibronectina

Es producida por los fibroblastos bajo el estímulo del TGF β y por otras células como monocitos y células endoteliales. Es un dímero de 250-350 kD unidos por puentes disulfuro; tiene varios sitios de unión a la matriz extracelular y una región de unión a las células que contiene la secuencia de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD).

La fibronectina, al quinto día de la cicatrización (durante la formación del tejido de granulación), provee un sustrato provisional, apto para la migración de las células. También,

posee un fragmento quimiotáctico para los fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos; además, puede opsonizar los detritus y activar macrófagos. Se va depositando en la misma dirección del eje de movimiento de los fibroblastos y, posteriormente, sobre este mismo eje se depositará el colágeno. Los miofibroblastos se unen a la fibronectina y la utilizan para contraer la herida. Todavía no se sabe cómo los fibroblastos modifican sus mecanismos de adhesión para poder migrar a través de la matriz. Es posible que se liberen proteinasas que actúen en sitios específicos para modular el ensamblaje de los fibroblastos con el citoesqueleto de actina.⁴⁰ Otra propuesta es la liberación de otras moléculas como SPARC, trombospondina, dermatán sulfato o tenascina, que favorecen la expresión de las metaloproteininas y además tienen propiedades adhesivas y antiadhesivas.⁴⁰

La matriz inicial de fibronectina se va degradando lentamente por proteasas, y poco a poco se va reemplazando por la matriz colágena.

Ácido hialurónico (AH)

Es un glucosaminoglicano compuesto por disacáridos de N-acetil glucosamina y ácido glucurónico, sintetizado en la membrana plasmática; su característica más importante es la capacidad de captar moléculas de agua. Es uno de los componentes principales del tejido de granulación inicial. Aparece tempranamente, disminuye en los días 5 al 10 y luego se mantiene constante, y facilita la adhesión-despegamiento entre la membrana celular y la matriz durante la migración. También hidrata y aumenta el espacio intersticial, facilitando la reclusión y proliferación celular. Se han identificado receptores de membrana específicos para el AH, los cuales están implicados en el movimiento celular; por ejemplo, el receptor CD44 y el RHAMM (movilidad mediada por AH), éste último estimulado por el TGFβ.³⁰

A medida que madura el tejido de granulación, el AH disminuye por la acción de la hialuronidasa para ser reemplazado por los proteoglicanos y colágeno.

Proteoglicanos (PG)

Son moléculas conformadas por una proteína central unida a uno o más polisacáridos llamados glucosaminoglicanos. Se designan de acuerdo con la estructura del principal disacárido que se repite. Entre los más frecuentes

están el heparán sulfato, el condroitín sulfato y el dermatán sulfato, los cuales regulan la estructura y la permeabilidad del tejido conectivo. Forman parte de las proteínas de la membrana y pueden modular el crecimiento y la diferenciación celular. Por ejemplo, el sindecán, un proteoglicano de superficie celular, puede favorecer la unión del FGF a su receptor. También actúan como reguladores de los factores de coagulación y de la degranulación de los mastocitos y plaquetas. Por ejemplo, la heparina y el heparán sulfato pueden interactuar con la antitrombina III y formar complejos que inhiben el factor Xa y la trombina. El versicán puede promover la migración disminuyendo la adhesión.⁴¹

La matriz extracelular rica en PG aumenta durante la 2ª semana de la herida. Hay evidencia que los PG tienen la capacidad de regular la fibrillogénesis. Por ejemplo, el condroitín 4 sulfato acelera la polimerización de los monómeros de colágeno *in vitro*.⁴² En resumen, la matriz de proteoglicanos tiene efectos directos en la función celular, modula la producción del colágeno y contribuye a la elasticidad de la cicatriz.

Colágeno

Son glicoproteínas de la matriz extracelular compuestas por 3 cadenas que forman triple hélices. Hay 18 tipos de colágeno conocidos, del I al XVIII, en orden cronológico según su descubrimiento. Los de mayor interés en el tema son: el colágeno fibrilar I, III, V, el de la membrana basal y otros del intersticio como el VI y VIII (Cuadro 6).

Luego del quinto día se comienza a depositar el colágeno tipo I. El pico de la producción del tipo I y III está entre el día 7 y 14. El depósito del colágeno tipo V se inicia paralelo a la formación de vasos, mostrando cómo estas dos estructuras contienen alto contenido de éste.⁴³ La producción del tipo VI por parte de las células endoteliales y fibroblastos tiene su pico entre la 1ª y 2ª semana, y es fundamental para el anclaje de los vasos nuevos.⁴⁴

Funciones del colágeno

1. Proporcionar la fuerza tensil.
2. Los péptidos derivados del colágeno actúan como factores quimiotácticos para fibroblastos *in vitro* y pueden tener una actividad similar *in vivo*.⁴⁵

Cuadro 6.
Principales tipos de colágeno. (Modificado de Cotran RS, Kumar V, Collins T.
Pathologic Basis of disease 1999; 89:111)

Tipo	Características	Distribución
I	Haces de fibra agrupadas de gran resistencia elástica	Piel (80%), hueso (90%), tendones, la mayoría de otros órganos
II	Fibrillas delgadas: proteína estructural	Cartilago (50%), humor vítreo
III	Fibrillas delgadas: plegables	Vasos sanguíneos, útero, piel (10%)
IV	Amorfo	Todas las membranas basales
V	Amorfo/fibrillas finas	2-5% de tejidos intersticiales, vasos sanguíneos
VI	Amorfo/fibrillas finas	Tejidos intersticiales
VII	Filamento de anclaje	Unión dermoepidérmica
VIII	Amorfo probablemente	Endotelio-membrana de Descemet
IX	Posiblemente involucrado en el desarrollo del cartilago	Cartilago

3. Puede alterar el fenotipo y función de varias células a través de receptores de integrina para el colágeno como $\alpha 1\beta 1$ y $\alpha 2\beta 1$.

Por ejemplo, las matrices de colágeno reducen la proliferación celular, y la síntesis de más colágeno induce la procologenasa. Tal vez la matriz de colágeno en el tejido de granulación maduro reduzca la habilidad de los fibroblastos para producir más colágeno, pero promueva su habilidad para remodelarlo. Esta reciprocidad dinámica entre células y matriz extracelular continúa hasta que se establezca de nuevo un equilibrio entre las células y la matriz.

Remodelación tisular-metaloproteinasas

En un año el colágeno tipo III es reemplazado por el tipo I para aumentar la fuerza tensil de la cicatriz. Para esto, es necesario sintetizar colágeno nuevo y destruir el viejo, dando como resultado final la remodelación del armazón o trama del tejido conjuntivo.

La degradación del colágeno y de otras proteínas de la matriz se consigue gracias a una familia de metaloproteinasas de la matriz, cuya actividad depende de los iones de zinc. Éstas deben diferenciarse de las proteinasas de serina como la elastasa, las cininas, plasmina y otras

enzimas proteolíticas importantes que también pueden degradar los componentes de la matriz.

Se han identificado diez metaloproteinasas y se han dividido en tres grupos⁴:

1. Colagenasas:

a) Colagenasa intersticial (MMP-1): prototipo de las metaloproteinasas, la cual actúa sobre el colágeno tipo I, II, III, VII y X.

b) Colagenasa de neutrófilo (MMP-8): degrada el colágeno tipo II, III, pero es más activa contra el tipo I.

2. Gelatinasas: pueden degradar colágeno denaturalizado o amorfo (gelatin) y fibronectina. En este grupo se destacan:

a) Gelatinasa A (MMP-2): degrada gelatinas, colágeno tipo IV y elastina.

b) Gelatinasa B (MMP-9): producida por macrófagos, polimorfonucleares y queratinocitos.

3. Estromelisin: actúan sobre diversos componentes de la matriz. Se encuentran en este grupo:

Biología de la cicatrización

- a) Estromelisinina 1 (MMP-3) y estromelisinina 2 (MMP-10): actúan sobre los proteoglicanos, fibronectina, laminina, gelatinas y colágenos III, IV y IX.
- b) Matrilisina (MMP-7): degrada principalmente la fibronectina, gelatinas y elastina.

Son sintetizadas por los fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y queratinocitos. Son proteínas de una sola cadena con un átomo de zinc en el centro de la molécula, que descomponen el colágeno, cortando la triple espiral en dos fragmentos desiguales que quedan expuestos a la digestión por otras proteasas.

Las MMPs son estimuladas por factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular. Se estabilizan con el calcio y se activan en la presencia de plasmina. Su síntesis se inhibe por el TGFβ, los esteroides y su acción se bloquea por varios quelantes como el inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) o por la α2-macroglobulina (Figura 4).

La remodelación no es solamente la remoción del exceso de macromoléculas producidas durante la fase proliferativa, sino que, igualmente, las células retornan a un fenotipo estable, el colágeno más abundante nuevamente es el tipo I y el tejido de granulación exuberante desaparece.

Las heridas ganan un 20% de su fuerza tensil para la tercera semana, luego ésta se incrementa lentamente hasta un 70% de la fuerza tensil pre-lesional.

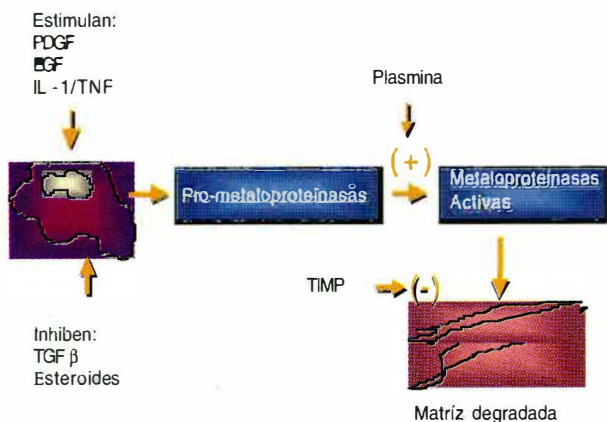


Figura 4. Regulación de las metaloproteinasas.

INTEGRINAS

Las integrinas son la familia principal de receptores de la superficie celular que actúan mediando la unión de las células a la matriz extracelular, y son vitales para la comunicación célula-matriz y célula-célula. Su papel en la adhesión las convierte en unos elementos esenciales para la extravasación leucocitaria, la agregación plaquetaria y la cicatrización de heridas.¹⁰

Son glucoproteínas con dos subunidades (α y β), tienen un dominio intracelular, uno transmembrana y otro extracelular.^{21,46} Existen 14 clases de subunidades α y 8 clases de subunidades β, que al combinarse crean al menos 20 heterodímeros de integrinas. La combinación específica determina el tipo de molécula a ligar (Cuadro 7). El dominio intracelular es el que determina la función específica de la integrina⁴, mientras que la porción extracelular se encarga de unirse a los diferentes componentes de la matriz como la fibronectina, laminina y algunos colágenos gracias al reconocimiento de la secuencia RGD antes descrita.

Dos hipótesis, no mutuamente excluyentes, pueden explicar el sistema de transducción de señales ocasionado por la unión del ligando al receptor de integrina:

1. Los receptores de las integrinas reorganizan el citoesqueleto de actina, alteran la arquitectura del citoplasma y, de esta manera, inducen la generación de señales bioquímicas intracelulares que producirán una acción determinada.⁴⁷
2. La unión del ligando al receptor de integrina induce la formación de adhesiones locales, donde se conectan los complejos del citoesqueleto intracelular. Proteínas como la talina, vinculina, α-actinina, tensina y paxilina se fijan a estas adhesiones. Estos complejos de integrina-citoesqueleto funcionan igual que los receptores activados, y reclutan a los componentes de los sistemas de señalización intracelular.¹⁰

FACTORES DE CRECIMIENTO

El proceso de cicatrización normal requiere de la coordinación de una gran variedad de actividades celulares como la fagocitosis, quimiotaxis, mitogénesis, síntesis de colágeno, o de otros componentes de la matriz, la

Cuadro 7.
Principales tipos de integrinas (Modificado de Falabella AF, Valencia IC.
Med Cutan Iben Lat Am 2000; 28:144-161).

Integrina	Función y receptor
$\alpha 1\beta 1$	Se une al colágeno, laminina
$\alpha 2\beta 1$	Se une al colágeno, laminina. Favorece la migración de queratinocitos. Regula el EGF.
$\alpha 3\beta 1$	Se une al colágeno, RGD de laminina y fibronectina. Inhibe la migración de queratinocitos. Regula el PDGF.
$\alpha 4\beta 1$	Se une a fibronectina. Facilita la migración de fibroblastos.
$\alpha 5\beta 1$	Se une a RGD de fibronectina. Favorece la migración de queratinocitos y fibroblastos. Regula el PDGF y TGF
$\alpha 6\beta 1$	Se une a laminina.
$\alpha 7\beta 1$	Se une a laminina.
$\alpha v\beta 3$	Se une a laminina, músculo liso, vasos, fibrinógeno, fibrina, fibronectina.
$\alpha v\beta 4$	Se une a laminina, epiligrina, kalinina.
$\alpha v\beta 5$	Se une a vitronectina. Favorece la migración de queratinocitos.
$\alpha v\beta 6$	Se une a fibronectina, tenascina.

contracción o la remodelación. Para todas estas funciones se requiere de la presencia de reguladores, promotores o inhibidores, dentro de los cuales los más importantes son los factores de crecimiento (GF, growth factor).

Los GF son proteínas de 4.000 a 60.000 D que afectan la actividad celular en concentraciones pequeñas, de manera endocrina, paracrina o autocrina (Cuadro 8). Los GF activan la célula vía tirosina-quinasa. Cada célula tiene diferente número de receptores para diversos tipos de GF. Según la concentración del GF y del número de receptores, será la intensidad de la respuesta. La matriz extracelular

es una influencia importante sobre la acción de los GF, puesto que puede afectar la solubilidad de los factores y así regular la cantidad de factor disponible; puede actuar como un reservorio de factores, atrapándolos para luego liberarlos de una manera controlada, e influenciar el tipo de respuesta que una célula da a un factor determinado.

Los nombres adjudicados a los factores de crecimiento no son los mejores. Fueron asignados según la célula que los produce o por la primera acción que les fue descubierta. Ahora se sabe que los GF pueden provenir de varios tipos celulares y tener varias acciones.

Cuadro 8
Principales tipos de factores de crecimiento¹⁰

Factor de Crecimiento	Fuente de origen	Célula blanco	Comentarios
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	plaquetas saliva, orina, leche, plasma	Endotelio fibroblastos epitelio	-Estimula la proliferación de los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales. ^{4,48} -Estimula las células a continuar el ciclo celular G1→S→G2→M. ⁴⁸
Factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (α FGF y β FGF)	Monocitos macrófagos endotelio cerebro	Endotelio fibroblastos queratinocitos	-Estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales. Estimula la iniciación del ciclo celular: G0→G1 ⁴⁸ . -Promueve el depósito de la matriz y la contracción de la herida. -El β FGF es 10 veces más angiogénico ⁴⁸ .
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	Plaquetas endotelio monocitos macrófagos músculo liso	Fibroblastos músculo liso	-Estimula la proliferación de fibroblastos y células de músculo liso. ⁴ Estimula la iniciación del ciclo celular: G0→G1 -Estimula el depósito de fibronectina y a. hialurónico. ⁴⁹ -Activa la expresión del TGF β -Quimiotáctico para neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. ⁴⁸
Factor transformante del crecimiento α (TGF α)	Macrófagos plaquetas epitelio		-Similar al EGF (30% de homología estructural). -Puede estimular receptores del EGF. -Estimula el crecimiento de células mesenquimales, endoteliales y queratinocitos. -Quimiotáctico para células endoteliales. -Cofactor necesario para la estimulación del fibroblasto por parte del TGF β .
Factor transformante del crecimiento β (TGF β)	Plaquetas neutrófilos linfocitos macrófagos mastocitos hueso	Endotelio fibroblasto epitelio monocitos linfocitos	-Induce la liberación de FGF, PDGF, IL-1 y TNF α por parte de los macrófagos. -Quimiotáctico para monocitos, neutrófilos, fibroblastos. -Estimula la proliferación de fibroblastos y la producción de colágenos tipo I y III. -Participa en la contracción y remodelación de la cicatriz. -Angiogénico en la presencia de un cofactor ⁴⁸ .
Factor de necrosis tumoral α (TNF α)	Macrófagos mastocitos linfocitos T	Neutrófilos fibroblastos	-Estimula la producción de proteasas en los macrófagos -Incrementa la permeabilidad vascular. -Mitógeno para fibroblastos. -Estimula la angiogénesis. ⁴⁸ -Inhibe la síntesis de colágeno. ⁴

Biología de la cicatrización

Factor de Crecimiento	Fuente de origen	Célula blanco	Comentarios
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)	Fibroblastos hígado	Fibroblastos queratinocitos	-Estimula la proliferación de los fibroblastos y células endoteliales. ⁴ -Quimiotáctico -Estimula la síntesis de proteoglicanos y colágeno. ⁴⁸ -Efectos similares a la hormona del crecimiento.
Interleuquina-1 (IL-1)	Linfocitos queratinocitos macrófagos	Monocitos queratinocitos fibroblastos neutrófilos	-Estimula la producción de proteoglicanos, colágeno y colagenasa (MMP-1). -Estimula la producción de proteasas en los macrófagos. -Quimiotáctico para los neutrófilos.
Otras interleuquinas	Macrófagos queratinocitos linfocitos otros	Queratinocitos fibroblastos endotelio	-Quimiotáctico para los fibroblastos (IL-4) -Angiogénico (IL-8) -Síntesis de TIMP (IL-6)
Factor de crecimiento de los queratinocitos (KFK)	Fibroblastos	Queratinocitos	-Estimula la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos ⁵⁰
Factor de crecimiento de células endoteliales y vasculares (VEGF)	Queratinocitos	Endotelio	-Incrementa la permeabilidad vascular -Mitógeno para células endoteliales ⁵⁰
Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)	Endotelio fibroblastos	Células del tejido conectivo	-Quimiotáctico y mitógeno para las células del tejido conectivo ⁵⁰
Factor de crecimiento derivado de los leucocitos (LDGF)	Macrófagos neutrófilos linfocitos T	Células del tejido conectivo	-Quimiotáctico y mitógeno para las células del tejido conectivo ⁵⁰
Interferón α	Linfocitos fibroblastos	Fibroblastos	-Inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno ⁴⁸ -Activa macrófagos -Regula otras citocinas
Factor de crecimiento placentario (PLGF)	Queratinocitos	Endotelio	-Factor de crecimiento de la familia del VEGF. -Contribuye en el desarrollo endotelial y linfático ⁵¹
Factor estimulador de colonias de granulocitos derivado del queratinocito (KDFG-CSF)	Queratinocitos macrófagos linfocitos fibroblastos endotelio células dendríticas	Queratinocitos macrófagos linfocitos fibroblastos endotelio células dendríticas	-Regula la proliferación de los queratinocitos luego de la injuria -Es pleiotrópico -Favorece la liberación de citoquinas (IFN γ e IL-6) y de factores quimiotácticos para leucocitos -Regula los fibroblastos -Es angiogénico (estimula TGF β) ⁵²

SUMMARY

Wounds are classified as acute or chronic according to time of onset, and as deep or superficial according to their extension. The healing process is divided in four phases which are not mutually exclusive but rather overlapping in time. I. Hemostasis, where the platelet is the most important cell, coupled with the coagulation cascade, which besides completing hemostasis, provides a matrix scaffold and produces other inflammatory molecules necessary for the recruitment of cells to the injured site. II. Inflammation, where neutrophils, monocytes and lymphocytes debride

unwanted material and release growth factors and cytokines that stimulate the following process. III. Tissue proliferation, where all the lost tissues are replaced by means of the reepithelialization, fibroplasias and neovascularization. IV. Tissue remodeling, where the transition from a provisional matrix to a collagenous scar occurs. Growth factors and cytokines are required so that all these processes can be carried out successfully, each one requiring specific receptors and performing functions that regulate proliferation, migration and cellular differentiation.

Key words: wound healing, growth factors, cytokines, collagen.

BIBLIOGRAFÍA

- Falabella AF, Valencia IC. Aspectos básicos en la cicatrización de las heridas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2000; 28:144-161.
- Mertz PM. Experimental animal wound models. *Wounds* 2001;13:9-23.
- Kirsner R, Eaglstein W. The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993; 11:629-640.
- Falabella AF, Falanga V. Wound Healing. *Biology of the Skin* 2001;19:281-297.
- Clark RA. Mechanisms of cutaneous wound repair. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K. *Dermatology in General Medicine*, New York, McGraw-Hill 1999:326-341.
- Damsky CH, Werb Z. Signal transduction by integrin receptors for extracellular matrix: Cooperative processing of extracellular information. *Curr Opin Cell Biol* 1992; 4:772-781.
- Huhtala P, Humphries MJ, McCarthy JB, et al. Cooperative signaling by $\alpha 5\beta 1$ and $\alpha 4\beta 1$ integrins regulates metalloproteinase gene expression in fibroblasts adhering to fibronectin. *J Cell Biol* 1995; 129:867-879.
- Tremble P, Damsky CH, Werb Z. Components of the nuclear signaling cascade that regulate collagenase gene expression in response to integrin-derived signals. *J Cell Biol* 1995; 129:1707-1720.
- Xu J, Clark RA. Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J Cell Biol* 1996; 132:239-249.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Tissue repair: cellular growth, fibrosis and wound healing. En: Robbins. *Pathologic Basis of Disease*. WB Saunders, Filadelfia 1999; 89:111.
- Olman MA, Mackman N, Gladson CL, et al. Changes in procoagulant and fibrinolytic gene expression during bleomycin-induced lung injury in the mouse. *J Clin Invest* 1995; 96:1621-1630.
- Eltzman DT, McCoy RD, Zheng X, et al. Bleomycin-induced fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor 1-gene. *J Clin Invest* 1996; 97:232-237.
- Gresham HD, Goodwin JL, Allen PM, et al. A novel member of the integrin receptor family mediates Arg-Gly-Asp stimulated neutrophil phagocytosis. *J Cell Biol* 1989; 108:1935-1943.
- Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair. A study with antineutrophil serum. *J Clin Invest* 1972; 51:2009-2023.
- Clark RA. Wound repair, overview and general considerations. En: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. RA Clark, New York, Plenum, 1996:3-50.
- Weller K, Knop J, Maurer M. Mast cells promote wound healing by initiating inflammation. *J Clin Invest* 2001; 117:764-820.
- Hebda PA, Collins MA, Tharp MD. Mast cell and myofibroblast in wound healing. *Dermatol Clin* 1993; 11:685-696.
- Gabbiani G, Chapponnier C, Huttner I. Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. *J Cell Biol* 1978; 76:561-568.
- Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, et al. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Clin Invest* 2001; 116:633-640.
- Woodley DT, Bachmann PM, O'Keefe EJ. Laminin inhibits human keratinocyte migration. *J Cell Physiol* 1988; 136:140-146.

21. Woodley DT, Chen JD, Kim JP, et al. Re-epithelialization, human keratinocyte locomotion. *Dermatol Clin* 1993; 11:641-646.
22. Larjava H, Salo T, Haapassaimi K, et al. Expression of integrins and basement membrane components by wound keratinocytes. *J Clin Invest* 1993; 92:1425-1435.
23. Clark RA. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin* 1993; 11:647-666.
24. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993; 11:629-640.
25. Falanga V, Martín TA, Tagaki H, et al. Low oxygen tension increases mRNA levels of $\alpha 1$ procollagen in human dermal fibroblasts. *J Cell Physiol* 1993; 157:408-412.
26. Xu J, Clark RA. Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J Cell Biol* 1996; 132:239-249.
27. Laiho M, Saksela O, Keski-Oja J. Transforming growth factor β induction of type-1 plasminogen activator inhibitor *J Biol Chem* 1987; 262:17467-17474.
28. Overall CM. Independent regulation of collagenase, 72kD progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor β . *J Biol Chem* 1989; 264:1860-1869.
29. Clark RA, Nielsen LD, Welch MP, et al. Collagen matrices attenuate the collagen synthetic response of cultured fibroblasts to TGF β . *J Cell Sci* 1995; 108:1251-1261.
30. Abercrombie M. Wound contraction in relation to collagen formation in scorbutic guinea pigs. *J Embryol Exp Morphol* 1956; 4:167-175.
31. Majno G, Gabbiani G. Contraction of granulation tissue in vitro: Similarity to smooth muscle. *Science* 1971; 173:548-550.
32. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, et al. Granulation tissue as a contractile organ: a study of structure and function. *J Exp Med* 1972; 135:719-734.
33. Risau W. Mechanism of angiogenesis. *Nature* 1997; 386:671-674.
34. Maisonpiere PC, Suri C, Jons P, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277:55-60.
35. Gailit J, Clark RA. Wound repair in the context of the extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6:717-725.
36. Bornstein P. Diversity of functions is inherent in matricellular proteins: an appraisal of thrombospondin 1. *J Cell Biol* 1995; 130:503-506.
37. Sage EH. Pieces of eight: bioactive fragments of extracellular proteins as regulators of angiogenesis. *Trends Cell Biol* 1997; 7:182-186.
38. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin, an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88:277-285.
39. Brooks PC, Clark RA, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin $\alpha\beta 3$ for angiogenesis. *Science* 1994; 264:569-571.
40. Tremble PM, Lane TF, Sage EH, et al. SPARC, a secreted protein associated with morphogenesis and tissue remodeling, induces expression of metalloproteinases in fibroblasts through a novel extracellular matrix-dependent pathway. *J Cell Biol* 1993; 121:1433-1434.
41. Scott FE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions in tissues: Dermatan sulfate proteoglycans a tissue organizer. En: JE Scott. *Dermatan Sulfate Proteoglycans: Chemistry, Biology, Chemical Pathology*, Londres 1993:165-181.
42. Yamagata M, Saga S, Kato M. Selective distributions of proteoglycans and their ligands in pericellular matrix of cultured fibroblasts: Implications for their roles in cell-substratum adhesion. *J Cell Sci* 1993; 106:55-65.
43. Hering TM, Marchant RE, Andeson JM. Type V collagen during granulation tissue development. *Exp Mol Pathol* 1983; 39:219-229.
44. Keene DR, Engvall E, Glanville RW. Ultrastructure of type VI collagen in human skin and cartilage suggests an anchoring function for this filamentous net-work. *J Cell Biol* 1988; 107:1995-2006.
45. Postlewaite AE, Seyer JM, Kang AH. Chemotactic attraction of human fibroblast to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:871-875.
46. Hynes RO. Integrins: Versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69:11-25.
47. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: The road taken. *Science* 1995; 268:233-239.
48. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth Factors in Wound Healing. *Clin Dermat* 1994; 12:157-169.
49. Beer HD, Longaker MT, Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J Clin Invest* 1997; 109:132-138.
50. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al. Cuidado y cicatrización de las heridas. En: Cohen IK, Diegelmann RF, Crossland MC. *Principios de Cirugía* 1994:287-312.
51. Failla CM, Odoriso T, Cianfarani F. Placental growth factor is induced in human queratinocytes during wound healing. *J Clin Invest* 2000; 115:388-395.
52. Mann AA, Breuhahn K, Schirmacher P, et al. Keratinocyte-derived G-Mac CSF accelerates wound healing. *J Clin Invest* 2001; 117:1382-1390.