

Reparación de heridas cutáneas

Cutaneous wound healing.

Joaquin Benavides.¹

1. Residente de Dermatología. Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Correspondencia:

Joaquín Benavides.

Email: jobeh07@gmail.com

Recibido: Enero 29 de 2008

Aceptado: Febrero 28 de 2008

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

Los mecanismos de reparación de heridas cutáneas se ponen en funcionamiento tras una lesión que altere la continuidad de la superficie. En el proceso se han identificado tres fases: la inflamatoria, la proliferativa y la de remodelación tisular. En la fase inflamatoria hay liberación local de células y compuestos transportados por la sangre y la activación del sistema de coagulación. En la proliferativa hay formación de tejido nuevo, gracias al crecimiento y migración celular y la participación de diversas proteínas de adherencia. La remodelación tisular corresponde a la última fase, cuando se desarrolla un tejido estable, similar al existente previo a la lesión, conocido como cicatriz. La participación de factores de crecimiento, citoquinas y diversos componentes sanguíneos es fundamental para la restauración funcional del área afectada.

PALABRAS CLAVE: herida, cicatriz, inflamación, proliferación celular.

Summary

The mechanisms of wound healing come into function after an injury that alters the skin surface continuity. Three phases have been identified in the process: inflammatory, proliferative and tissue remodeling. In the inflammatory phase there is local cell infiltration, release of compounds transported by blood and activation of the coagulation system. In the proliferative phase there is formation of new tissue, due to cell growth and migration, and the participation of diverse adherence molecules. Tissue remodeling corresponds to the last phase, in which a stable tissue develops, similar to the one previously present before the injury, known as scar. The participation of growth factors, cytokines and diverse blood components are fundamental for the functional restoration of the affected area.

KEY WORDS: wound, scar, inflammation, cell proliferation.

Introducción

Una lesión en la piel que altere la continuidad de la superficie cutánea desencadena los mecanismos de reparación (FIGURA 1).

Para restablecer la integridad del área lesionada se cuenta con diversos procesos de acción simultánea conocidos como fases de la reparación cutánea. Las fases identificadas son la inflamatoria, la proliferativa y la de remodelación tisular.¹⁻⁷ Estas no tienen límites estrictos en el tiempo y generan como resultado un tejido con ca-

racterísticas similares, pero no idénticas, a la piel ilesa.^{1,3}

Fase inflamatoria

Inicia inmediatamente después de la lesión tisular y tiene una duración promedio entre 24 a 48 horas.^{1,3,4} Puede ser dividida en dos eventos, uno vascular y otro celular.^{1,7} El vascular incluye los mecanismos de hemostasis; el celular implica la llegada y participación de leucocitos al área lesionada (FIGURA 2).

Los mediadores más importantes para la hemostasis

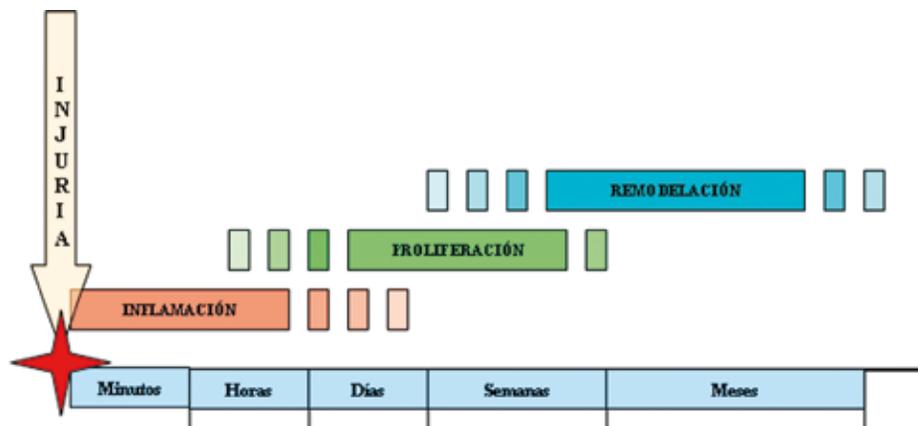


FIGURA 1: fases de la reparación de las heridas.

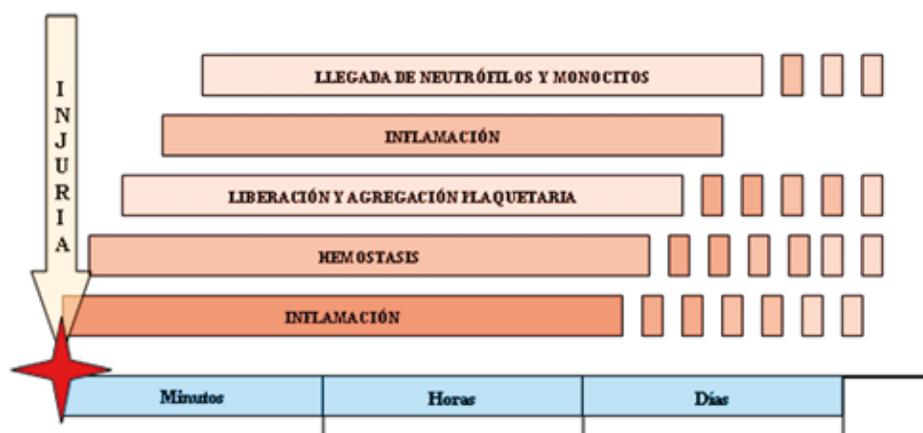


FIGURA 2: fase inflamatoria.

son la fibrina, las plaquetas y los vasos sanguíneos.² Una hemostasis adecuada requiere la formación de un coágulo y la activación de la cascada de la coagulación (vías intrínseca y extrínseca).^{1, 2, 4} El coágulo contiene principalmente fibrina y plaquetas.⁷ La agregación plaquetaria estimula el factor XII de la vía intrínseca; el factor tisular, proveniente del tejido dañado, estimula la vía extrínseca.¹ En los pasos sucesivos se convierten proenzimas en enzimas activadas y culmina con la ruptura proteolítica del fibrinógeno, por acción de la trombina. Los monómeros de fibrina resultantes son agrupados en una red de polímeros insoluble.^{1, 2, 4}

Las plaquetas son activadas tras la exposición a diversos componentes de la matriz extracelular,^{1, 3, 4} que incrementan el número de receptores de superficie, liberan sustancias biológicamente activas y se agregan.^{1, 2, 7} Entre los receptores que incrementan se encuentran los del factor de Von Willebrand, el fibrinógeno, la trombina y el α Ib β 3 que se une a la fibrina, la fibronectina y la trombospondina.⁴ Las principales sustancias con actividad biológica son la serotonina, el difosfato de adenosina (ADP), el tromboxano A2 y las liberadas por los

gránulos alfa (P-selectina, fibrinógeno, albúmina, factor V) o por otros gránulos (factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF- β), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) entre otras. En la agregación participan el ADP y los tromboxanos.^{1, 2, 4}

Las sustancias liberadas influyen en la actividad de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, que participan en la formación del coágulo y la matriz extracelular.^{1, 2} Otra clave importante para la hemostasis la representa la vasoconstricción local presente durante 10 a 15 minutos después de la lesión; es mediada por la liberación local de prostaglandinas, tromboxanos, la epinefrina circulante y la norepinefrina liberada por el sistema nervioso simpático. Luego del periodo de vasoconstricción los capilares continúan jugando un papel clave en el proceso inflamatorio.² Proteínas como la fibronectina, la vitronectina y la trombospondina pueden conformar puentes moleculares entre la fibrina, las células endoteliales, las de músculo liso y otros tipos celulares, al unirse a las integrinas α 5 β 1 o α v β 3 celulares.^{4, 8}

Los componentes previamente descritos conforman una matriz extracelular temporal, que funciona adicionalmente como soporte para la migración y proliferación celular (de queratinocitos, fibroblastos, leucocitos).¹⁻⁴ La fibrina también sirve como depósito de factores de crecimiento y citoquinas. La degradación de la fibrina inicia luego de la formación del coágulo, vía plasminógeno, el cual es activado por el activador tisular del plasminógeno sintetizado por las células endoteliales.^{2,4,9}

La llegada de granulocitos y monocitos complementa la fase inflamatoria. Son atraídos por: TGF- β , PDGF, interleuquina 8, los productos de degradación del fibrinógeno, la fibrina, el colágeno y la elastina,^{1,2,4} y las sustancias liberadas por los mastocitos [factor de necrosis tumoral (TNF), histamina, proteasas, leucotrienos y citoquinas]. Estas células se unen a la fibrina por receptores de superficie del tipo no integrinas (VE-cadherina, I-CAM-1, P-selectina y GPIIb) e integrinas (α M β 2 en leucocitos; α IIb β 3 en plaquetas; α v β 3, α v β 5, α 5 β 1 en células endoteliales y fibroblastos).^{1,3}

Los neutrófilos son las primeras células en llegar y permanecen un promedio de 24 a 48 horas (en heridas no infectadas) removiendo detritus celulares, partículas extrañas y bacterias. Son la principal fuente de citoquinas proinflamatorias (interleuquinas: IL-1, IL-1 β , IL-6) y TNF. La remoción de los neutrófilos se da por apoptosis y/o fagocitosis por macrófagos.¹⁻³

Los monocitos llegan poco después de los neutrófilos y los reemplazan. Son atraídos por fibronectina, elastina, C3a, C5a, trombina, TGF- β , PDGF, TGF- α , VEGF, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), factor de crecimiento nervioso (NGF), TGF- β y la proteína quimioatrayente de macrófagos (MIP)-1 α .¹⁻⁴ En los tejidos se transforman en macrófagos.¹⁰ Remueven detritus, partículas extrañas y bacterias al igual que los neutrófilos. Predominan entre las 48 a 72 horas y permanecen por días a semanas. Participan de la última parte de la fase inflamatoria, regulando la llegada de otros monocitos y fibroblastos, liberando factores angiogénicos (proceso favorecido por la hipoxia local)⁹ y de crecimiento [PDGF, FGF, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TGF- α y β], los cuales son importantes para la migración y proliferación celular y la formación de la matriz extracelular. Se consideran las células claves en la transición entre la fase inflamatoria y la de proliferación.^{2,10}

La producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α) por los macrófagos perpetúa el proceso inflamatorio.^{2,3}

Las células endoteliales son reclutadas desde los tejidos adyacentes. Participan en la formación de nuevas estructuras vasculares. Son estimuladas por factores como VEGF y FGF-2, y proliferan en la matriz provisional

formando nuevos capilares (angiogénesis).^{1,2,4,9} Durante el proceso, las células endoteliales, al igual que otras células, producen plasmina, metaloproteinasas y radicales libres que degradan la fibrina.^{4,9}

Los fibroblastos inician la migración hacia el área lesionada al quinto día.⁴ El PDGF y el TGF- β estimulan su proliferación.^{3,11} Una vez en la zona, factores como FGF-2, TGF- β e IGF (liberados por los macrófagos) los activan para producir colágeno tipo I y otras moléculas de matriz extracelular que reemplazan la fibrina.⁴ Alrededor del séptimo día, luego de sintetizar gran cantidad de moléculas de matriz extracelular, sufren una transformación fenotípica a miofibroblastos.^{1,2,3} El cambio de fibroblastos a miofibroblastos es estimulado por PDGF y TGF- β .^{2,3,12} Los miofibroblastos participan activamente en la contracción de la herida.¹⁻⁴ Una vez ha finalizado este proceso, los fibroblastos entran en apoptosis.⁴

Los principales mediadores químicos involucrados en el inicio y control de la inflamación son: histamina, serotonina, proteínas del sistema de la coagulación y del complemento, citoquinas y quininas, prostaglandinas y leucotrienos, factores de crecimiento y los radicales libres del óxido nítrico y del oxígeno.

Los histamina, la serotonina y la heparina liberadas por los mastocitos incrementan la permeabilidad venular.¹ La histamina también actúa en el receptor tipo 1, causando dilatación de arteriolas, e igualmente estimula la vasodilatación por incremento en la producción de prostaglandinas.² La heparina también es un anticoagulante que previene el exceso de coagulación en la fase temprana de la reparación.¹

Las proteínas del complemento son activadas tras la unión de antígenos con anticuerpos. La activación del complemento desencadena una cascada de reacciones secuenciales contra gérmenes o toxinas, contribuyendo a la defensa del organismo. Algunos de los productos liberados durante la activación estimulan la fagocitosis; otros ocasionan la lisis de los gérmenes invasores.¹

Las quininas son péptidos encontrados en tejidos lesionados. La bradiquinina es una potente sustancia inflamatoria, liberada por acción de la kaliceína. Funciona similar a la histamina.¹

Las prostaglandinas (PG) y los leucotrienos (LT), provenientes del metabolismo del ácido araquidónico, se originan de los fosfolípidos de membrana de las células lesionadas. Las prostaglandinas I₂, PGD₂, PGE₂ y PGF₂ α son potentes vasodilatadores; la PGD₂, la PGE₂ y la PGF₂ α también incrementan la permeabilidad capilar y causan edema.¹³ La PGE₂ tiene actividad quimiotáctica, atrae leucocitos y además tiene actividad sinérgica con sustancias como la bradiquinina, sensibilizando los receptores para dolor que ocasionan la hiperalgesia. El LT B₄ funciona como quimiotáctico e

induce la agregación de neutrófilos, mientras LT C4, LT D4 y LT E4 ocasionan vasoconstricción e incrementan la permeabilidad vascular.^{1,13}

Los factores de crecimiento juegan un papel crítico en el proceso de reparación. El PDGF es quimiotáctico para monocitos, macrófagos y neutrófilos, además *in vitro* funciona como mitogénico para fibroblastos y células de músculo liso.¹⁻⁴ Muchos de los factores secretados por los macrófagos tienen influencia en la proliferación celular, la angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular. El TGF- α participa en la migración de los queratinocitos y la reepitelización; mientras TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, promueven la migración de fibroblastos y células endoteliales y el depósito de matriz extracelular por los fibroblastos durante la formación del tejido de granulación.¹⁻⁴

Fase proliferativa

Aproximadamente cuatro días después de la lesión, la matriz extracelular provisional comienza a ser reemplazada por tejido de granulación (**FIGURA 3**). Este cambio morfológico se atribuye a la invasión de capilares que sirven de base a la aparición del tejido de granulación y a la llegada de células que permanecerán en la dermis reparada.² Los eventos principales son la reepitelización, la angiogénesis y la fibroplasia.^{1,2,4}

Para la reepitelización se requiere la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos adyacentes y la restauración de la membrana basal conectada con la dermis subyacente.^{1,2,5,6} Los cambios en el pH, la hipoxia, el bajo nivel de calcio, el alto nivel de magnesio y el daño de lípidos, péptidos y proteínas favorecen la reepitelización.²

La migración puede iniciar a las 12 horas de la lesión. Factores como NGF y HGF participan en la migración de los queratinocitos a través de la matriz provisional compuesta por colágenos I y V, fibronectina, vitronectina, tenascina y fibrina.⁸ La fibrina no solo sirve como soporte sino que también estimula la migración de los queratinocitos por disrupción de las adhesiones celulares e indirectamente por exposición de los queratinocitos al plasminógeno, un estimulador de la migración.^{2,8} Existen dos posibles sitios de migración: los bordes libres de la herida y los remanentes de células madre del folículo capilar en el área afectada.⁵ Histológicamente se observa aplanamiento y elongación de los queratinocitos, desarrollo de pseudópodos, pérdida de las uniones intercelulares, formación de una lengüeta de migración, formación de filamentos de actina en el citoplasma e inhibición del potencial proliferativo. En la membrana basal se expresan marcadores como el CD44 y similares que usualmente son expresados por las células escamo-

sas.⁸ Los elementos necesarios para la migración de los queratinocitos son la matriz extracelular temporal, los receptores de integrinas, los factores de crecimiento y las metaloproteinasas de matriz (MMP).⁷ Los queratinocitos utilizan las integrinas de superficie para interactuar con la matriz provisional y direccionar la migración. Se forma una estructura en forma de lengüeta de queratinocitos migrantes. La disociación de estas uniones permite continuar la migración. Las MMP producidas por los queratinocitos juegan un papel importante en la disociación. La MMP-9 degrada el colágeno tipo IV y la laminina en la membrana basal, permitiendo así la migración hacia la herida; la MMP-1 rompe las uniones de colágeno fibrilar y facilita la migración continua.¹ Los queratinocitos cercanos a la lengüeta de migración aumentan su proliferación para asegurar una adecuada suplencia de células que migren y cubran la herida. Cuando la migración finaliza, los queratinocitos restablecen el substrato fundamental, reconstituyendo la membrana basal y reasumiendo el proceso de diferenciación terminal para generar una epidermis estratificada.^{1,7}

La proliferación es favorecida por FGF-2, -7 y -10 e igualmente TGF- β . Hacia el centro de la herida se puede encontrar una sola capa de queratinocitos mientras en los bordes de la herida hay múltiples capas.^{1,10} El índice de proliferación se encuentra incrementado en el centro de la herida.¹

En el proceso de diferenciación se restablece la unión dermoepidérmica, la membrana basal, la dermis y la neoepidermis. Para la regeneración de la unión dermoepidérmica se produce laminina 5 y colágeno IV (que están en mayor número en los márgenes de la herida). El restablecimiento de la membrana basal entre dermis y epidermis es esencial para la integridad y función de la piel; los constituyentes principales son el colágeno y la laminina.⁵ Entre los días 7 a 9 de la reepitelización se restablece la membrana basal como estructura de anclaje de los queratinocitos a la dermis gracias a las uniones intercelulares y las fibras de anclaje. La reconstitución de la dermis inicia del 3º a 4º día después de la lesión, con la formación de tejido de granulación que incluye nuevos vasos, fibroblastos y matriz extracelular permanente.^{1,8} Para la diferenciación de la neoepidermis requiere la formación de queratinas 1-10, filagrina y lorricrina.

La angiogénesis se activa ante la lesión. Aproximadamente al segundo día después de la herida, las células endoteliales comienzan a migrar a lo largo de la matriz provisional, de manera similar a los fibroblastos.^{2,4,14} Histológicamente se observa degradación de la membrana basal, proliferación celular, formación de estructuras vasculares, reconstrucción de la membrana basal y eventualmente regresión e involución de la vasculatura

formada en la remodelación del tejido.

La migración inicia con la formación de pseudópodos citoplasmáticos y el aumento en la secreción de MMP.^{4,6} Para que las células endoteliales “naveguen” en la matriz extracelular, deben expresar integrinas y MMP.¹⁵ Las MMP degradan la membrana basal y disecan matriz extracelular para favorecer la migración endotelial, la formación de túbulos y eventualmente la formación de nuevos capilares.^{4,9} Las MMP más importantes en la angiogénesis parecen ser MMP-1, MMP-2, MMP-9 y MMP-19.^{14,16} La MMP-1 también conocida como colagenasa, se requiere para la migración de las células endoteliales en la matriz de colágeno tipo I. La MMP-2 localizada con la integrina $\alpha v \beta 3$ (en la superficie de la célula endotelial) también favorece la migración de las células endoteliales a través de la matriz extracelular provisional. La MMP-2 y la MMP-9 permiten la formación de túbulos para la migración de células endoteliales. La expresión de MMP-19 ha sido detectada en células endoteliales de tejido sinovial inflamado o lesionado, lo cual sugiere que juega un papel en la angiogénesis, migrando del espacio perivascular sin sufrir una producción activa.¹⁴

Los vasos nuevos participan en la formación del tejido de granulación. Proveen nutrición y oxígeno al tejido en crecimiento. Las células inflamatorias requieren de la interacción con los vasos sanguíneos para entrar al sitio de la herida. Durante la angiogénesis las células endoteliales también producen citoquinas con actividad biológica.^{14,9} Las citoquinas liberadas por los macrófagos estimulan la angiogénesis, al igual que la baja tensión de oxígeno, el ácido láctico y las aminas vasoactivas.² Factores como VEGF, FGF, TGF- β y angiopoyetinas participan en la angiogénesis.¹⁴ El VEGF (producido por queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales) es clave en la angiogénesis, induce la migración de las células endoteliales y la expresión de receptores del tipo integrinas; su expresión se aumenta en la hipoxia tisular.⁹

La matriz extracelular es indispensable para el crecimiento y mantenimiento de los vasos sanguíneos, al actuar como soporte para la migración de células endoteliales y como reservorio de varios factores de crecimiento.⁶

Durante la fibroplasia hay migración, proliferación y producción de nuevo colágeno y otras proteínas de matriz por acción de los fibroblastos.¹¹ La migración comienza hacia el cuarto día; es estimulada por PDGF, NGF, TGF- β , factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), cisteína 61 (Cyr61) y fibronectina.^{2,3} La proliferación comienza en el borde de la herida. Las condiciones ácidas (por el bajo nivel de oxígeno) en el centro de la herida pueden estimular este proceso. Los fibroblastos fabrican colágeno, proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG) y factores de crecimiento.^{2,4,17} Una vez han migrado cambian fenotípicamente a miofibroblastos y par-

ticipan en la contracción de la herida; ^{4,6} la fibronectina provee un andamio para las fibras de colágeno y media en la contracción de la herida.⁸

La producción de colágeno inicia 3 a 5 días después de la lesión tisular. Es estimulada por PDGF, TGF- β , EGF, IGF-1, FGF-2, CTGF, Cyr61 y esfingosina 1 fosfato (S1P).³ Los polipéptidos de colágeno individual conocidos como pro-colágenos son sintetizados en los fibroblastos y exportados a la matriz extracelular.² Para la producción de pro-colágeno se requiere la hidroxilación de residuos de lisina y prolina en el retículo endoplásmico (este paso es necesario para la agregación final de las moléculas individuales en las fibrillas); el proceso depende de cofactores como vitamina C, oxígeno, hierro y α -cetogluturato. El incremento en la cantidad de colágeno en la matriz extracelular, el interferon- γ y el TNF- α disminuye la producción.³

Los proteoglicanos son enlazados con GAG de estructura y longitud variada. Proteoglicanos en la dermis como el decorin y el versican, se pueden enlazar con GAG como dermatán sulfato, condroitin sulfato, heparán sulfato y ácido hialurónico.¹⁴ La unión de proteoglicanos y GAG funciona como direccionador y regulador de células, citoquinas, factores de crecimiento y otras proteínas solubles en la matriz. Un ejemplo de esta interacción ocurre entre heparán sulfato y FGF-2, uno de los más potentes estimuladores de la angiogénesis (en ausencia de heparán sulfato, el FGF-2 es incapaz de estimular las células, aun en presencia de receptores para FGF-2 funcionales).²

Durante las dos semanas iniciales de la reparación, el ácido hialurónico es el GAG predominante. Luego es remplazado por condroitin y dermatán sulfato y con el tiempo nuevamente se hace el GAG predominante. Este cambio se debe a la habilidad del ácido hialurónico para romper las interacciones entre las células y la matriz de colágeno, facilitando así la migración. El condroitín y el dermatán sulfato proveen la asistencia necesaria para la polimerización de las moléculas de colágeno en fibrillas maduras.^{2,17}

La elastina, componente normal de la piel no herida, no se fabrica en la cicatriz. La ausencia de este constituyente puede ser responsable de la pérdida de firmeza y flexibilidad observada en el tejido cicatrizal. La ausencia de la elastina en el tejido cicatrizal no está completamente dilucidada.²

La contracción de la herida inicia poco tiempo después de la lesión con un pico a las dos semanas. El grado de contracción depende de la profundidad de la herida. Para heridas de espesor total la contracción contribuye con un 40% de disminución en el tamaño.¹ Para las heridas de espesor parcial la contracción es comparativamente menor. Los miofibroblastos son las células predominantes en este proceso por su habilidad para contraerse (aparecen en la

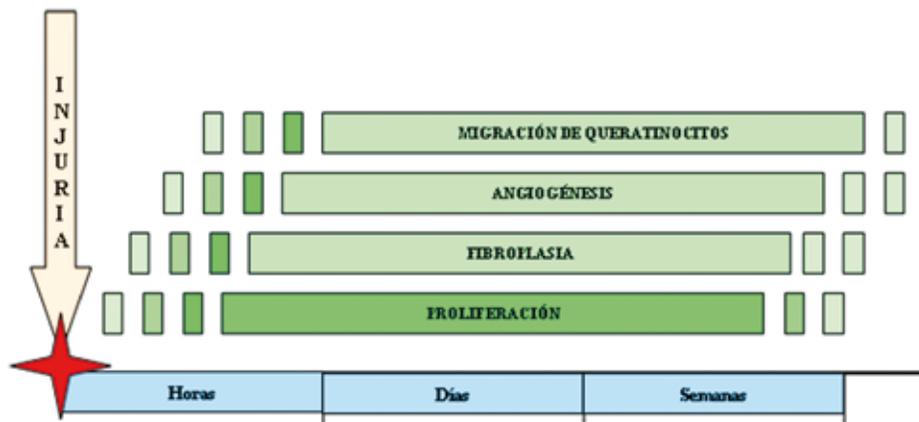


FIGURA 3. Fase Proliferativa.

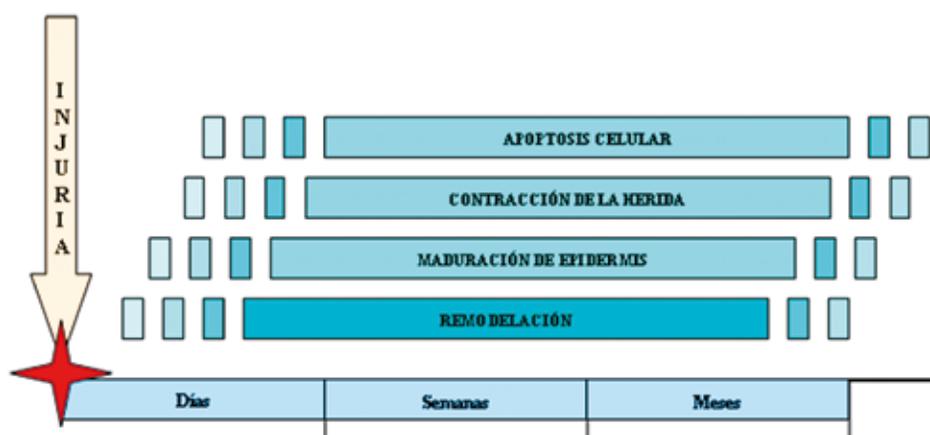


FIGURA 4. Fase de Remodelación.

herida cuatro a seis días después de la lesión)^{1,2,4} Durante la formación del tejido de granulación los fibroblastos se transforman en miofibroblastos adquiriendo filamentos de actina en su citoplasma (demostrado por microscopía electrónica)⁴ igual a lo observado en las células de músculo liso. Los miofibroblastos se disponen linealmente y contraen la herida. Esta contracción, semejante a la muscular, es mediada por PGF1, 5-hidroxitriptamina, angiotensina, vasopresina, bradiquinina, epinefrina y norepinefrina. Se requiere la interacción célula-célula y célula matriz. Los miofibroblastos extienden pseudópodos y las bandas de actina se ligan a la fibronectina extracelular unida al colágeno fibrilar, arrastran las fibras de colágeno a la célula y producen entonces la contracción.

Fase de remodelación

La remodelación consiste en el depósito de matriz permanente y los subsecuentes cambios con el tiempo (FIGURA 4). Ocurre durante todo el proceso de reparación. Una vez formado el coágulo de fibrina, se reemplaza por tejido de granulación rico en colágeno tipo III y subsecuentemente

por colágeno tipo I.^{1,2,4} Una de las características de la remodelación tisular es el cambio de la composición de la matriz extracelular. El colágeno tipo III se secreta en estadios tempranos de la reparación; aparece entre las 48 a 72 horas y es máximo entre los cinco a siete días.¹

Después de un año o más, la dermis retorna gradualmente al fenotipo existente previo a la lesión, con predominio de colágeno tipo I. La fuerza de tensión pasa de 40% (observada al mes) a 70% (observada al año). Cuando la herida se cierra inicia la degradación del colágeno tipo III y la síntesis de colágeno tipo I. En la degradación participan las MMP. Las MMP son un grupo de enzimas de una gran familia de proteínas dependientes del Zinc.^{10,15,16} En la actualidad hay 24 diferentes MMP identificadas y se agrupan en seis familias: colagenasas, estromalinas, metaloelastinas, matrilisinas, metaloproteinasas de matriz (MT-MMPs) y gelatinasas.^{2,15,16} Tienen un amplio papel en varios procesos biológicos, en los que reconocen y degradan componentes de la matriz extracelular, factores de crecimiento, citoquinas y sus receptores.^{1,2} Son inducidas durante el proceso de reparación, en respuesta a citoquinas, factores de crecimiento y el contacto de células

con la matriz extracelular. La actividad catalítica de las MMP es controlada en parte por una familia de inhibidores de MMP. El balance entre las MMP y sus inhibidores es crítico para el proceso de remodelación.^{15, 16}

Otro de los cambios observados ocurre con la vascularización. Una cicatriz reciente se caracteriza por una relativa alta densidad de capilares, mientras una cicatriz antigua es menos vascular (apoptosis de células endoteliales) y tiene entonces un color menos rojo. Se ha identificado la participación de diversos mediadores antiangiogénicos como la trombospondina.^{1, 2, 8}

Los vasos sanguíneos no son los únicos constituyentes que disminuyen con el tiempo, también disminuye el número de fibroblastos. Una cicatriz madura es relativamente acelular.⁹ Aunque la apoptosis probablemente contribuya a la pérdida de los fibroblastos, están por determinarse otros mecanismos moleculares implicados.^{1, 6}

La ausencia de apéndices es otra característica asociada a las cicatrices maduras. El tejido cicatrizal resultante carece de folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas.^{2, 3} El folículo piloso es clínicamente el más evidente.² Las células madre responsables de los apéndices no aparecen para repoblar en las cicatrices (diferente a los queratinocitos, que contribuyen a la neopidermis).

Resumen

En la reparación de una herida participan diversas células y sustancias liberadas por estas. Se han identificado fases como la inflamatoria, la de proliferación y la de remodelación tisular, las cuales son separadas con fines académicos, ya que en la realidad funcionan simultáneamente para la reparación del defecto.

La fase inflamatoria incluye todos los procesos de homeostasis y la llegada de linfocitos al sitio de la herida. La fase de proliferación incluye la migración de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, para la conformación del tejido dérmico y epidérmico nuevo. En la fase de remodelación la cicatriz inicial sufre modificaciones estructurales tendientes a formar un tejido de características similares, pero no idénticas, al existente previo a la lesión.

Referencias

1. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 9-18.
2. Baum C, Arpey C. Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. *Dermatology surgery* 2005; 31:674-86.
3. Grose W, Grose S, Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev. Am J Pathol* 2003; 83: 835-70.
4. Laurens N, Koolwijk P, De Maat M.P.M. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 932-9.
5. Roh c, Lyle S. Cutaneous stem cell and Wound Healing. *Pediatric Research* 2006; 59:100R-103R.
6. Frank S, Kämpfer H, Wetzeler C, et al. Nitric oxide drives skin repair: Novel functions of an established mediator. *Kidney International* 2002; 61:882-8.
7. Schwartz J.R, Marsh R.G, Draeos Z.D. Zinc and Skin Health: Overview of Physiology and Pharmacology. *Dermatol Surg* 2005; 31:837-47.
8. Scheid A, Meuli M, Gassmann M et al. Genetically modified mouse models in studies on cutaneous wound healing. *Exp Physiol* 2000; 85:687-704.
9. Otrrock Z, Mahfouz R, Makarem J et al. Understanding the biology of angiogenesis: Review of the most important molecular mechanisms. *Blood cell, Molecules, and Diseases* 2007; 39:212-220.
10. Agaiby A, Dyson M. Immuno-inflammatory cell dynamics during cutaneous wound healing. *J. Anat* 1999; 195: 531-542.
11. Wong T, Mcgrath J.A, Navsaria H. The role of fibroblasts in tissue engineering and regeneration. *British Journal of Dermatology* 2007; 156:1149-55.
12. Vaughan MB, Howard EW, Tomasek JJ. Transforming growth factor β 1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast. *Exp Cell Res* 2000; 257:180- 9.
13. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, et al. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol* 2000; 89:160-7.
14. Li J, Zhang Y, Kirsner R. Angiogenesis in wound repair: Angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc. Res. Tech.* 2003; 60:107-14.
15. Sternlicht M, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17:463-516.
16. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-4.
17. Gallo RL. Proteoglycans and cutaneous vascular defense and repair. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000; 5:55-60.