

Cicatrización de Heridas: Fundamentos y Mecanismos

La cicatrización de heridas representa una compleja cascada celular y bioquímica fundamental para restaurar la integridad y función tisular. Este proceso extraordinario involucra mecanismos similares en todos los tejidos corporales, progresando a través de fases coordinadas de inflamación, migración celular, proliferación, depósito de matriz y remodelación. Comprender estos mecanismos resulta esencial para optimizar los resultados clínicos y prevenir complicaciones.

El conocimiento histórico sobre cicatrización se remonta al año 2000 a.C., cuando los sumerios empleaban métodos espirituales y físicos. Los egipcios diferenciaron heridas infectadas de sanas, mientras que Galeno de Pérgamo enfatizó la importancia del ambiente húmedo para la cicatrización adecuada. Este concepto, revolucionario en su época, no se validó científicamente hasta el siglo XX, cuando se demostró que la epitelización aumenta 50% en ambientes húmedos comparado con secos.

Los avances modernos incluyen el descubrimiento de antisépticos por Ignaz Semmelweis y Joseph Lister, quien redujo la mortalidad posoperatoria de 50% a 15% mediante el uso de fenol.

Actualmente, la práctica abarca manipulación de citocinas inflamatorias, factores de crecimiento y tejido de ingeniería biológica, evolucionando hacia la "medicina de precisión" donde las estrategias terapéuticas se personalizan según el hospedador, mecanismo subyacente, organismos presentes y características tisulares específicas.

Fases de la Cicatrización: Hemostasia e Inflamación

01

Hemostasia Inicial

La lesión tisular expone colágeno subendotelial a plaquetas, iniciando agregación plaquetaria, desgranulación y activación de la cascada de coagulación. Los gránulos α liberan PDGF, TGF- β , PAF, fibronectina y serotonina.

02

Infiltración de Neutrófilos

Los PMN son las primeras células infiltrantes, alcanzando máximo a las 24-48 horas. Realizan fagocitosis de bacterias y desechos, liberan proteasas como collagenasas y producen TNF- α que influye en angiogénesis y síntesis de colágeno.

03

Activación de Macrófagos

Derivados de monocitos, alcanzan números significativos a las 48-96 horas y permanecen hasta completar la cicatrización. Son esenciales para desbridamiento, liberación de mediadores (TGF- β , VEGF, IGF, EGF) y regulación de proliferación celular, síntesis de matriz y angiogénesis.

04

Participación de Linfocitos T

Alcanzan punto máximo aproximadamente 1 semana después de la lesión, enlazando transición de fase inflamatoria a proliferativa. Modulan el ambiente de la herida mediante IFN- γ , TNF- α e IL-1, regulando síntesis de colágeno por contacto directo con fibroblastos.

Fase Proliferativa y Síntesis de Matriz

Activación de Fibroblastos

Durante los días 4-12, los fibroblastos reclutados por PDGF proliferan y se activan mediante citocinas y factores de crecimiento de macrófagos. Sintetizan más colágeno que fibroblastos normales, proliferan menos y realizan contracción activa de matriz.

El lactato acumulado (~10 mM) regula potenteamente la síntesis de colágeno mediante adenosinidofosfato-ribosilación. Las células endoteliales proliferan ampliamente, formando nuevos capilares bajo influencia de TNF- α , TGF- β y VEGF.

Bioquímica del Colágeno

El colágeno, proteína más abundante del cuerpo, es fundamental para integridad funcional de heridas. Los tipos I y III son principales en reparación. La síntesis requiere hidroxilación de prolina y lisina por hidroxilasas específicas, necesitando oxígeno, hierro, α -acetoglutarato y vitamina C.

El procolágeno se forma en retículo endoplásmico, se glucosila y asume configuración helicoidal α . Tres cadenas se entrelazan formando estructura superhelicoidal. Fuera de la célula, los péptidos de registro se escinden y las cadenas se polimerizan mediante enlaces covalentes.

75-80% **6-12** **1000**

Fuerza Máxima

Porcentaje de fuerza que alcanza una herida completamente cicatrizada comparada con tejido normal intacto.

Meses de Remodelación

Período durante el cual continúa la remodelación de cicatriz después de la lesión, aumentando fuerza mecánica.

Residuos de Aminoácidos

Número aproximado de residuos en cada cadena polipeptídica de protocolágeno traducida del mRNA.

Maduración, Remodelación y Epitelización

La maduración y remodelación de cicatriz comienza durante la fase fibroplásica, caracterizándose por reorganización del colágeno previamente sintetizado. El contenido neto de colágeno resulta del equilibrio entre colagenólisis por metaloproteinasas de matriz (MMP) y síntesis de colágeno. Existe un cambio neto hacia síntesis de colágeno, estableciendo eventualmente una matriz extracelular relativamente acelular rica en colágeno cicatricial.

La fuerza e integridad mecánica de heridas recientes se determinan por cantidad y calidad del colágeno depositado. El depósito matricial sigue un patrón característico: fibronectina y colágeno tipo III constituyen andamios iniciales; glucosaminoglucanos y proteoglucanos representan componentes siguientes; colágeno tipo I es la matriz final. Durante varias semanas la cantidad de colágeno alcanza meseta, pero la fuerza de tensión continúa aumentando durante meses debido a formación de fibrillas y enlaces cruzados.

Día 1

Inicio de epitelización con engrosamiento epidérmico en borde de herida. Células basales pierden adherencia dérmica, se agrandan y comienzan migración.

Semanas

Heridas más grandes con defecto epidérmico/dérmico significativo requieren tiempo considerable. Restablecimiento de estratificación epitelial y queratinización superficial.

1

2

3

48 Horas

Reepitelización completa en heridas incisas aproximadas. Células basales fijas cerca del borde sufren divisiones mitóticas rápidas.

Factores de Crecimiento en Cicatrización Normal

Los factores de crecimiento son polipéptidos producidos en tejidos normales o heridos que estimulan migración, proliferación y función celular. Extremadamente potentes, producen efectos significativos en concentraciones nanomolares. Actúan de manera autocrina (sobre célula productora), paracrina (células vecinas inmediatas) o endocrina (sitio alejado vía torrente sanguíneo).

PDGF

Factor de crecimiento derivado de plaquetas. Origen: plaquetas, macrófagos, monocitos, células musculares lisas y endoteliales. Efectos: quimiotaxis de fibroblastos, músculo liso, monocitos y neutrófilos; mitogénesis; estimulación de angiogénesis y síntesis de colágeno.

FGF

Factor de crecimiento de fibroblastos. Origen: fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, músculo liso, condrocitos. Efectos: estimulación de angiogénesis mediante proliferación y migración de células endoteliales; mitogénesis de mesodermo y neuroectodermo.

EGF

Factor de crecimiento epidérmico. Origen: plaquetas, macrófagos, monocitos, glándulas salivales, duodenales, riñones y lagrimales. Efectos: estimula proliferación y migración de todos los tipos celulares epiteliales.

TGF- β

Factor transformador de crecimiento beta (tres isoformas: $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$). Origen: plaquetas, linfocitos T, macrófagos, monocitos, neutrófilos, fibroblastos, queratinocitos. Efectos: estimula angiogénesis, quimiotaxis leucocitaria, producción de matriz; TGF- $\beta 3$ inhibe formación de cicatrices.

VEGF

Factor de crecimiento endotelial vascular. Origen: macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos. Efectos: mitógeno específico para células endoteliales; estimula angiogénesis; proinflamatorio.

IGF

Factores de crecimiento similares a insulina (IGF-1, IGF-2). Origen: plaquetas, hígado (IGF-1), crecimiento fetal (IGF-2). Efectos: promueve síntesis de proteínas y matriz extracelular; aumenta transporte de glucosa en membrana.

Factores que Afectan la Cicatrización de Heridas

Factores Sistémicos

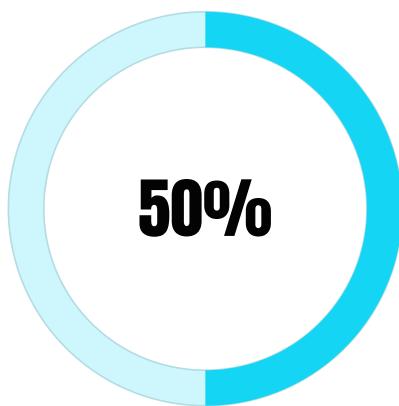
- Edad avanzada
- Nutrición deficiente
- Traumas
- Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus)
- Inmunosupresión
- Trastornos del tejido conectivo
- Hábito de fumar

Factores Locales

- Lesión mecánica
- Infección
- Edema
- Isquemia/tejido necrótico
- Agentes tóxicos
- Radiación ionizante
- Baja tensión de oxígeno
- Cuerpos extraños

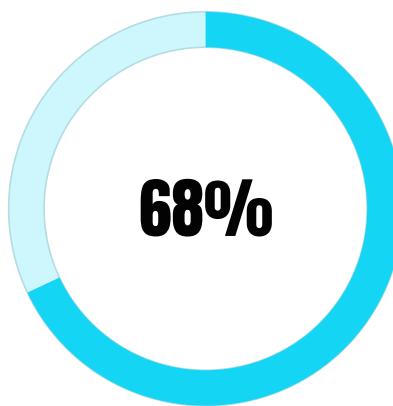
La hipoxia, anemia e hipoperfusión tienen efecto profundamente perjudicial en todos los aspectos de cicatrización. La baja tensión de oxígeno afecta significativamente la fibroplasia. La síntesis óptima de colágeno requiere oxígeno como cofactor, particularmente para pasos de hidroxilación. Aumentar niveles de tensión de oxígeno subcutáneo incrementando FiO₂ durante períodos breves durante e inmediatamente después de cirugía aumenta deposición de colágeno y disminuye tasa de infección.

Los esteroides y medicamentos quimioterapéuticos reducen síntesis de colágeno y resistencia de herida. El efecto principal de esteroides es inhibir fase inflamatoria (angiogénesis, migración de neutrófilos y macrófagos, proliferación de fibroblastos) y liberación de enzimas lisosómicas. Los fármacos antimetabolitos quimioterapéuticos afectan adversamente cicatrización al inhibir proliferación celular temprana, síntesis de ADN y proteínas, atenuar fase inflamatoria, disminuir depósito de fibrina y retrasar contracción de herida.



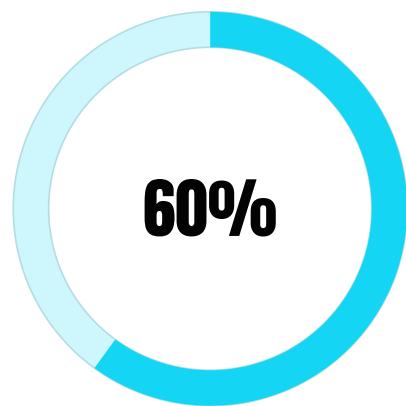
Reducción de Mortalidad

Disminución de mortalidad posoperatoria lograda por Joseph Lister mediante uso de fenol, de 50% a 15%.



Pacientes con Diabetes

Porcentaje de úlceras diabéticas debidas a neuropatía, principal causa de formación de úlceras en pacientes diabéticos.



Heridas con Biopelícula

Más de 60% de heridas crónicas presentan biopelícula, crecimiento bacteriano encapsulado resistente a tratamiento.

Enfermedades Hereditarias del Tejido Conjuntivo

Las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo constituyen un grupo de trastornos primarios generalizados, determinados genéticamente, de elementos del tejido conjuntivo: colágeno, elastina o mucopolisacárido. Presentan desafíos únicos para el cirujano y requieren consideraciones especiales durante procedimientos quirúrgicos.

Síndrome de Ehlers-Danlos



Grupo de 10 trastornos con defecto en formación de colágeno. Más de la mitad manifiestan defectos genéticos en cadenas α de colágeno tipo V. Hallazgos fenotípicos: piel delgada y friable, venas prominentes, hematomas fáciles, cicatrización deficiente, formación de cicatrices atróficas, hernias recurrentes y articulaciones hiperextensibles. Vasos sanguíneos pequeños son frágiles, dificultando sutura durante cirugía.

Síndrome de Marfan



Pacientes presentan estatura alta, aracnodactilia, ligamentos laxos, miopía, escoliosis, tórax en embudo y aneurisma de aorta ascendente. Propensos a hernias. Defecto genético: mutación en gen FBN1 que codifica fibrilina. Piel puede ser hiperextensible pero no muestra retraso en cicatrización. Función anómala del gen FBN1 causa aumento en señalización de TGF- β , particularmente en pared aórtica.

Osteogénesis Imperfecta



Pacientes tienen huesos frágiles, osteopenia, poca masa muscular, hernias y laxitud de ligamentos y articulaciones. Resultado de mutación en colágeno tipo I. Cuatro subtipos principales con manifestaciones leves a letales. Adelgazamiento dérmico y aumento de hematomas. Cicatrización normal, piel no hiperextensible. Cirugía exitosa pero difícil, huesos se fracturan fácilmente bajo estrés mínimo.

Epidermolisis Ampollosa



Clasificada en cuatro subtipos: EB simple, EB de unión, EB distrófica y síndrome de Kindler. Defectos genéticos identificados para cada subtipo. Manifestaciones: deterioro en adhesión tisular dentro de epidermis, membrana basal o dermis, resultando en separación tisular y formación de ampollas con trauma mínimo. Tipo distrófico hereditario recesivo: defectos en gen COL7A1 que codifica colágeno tipo 7.

Cicatrización en Tejidos Específicos

Tracto Gastrointestinal

La cicatrización GI de espesor total sigue siendo problema clínico no resuelto.

Submucosa es capa que imparte mayor resistencia a tracción y capacidad de sujeción de sutura.

Cicatrización de serosa es esencial para lograr rápidamente sellado hermético desde lado luminal.

Hay disminución significativa en fuerza marginal durante primera semana debido a colagenólisis marcada y temprana. Lisis de colágeno se lleva a cabo mediante colagenasa derivada de neutrófilos, macrófagos y bacterias intraluminales.

Hueso y Cartílago

Después de lesión ósea se producen cambios para restaurar integridad estructural y funcional. Etapas: formación de hematoma, licuefacción y degradación de productos no viables, formación de callo blando (3-4 días), mineralización y conversión a hueso (2-3 meses), y remodelación.

Cartílago es avascular y depende de difusión para transmisión de nutrientes. Lesiones superficiales tardan en cicatrizar con regeneración incompleta. Lesiones profundas involucran hueso subyacente, permitiendo formación de tejido de granulación.

Tendón y Nervios

Tendones y ligamentos son estructuras especializadas que vinculan músculo y hueso.

Cicatrización progresiva mediante formación de hematoma, organización, depósito de tejido reparador y formación de cicatrices.

Restauración de integridad mecánica nunca iguala tendón no dañado.

Lesiones nerviosas son comunes (200,000 reparaciones anuales en EE.UU.). Tres tipos: neuropatía, axonotóxica y neurotosis. Pasos cruciales: supervivencia de cuerpos celulares axonales, regeneración de axones, migración y conexión con extremos apropiados.

Heridas Crónicas y Úlceras

Las heridas crónicas se definen como aquellas que no han avanzado a través del proceso ordenado produciendo integridad funcional y anatómica satisfactoria. La mayoría que no han cicatrizado en 3 meses se consideran crónicas, aunque se ha utilizado duración tan corta como 4 semanas. Las úlceras cutáneas, apareciendo en tejidos blandos traumatizados o comprometidos vascularmente, son componente principal de heridas crónicas.

Úlceras Arteriales Isquémicas

Se producen debido a falta de suministro sanguíneo, extremadamente dolorosas. Asociadas con síntomas de enfermedad vascular periférica: claudicación intermitente, dolor en reposo, cambios tróficos o de color. Presentes en porciones más distales de extremidades. Tratamiento: revascularización y cuidado de herida. Norma es no cicatrización a menos que se realice revascularización exitosa.

Úlceras por Estasis Venosa

Debidas a estasis venosa y aumento de presión venosa. A nivel microvascular hay alteración y distensión de capilares dérmicos con fugas de fibrinógeno. Polimerización de fibrinógeno en sacos de fibrina impide intercambio de oxígeno. Úlceras suelen ser indoloras, ocurren en sitios perforantes incompetentes, más común por encima del maléolo medial. Piedra angular del tratamiento: terapia de compresión.

Heridas en Diabéticos

Entre 10-25% de pacientes diabéticos corre riesgo de desarrollar úlceras. Aproximadamente 50,000-60,000 amputaciones anuales en EE.UU. Principales causas: neuropatía (60-70%), isquemia (15-20%), combinación de ambas (15-20%). Tratamiento implica medidas locales y sistémicas: niveles adecuados de azúcar, erradicación de infección, desbridamiento amplio, descarga de zona ulcerada.

Úlceras por Presión

Incidencia varía de 2.7-9% en atención aguda, 2.4-23% en centros de atención a largo plazo. Área localizada de necrosis tisular desarrollada cuando tejido blando se comprime entre prominencia ósea y superficie externa. Cuatro etapas: I (eritema sin palidez), II (pérdida espesor parcial), III (pérdida espesor total sin atravesar fascia), IV (pérdida espesor total con afectación extensa de músculo y hueso).

Tratamiento Avanzado de Heridas

El tratamiento moderno de heridas combina principios básicos con modalidades avanzadas. El cuidado local comienza con anamnesis cuidadosa y exploración meticulosa evaluando profundidad, configuración, tejido no viable, cuerpos extraños y contaminantes. La irrigación con solución salina normal a alta presión es más efectiva para desbridamiento completo. Todos los hematomas deben evacuarse y fuentes de sangrado controlarse con ligadura o cauterización.

Terapia de Presión Negativa

Sistema de apósito que aplica presión negativa localizada sobre superficie y márgenes de herida. Muy efectiva para eliminar exudados. Eficaz para heridas abiertas crónicas (úlceras diabéticas, úlceras por presión estadios III-IV), heridas agudas y traumáticas, colgajos e injertos, y heridas subagudas con dehiscencia.

Productos Celulares y Basados en Tejidos

CTP se dividen en dermoinductores (proporcionan células y factores activando cicatrización: Apligraph, Theraskin, Dermagraft) y dermoconductores (proporcionan andamiaje permitiendo migración de tejidos circundantes: Integra). Terapia basada en células madre gana impulso, derivadas principalmente de membrana amniótica humana de tejido placentario.

Terapia de Oxígeno Hiperbárico

HBOt consiste en respirar cerca de 100% oxígeno de forma intermitente a alta presión (≥ 1.4 ATA) en cámara presurizada. Indicaciones relacionadas con heridas: mionecrosis clostridial, lesión por aplastamiento, necrosis ósea y tejidos blandos inducida por radiación, infecciones necrosantes, úlceras diabéticas Wagner III o superior, osteomielitis refractaria y quemaduras térmicas.

Los antibióticos deben usarse solo cuando hay infección obvia en herida. La mayoría están contaminadas o colonizadas con bacterias. Presencia de respuesta del hospedador constituye infección y justifica uso de antibióticos. Signos de infección: eritema, celulitis, hinchazón y flujo purulento. Se debe evitar uso indiscriminado para prevenir aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos.

Las biopelículas representan desafío significativo en heridas crónicas. Más de 60% de heridas crónicas tienen biopelícula, crecimiento bacteriano encapsulado por capa protectora formada por proteínas del hospedador y bacterianas. Conducen a proceso inflamatorio crónico interfiriendo con cicatrización. Tratamiento: desbridamiento frecuente para eliminar mecánicamente biopelícula, uso de surfactantes y fórmulas de limpieza, antimicrobianos tópicos de amplio espectro (plata, yodo, miel). Terapia efectiva debe incluir eliminación de biopelícula, erradicación antimicrobiana y prevención de recurrencia.