

6

FISIOLOGIA DE LA CICATRIZACION CUTANEA

**Dr. Alberto Kurzer S.*

RESUMEN

Se presenta un resumen actualizado de todos los eventos fisiológicos responsables de la cicatrización de las heridas cutáneas. Se describen las alteraciones reparativas asociadas a diferentes entidades clínicas como la desnutrición, las avitaminosis, la diabetes, el alcoholismo, etc.

Palabra clave: Cicatrización cutánea.

SUMMARY

This article reviews present knowledge on woundhealing at skin level and describes the different alterations observed in diseases such as malnourishment, vitamin deficiencies, diabetes, ethanolicism, etc.

Key word: Skin wound healing

* Profesor Servicio de Cirugía Plástica, Maxilofacial y de la Mano, Universidad de Antioquia, Medellín.
Dirección separatas: Apartado Aéreo 17-28, Medellín.

1) GENERALIDADES

La cicatrización es un proceso reparativo complejo que, en el caso de las heridas de piel, conduce a la regeneración del epitelio y al reemplazo de la dermis por un tejido fibroso, constituido fundamentalmente por colágeno con características diferentes al normal (1). Es importante anotar que la cicatriz nunca va a poseer la fuerza tensil de la piel ilesa (2).

La respuesta biológica posee diferentes fases que se tratan por separado pero que en realidad actúan simultáneamente y se influyen entre sí. La fibroplasia coincide en parte con la inflamación; la remodelación (maduración) puede empezar antes de que cese la producción de colágeno y la epitelialización se superpone a la contracción (3).

2) INFLAMACION

La solución de continuidad en la superficie corporal favorece la penetración de cuerpos extraños y bacterias. La inflamación es una respuesta vascular y celular inespecífica, que se produce con cualquier tipo de trauma y que sirve para destruir algunos microorganismos contaminantes, los cuerpos extraños y el material necrótico, preparando la herida para su reparación.

La reacción inmediata es una vasoconstricción capilar local transitoria (dura 5 a 10 minutos), mediada por la norepinefrina, que ayuda a disminuir la hemorragia y facilita la adherencia de leucocitos, eritrocitos y plaquetas, al endotelio. Este trombo inicial carece de fibrina por lo que se puede disolver fácilmente (2). Los trombocitos se unen al colágeno lesionado, gracias a la fibronectina de su membrana, y liberan fosfolípidos que estimulan el mecanismo intrínseco de la coagulación (4). Al mismo tiempo algunas células afectadas por el trauma permiten la salida, hacia los tejidos, de tromboplastina que desencadena el mecanismo extrínseco. Las plaquetas activadas por la trombina acumulada, elaboran glucoproteínas que aceleran las mitosis de los fibroblastos y del músculo liso (5) y segregan enzimas proteolíticas que inician la cascada del complemento (6). La ausencia de estos factores quimiotácticos y mitogénicos explica los trastornos cicatriciales que pueden observarse en pacientes con

trombocitopenia (5).

La liberación de enzimas intracelulares rápidamente cambia la respuesta vascular y, concomitantemente con la vasodilatación, se produce aumento de la permeabilidad, principalmente en el lado venoso del asa capilar. Este nuevo fenómeno se debe, en la primera media hora, a la histamina y la serotonina producidas por los mastocitos, las plaquetas y los basófilos (2). Posteriormente entra en acción el sistema calicreína-cinina que se origina en la activación del factor Hageman circulante por fragmentos del colágeno destruido o por acumulación local de enzimas lisosomales y metabolitos del oxígeno que escapan de los fagocitos (7). A esto también contribuye la liberación de la calicreína contenida en el interior de los basófilos (8). El trauma activa la fosfolipasa de las membranas celulares y ésta hidroliza los fosfolípidos, formando ácido araquidónico que es transformado a prostaglandinas (PGE_1 y PGE_2), las que empiezan a actuar una a dos horas después de la lesión y prolongan por varios días las alteraciones vasculares (2). La liberación de éstas requiere de la presencia del sistema del complemento.

Los polimorfonucleares fagocitan las bacterias y son atraídos al área por sustancias como las prostaglandinas (PGE_2), algunos derivados del complemento ($C5a$), el factor de permeabilidad ganglionar y la leucotaxina (2). Esta última parece ser un polipéptido que se forma por degradación enzimática de la albúmina extravasada. La muerte leucocitaria permite la liberación de sustancias quimiotácticas que atraen otras células y junto con la acumulación de tejido desvitalizado y la inflamación originada por la acción de las proteasas (colagenasa, elastasa y catepsinas G y D), explica la formación de pus que se observa en algunos pacientes, a pesar de no existir infección (3).

Las células mononucleares son menos frecuentes durante el período agudo debido a que se encuentran en menor número en la circulación, pero su vida media es mayor que la del neutrófilo, por lo que predominan después del quinto día y, en las inflamaciones crónicas, se pueden trans-

formar en histiocitos y células gigantes multinucleadas. Los macrófagos, a diferencia de los linfocitos y los neutrófilos, son indispensables para una cicatrización adecuada (9) ya que favorecen la actividad de las enzimas lisosómicas y la colagenasa (para destruir los tejidos desvitalizados), ayudan a liberar el complemento, la tromboplastina y las prostaglandinas e influyen en la proliferación y la migración de los fibroblastos y la degradación del colágeno (10). Los factores quimiotácticos para esta importante célula son múltiples e incluyen fragmentos del colágeno, suero, plasma, derivados del complemento (C3b), endotoxinas y sustancias producidas por los linfocitos (11, 12, 13). La vitamina A, por razones no bien conocidas, favorece la migración de los macrófagos (6).

Los signos clínicos de esta etapa son fundamentalmente el calor, el rubor, el tumor y el dolor. Los dos primeros se deben a la apertura de los capilares locales, lo que asegura un adecuado suministro al área lesionada, de anticuerpos, complemento, oxígeno, células, etc.; el tumor se produce por la extravasación y el dolor por el aumento de la presión tisular y la estimulación de terminaciones nerviosas por sustancias derivadas de las cininas.

La inflamación es favorecida por la isquemia y la presencia de material necrótico, bacterias y coágulos y puede disminuirse mediante el manejo atraumático de las heridas, hemostasia meticulosa, asepsia adecuada y no estrangulando los tejidos con las suturas. La elevación de la región afectada reduce la presión hidrostática capilar y retarda la formación del edema, al igual que el hielo, que produce vasoconstricción. Los ejercicios musculares suaves promueven la circulación linfática y venosa y aceleran la reabsorción de los líquidos acumulados en el espacio intersticial (1). Algunos autores consideran que las enzimas proteolíticas orales favorecen la destrucción de coágulos de fibrina y mejoran la circulación linfática (14).

Los esteroides, especialmente el cortisol, aumentan la resistencia de la membrana lisosómica, retardando la liberación de enzimas y la aparición de inflamación (15); sin embargo, poseen otros efectos perjudiciales para

la cicatrización que se verán posteriormente. La acción antiinflamatoria de la aspirina y la indometacina se debe a que inhiben la ciclooxigenasa (sintetasa) necesaria para la formación de prostaglandinas, pero las dosis terapéuticas usuales parecen no alterar la reparación (2).

En la mayor parte de las heridas no contaminadas esta reacción desaparece entre 3 y 5 días, dando paso a la fase fibroplástica. A la resolución del proceso contribuye el eosinófilo, organismo que fagocita leucotrienas, complejos inmunes y cininas y que produce histaminasa, fosfolipasa y prostaglandinas con acción contraria a las que se acumularon en el momento del trauma (7,16). Este es atraído por la histamina y un factor quimiotáctico producido por los mastocitos y los basófilos.

3) EPITELIALIZACION

Las heridas epidérmicas sanan por migración y mitosis de las células basales situadas en áreas aledañas, en los folículos pilosos y en las glándulas anexas a la piel (17). Los restos tisulares junto con el exudado de fibrina y leucocitos, forman una costra por debajo de la cual ocurre la reepitelización. Algunas horas después del trauma se observa aplanamiento de la unión dermo-epidérmica y las células basales (en un perímetro de 1 a 2 milímetros) se agrandan, adquieren forma redondeada y aflojan las uniones desmosómicas que las adhiere entre sí y con la dermis. De este modo un menor número de células logra cubrir una mayor área. Las mitosis alcanzan su máximo alrededor del tercer día (18). El epitelio migra únicamente sobre tejido viable, segregando enzimas proteolíticas que ayudan a separar la escara necrótica. Si una célula entra en contacto con otra idéntica, cambia de dirección de movimiento, pero no queda en reposo hasta que esté rodeada de similares por todos los lados (inhibición de contacto). Este fenómeno parece deberse a la estimulación de algunos receptores específicos en la membrana celular por contacto con la fibronectina que recubre la superficie (19). En el borde de la herida se observa una sola capa celular y la estratificación no empieza hasta que esté cubierto todo el defecto (3).

Las células epiteliales maduras producen una

glucoproteína denominada chalone que inhibe las mitosis, interfiriendo con la síntesis de DNA, previa a la profase. Parece que al producirse una herida epidérmica, disminuye su concentración local, lo cual inicia el proceso reparativo (20). El choque y otras situaciones de estrés, interfieren con la regeneración porque la epinefrina potencia las chaloneas (2).

Los vendajes húmedos, la vitamina A sistémica o tópica y un factor de crecimiento que se ha aislado de las glándulas submaxilares del ratón, aceleran la epitelialización (21, 22). Este último parece ser idéntico a la urogastrona humana y actúa estimulando receptores específicos situados en la membrana (23), lo que desencadena cambios en los potenciales y en la concentración intracitoplásmica de nucleótidos cíclicos (24). La aplicación local de rojo escarlata aumenta la actividad mitótica en heridas de espesor parcial pero no disminuye el tiempo requerido para la cicatrización completa (25). El agua oxigenada sin diluir, los detergentes, el yodo povidona y otras sustancias utilizadas para limpiar las laceraciones, pueden producir muerte celular o alterar las defensas locales, facilitando la proliferación bacteriana e interfiriendo con el proceso reparativo (26, 27). El consejo de Peacock de "no colocar en la superficie cruenta sustancias que no puedan utilizarse en la conjuntiva", debe estar en la mente de todo médico (28).

En quemaduras de segundo grado superficial se ha demostrado la utilidad de conservar el epitelio de las ampollas, como apósito biológico (29). De esta manera la epitelialización es más rápida (30), se evita la profundización de la lesión (31) y se disminuye la evaporación de agua (32). Microscópicamente se observa que la costra formada después de desbridar, compromete tejidos que anteriormente estaban viables, la epidermis regenerada es de menor calidad y la dermis reparada es edematosa y posee menos colágeno (33).

4) NEOVASCULARIZACIÓN

La formación de nuevos vasos sanguíneos es uno de los aspectos menos apreciados en el proceso reparativo y es responsable de la producción de un buen tejido de granulación y de la recanalización de los ple-

xos subpapilar y subdérmico. El estímulo para este fenómeno proviene de la hipoxia, de los macrófagos y de las plaquetas (6,5). En las heridas suturadas adecuadamente, es posible que la fibrinolisina contenida en el endotelio de los vasos trombosados ayude a abrir paso entre la fibrina que une los bordes, creando un sendero para el crecimiento de células endoteliales. La depleción de histamina, la radioterapia, algunos citostáticos y los corticoesteroides, frenan este paso (6).

5) CONTRACCIÓN

Entre 3 y 5 días después de producida una avulsión, la superficie cruenta empieza a disminuir de tamaño y los márgenes se aproximan hacia el centro. Este desplazamiento tisular centrípeta se denomina contracción y la deformidad que puede resultar de él, es la contractura (34). El fenómeno se observa únicamente cuando los tejidos adyacentes son móviles y pueden estirarse; es más aparente en la espalda, la nuca, las nalgas y el abdomen; es menor en las extremidades y la superficie anterior del tórax; no se presenta en heridas circunferenciales y, en pacientes infectados o quemados, solo aparece cuando se elimina todo el material necrótico (2). Es importante tener en cuenta que representa movimiento de los bordes y no formación de tejido nuevo. En la piel avanza con una velocidad entre 0.6 y 0.75 milímetros diarios y cesa por dos razones: si la herida cierra completamente (inhibición por contacto) o porque la tensión en la periferia excede a la fuerza centrípeta.

Este proceso se debe a los miofibroblastos, organismos similares a los fibroblastos, pero que poseen en su citoplasma haces paralelos de actina y miosina (35) y que se originan a partir de células mesenquimales, de mononucleares circulantes o de fibrocitos situados alrededor de la adventicia de vasos sanguíneos locales (36). Estos se adhieren por un extremo al borde de la dermis y por el otro, conectan sus elementos citoplásmicos contráctiles con filamentos de fibronectina, que se unen a fascículos de colágeno cercanos, transmitiendo así la fuerza y aproximando la herida hacia el centro (37). La aplicación tópica de inhibidores de la musculatura lisa (papaverina, prostaglandina E₁, trocinato) frena el proceso, pero éste reaparece al suspender la droga

(38). Las altas dosis de corticoesteroides y las sustancias antimicrotubulares (colchicina, vinblastina) controlan el movimiento (6), pero poseen otros efectos perjudiciales sobre la cicatrización, por lo que no son de utilidad clínica (2). La colocación inmediata de un injerto de piel de espesor total evita la aparición del miofibroblasto, pero la aplicación tardía demora varios días en inhibir su acción; los de espesor parcial son de poca utilidad, a no ser que se asocien con férulas por períodos prolongados (39). El uso de vendajes con gradientes de presión, durante largo tiempo, ayuda a controlar la deformidad que se produce (4). Aunque está clara la participación del miofibroblasto en la contracción, aún se desconocen los estímulos para su formación y para el inicio de su acción (2).

6) FIBROPLASIA

Se refiere al proceso de producción de colágeno y al aumento de la fuerza tensil de la herida. Se ha demostrado además, la formación tardía (después de 60 días) de nuevas fibras elásticas (41). Los fibroblastos y, en menor grado, las células musculares y epiteliales, son los encargados de sintetizar el colágeno necesario para la reparación cutánea (21). Los primeros se originan en fibrocitos y células mesenquimales perivasculares y aparecen entre el tercero y el quinto día después del trauma, atraídos por sustancias quimiotácticas producidas por los macrófagos activados (42), linfoquinas (43) y algunos metabolitos de la digestión del colágeno destruido (44). Es probable que a medida que los macrófagos desbridan la herida, liberan sustancias que atraen al fibroblasto y una vez se logren aislar, éstas se podrían utilizar para aumentar el depósito de colágeno en áreas que requieran refuerzo o para bloquear su producción. Esta atracción es potenciada por la trombina y los activadores del plasminógeno del suero (6). La migración es dirigida por la fibronectina que recubre los filamentos de fibrina (45, 46), por lo que los hematomas se asocian con una fibrosis exagerada. La actividad celular también es influenciada por múltiples factores séricos y plaquetarios que podrían actuar en conjunto como un mecanismo de cascada similar a lo que ocurre con la coagulación, el complemento y las cininas (24, 47, 48, 49). Los fibroblastos requieren la cercanía de capilares (a menos de 50 micras) para asegurar un buen

suplemento de oxígeno (50) y por mecanismos aun no esclarecidos, estimulan la neoformación de vasos, cuyas células endoteliales contienen activadores del plasminógeno, que se encargan de destruir la fibrina depositada, evitando así la llegada de más células.

No se conoce exactamente la razón por la cual se inicia la producción del colágeno, pero existen evidencias de un factor extracelular difusible que bloquea una sustancia represora que existe en los tejidos ilesos (2). La alta concentración local de lactato también favorece la síntesis, ayuda a retardar el crecimiento bacteriano y facilita la neovascularización (51). Este se acumula como resultado inevitable del metabolismo anaerobio que se establece en un área con gran número de células y limitados aportes sanguíneos (6). El proceso requiere, además de aminoácidos, algunas enzimas y otros elementos como oxígeno, hierro, ácido ascórbico y alfa-cetoglutarato (1). Esto explica los defectos en la cicatrización que se observan en el escorbuto, los tejidos isquémicos y en personas con depleción protéica, por deficiencia dietética o insuficiencia renal.

Las reacciones bioquímicas terminan con la formación de un monómero, denominado procolágeno, que es excretado activamente por la célula. Este paso es inhibido por la vinblastina y la colchicina, drogas que tapan los microtúbulos y producen lo que algunos autores denominan "constipación celular" (52). Para que las moléculas puedan agregarse y formar fibras, requieren ser modificadas por algunas proteasas y peptidasas, que están ausentes en pacientes con el síndrome de Ehler-Danlos tipo VII, por lo que su piel es hiperextensible y frágil y son frecuentes las dislocaciones articulares.

Para obtener una mayor fuerza tensil es necesaria la formación de puentes inter e intramoleculares. Existen dos entidades clínicas caracterizadas por interferencia con este paso: pacientes con Ehler-Danlos tipo V, carecen de lisil-oxidasa, por lo que su colágeno es débil, son frecuentes las hernias y las insuficiencias valvulares, fácilmente se producen equimosis y las heridas cicatrizan como "papel de cigarrillo"; en el tipo VI no existe lisil-hidroxilasa y se manifiesta por escoliosis severa, hiperextensibilidad cutánea, luxaciones recurrentes y equimosis espontáneas (2, 26).

La síntesis de colágeno alcanza su máximo entre cinco y siete días y continúa durante muchos meses.

7) COLAGENOLISIS

La cicatrización normal es un proceso balanceado entre producción y destrucción constantes de colágeno ya que de lo contrario todos formaríamos cicatrices hipertróficas o queloides. Las colagenasas son producidas por los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y las células epiteliales en migración (6) y se concentran en las capas superficiales de la dermis, el tejido de granulación y alrededor de la herida; por lo que las suturas deben colocarse a más de 5 milímetros del borde para evitar dehiscencia (5). Los esteroides, la infección y la colchicina favorecen la colagenolisis (52, 53) mientras que la cistina, la progesterona y algunas globulinas séricas la inhiben (2). Estas últimas evitan la digestión de colágeno en tejidos no lesionados (6). La presión prolongada con vendajes elásticos puede favorecer este proceso ya que disminuye los aportes sanguíneos de globulinas séricas (54).

8) REMODELACION

El contenido local de colágeno aumenta rápidamente durante las 3 primeras semanas y luego se estabiliza. A medida que madura la herida se va reponiendo esta proteína, pero sus fibras son sometidas a movimiento y otros factores mecánicos que ayudan a orientarlas siguiendo las líneas de tensión de la piel.

No está bien establecido el papel que desempeñan las sustancias fundamentales como las (glucosaminoglicanos unidos a proteínas) pero es posible que ayuden a orientar las fibras y determinen, según sea el que predomine, el tamaño, la rigidez y otras cualidades físicas del colágeno (6,55).

9) FACTORES RELACIONADOS

9.1 Nutrición: La deficiencia proteica, especialmente de aminoácidos como la metionina, la cisteína y la lisina, retarda la neovascularización, la proliferación fibroblástica, la síntesis de colágeno y la remodelación de la cicatriz y disminuye la capacidad de combatir infecciones (56). La deshidratación y el edema exagerados inhiben temporalmente la ci-

catrización por efecto mecánico más que bioquímico (2).

La deficiencia de vitamina C altera la función de los neutrófilos (es necesaria para producir superóxido), modifica la reacción inflamatoria e interfiere con la localización de las áreas infectadas ya que inhibe la formación de colágeno. El aumento en la fragilidad de los nuevos capilares formados, se debe a la imposibilidad para sintetizar suficiente tejido fibroso para estabilizar la membrana basal. El ácido ascórbico también es necesario para el metabolismo y el funcionamiento normal del complemento (56).

La vitamina A es importante para la epitelialización, la síntesis de glucoproteínas y proteoglicanos, la debilitación de membranas lisosómicas y algunas respuestas inmunes, pues aumenta el número de macrófagos y linfocitos T (56). La vitamina E posee un efecto antiinflamatorio similar al de la cortisona y la administración de grandes dosis podría alterar la función de los macrófagos.

Existen pocos datos respecto a la importancia en humanos del complejo B en la reparación; sin embargo en animales se ha comprobado que la deficiencia de piridoxina y riboflavina retarda el proceso (56). Además la falta de piridoxina, ácido pantoténico y ácido fólico dificulta la formación de anticuerpos y ciertas actividades leucocitarias, como la capacidad bactericida, probablemente por ser cofactores necesarios para la producción de energía (57).

Aunque la deficiencia de hierro puede alterar la capacidad bactericida de los neutrófilos (disminuye la actividad de la mieloperoxidasa) y la producción de colágeno, parece que es la hipovolemia y no la disminución de hemoglobina, la responsable de retardar la cicatrización. Si un paciente anémico es capaz de mantener su volumen sanguíneo normal y su sistema circulatorio permite el necesario aumento del débito cardíaco y del flujo sanguíneo local, no son necesarias las transfusiones. Se necesita que el volumen de eritrocitos empacados descienda por debajo del 15% para que se altere el proceso reparativo (58).

9.2 Oxígeno: Es necesario para la función leucocitaria, la migración y multiplicación celular y la síntesis de colágeno (hidroxilación

de la prolina y la lisina). Es importante corregir los factores isquémicos que pueden interferir con el aporte, pero es discutible la utilidad de aumentar su concentración en el aire inspirado (59).

El oxígeno hiperbárico acelera la epitelialización y podría ser de utilidad en el tratamiento de quemaduras (33) al igual que en pacientes con osteorradionecrosis, en los cuales el trastorno cicatricial se debe a una insuficiencia microvascular (58).

9.3 Metales: El zinc es necesario para el funcionamiento de numerosas enzimas y la cicatrización requiere de un adecuado balance de esta sustancia. Su deficiencia altera la polimerasa del DNA y la transcriptasa reversa, por lo que se inhibe la proliferación epitelial y fibroblástica (2, 56) y su exceso estabiliza las membranas lisosómicas y celulares (por inhibición de las peroxidasa lípidas); inmoviliza los macrófagos; retarda la función leucocitaria (fagocitosis, capacidad bactericida, quimiotaxia y consumo de oxígeno) e interfiere con la actividad de la lisil oxidasa (por antagonismo con el cobre), necesaria para producir puentes intermoleculares y un colágeno más estable (2, 54).

El magnesio activa enzimas indispensables para producir energía y sintetizar proteínas (co-carboxilasa, coenzima A) y su deficiencia podría explicar, en parte, los trastornos reparativos observados en alcohólicos crónicos (56).

La deficiencia de cobre puede afectar la cicatrización impidiendo el funcionamiento de la lisil oxidasa y llevando a una anemia severa que interfiere con el transporte de oxígeno (56).

La falta de manganeso afecta la formación de tejido conectivo, evitando la activación de enzimas (fosfatasa, cinasa, decarboxilasa, glucosiltransferasa) necesarias para producir glucosaminoglicanos (56).

Teóricamente los cambios de molibdeno, cobalto, cromo y selenio también podrían afectar el proceso pero no parecen ser de gran importancia clínica.

9.4 Drogas: Los esteroides alteran la reacción inflamatoria necesaria para la fibroplasia

posterior (estabilizan los lisosomas y disminuyen la acumulación de macrófagos); interfieren con la epitelialización, potenciando las chalonas; frenan la neovascularización (disminuyen la proliferación celular porque inhiben la síntesis de DNA) y facilitan la infección, dificultando la migración leucocitaria (6, 60, 61). Aunque pueden potenciar el efecto que algunos factores de crecimiento ejercen sobre el fibroblasto, en general retardan las mitosis por interferencia con la síntesis proteica y de ácidos nucleicos (62). Estos efectos pueden evitarse con la administración de hormonas masculinas (esteroides anabólicos) o de vitamina A sistémica (58). La aplicación local de esta última solo es efectiva para contrarrestar los efectos en la epitelialización (2).

Esta vitamina también podría ser de utilidad en pacientes que requieren cirugía bajo el efecto de esteroides, pero son necesarios más estudios que determinen las dosis efectivas (63, 64). La administración de cortisona después del tercer día altera solamente la epitelialización y la contracción pero no la fibroplasia (58).

Aunque no se han descrito problemas con la indometacina, la fenilbutazona, los salicilatos y los antiinflamatorios no esteroides (2), es probable que puedan interferir con la cicatrización ya que inhiben las prostaglandinas, producen vasoconstricción y disminuyen el aporte local de oxígeno (65).

Los agentes alquilantes, como la mostaza nitrogenada, la carmustina y la ciclofosfamida, inhiben la contracción y disminuyen la formación de colágeno; además esta última produce inmunosupresión y retarda la neovascularización (66, 67). Los antibióticos antimorales (doxorrubicina, bleomicina, mitomicin C, dactinomicina) interfieren con la proliferación celular, principalmente del fibroblasto. Los vinca-alcaloides (vincristina, vinblastina) suprimen las mitosis por trastornos en los sistemas microtubulares intracelulares y los antimetabolitos (metotrexate, 5 fluoracilo) alteran la fase proliferativa, probablemente por bloqueo de la síntesis proteica y del DNA. En vista de estos hallazgos es recomendable posponer la quimioterapia postoperatoria durante 10 días, hasta que se hallan completado las fases iniciales de la ci-

catrización (68).

La penicilamina, producto del metabolismo de la penicilina; evita la condensación de aldeos y previene la formación de puentes intermoleculares. Por extrapolación de experimentos en animales, la dosis humana necesaria para producir trastornos reparativos es cercana a 100 millones de unidades diarias (58).

Aunque en experimentos con ratas se ha demostrado que la inyección local de lidocaína y procaína en concentraciones superiores al 0.5% retarda la cicatrización en los primeros 7 días, probablemente por interferir con la síntesis de mucopolisacáridos o alterar el funcionamiento de los microtúbulos celulares (69, 70), no existen estudios clínicos en humanos que confirmen idénticos resultados (71). La adición de vasoconstrictores (epinefrina) altera las defensas locales y potencia la infección, por lo que deben evitarse en tejidos contaminados (65, 74).

9.5 Diabetes: Existen múltiples razones para explicar los problemas en los mecanismos de reparación de estas personas. Las alteraciones en la microcirculación dificultan el flujo sanguíneo y el aporte local de oxígeno y otros nutrientes, necesarios para el funcionamiento adecuado de los leucocitos y los fibroblastos; la neuropatía facilita los traumas a repetición; la deficiencia de insulina impide la entrada de glucosa a los fibroblastos e interfiere con la producción de colágeno; la hiperglicemia favorece la conversión de colágeno tipo I a III (podría explicar las cataratas y el síndrome de Kimmelstiel-Wilson) y en pacientes descompensados se observa déficit en la marginación, la migración, la fagocitosis y la capacidad bactericida de los neutrófilos, lo que disminuye la respuesta inflamatoria (58, 74). Además es posible que la hiperglicemia y la acumulación de cuerpos cetónicos, bloquee la síntesis de colágeno (75). La administración de vitamina A puede ser útil en diabetes resistentes, no solo por antagonizar la depleción inflamatoria sino por mejorar la respuesta inmune (76, 77).

9.6 Nicotina: Experimentalmente se ha demostrado que: interfiere con la fase inflamatoria, evitando la transformación de los precursores sanguíneos en fibroblastos y macrófagos; disminuye el aporte sanguíneo por

vasoconstricción y libera catecolaminas que se unen a las chalonas para retardar la epitelialización (78).

9.7 Alcoholismo crónico: Trastorna la cicatrización, no solo por la desnutrición asociada, sino por producir retardo en la migración celular, con disminución en la síntesis inicial de colágeno; aunque experimentalmente en las fases tardías no hay diferencia (79). Además, la alta concentración de acetaldehído y la deficiencia del magnesio, pueden alterar la síntesis proteica (58, 79).

9.8 Infección: Retarda la cicatrización debido al aumento local de colagenasas, producidas por las bacterias, los granulocitos y los macrófagos; además disminuye la actividad de los fibroblastos inicialmente (80). Gracias a la alta concentración de agentes quimiotácticos, el resultado final es el aumento en el depósito de colágeno (58).

9.9 Uremia: Aunque la alta concentración de urea puede interferir con la polimerización del colágeno, es poco probable que los pacientes alcancen los niveles séricos necesarios para ello y quizá los trastornos cicatriciales se deben más bien a la malnutrición asociada (58). Puesto que el suero de estas personas suprime la multiplicación y el crecimiento de los fibroblastos en cultivos, algunos autores creen que existe una "toxina", aún no bien definida (58). También es posible que las alteraciones en las proteínas plasmáticas de estas personas, reflejen una disminución en los inhibidores circulantes de las colagenasas, con una mayor degradación del colágeno (81).

9.10 Otros: Las heridas cicatrizan más rápidamente en ambientes cálidos (30°C) que en fríos (20°C) lo cual puede explicarse por la vasoconstricción asociada a los segundos (2). La deficiencia de factor estabilizante de la fibrina retarda el proceso porque la transglutaminasa plasmática (XIII a) es necesaria para que se deposite fibronectina sobre los filamentos de fibrina (45, 46, 82). La falta de ácidos grasos esenciales disminuye la epitelialización y la contracción, probablemente debido a la ausencia de precursores de las prostaglandinas (83). La ictericia parece interferir con la angiogénesis y la ganancia de fuerza tensil (84). La radiote-

rapia en los primeros 5 días retarda la neovascularización y la contracción e inhibe la multiplicación de células epiteliales y fibroblastos, pero las heridas producidas entre 4 y 8 semanas después de terminado el tratamiento, cicatrizan sin problemas. Posteriormente los tejidos pierden progresivamente su flujo sanguíneo por proliferación de la íntima y pueden aparecer trastornos reparativos.

1. Kurzer, A.: Cicatrización. Olarte, F., Aristizábal, H., Botero, M., Restrepo, J.: Cirugía. Editorial Universidad de Antioquia, Medellín, 1983.
2. Peacock, E. E., Jr.: Wound repair. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
3. Bryant, W. M.: Wound healing. Clinical Symposia 29: 2, 1977.
4. Bensusan, H. B., Koh, T. L., Henry, K. G.: Evidence that fibronectine is the collagen receptor on platelet membranes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 5864, 1978.
5. Knighton, D. R., Hunt, T. K., Thakral, K. K., Goodson, W. H., III: Role of platelets and fibrin in the healing sequence. An in vivo study of angiogenesis and collagen Synthesis. Ann. Surg. 196: 379, 1982.
6. Hunt, T. K., Van Winkle, W., Jr.: Normal repair. Hunt, T. K., Dunphy, J. E.: Fundamentals of wound management. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979.
7. Rojas, W.: Inmunología. Fondo Educativo Interamericano S. A., Bogotá, 1983.
8. Lichtenstein, L. M., Marone, G., Thomas, L. L., Malveaux, F. J.: The role of basophils in inflammatory reactions. J. Invest. Dermatol. 71: 65, 1978.
9. Simpson, D. M., Ross, R.: The neutrophilic leukocyte in wound repair. A study with antineutrophil serum. J. Clin. Invest. 51: 2009, 1972.
10. Diegelmann, R. F., Cohen, I. K., Kaplan, A. M.: The role of macrophages in wound repair: A review. Plast. Reconstr. Surg. 68: 107, 1981.
11. Postlethwaite, A. E., Kang, A. H.: Collagen and collagen peptide induced chemotaxis of human blood monocytes. J. Exp. Med. 143: 1299, 1976.
12. Snyderman, R., Shin, H. S., Hansman, M. S.: A chemotactic factor for mononuclear leukocytes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138: 387, 1971.
13. Word, P. A., Remold, H. G., Davis, J.: Leukotactic factor produced by sensitized lymphocytes. Science 163: 1079, 1969.
14. Souke, S. D., Wasserman, H. C., Burstein, R.: Oral proteolytic enzyme therapy (chymoral) in episiotomy patients. Am. J. Obstet. Gynec. 95: 820, 1966.
15. Boyd, J. D.: General pathology. Kimpton, London, 1970.
16. Zucker-Franklin, D.: Eosinophil function related to cutaneous disorders. J. Invest. Dermatol. 71: 100, 1978.
17. Van Winkle, W., Jr.: The epithelium in wound healing. Surg. Gynec. Obstet. 127: 1089, 1968.
18. Ordman, L. J., Gillman, T.: Studies in the healing of cutaneous wounds. I. The healing of incisions through the skin of pigs. Arch. Surg. 93: 857, 1966.
19. Kleinman, H. K., Murray, J. C., McGoodwin, E. B., Martin, G. R.: Connective tissue structure. Cell binding to collagen. J. Invest. Dermatol. 71: 9, 1978.
20. Yamaguchi, T., Hirobe, T., Kinjo, Y., Manaka, K.: The effect of chalone on the cell cycle in the epidermis during wound healing. Exp. Cell. Res. 89: 247, 1974.
21. Cohen, I. K., McCoy, B. J., Diegelmann, R. F.: An update on wound healing. Ann. Plast. Surg. 3: 264, 1979.
22. Franklin, J. D., Lynch, J. B.: Effects of topical applications of epidermal growth factor on wound healing. Plast. Reconstr. Surg. 64: 766, 1979.
23. O'Keefe, E., Battin, T., Payne, R., Jr.: Epidermal growth factor receptor in human epidermal cells: Direct demonstration in cultured cells. J. Invest. Dermatol. 78: 482, 1982.
24. Ristow, H. J., Holley, R. W., Messmer, T. O.: Regulation of growth of fibroblasts. J. Invest. Dermatol. 71: 18, 1978.
25. Salomon, J. C., Diegelmann, R. F., Cohen, I. K.: Effect of dressings on donor site epithelialization. Surg. Forum 25: 516, 1974.
26. Zamora, J. L.: Povidone-iodine and wound infection. Surgery 95: 121, 1984.
27. Ninnemann, J. L.: Suppressor cell induction by povidone-iodine: In vitro demonstration of a consequence of clinical burn treatment with betadine. J. Immunol. 126: 1905, 1981.
28. Peacock, E. E., Jr.: Wound healing and wound care. Schwartz, S. I.: Principle of surgery. McGraw-Hill C., New York, 1969.
29. Saranto, J. R., Rubayi, S., Zawacki, B. E.: Blisters, cooling antithromboxanes, and healing in experimental zone-of-stasis burns. J. Trauma 23: 927, 1983.

30. Gimbel, N. S., Kapetansky, D. I., Weissman, F., Pinkus, H. K.: A study of epithelialization in blistered burns. *Arch. Surg.* 74: 800, 1957.
31. Zawacki, B. E.: Reversal of capillary stasis and prevention of necrosis in burns. *Ann. Surg.* 180: 98, 1974.
32. Wheeler, E. S., Miller, T. A.: The blister and the second degree burn in guinea pigs. The effect of exposure. *Plast. Reconstr. Surg.* 57: 74, 1976.
33. Miller, T. A.: The healing of partial-thickness skin injuries. Hunt, T. K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice.* Appleton-Century-Crofts, New York, 1980.
34. Van Winkle, W., Jr.: Wound contraction. *Surg. Gynec. Obstet.* 125: 131, 1967.
35. Montandon, D., Gabbiani, G., Ryan, G. B., Majno, G.: The contractile fibroblast: Its relevance in plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 52: 286, 1973.
36. Sumrall, A. J., Johnson, W. C.: The origin of dermal fibrocytes in wound repair. *Dermatologica* 146: 107, 1973.
37. Baur, P. S., Parks, D. H.: The myofibroblast anchoring strand. The fibronectin connection in wound healing and the possible loci of collagen fibril assembly. *J. Trauma* 23: 853, 1983.
38. Madden, J. W., Morton, D., Jr., Peacock, E. E., Jr.: Contraction of experimental wounds. I. Inhibiting wound contraction by using a topical smooth muscle antagonist. *Surgery* 76: 8, 1974.
39. Rudolph, R.: Inhibition of myofibroblasts by skin grafts. *Plast. Reconstr. Surg.* 63: 473, 1979.
40. Baur, P. S., Larson, D. L., Stacey, T. R., Barrat, G. F., Dobrkovsky M.: Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic scars. *J. Trauma* 16: 958, 1976.
41. Williams, G.: The late phases of wound healing: Histological and ultrastructural studies of collagen and elastic-tissue formation. *J. Pathol.* 102: 61, 1970.
42. Leibovich, S. J., Ross, R.: A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am. J. Pathol.* 84: 501, 1976.
43. Postlethwaite, A. E., Snyderman, R., Kang, A. H.: The chemotactic attraction of human fibroblasts to a lymphocyte-derived factor. *J. Exp. Med.* 144: 1188, 1976.
44. Postlethwaite, A. E., Seyer, J. M., Kang, A. H.: Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75: 871, 1978.
45. Grinnell, F., Billingham, R. E., Burgess, L.: Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 76: 181, 1981.
46. Repesh, L. A., Fitzgerald, T. J., Furcht, L. T.: Fibronectin involvement in granulation tissue and wound healing in rabbits. *J. Histochem. Cytochem.* 30: 351, 1982.
47. Wolf, L., Lipton, A.: Studies on serum stimulation of mouse fibroblast migration. *Exp. Cell. Res.* 88: 499, 1973.
48. Li, A. K. C., Koroly, M. J.: Mechanical and humoral factors in wound healing. *Brit. J. Surg.* 68: 738, 1981.
49. Groopman, J. E.: Platelet derived growth factor. Golde, D. W.: *Growth factors.* Ann. Int. Med. 92: 650, 1980.
50. Forrester, J. C.: Sutures and wound repair. Hunt, T. K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice.* Appleton-Century-Crofts, New York, 1980.
51. Grant, M. E., Prockop, D. J.: The biosynthesis of collagen. *New Engl. J. Med.* 286: 291, 1972.
52. Diegelmann, R. F., Peterkofsky, B.: Inhibition of collagen secretion from bone and cultured fibroblasts by microtubular disruptive drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69: 892, 1972.
53. Diegelmann, R. F., Bryant, C. P., Cohen, I. K.: Tissue alpha globulins in keloid formation. *Plast. Reconstr. Surg.* 59: 418, 1976.
54. Chvapil, M.: Zinc and other factors of the pharmacology of wound. Hunt, T. K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice.* Apple-Century-Crofts, New York, 1980.
55. White, B. N., Shettler, M. R., Schilling, J. A.: The glycoproteins and their relationship to the healing of wounds. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 94: 297, 1961.
56. Levenson, S., Seifter, E., Van Winkle, W., Jr.: Nutrition. Hunt, T. K., Dunphy, J. E.: *Fundamentals of wound management.* Apple-Century-Crofts, New York, 1979.
57. Kumar, M., Axelrod, A. E.: Cellular antibody synthesis in vitamin B₆ - deficient rats. *J. Nutr.* 96: 53, 1968.
58. Hunt, T. K.: Disorders of repair and their management. Hunt, T. K., Dunphy, J. E.: *Fundamentals of wound management.* Apple-Century-Crofts, New York, 1979.
59. Ninikoski, J.: The effect of blood and oxygen supply on the biochemistry of repair. Hunt, T. K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice.* Apple-Century-Crofts, New York, 1980.
60. Ahonen, J., Jiborn, H., Zeberfeldt, B.: Hormone influence on wound healing. Hunt, T. K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice.* Apple-Century-Crofts, New York, 1980.
61. Loeb, J. N.: Corticosteroids and growth. *N. Engl. J. Med.* 295: 547, 1976.
62. Pratt, W. B.: The mechanism of glucocorticoid effects in fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 71: 24, 1978.
63. Salmela, K., Ahonen, J.: The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta Chir. Scand.* 147: 307, 1981.
64. Salmela K.: The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta. Chir. Scand.* 147: 313, 1981.
65. Allen, H. L., Wase, A., Bear, W. T.: Indomethacin and aspirin: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop. Scand.* 51: 595, 1980.
66. Ferhat, S. M., Amer, N. S., Weeks, D. S., Musselman, M. M.: Effect of mechlorethamine hydrochloride (nitro-

- gen mustard) in healing of abdominal wounds. *Arch. Surg.* 76: 749, 1958.
67. Desprez, J. D., Kiehn, C. L.: The effects of cytoxan (cyclophosphamide) on wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 26: 301, 1960.
 68. Ferguson, M. K.: The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg. Gynec. Obstet.* 154: 421, 1982.
 69. Morris, T., Tracey, J.: Lignocaine: Its effect on wound healing. *Brit. J. Surg.* 64: 902, 1977.
 70. Morris, T., Appleby, R.: Retardation of wound healing by procaine. *Brit. J. Surg.* 67: 391, 1980.
 71. Edlich, R. F., Rodeheaver, G., Thacker, J. G., Edgerton, M. T.: Technical factors in wound management. Hunt, T. K., Dunphy, J. E.: *Fundamentals of wound management.* Apple-Century-Crofts, New York, 1979.
 72. Stevenson, T. R., Rodeheaver, G. T., Golden, G. T.: Damage to tissue defenses by vasoconstrictors. *J. Amer. Coll. Emer. Phys.* 4: 532, 1975.
 73. Edlich, R. F., Rodeheaver, G. T., Kurtz, L., Stevenson, T. R., Magee, C. M., Thacker, J. G., Edgerton, M. T.: *Treatise on the contaminated wound.* Krizek, T. J., Hoopes, J. E.: *Symposium on Basic Science in plastic surgery.* C. V. Mosby Co., St. Louis, 1972.
 74. Goodson, W. H., III., Radolf, J., Hunt, T. K.: Wound healing and diabetes. Hunt, T. K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice.* Apple-Century-Crofts, New York, 1980.
 75. Seifter, E., Rettura, G., Padawer, J., Stratford, F., Kam-bos, D., Levenson, S. M.: Impaired wound healing in streptozocin diabetes. Prevention by supplemental vitamin A. *Ann. Surg.* 194:42, 1981.
 76. Cohen, B. E., Gill, G., Cullen, P. R., Morris, P. J.: Reversal of postoperative immunosupresion in man by vitamin A. *Surg. Gynec. Obstet.* 149: 658, 1979.
 77. Goodson, W. H., III., Hunt, T. K.: Wound healing and the diabetic patient. *Surg. Gynec. Obstet.* 149: 600, 1979.
 78. Mosely, L. H., Finsath, F., Goody, M.: Nicotine and its effect on wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 61: 570, 1978.
 79. Benveniste, K., Thut, P.: The effect of chronic alcoholism on wound healing. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 166: 568, 1981.
 80. Buknall, T. E.: The effect of local infection upon wound healing: An experimental study. *Brit. J. Surg.* 67: 851, 1980.
 81. Colin, J. F., Elliot, P., Ellis, H.: The effect of uremia upon wound healing: An experimental study. *Brit. J. Surg.* 66: 793, 1979.
 82. Duckert, F.: Documentation of the plasma factor XIII deficiency in man. *Ann. New York. Acad. Sci.* 202: 190, 1972.
 83. Hulsey, T. K., O'Neil, J. A., Nebblett, W. R., Meng, H. C.: Experimental wound healing in essential fatty acid deficiency. *J. Ped. Surg.* 15: 505, 1980.
 84. Bayer, I., Ellis, H.: Jaundice and wound healing: An experimental study. *Brit. J. Surg.* 63: 392, 1976.