



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTORES QUE AFECTAN LA
CICATRIZACIÓN.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALONDRA CORTÉS GARCÍA

TUTORA: Dra. SILVIA MALDONADO FRÍAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A la vida por brindarme todo lo que necesito.

A mis padres por formar parte de ella, siendo mis guías, mi apoyo y mi principal motivación.

A mis amigas por estar en los buenos y malos momentos, brindándome buenos recuerdos y creciendo juntas como personas y profesionales. Gracias Corina y Noé por su gran apoyo, Nayely y Rosy “lo logramos”, gracias por siempre recordarme que soy capaz, gracias, por confiar en mí, y claro por todas las sonrisas.

A Cen por atravesarte en mi camino para quedarte en mi mente y corazón, Gracias.

A mi tutora por estar en el final de esta etapa de mi vida profesional, por sus consejos y apoyo gracias.



ÍNDICE.

1	INTRODUCCIÓN.	7
2	OBJETIVOS.	9
2.1	Generales.	9
2.2	Específicos.	9
3	GENERALIDADES.	10
3.1	Estructuras implicadas en la cicatrización.	10
3.1.1	Organización y remodelación de la matriz extracelular.	12
3.1.2	Glucoproteínas de la matriz.	14
4	CICATRIZACIÓN.	16
4.1	Concepto.	16
4.2	Proceso de cicatrización.	16
4.3	Fases de la cicatrización.	17
4.3.1	Eventos inmediatos.	17
4.3.1.1	Hemostasia.	17
4.3.1.2	Cascada de coagulación.	18
4.3.1.3	Trombosis.	21
4.3.2	Fase de inflamación.	22
4.3.3	Fase de proliferación.	23
4.3.3.1	Angiogénesis.	24
4.3.3.2	Factores de crecimiento.	25
4.3.4	Fase de remodelación.	32
4.3.5	Participación de la colágena en la cicatrización.	34
5	CICATRIZACIÓN EN MUCOSA.	37
5.1	Papel de la saliva en la cicatrización.	40
5.2	Exosomas.	43
6	FACTORES QUE AFECTAN LA CICATRIZACIÓN.	45
6.1	Locales.	46
6.1.1	Hipoxia.	46
6.1.2	Infeción.	47



6.1.3	Iatrogenias.	49
6.1.4	Desecación.	50
6.1.5	Medicamentos y drogas.	50
6.1.6	Esteroides.	50
6.1.7	Antiinflamatorios no esteroideos.	51
6.1.8	Quimioterapia antineoplásica.	51
6.1.9	Tabaco.	51
6.2	Sistémicos.	52
6.2.1	Factores nutricionales (Macronutrientes y Micronutrientes).	52
6.2.1.1	Carbohidratos en la cicatrización.	53
6.2.1.2	Las grasas en la cicatrización.	54
6.2.1.3	La proteína en la cicatrización.	55
6.2.1.4	Ácido ascórbico (vitamina c).	57
6.2.1.5	Hierro.	59
6.2.1.6	Vitamina A.	62
6.2.1.7	Vitaminas del complejo B.	63
6.2.1.8	Vitamina E.	63
6.2.1.9	Calcio.	65
6.2.1.10	Zinc.	66
6.2.1.11	Vitamina K.	67
6.2.1.12	Deficiencias nutricionales generales.	68
6.2.2	Factores ambientales.	69
6.2.3	Enfermedades.	69
6.2.3.1	Diabetes.	69
6.2.4	Envejecimiento celular.	72
7	CONCLUSIONES.	74
8	BIBLIOGRAFÍA.	75



ÍNDICE DE IMÁGENES.

Fig. 1: Capas de la piel. Composición de dermis y epidermis.....	12
Fig. 2: Micrografía electrónica de la membrana basal (flechas).....	13
Fig. 3: Matriz extracelular. Se observan elementos de la matriz extracelular.....	14
Fig. 4: Glucoproteínas de la matriz extracelular.....	15
Fig. 5: Lamininas.....	15
Fig. 6: Etapas de la cicatrización y células clave que intervienen.....	17
Fig. 7: Activación celular en la cicatrización. La participación de los fibroblastos.....	24
Fig. 8: Citocinas en la herida.....	30
Fig. 9: Factores de crecimiento. Origen y función.....	32
Fig. 10: Esquemas de la progresión del proceso de cicatrización.....	33
Fig. 11: Cicatrización por primera y segunda intención.....	34
Fig. 12: Tipos de colágena.....	36
Fig. 13: Contraste entre elastina y colágena.....	37
Fig. 14: Composición de la mucosa oral.....	38
Fig. 15: Comparación en el tejido de la piel al de la mucosa. Se puede observar la diferencia de cantidades en fibronectina y elastina.....	39
Fig. 16: Cicatrización en mucosa, vista clínica e histológica.....	40
Fig. 17: Comparación entre factores que intervienen en la cicatrización de la mucosa oral a la cicatrización de la piel.....	43
Fig. 18: Tamaño de exosomas.....	43
Fig. 19: Factores locales y sistémicos que impiden la cicatrización.....	45
Fig. 20: Equilibrio entre la adecuación de macronutrientes, anabolismo y catabolismo y su impacto en la cicatrización.....	55



ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1: Factores de coagulación.....	20
Tabla 2: La función de los carbohidratos en la herida.....	53
Tabla 3: Micronutrientes esenciales para la cicatrización.....	56
Tabla 4: Propiedades del zinc.....	67



1 INTRODUCCIÓN.

Cuando un individuo presenta una herida (perdida de la continuidad de la piel o mucosa producida por algún agente físico o químico), una serie de eventos bioquímicos complejos se sobrepone entre sí temporalmente, con la finalidad de recuperar la integridad y arquitectura del tejido dañado o perdido.¹

La cicatrización es la restitución del tejido lesionado para subsanar la continuidad perdida, y esta puede darse mediante regeneración o reparación, siendo la reparación la restitución de un tejido sin que este conserve la estructura y función que se presentaba previa a la lesión y regeneración la restitución anatómica y funcional del tejido perdido con todas las características iniciales.

La capacidad de regeneración es muy limitada en el ser humano y se reduce a ciertos tejidos; los principales son el parénquima hepático, epidermis y mucosa.²

En la reparación se presenta una cicatriz fibrosa formada por tejido conjuntivo en la que no se restituye la forma original del tejido, ni su función especializada aunque haya recuperado la continuidad física.¹⁵ Se presenta reparación cuando no hay resolución en un proceso inflamatorio agudo, cuando hay necrosis tisular en evolución de inflamación crónica y cuando no es posible reparar la necrosis de las células parenquimatosas por regeneración.³

La cicatrización al ser un conjunto de procesos biológicos que utiliza el organismo para recuperar su integridad y arquitectura ya sea por regeneración, reparación o la suma de ambas, requiere de un proceso de equilibrio entre la síntesis y la degradación de colágena.^{1, 15}

La forma en la que se lleva a cabo este proceso de cicatrización se suele dividir en 3 fases: Fase inflamatoria, fase de fibroplasia y fase de maduración.¹ Sin embargo estas etapas en la cicatrización pueden verse afectada por diversos factores como la irradiación, la inmunosupresión, los glucocorticoides, la malnutrición, la isquemia, la deficiencia de proteínas, entre otros.⁵



La comprensión de los eventos que se desarrollan en el proceso de cicatrización y los factores que pueden alterar a esta, permiten al odontólogo tener un pronóstico acertado del comportamiento de los tejidos en los tratamientos quirúrgicos.



2 OBJETIVOS.

2.1 Generales.

- Describir los factores que afectan la cicatrización.

2.2 Específicos.

- Describir que es la cicatrización y cómo se lleva a cabo.
- Describir los cambios que pueden existir en el proceso de cicatrización en la mucosa bucal.
- Describir factores que intervienen en la cicatrización.



3 GENERALIDADES.

El objetivo principal del proceso de cicatrización es restaurar el área dañada, restableciendo a la normalidad, su fuerza y función. Las heridas se dividen a menudo en aguda o crónica y se curan por primera o segunda intención. Las heridas agudas son aquellas que se generan como resultado de una cirugía o traumatismo, y generalmente tienen un relativo corto tiempo de curación, sin incidentes. Las heridas se consideran crónicas, debido a la superficie del tejido dañado como las quemaduras. Es difícil de colocar un tiempo definido en la secuencia de eventos del proceso de cicatrización. También es importante recordar que en las heridas crónicas habrá grandes variaciones en el proceso de cicatrización, dependiendo del paciente y de cómo se presente la herida.²³

3.1 Estructuras implicadas en la cicatrización.

La piel es referida como el órgano más grande del cuerpo, tiene seis principales funciones: protección, sensación, termorregulación, función excretora, metabolismo y comunicación, por lo cual debe permanecer intacta para permitir al cuerpo llevar a cabo estas funciones. La piel también brinda pistas sobre nuestro estado físico y se compone de dos principales capas: la epidermis y la región subyacente, la dermis²³ (Fig.1).

Epidermis:

La epidermis consiste en su mayoría de un tejido llamado epitelio estratificado. El epitelio estratificado consiste en una o más capas de células. La epidermis se divide en cinco capas: el estrato córneo, estrato traslúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato basal. A veces el estrato espinoso y basal son considerados como estratos germinativos.²³



Estrato córneo:

El estrato córneo es duro e impermeable, es la capa más superficial de la epidermis y está formada por células muertas de naturaleza fibrosa que se convierten en queratina, la cual se pierde continuamente.²³

Estrato traslúcido:

El estrato traslúcido es una capa transparente de células que no están siempre presentes, especialmente en áreas del cuerpo donde la piel es más delgada, este estrato está pensado para proporcionar extra protección ya que está presente en áreas expuestas al desgaste.²³

Estrato granuloso:

En el estrato granuloso los queratinocitos pierden sus núcleos y se comienzan a aplanar las células y morir, es donde la queratinización comienza a tomar lugar.²³

Estrato espinoso:

El estrato espinoso se encuentra encima del estrato basal, contiene células vivas que cuentan con puentes intercelulares conocidos como desmosomas. Estos ayudan a mantener la integridad de la epidermis.²³

Estrato basal:

El estrato basal es la capa más interna que se encuentra en la epidermis y es una monocapa gruesa de células que forma una frontera definida entre la dermis y la epidermis. Las células basales que componen el estrato basal se encuentran constantemente en división, lo que permite la continua regeneración de la piel. No tienen un suministro de sangre propio. El estrato basal se apoya con fibrillas que alcanzan la dermis. La función principal de la dermis es proporcionar apoyo y nutrientes a la epidermis, dentro de esta se encuentra la matriz extracelular.²³

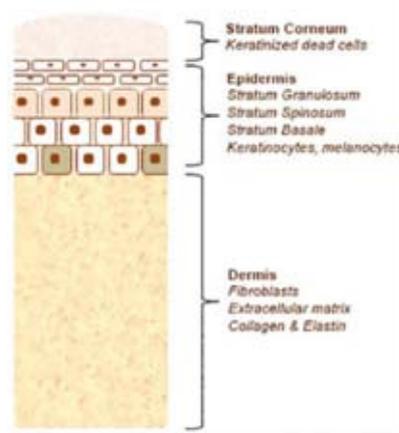


Fig. 1: Capas de la piel. Composición de Dermis y epidermis. Tomada y adaptada de: Wright J. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Frontiers in pharmacology*.2014.

3.2 Organización y remodelación de la matriz extracelular.

La matriz extracelular (MEC) es importante para la cicatrización, ya que su presencia es crítica para la reparación y regeneración debido a que proporciona los componentes fundamentales en la cicatrización.²²

La matriz extracelular comprende un conglomerado de elementos extracelulares que forman parte de un tejido, los cuales interconectan células y sus matrices citoplasmáticas, forma una red que, así como impone estructura, proporciona los conductos para la transferencia de información. La MEC está compuesta por un gran número de componentes con diferentes funciones reguladoras, de estructura como de células. En la superficie celular hay un gran número de moléculas de adhesión que facilitan el contacto entre célula/célula y célula/matriz. Estas interacciones activan señales para la migración, crecimiento y diferenciación. Las moléculas que se encuentran en la MEC están esencialmente involucradas en tres diferentes interacciones: aquellas que se agregan en la superficie basal de las células y funcionan como receptores de adhesión célula/matriz, tales como las integrinas y CD44; las presentes en el punto de contacto entre células adyacentes que mantienen la adherencia entre células, tales como cadherinas y aquellas presentes en el superficie luminal de las células que funcionan como moléculas de adhesión entre célula/célula importante en la adherencia de leucocitos y plaquetas. Las más estudiadas de estas moléculas de adhesión son las integrinas, una familia de un grupo amplio de moléculas



heterodiméricas de las que hasta la fecha por lo menos 20 estructuralmente distintas han sido descritas. Las integrinas se expresan en una amplia variedad de células, cada célula expresa un grupo particular de integrinas. Los ligandos de la MEC para integrinas incluyen a la fibronectina, el fibrinógeno, la laminina, varias colágenas, trombospondina y factor de Von Willebrand.²⁷

Tres clases de matrices extracelulares contribuyen a la organización, las propiedades físicas y a la función del tejido:

- Membrana basal.
- Matriz provisional.
- Tejido conjuntivo. (intersticial o del estroma).

Membrana basal:

La membrana basal es una capa delgada y bien definida de la matriz extracelular que separa las células que las sintetizan del tejido conjuntivo intersticial adyacente. Esta representa una banda de soporte importante en el desarrollo, reparación y regeneración del tejido. Ciertas membranas basales son exclusivas por: formarse debajo de diferentes capas epiteliales y alrededor de conductos epiteliales y túbulos de la piel, por cubrir las células del músculo liso y esquelético y las células de Schwann del nervio periférico o por rodear el endotelio capilar y los pericitos asociados²² (Fig.2).



Fig. 2. Micrografía electrónica de la membrana basal (flechas). Tomada y adaptada de: http://www.carlosboveda.com/Odontologosfolder/odontoinvitadoold/odontoinvitado_36.htm



Matriz provisional:

La matriz provisional, es la organización extracelular temporal de las proteínas matriciales derivadas del plasma y de los componentes hísticos que se acumulan en el área dañada. Esta apoya la migración de leucocitos, células endoteliales y fibroblastos hacia el lugar de la herida. Las proteínas de la matriz provisional derivadas del plasma incluyen el fibrinógeno, la fibronectina, la trombospondina y la vitronectina.²²

Tejido conjuntivo. (intersticial o del estroma):

La matriz del estroma forma una capa continua entre elementos hísticos como el epitelio, los nervios y los vasos sanguíneos y proporciona protección física al conferir resistencia a la compresión y tensión al tejido. El estroma es también importante para la migración celular y para almacenar e intercambiar proteínas bioactivas. La matriz extracelular del tejido conectivo (estroma o intersticio), se define por fibras formadas a partir de una familia de moléculas de colágena²² (Fig.3).

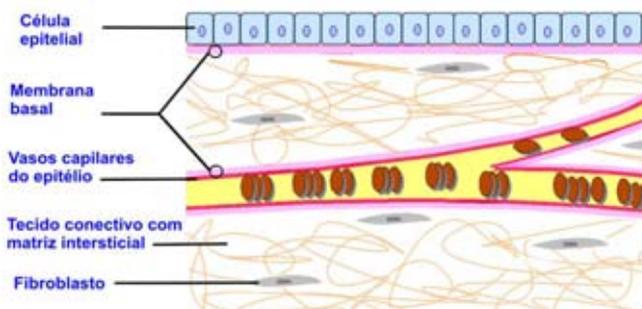


Fig. 3: Matriz extracelular. Se observan elementos de la matriz extracelular. Tomada y adaptada de: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Matriz_extracelular.png

3.2.1 Glucoproteínas de la matriz.

Las glucoproteínas de la matriz son proteínas unidas a uno o varios glúcidos, simples o compuestos, las cuales participan en:

- La organización de la topografía histológica.
- La orientación de células.
- La inducción del comportamiento celular.

La principal glucoproteína de la matriz de la membrana basal es la laminina, y la del tejido conjuntivo del estroma es la fibronectina²² (Fig.4).

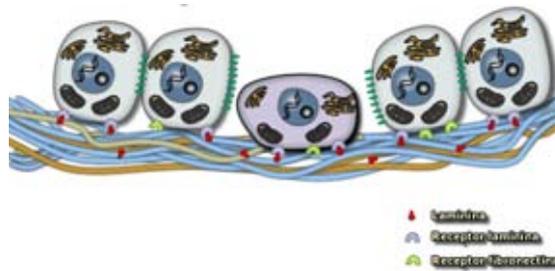


Fig. 4: Glucoproteínas de la matriz extracelular. Tomada y adaptada de: <http://gmein.uib.es/registro/informacion/investigadores/informacion392.htm>

Laminina:

La laminina forma parte de una familia versátil de glucoproteínas. Las moléculas de laminina se autopolimerizan en láminas que inician la formación de la membrana basal al asociarse con láminas de colágena tipo IV y otras moléculas de la membrana basal²² (Fig.5).

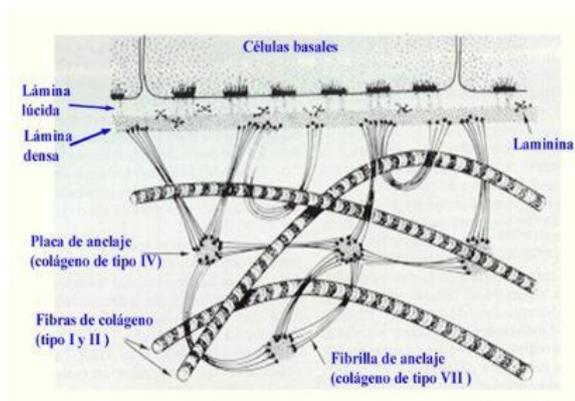


Fig. 5: Lamininas. Tomada y adaptada de: <http://tejidoepitelialysuclasificacion.blogspot.mx/2013/06/tejido-epitelial.html>

Fibronectina:

Las fibronectinas son glucoproteínas versátiles y adherentes, tienen una amplia distribución en el tejido conjuntivo del estroma y que se depositan en la matriz provisional de la herida. En los dominios específicos de las fibronectinas se unen a las bacterias, la colágena, la heparina, la fibrina, el fibrinógeno y al receptor de las integrinas de la matriz celular.

Los trombos soportan la migración celular por la concentración de fibronectina derivada del plasma que une cadenas de fibrina del complejo,



se estabiliza mediante entrecruzamiento del factor XIII (transglutaminasa) a otros de la matriz provisional y dérmica.²²

La fibronectina unida al coágulo sustenta la adherencia plaquetaria y puede interactuar con la colágena para promover la fijación del queratinocito y su migración durante la reepitelización de las heridas cutáneas al ayudar a la colágena.²²

4 CICATRIZACIÓN.

4.1 Concepto.

La cicatrización es un proceso donde acontecen una serie de fases que utiliza el organismo para recuperar su integridad y arquitectura, al presentarse una herida.¹

4.2 Proceso de cicatrización.

El proceso de cicatrización consiste en una serie compleja de eventos que incluyen quimiotaxis, neovascularización, división celular, síntesis de colágena, una nueva matriz extracelular y la formación y remodelación de la cicatriz. Estos eventos están regulados por varios mediadores incluyendo plaquetas, células inflamatorias, factores de crecimiento, metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores.²⁴

Estos procesos (que se activan por lesión tisular) implican eventos inmediatos a la lesión y tres fases consecutivas: fase de inflamación, de proliferación y de remodelación; una cicatriz avascular es la etapa final del proceso de cicatrización²⁴ (Fig.6).

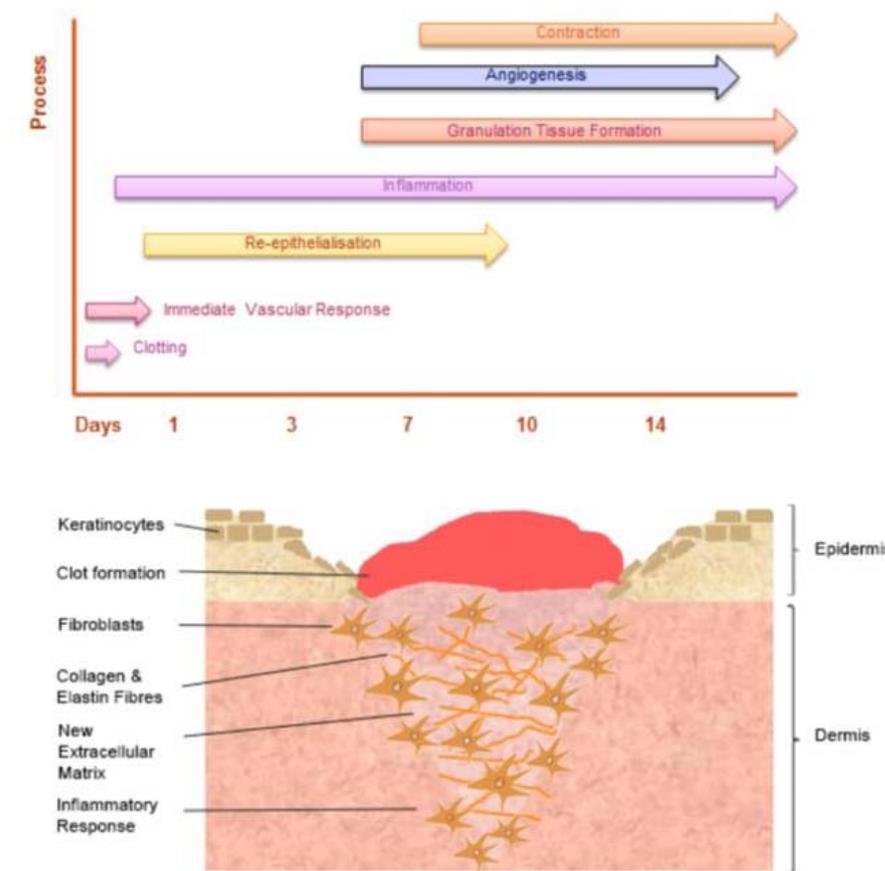


Fig. 6: Etapas de la cicatrización y células clave que intervienen. Tomada y adaptada de: Wright J. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Frontiers in pharmacology*. doi: 10.3389/fphar.2014.

4.3 Fases de la cicatrización.

4.3.1 Eventos inmediatos.

4.3.1.1 Hemostasia.

La hemostasia se presenta durante los primeros minutos. La hemostasia o la detención de sangrado, describe la respuesta fisiológica normal del cuerpo tras una herida. El volumen de la pérdida de sangre depende de la gravedad de la lesión y los vasos sanguíneos implicados. Las superficies de corte de los vasos sanguíneos exponen al tejido conectivo que atrae a las plaquetas al sitio de la herida. Las plaquetas entran en el área y se ponen en contacto con la colágena de las paredes de los vasos sanguíneos dañados y se adhieren, esta agregación activa las plaquetas para liberar un número de agentes (incluyendo el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF]) que activan la cascada de coagulación.²³ Esto genera la vasoconstricción inicial que reduce el flujo de la sangre a



través de los vasos dañados. La formación del coágulo y la agregación plaquetaria resultante limita la pérdida de sangre. Las plaquetas atrapadas en el coágulo son esenciales para hemostasia y una respuesta inflamatoria normal.²⁴

Como resultado, el área alrededor de la herida puede verse pálida. La agregación plaquetaria y la liberación de bradicinina e histamina, crean acumulación de presión dentro del tubo capilar, causando dilatación en el vaso. Esto puede ser visto como eritema en la superficie de la piel. El aumento del flujo sanguíneo ayuda al arrastre de residuos y bacterias de la herida y la dilatación de los vasos promueve el movimiento del fluido en los tejidos. Esta respuesta se observa en el sitio de la herida como enrojecimiento, hinchazón y calor. En la mayoría de los casos, aproximadamente entre los cinco y diez minutos después de la herida, los vasos quedan sellados y se logra la hemostasia.²³

4.3.1.2 Cascada de coagulación.

La coagulación es un proceso complejo de reacciones enzimáticas compuesta por factores que se encargan de activar moléculas en una secuencia determinada, dichos factores también llamados factores de coagulación tienen como objetivo común, después de trabajar en conjunto la formación de fibrina (proteína insoluble). Estos factores suelen identificarse por números romanos. Estos sucesos juntos crean la cascada de coagulación. En la cascada de coagulación existen dos vías: la vía extrínseca (siendo la más corta) y la vía intrínseca, ambas vías convergen en la vía común.¹⁷

Vía intrínseca.

Lleva este nombre por el hecho de que sus activadores están en contacto o dentro de la sangre. Si las células endoteliales se ven dañadas, también las plaquetas se ven lesionadas, lo cual produce liberación de fosfolípidos plaquetarios, que en contacto con las fibras de colágena activan el factor XII en cual comienza y activa al factor X junto con el Ca^{2+} , una vez



activado se combina con el factor V para formar la enzima protombinasa, completando así la vía, para seguir con la vía común.¹⁷

Vía extrínseca.

Su nombre se debe a que el factor tisular (proteína también llamada tromboplastina), compuesto de lipoproteínas y fosfolípidos que se liberan desde las células dañadas, este se filtra de las células del exterior de los vasos hacia el torrente sanguíneo e inicia la formación de protombinasa, en presencia de Ca^{2+} reacciona hasta activar al factor X, se combina con el factor V que en presencia de Ca^{2+} forman la enzima activa protombinasa concluyendo la vía extrínseca para seguir con la vía común.¹⁷

Vía común.

Inicia con la formación de protombinasa, que combinada con el Ca^{2+} catalizan la conversión de protombina en trombina, a su vez está igualmente con la presencia de Ca^{2+} convierte el fibrinógeno soluble en hebras laxas de fibrina insoluble.¹⁷

La trombina es la enzima principal de la coagulación y tiene varias funciones que son dependientes de la cantidad generada de trombina. La velocidad y el pico máximo de producción de trombina son factores muy importantes para que todas las funciones de la trombina se lleven a cabo.

Las funciones de la trombina son:

- ❖ activación de las plaquetas.
- ❖ activación del cofactor V.
- ❖ activación del cofactor VIII.
- ❖ activación del factor XI.
- ❖ conversión del fibrinógeno en fibrina.
- ❖ activación del factor XIII.
- ❖ activación del “*Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*” (TAFI).
- ❖ unión al receptor PAR-4 en la superficie de las plaquetas.¹⁴



En el plasma se encuentra cierta cantidad de factor XIII, el cuál se libera por las plaquetas del coágulo (Tabla 1).

Factores de coagulación.

Nombre	Número	Vía(s) de activación	Fuente
Fibrinógeno.	I	Final Común.	Hígado.
Protombina.	II	Final Común.	Hígado.
Factor tisular (tromboplastina).	III	Extrínseca.	Tejidos dañados y plaquetas activadas.
Iones de calcio (Ca ²⁺).	IV	Todas.	Dieta, huesos y plaquetas.
Proacelerina, globulina aceleradora (GAc) o factor lábil.	V	Extrínseca e Intrínseca.	Hígado y plaquetas.
Acelerador sérico de la conversión de protrombina (ASCP), factor estable proconvertina.	VII	Extrínseca.	Hígado.
Factor antihemolítico(FAH) A o globulina antihemolítica (GAH).	VIII	Intrínseca.	Hígado.
Factor Christmas, componente plasmático de la tromboplastina o FAH B.	IX	Intrínseca.	Hígado.
Factor Stuart prower o trombocinasa.	X	Extrínseca e Intrínseca.	Hígado.



Antecedente plasmático de la tromboplastina(APT) o FAH C.	XI	Intrínseca.	Hígado.
Factor Hageman, de vidrio, de contacto o FAH D.	XII	Intrínseca	Hígado.
Factor estabilizador de fibrina (FEF).	XIII	Final común	Hígado y plaquetas.

Tabla 1. Factores de coagulación. Tomado y adaptado de: Tortora G. Principios de Anatomía y Fisiología. Treceava ed. Editorial médica panamericana.2013.

4.3.1.3 Trombosis.

La trombosis es el mecanismo mediante el cual un trombo (coágulo) crea una barrera que evita la pérdida del plasma y de líquidos hísticos. Formada principalmente a partir de la matriz provisional que incluye fibrina plasmática y fibronectina. En el área dañada la fibrina se enlaza con la fibronectina y se entrecruza con el factor XIII, una transglutaminasa, ésta unión proporciona fuerza de tensión local. El trombo contiene plaquetas contráctiles, una fuente inicial de factores de crecimiento; el factor XIII entrecruza otras proteínas de la matriz, como la colágena y la fibronectina, las cuales ayudan en el almacenamiento de los factores de crecimiento y afectan la degradación de la matriz, la cual se da por la presencia de la MMP (metaloproteinasas).

Metaloproteinasas.

La degradación de colágena y de otras proteínas de la MEC se consigue debido la presencia de una familia de enzimas conocida como metaloproteinasas, cuya actividad depende de los iones de zinc.

Las metaloproteinasas son colagenasas intersticiales, que descomponen a las colágenas fibrilares tipos I, II y III; las colagenasas tipo IV, que degradan la colágena amorfa, la fibronectina y las estromielisinas, que



actúan sobre diversos componentes de la MEC, como los proteoglucanos, la laminina, la fibronectina y las colágenas amorfas.

Las metaloproteinasas son proteasas asociadas a la superficie celular, son producidas por distintas clases de células como los fibroblastos, neutrófilos, macrófagos y las células epiteliales. Su secreción es inducida por estímulos como los factores de crecimiento (PDGF, FGF, IL-1, TNF), la fagocitosis y el estrés físico; además son inhibidas por el TGF- α y los esteroides.¹⁹

4.3.2 Fase de inflamación.

Se presenta entre el primer y tercer día. El traumatismo causa destrucción celular, el cual es detectado por las células de Langerhans de la piel, que comienzan a segregar sustancias para los neutrófilos, monocitos y eosinófilos, con esto se activa el sistema inmunológico que estará en un estado de alerta por posibles entradas de agentes infecciosos que compliquen la situación.⁶ Los neutrófilos son reclutados en la herida por numerosos mediadores vasoactivos y factores quimiotácticos que derivan de las células lesionadas, de la coagulación y de las vías de complemento activadas. La cicatrización óptima no puede ocurrir hasta que se han eliminado todos los cuerpos extraños inflamatorios de la herida. El rol clave de los neutrófilos es limpiar la herida de cualquier suciedad y bacterias; también producen citocinas, y enzimas proteolíticas. Después de limpiar las bacterias invasoras, los neutrófilos experimentan apoptosis espontánea o son fagocitados por medio de los macrófagos, que son reclutados en aumento como el número de disminuciones de los neutrófilos.²⁵ Los macrófagos son esenciales para la transición de la inflamación a la reparación,²⁵ pueden asumir fenotipos proinflamatorios (M1) o antiinflamatorios (M2), las células M2 producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación de fibroblastos, la secreción de colágena y la neovascularización,²² tales como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),



factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), que actúan principalmente como quimiotácticos del fibroblasto y mitógenos, de esta manera se promueve la formación de tejido de granulación. Los macrófagos también producen moléculas extracelulares, que se combinan con las producidas por las plaquetas. La matriz provisional resultante, que es rica en proteoglicanos, glicosaminoglicanos y fibrinonectinas, sirve como un andamio para la regeneración dérmica, epidérmica, la proliferación y la migración celular.²⁵

Durante este período, el tejido no recupera una fuerza de tensión apreciable y depende únicamente del material de sutura para mantener su aposición.¹

4.3.3 Fase de proliferación.

También llamada de migración o de fibroplasia. En esta fase los fibroblastos aparecen en la herida desde el segundo o tercer día, dominan a la población celular herida durante la primera semana. La mayoría de la matriz extracelular temprana consiste de fibronectina e hialuronato, que sirven como andamio esencial sobre el cual los fibroblastos pueden migrar y adherirse. Los fibroblastos producen una variedad de sustancias esenciales para la reparación de heridas, incluyendo glicosaminoglicanos (GAG) y colágena. Los proteoglicanos son proteínas, los cuales se unen a los polisacáridos a intervalos regulares. Los cuatro glicosaminoglicanos principales incluyen el ácido hialurónico, condroitín 4 sulfato, dermatán sulfato y sulfato de heparina, éstos forman un gel amorfo llamado "sustancia fundamental", que desempeña un papel importante en la agregación y la deposición de las fibras de colágena. Durante este período de proliferación de fibroblastos, se produce la colágena, los niveles de colágena aumentan continuamente durante aproximadamente tres semanas hasta llegar a la homeostasis, en este punto la tasa de degradación de colágena es igual a la tasa de la síntesis de colágena. El aumento del contenido de colágena en la herida durante la fase fibroblástica, se correlaciona con el aumento de resistencia en la herida.²⁶

Los fibroblastos participan en las fases: inflamatoria, proliferativa y remodelación de la herida²² (Fig.7). Durante la fase de proliferación, los fibroblastos proliferan y migran a través de la matriz extracelular provisional de la herida. Esto no es posible en la ausencia de la angiogénesis (proporciona el oxígeno y los nutrientes necesarios para la migración de fibroblastos y síntesis de colágena). Las células epiteliales también proliferan y migran cerca de la superficie de la herida.²⁵



Fig. 7 Activación celular en la cicatrización. La participación de los fibroblastos. Tomada y adaptada de: Formación Dermatológica. <http://aneditic.com/descargas/formacion-dermatologica/03/la-cicatrizacion-de-las-heridas.pdf>

4.3.3.1 Angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso necesario para restaurar el flujo sanguíneo. La superficie de la herida es relativamente isquémica y la cicatrización no se puede considerar competente hasta que el flujo sanguíneo se restaure y permita la llegada de oxígeno y nutrientes. El proceso de angiogénesis se hace aparente hacia el cuarto día de iniciado el proceso reparativo y está determinado por la producción de factores angiogénicos⁵, múltiples factores de crecimiento, hipoxia y elevación del ácido láctico, que se ven implicados como activadores angiogénicos. El final de la vía común para estos activadores es a través de la estimulación de los macrófagos, células endoteliales y células epidérmicas que son activadas desde el borde de la herida, para producir VEGF y FGF. Estos permiten que las enzimas proteolíticas tales como las colagenasas y el plasminógeno, secretadas por las células endoteliales, degraden la



membrana basal endotelial. Esta fragmentación de la membrana basal permite a las células endoteliales dérmicas estimuladas rodear la herida para proliferar, migrar y formar nuevos vasos sanguíneos. Las mismas enzimas proteolíticas degradan la fibrina del coágulo y la colágena inmadura, permitiendo la invasión de la herida por lechos capilares endoteliales. La presencia de estos nudos capilares dentro de la matriz provisional le da una apariencia granular de color rojo; de ahí el término "tejido de granulación". Una vez que la matriz provisional está totalmente formada, estos vasos sanguíneos retroceden en respuesta a un cambio en el entorno de los factores de crecimiento. Las cicatrices son por lo tanto relativamente avasculares.²⁵

Tejido de granulación:

El tejido de granulación es el órgano transitorio y especializado de la reparación que reemplaza a la matriz provisional. En este proceso es importante el reclutamiento de monocitos para el lugar dañado a través de quimiocinas y fragmentos de la matriz dañada. El tejido de granulación es rico en líquidos y sus constituyentes celulares aportan péptidos antibacterianos (defensinas) y factores de crecimiento.²²

En este momento, los eritrocitos y el plasma empiezan a circular por los nuevos capilares. Dependiendo de los requerimientos metabólicos de la herida, los nuevos capilares pueden permanecer o atrofiarse y desaparecer después de terminado el proceso reparador.⁵

4.3.3.2 Factores de crecimiento.

Los factores de crecimiento son agentes que promueven la proliferación celular al interactuar con su receptor celular e iniciar así un mensaje de estimulación de síntesis de ADN y mitosis. Dichos factores además son quimiotácticos y reclutan macrófagos y fibroblastos en el área de la herida. La mayoría de factores de crecimiento reciben nombre según la célula blanco o la fuente de extracción que llevó a su identificación. Estos polipéptidos son producidos por diferentes células, tienen diferentes



blancos y acciones específicas. La acción de los factores de crecimiento sobre las células se lleva a cabo después de la interacción con sus receptores específicos. Los factores de crecimiento participan de esta manera en la iniciación, expresión y culminación del proceso inflamatorio.⁵

Citocinas

Las citocinas son moléculas; en su mayoría glicoproteínas sintetizadas, que son secretadas principalmente por macrófagos y linfocitos T, presentan actividad estimuladora o inhibidora, funcionan como señales intercelulares regulando respuestas inflamatorias, protegen contra infecciones víricas siendo así consideradas factores de crecimiento.¹⁹

Existe un grupo amplio de citocinas que son: TNF, INF tipo 1, IL-1, IL-6 y las citocinas inflamatorias de bajo peso molecular, como son las linfoquinas, interleucinas, monocinas e interferones, que son proteínas de secreción. Normalmente no se encuentran en el suero y actúan de forma autócrina o parácrina.¹⁹

Para su estudio se han clasificado en tres grupos, tomando de referencia sus acciones principales:

Primer grupo:

- Citocinas que median la inmunidad innata, incluyendo las citocinas antivirales (interferones tipo 1, IL-15, IL-12).
- Citocinas reguladoras (IL-10).
- Citocinas proinflamatorias (quimiocinas, TNF, IL-6, IL-1).

Segundo grupo:

- Linfocitos T estimulados por un antígeno, sirven como reguladores y mediadores de la inmunidad específica (IL-4, IL-5, IL-2, IL-13, IL-16, IL-17, linfo toxina, TGF- β , factor inhibidor de la migración).

Tercer grupo:

- Citocinas que estimulan la hematopoyesis, sirven como factores estimuladores de colonias (FEC): IL-7, IL-3, IL-9, IL-11 y ligando de c-kit.¹⁹



Las principales funciones de las citocinas son:

- Diferenciación celular.
- Control de la proliferación.
- Regulación de la respuesta inflamatoria.
- Regulación de la hematopoyesis.
- Regulación de la respuesta inmune.
- Control de la fiebre.
- Control de las células citotóxicas.
- Control de las células fagocíticas.
- Remodelación tisular.
- Formación de hueso.
- Influencia en el metabolismo celular.¹⁹

Interferón (IFN).

Son proteínas que protegen a las células de infecciones virales, se han descubierto diversos tipos de interferones los cuales a su vez presentan diversos tipos de actividad como:

- Antiviral, estos efectos se presentan al estimular la formación de enzimas que reducen la síntesis de ARNm.
- Antibacteriano.
- Antiproliferativa, evitando así el crecimiento de tumores.
- Regulación del metabolismo óseo.
- Estimulación de la citotoxicidad en las células T, monocitos, macrófagos, NK y células dendríticas.
- Incrementan la expresión de antígenos de superficie asociados a tumores.
- Estimulación de diversas moléculas de superficie como antígenos clase I y II de CPH (células progenitoras hematopoyéticas).¹⁹



Tipos de interferones: Existen dos tipos (I y II) y citocinas similares al INF:

- Tipo I: consta de siete clases: INF- α , INF- β , INF- ϵ , INF- κ , INF- ω , INF- δ e INF- τ .

El IFN tipo I es sintetizado principalmente por células T y leucocitos, que inhiben la replicación viral y hacen más lenta la proliferación celular, estimulan la expresión de proteínas clases I y II del CPH, degradan ATP, lo que estimula a una endonucleasa que rompe el ARNm.

El INF- β que es producido por todo tipo de célula, siendo en su mayor parte por los fibroblastos, células T y B y macrófagos, presenta subtipos que son: β I y β II.

El subtipo β I comparte funciones con el INF- α .

- Tipo II: INF- γ y cuatro citocinas similares (IFN- ζ , IL-28-A, IL-28B e IL-29). El INF- δ , INF- τ y IFN- ζ no lo producen los humanos.

El INF tipo II (INF- γ), que es sintetizado por linfocitos T cuando son estimulados por antígenos específicos o mitógenos (enterotoxina estafilocócica A y B), es un inmunorregulador que estimula las células NK, induce la síntesis del factor activador de macrófagos, promueve la expresión de genes CPH clase II e incrementa la producción de IL-2 en células T. El INF γ cuenta con receptores diferentes al INF tipo I y es sensible al pH ácido.¹⁹

Interleucina (IL).

Son factores producidos y liberados por linfocitos T, que actúan sobre otros linfocitos, aunque también son producidos por otras células como los macrófagos, los monocitos, células dendríticas y células endoteliales. Se han identificado 29 interleucinas hasta el momento.

La IL-1 (factor activador de linfocitos o pirógeno endógeno).

Es una proteína sintetizada como respuesta a estímulos inductores de fiebre (LPS bacteriano), los macrófagos son su mayor productor, aunque pueden ser producidas por casi todas las células en determinadas condiciones. Tiene subtipos la IL-1 α e IL-1 β . Estimula el sistema inmunitario por medio de la inducción de otras interleucinas, con esto



incrementa la respuesta inflamatoria, mediante el aumento de la producción de prostaglandinas, siendo así un factor importante en la activación de célula T y B. Participa en las enfermedades inflamatorias crónicas, por lo que su inhibición puede ayudar al control de esta, un ejemplo son los corticoesteroides y para estimular la producción un ejemplo son los leucotrienos. La IL-1 también participa en la hematopoyesis, infiltración neutrófila local, hipersensibilidad tardía, fibroplasia, angiogénesis, incremento de la adherencia leucocito-endotelio, generación de fiebre e inducción de IL-6.

La IL-2 o bien llamada factor de crecimiento de células T. Es una glicoproteína sintetizada por células T y macrófagos en respuesta a un estímulo antigénico, también se produce en timocitos medulares y NK activados.¹⁹

Factor de necrosis tumoral (TNF).

Producido por linfocitos T y B, queratinocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y astrocitos, principalmente.

Entre sus funciones esta la inhibición de la proliferación de células hematopoyéticas (menos los precursores de los granulocitos) y el incremento en la actividad de eosinófilos y granulocitos, efectos antitumorales, antivirales, antibacterianos, induce la producción de INF e IL-1, incrementa la capacidad de los monocitos para producir prostaglandinas, aumenta la adhesividad de las células endoteliales, favorece la angiogénesis, provoca el incremento de recambio del cartílago, activa la proliferación de fibroblastos y se le ha adjudicado la coagulopatía intravascular diseminada (reacción hemorrágica de Shwartzman). El TNF es el mediador principal de la respuesta a las bacterias gramnegativas. Existen dos tipos: α (caquexina) y β (linfotoxina). El TNF α es sintetizado principalmente por los macrófagos en respuesta a la activación de agentes como LPS.

El TNF β es sintetizado fundamentalmente por los linfocitos T activados y en menor cantidad por los linfocitos B.¹⁹

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

El PDGF es producido por las plaquetas, células endoteliales, músculo liso y macrófagos activados.

Su mecanismo de acción es de manera parácrina en el tejido conectivo. Participa en procesos inflamatorios crónicos. Existen tres tipos: PDGF-AA, PDGF-BB Y PDGF-AB, siendo A y B las cadenas que conforman estos dímeros¹⁹ (Fig.8).

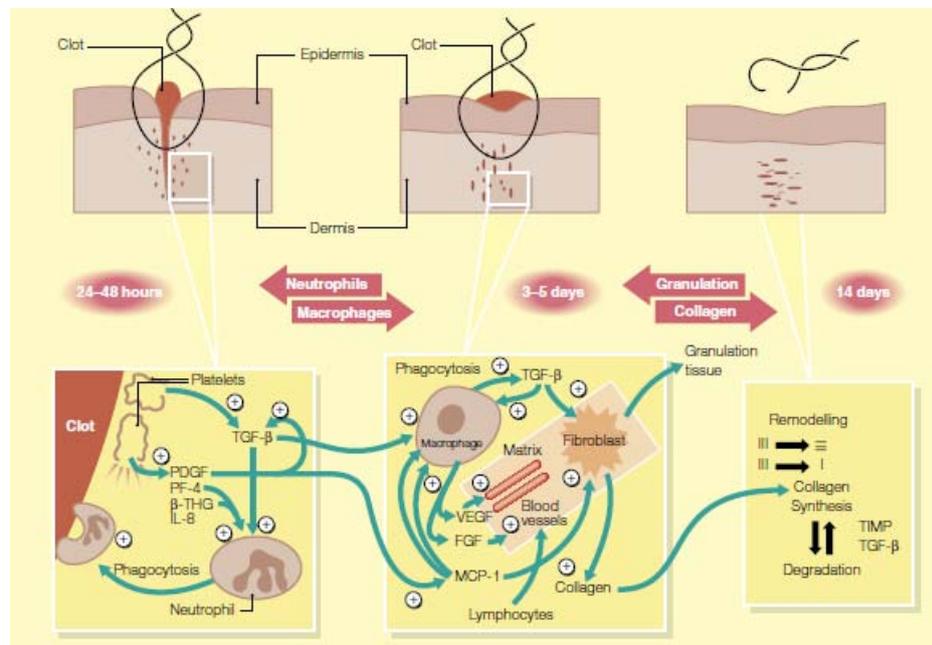


Fig. 8: Citocinas en la herida. Tomada y adaptada de: Halloran C. Pathophysiology of wound healing. Surgery. The medicine Publishing Company 2002.

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

Se reconocen dos clases: ácido y básico. Son potentes estimuladores del crecimiento de las células del endotelio vascular, células del neuroectodermo y tienen actividad angiogénica.¹⁹

Factor de crecimiento transformante beta (TGF-β).

El TGF-β forma parte de una gran familia de glicoproteínas y de factores de crecimiento multipotentes involucrados en la regulación de la proliferación celular, la adhesión, la migración, la diferenciación y la posición de la matriz extracelular; el TGF-β está por lo tanto involucrado



en la regulación de la cicatrización y formación de cicatrices, ya que es un factor quimiotáctico y mitógeno para los fibroblastos y promueve la cicatrización al incrementar la síntesis de colágena, fibronectina y colagenasa, también es promotor de la angiogénesis, estimula la proliferación osteoblástica, reabsorción ósea por los osteoclastos y suprime el desarrollo de células NK.

El TGF- β es producido por las plaquetas, linfocitos T, placenta, riñón, hueso y macrófagos.

Las tres isoformas de los mamíferos son: TGF- β 1, 2, y 3, son estructuralmente casi idénticas, y sin embargo desempeñan importantes papeles independientes en algunos procesos biológicos. Esto es evidente en la cicatrización por la manipulación de los tres los niveles del TGF- β , para afectar la extensión de la formación de tejido cicatricial. Mediante la reducción de los niveles de TGF- β 1 y 2 con anticuerpos neutralizantes, o la adición de TGF- β 3, la supresión de la formación de fibrosis y la cicatriz que se produce.

Además, TGF- β 1 promueve al fenotipo de miofibroblastos en la cicatrización, de ese modo estimula la contracción de la herida que se asocia con frecuencia con las cicatrices. El TGF- β ejerce sus efectos mediante la unión a tres receptores de la superficie celular. Cuando los receptores de tipo II están ligados al TGF- β , fosforilan los receptores de tipo I, la cual a su vez fosforila proteínas Smad. TGF- β 1 y 3 parecen unirse de una manera similar, mientras que TGF- β 2, que tiene una afinidad mucho menor por el receptor de tipo II, se une a otro receptor de tipo III llamado betaglicano, esto produce resultados en la contratación de receptores tipo II y tipo I, lo que resulta en la fosforilación del receptor de tipo I vinculante de TGF- β , sus receptores activan proteínas Smad 2 y 3, que a su vez estimula la expresión del factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF), un factor de crecimiento que se cree es el responsable de muchas de las propiedades de los profibróticos TGF- β .

La identificación de tales factores que promueven la cicatrización mientras que suprimen la formación de cicatrices puede proporcionar una



diferencia tanto en el medio de la intervención terapéutica en el tratamiento de heridas que implican la pérdida sustancial de la piel como en pacientes propensos a cicatrices.^{19, 20.}

Factor de crecimiento endotelial vascular. (VEGF).

Participa en la angiogénesis y tiene efectos sobre otros tipos celulares, como la migración de macrófagos, neuronas, células tumorales, la división y la migración de células endoteliales. El VEGF también es un vasodilatador (incrementa la permeabilidad vascular)¹⁹ (Fig.9).

FACTOR	CELULA DE ORIGEN EN LA HERIDA	FUNCIÓN
F. C. Derivado de Plaquetas.	PDGF	Plaquetas, macrófagos, endotelio. - Proliferación fibroblástica. - Quimiotaxis. - Activación de neutrófilos y macrófagos, angiogénesis.
F. C. de Transformación beta.	TGF- β	Plaquetas, neutrófilos, linfocitos, macrófagos. - Proliferación fibroblástica. - Quimiotaxis. - Angiogénesis.
F. C. de Transformación alfa.	TGF- α	Macrófagos reparador, plaquetas, queratinocitos. - Proliferación fibroblástica y epitelial.
F. C. Epidérmico.	EGF	Plaquetas y plasma. - Proliferación epitelial y fibroblástica. - Formación de tejido de granulación.
Interleucina.	IL-1	Macrófagos y linfocitos. - Proliferación fibroblástica. - Liberación de colagenasas. - Quimiotaxis.
Factor de Necrosis Tumoral.	TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T. - Proliferación fibroblástica.
F. C. Fibroblástico.	FGF	Macrófagos. - Deposito de la M.E.C. - Contracción, angiogénesis. - Proliferación epitelial y fibroblástica.
F. C. Insulínico.	IGF	C. endoteliales, C. musculares. - Proliferación fibroblástica.
Interferón.	IFN	Linfocitos y fibroblastos. - Inhibición de la síntesis de colágeno. - Proliferación fibroblastos.

Fig. 9: Factores de crecimiento. Origen y función. Tomada y adaptada de: Formación Dermatológica. La cicatrización de las heridas.

4.3.4 Fase de remodelación.

Abarca entre el 15º día hasta que se logra la cicatrización completa (6 meses a 2 años). A las semanas después de la herida, la homeostasis entre la síntesis de colágena y degradación se logra y comienza la remodelación de la herida (Fig.10). Este proceso continúa hasta por dos años, y aunque no hay ningún aumento neto en contenido de colágena, existe una reorganización de las fibras de colágena y crean una estructura más organizada por factores mecánicos locales. Durante esta fase, la herida continúa progresivamente en aumento de resistencia a la fuerza de tensión. La mayoría las fibras de colágena tipo III que participaron en la

etapa temprano en el proceso de cicatrización son sustituidas por la colágena de tipo I. Los glicosaminoglicanos son degradados constantemente hasta que alcanzan las concentraciones encontradas en la dermis normal. Esta cicatriz continúa madurando gracias al incremento de enlaces cruzados y a un constante regreso a la proporción normal de la piel 4:1 de colágena tipo I a colágena tipo III. La duración de la fase de maduración depende de una variedad de variables, incluido el composición genética del paciente, edad, localización de la herida en el cuerpo, tipo de herida y la duración de la inflamación. Hay una fase de 10 a 14 días de retraso en la fuerza de tensión de heridas recientes. Después de este tiempo, hay un rápido aumento en la fuerza de tensión de la herida durante las próximas 4 semanas, después de que la herida ha alcanzado aproximadamente el 70% de la fuerza del tejido intacto, gradualmente se llega a un punto en el que la herida alcanza aproximadamente el 80% al 90% de la fuerza original, pero la herida curada nunca supera este valor.^{26, 1}

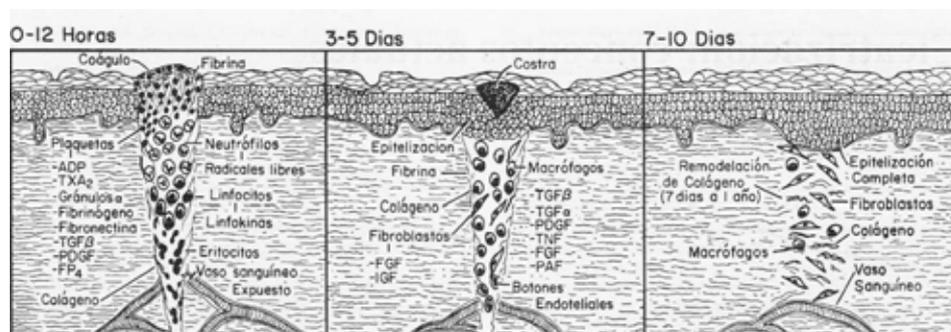


Fig. 10: Esquemas de la progresión del proceso de cicatrización. Se observa la remodelación en la herida. Tomada de: Beatriz H Porras-Reyes, Thomas A Cicatrización: Conceptos actuales.

La cicatrización de las heridas se puede dar de dos maneras:

-Primera intención: ocurre cuando una herida se cierra dentro de 12 a 24 horas después su creación, se dará en heridas no contaminadas, en las cuales se pueden aproximar bien los bordes con una sutura precisa, tejido, pegamento, cintas o un dispositivo mecánico. La incisión causa sólo interrupción de la continuidad de la membrana basal epitelial y la muerte de algunas células epiteliales y del tejido conectivo subyacente.

Como resultado, la regeneración epitelial predomina sobre la fibrosis, también, porque existe un equilibrio adecuado entre todas las fases de la cicatrización, incluyendo la proliferación celular, el metabolismo de colágena y la degradación de la matriz extracelular, así se procede rápidamente hacia el cierre completo. Requiere una pequeña formación de tejido nuevo y su cicatriz es más estética.^{6, 24}

-Segunda intención: ocurre en heridas en las cuales se ha producido una pérdida de sustancia o extensa pérdida de tejido blando, causadas ya sea por traumatismos, quemaduras graves, en heridas contaminadas o infectadas, o después de algunos procedimientos quirúrgicos, si se suturarán se formaría un seroma debajo, con la posibilidad de acumular bacterias e infectarse la herida.⁶

Si en la regeneración de las células epiteliales no se puede restaurar la arquitectura original, se presenta crecimiento de tejido de granulación al margen de la herida, seguido por la acumulación de matriz extracelular con establecimiento de colágena, esto abre el espesor total de la heridas por lo tanto la herida posterior cierra por contracción y epitelización^{6, 24} (Fig.11).

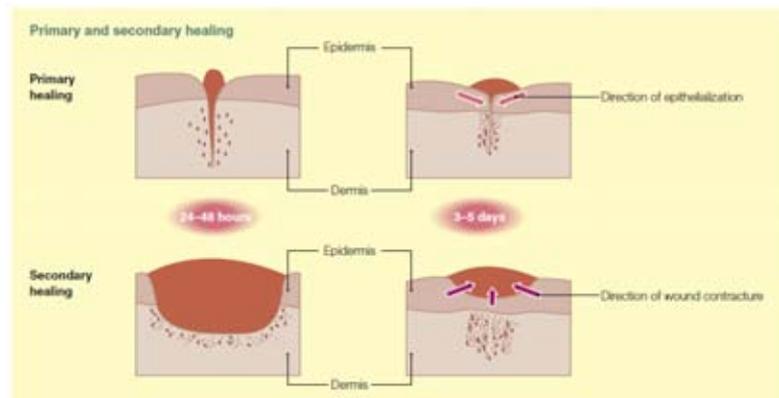


Fig. 11: Cicatrización por primera y segunda intención. Tomada y adaptada de: Halloran C.Slavin J. Pathophysiology of Wound Healing. Surgery - Oxford International Edition Volume 20, 2002.

4.3.5 Participación de la colágena en la cicatrización.

La colágena es una proteína fibrosa, su estructura es helicoidal y está constituida por tres hebras polipeptídicas llamadas cadenas α .¹⁹

La colágena es producida por los fibroblastos y su presencia determina la fuerza de tensión de la herida. Los estímulos que inducen la síntesis de



colágena por parte del fibroblasto, son la combinación de alta concentración tisular de lactato y el factor de crecimiento estimulador de fibroblastos (FGF), que es liberado por macrófagos y plaquetas. Aquí nuevamente el éxito del proceso depende de la irrigación del tejido. La unidad fundamental del polímero de colágena es el tropocolágeno, el cual tiene un alto porcentaje de unidades de los aminoácidos prolina y lisina, que son hidroxilados después de ser incorporados en las cadenas α . Dicho proceso de hidroxilación es el paso más importante en la síntesis de colágena y requiere de oxígeno, α -cetoglutarato, hierro y vitamina C. Posteriormente, las cadenas α forman la triple hélice de procolágeno, que será posteriormente glicosilada y secretada por los fibroblastos hacia el espacio extracelular, donde finalmente se ensambla la colágena definitiva. La velocidad de síntesis de colágena es máxima en las primeras dos semanas y el depósito del colágena definitiva es máximo hacia la tercera a cuarta semana del proceso de cicatrización.⁵

El tipo de colágena depositado varía en relación con el tiempo. En las primeras horas predominan los tipos IV y V. La colágena de tipo II aparece hacia las 24 horas. Hacia las 60 horas de iniciado el proceso, la colágena predominante es de tipo I, aunque aún persisten pequeñas cantidades de tipos III y IV.⁵

Tipos de colágena principales.

- Tipo 1. Presente en todos los tejidos conjuntivos, excepto en cartílago hialino y membranas basales. Su función es la formación de tejido conjuntivo de apoyo.
- Tipo 2. Presente en cartílago. Su función es la movilidad articular y absorción de golpes.
- Tipo 3. Se distribuye en tejido conjuntivo distensible como el de los vasos sanguíneos y el de la piel fetal. Su función es la formación de elementos pequeños fibrosos.

- Tipo 4. Distribuido en membranas basales y en capa basal de la piel. Su función es la formación de estructuras en malla para la filtración.
- Tipo 5. Existe en casi todos los tejidos del organismo. Su función es similar a la colágena tipo 3 y de citoesqueleto alrededor de las células.^{9, 16} (Fig.12).

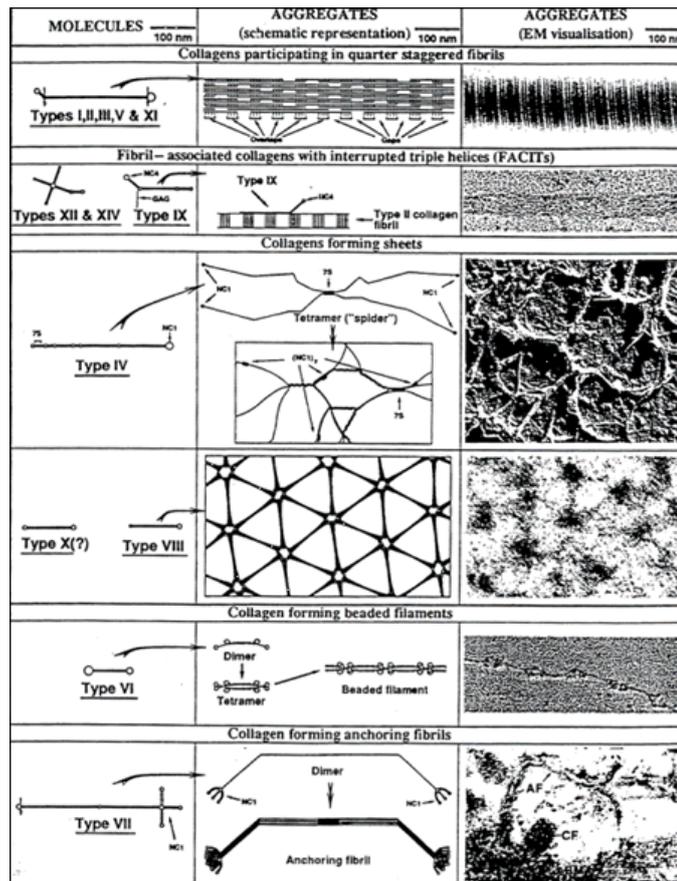


Fig. 12: Tipos de colágena. Tomada y adaptada de: <http://www.sre.urv.es/formacio/fmcs/citologia/cd/contingut/conectivo/ap02/pop4a.htm>

Elastina.

Es una proteína rica en glicina y prolina como la colágena, pero en comparación contiene muy poca hidroxiprolina sin hidroxilisina.

La elastina también contiene desmosina e isodesmosina, formando un enlace cruzado de la molécula de elastina lo que les da grado de elasticidad a las fibras elásticas.¹⁹

La elastina permite que los tejidos deformables como la piel se estiren y recuperen, su carencia de carbohidratos, sus extensos entrecruzamientos covalentes y su secuencia de aminoácidos hidrófobos la convierten en la proteína más insoluble de todas las de los vertebrados.

La elastina se deposita como fibrillas, las cuales se completan con numerosas glucoproteínas diferentes (microfibrillas) que adornan el perímetro de la fibra elástica²² (Fig.13).

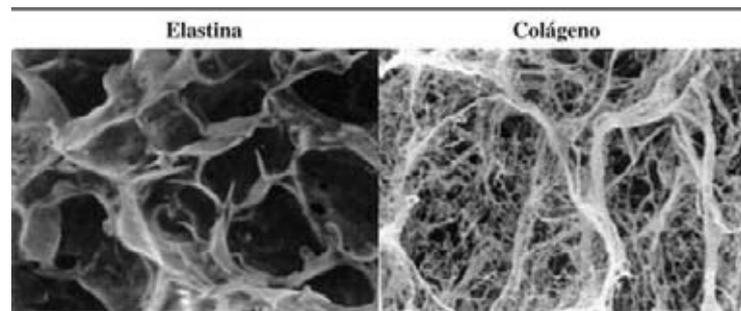


Fig. 13 Contraste entre elastina y colágena. Se muestran las fibrillas de la elastina. Tomada y adaptada de: <http://www.archbronconeumol.org/es/etiopatogenia-del-atrapamiento-aereo-epoc/articulo/13084294/>

5 CICATRIZACIÓN EN MUCOSA.

Mucosa oral.

La cavidad oral es el punto de entrada para el sistema digestivo y las vías respiratorias.⁸

El epitelio oral puede ser queratinizado o no queratinizado, dependiendo de la ubicación. Áreas como el paladar y encía están expuestas a las fuerzas mecánicas y contienen un epitelio con queratina que proporciona protección adicional contra la abrasión. Partes orales que requieren flexibilidad para masticar, tragar o hablar están cubiertas por epitelio no queratinizado.

La lengua es paraqueratinizada: consta de epitelio tanto queratinizado como no queratinizado.⁴⁹

La superficie de la cavidad oral está cubierta por mucosa oral, un revestimiento húmedo que se comunica con el medio ambiente exterior.⁸

La mucosa oral se compone de una capa epitelial, una lámina basal, una lámina propia y una capa submucosa que se une al músculo o al hueso⁴⁹ (Fig.14).

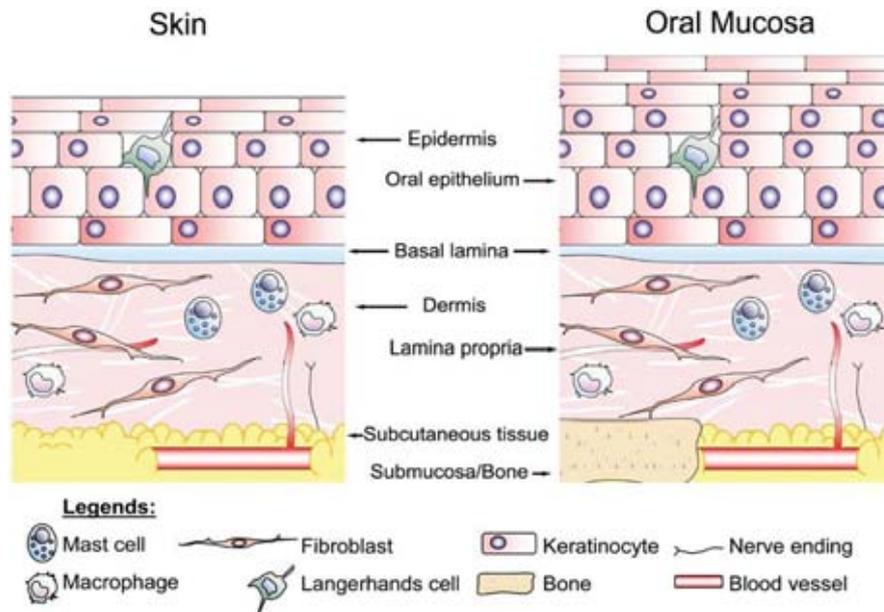


Fig. 14: Composición de la mucosa oral. Tomada y adaptada de: Glim J. Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa? Wound repair and regeneration. 2013.

La submucosa no está presente en regiones como el paladar duro y encía.

En estas áreas, la lámina propia se conecta directamente al periostio del hueso, a esto se le llama mucoperiostio, que proporciona una conexión firme inelástica.⁴⁹

La mucosa oral consta de dos tejidos: el epitelio escamoso estratificado⁸ (clase de tejido en el cual se presenta constante pérdida celular, las células que se encuentran en la capa más profunda tienen la capacidad de dividirse ya que no son tan especializadas, lo cual les brinda la cualidad de célula madre)²² y una capa de tejido conjuntivo subyacente (la lámina propia)⁸ que se compone de fibroblastos, colágenas y capilares.⁴⁷

La fibronectina fue expresada en el tejido oral más que en la piel, mientras que la elastina fue encontrada prominentemente en la piel y en niveles bajos en la mucosa oral (Fig.15). Una de las explicaciones para la expresión

reducida de elastina podría ser que el oxitalán de las fibras elásticas y el elaunin son más prominentes en la mucosa oral en comparación a la piel. Tanto el oxitalán como el elaunin consisten en fibrilinas (glucoproteína) de microfibrillas, aunque la elastina incorpora sólo en pequeñas cantidades en las fibrillas del elaunin. Las fibras del oxitalán se expresan en tejidos sometidos a estrés mecánico, y tienen un papel similar al de la elastina.¹⁰

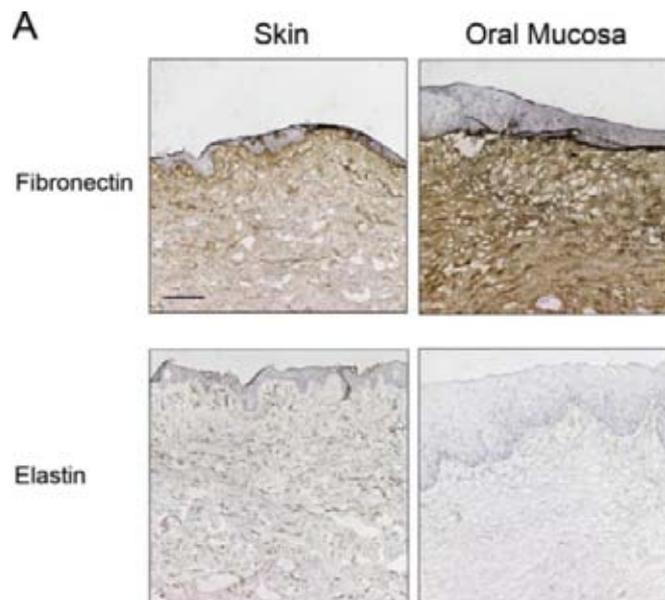


Fig. 15: Comparación en el tejido de la piel al de la mucosa. Se puede observar la diferencia de cantidades en fibronectina y elastina. Tomada y adaptada de: Glim J. Extracellular matrix components of oral mucosa differ from skin and resemble that of foetal skin. Arch Oral Biol. 2014 Oct; 59(10):1048-55.

Múltiples factores locales y sistémicos deterioran la cicatrización de la mucosa, el suministro de oxígeno, infecciones y cuerpos extraños son los factores locales. Sexo, estrés, envejecimiento, falta de circulación, obesidad, medicamentos (esteroides), la lucha contra el cáncer, drogas, alcohol, tabaquismo, estado nutricional, estado inmunosuprimido y muchos tipos de enfermedades sistémicos pueden ser un factor sistémico para perjudicarla.⁴⁷

Varios tipos de péptidos antimicrobianos incluyendo β -defensinas, catelicidinas y psoriasinas son producidos por el epitelio oral.

Las heridas de la mucosa oral tanto las presentes en fetos en etapa gestación, tanto al principio como a mediados, tienen una propensión para

sanar sin cicatrices, sin embargo, la cicatrización de la piel en adultos resulta regularmente en la formación de cicatrices.¹⁰

La matriz extracelular (MEC) juega un papel importante en el proceso de cicatrización. El destino de la cicatriz formada ya puede estar definido por la composición de la MEC antes de la herida. En un estudio, se investigó la presencia de varios componentes de la MEC en la mucosa oral (palatum) y la piel, la mucosa oral contiene más vasos sanguíneos que la piel, los queratinocitos orales proliferaron más, mientras que los queratinocitos dérmicos demostraron mayor diferenciación.

La comparación de los componentes de MEC de la piel y mucosa oral coincide con diferencias observadas anteriormente entre la piel fetal y adulto, y esto podría indicar que algunos componentes de MEC están involucrados en la reparación.¹⁰ (Fig.16).

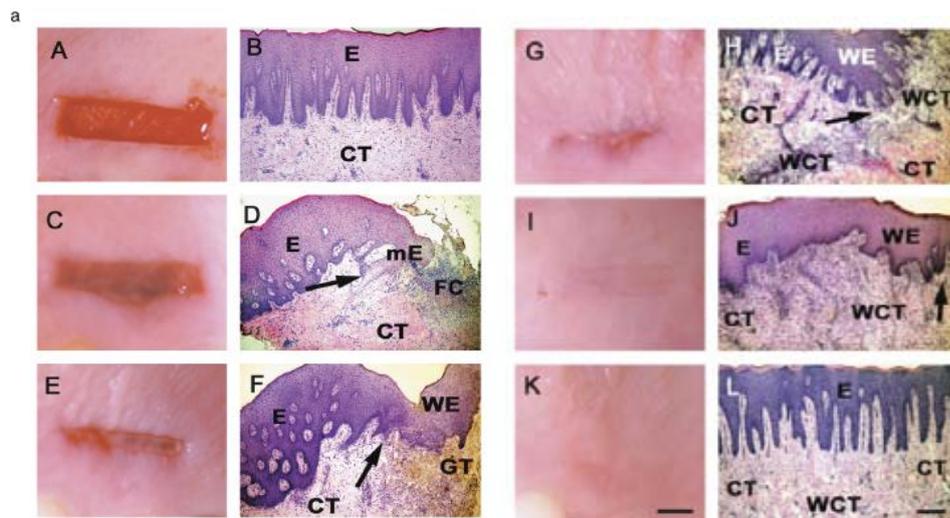


Fig. 16: Cicatrización en mucosa, vista clínica e histológica. Tomada y adaptada de: Wong J. Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: Evidence from the red Duroc pig model and humans. *Wound repair and regeneration*. Volume 17, Issue 5, pages 717–729, 2009.

5.1 Papel de la saliva en la cicatrización.

Se ha reportado que las heridas en la cavidad oral cicatrizan más rápido y con menos cicatrices que las heridas en otras partes del cuerpo. Uno de los factores implicados en este fenómeno es la presencia de saliva, que promueve la cicatrización de heridas orales de varias maneras.⁴⁸



Bertram señaló que la primera descripción escrita de sequedad en la boca ocurrió como queja principal de un paciente, que fue publicada en 1868. Entre las características descritas fueron "sequedad e inflamación de la lengua" y "los dientes se han ido". También fue capturado el hecho de que el paciente "tomaba sorbos té frío para aliviar la sensación de sequedad y el apego de las encías, mejillas y lengua". Es a través de experimentos de la naturaleza como este que hemos adquirido una verdadera apreciación de la función salival.

Claramente, las secreciones juegan una función en el tejido significativa. Las propiedades físicas de la saliva se dotan con la capacidad de lubricar e hidratar los tejidos blandos de la boca. En gran parte estos atributos, denominados propiedades reológicas (alta elasticidad, baja solubilidad, alta adherencia), se derivan del contenido de la glicoproteína tipo mucina.⁴⁸

La saliva ha demostrado ser importante para la cicatrización oral. Las personas que sufren de xerostomía, que es una percepción de boca seca causada principalmente por la disminución o ausencia de saliva, experimentan un retraso en la cicatrización oral.⁴⁹

En los resultados documentados de un estudio, se menciona que después de la extirpación de las glándulas salivales que se realizó en una rata, se presentó una expresión aumentada y prolongada de mediadores inmunes, lo que sugiere una relación entre la saliva y el sistema inmunológico.⁴⁹

La saliva crea un ambiente húmedo, lo que mejora la supervivencia y el funcionamiento de las células inflamatorias, que son cruciales para la cicatrización. La saliva tiene muchas funciones, incluyendo la digestión, actividad antimicrobiana, capacidad amortiguadora y acción de auto-limpieza de la superficie de la mucosa oral, manteniendo la flora oral fisiológica en equilibrio.⁴⁷

Muchos de los datos que se obtienen de análisis de sangre, que pueden detectarse en los diabéticos, también se detectan en la saliva.⁴⁷

Además, la saliva contiene una variedad de proteínas que desempeñan un papel en las diversas etapas de la cicatrización intraoral. El factor



tisular, presente en exosomas salivales, acelera dramáticamente la coagulación de la sangre. La proliferación posterior de las células epiteliales es promovida por factores de crecimiento en la saliva, en especial factor de crecimiento epidérmico. La importancia del inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora se demuestra por la observación de que en ausencia de esta proteína salival, la cicatrización por vía oral se retrasa considerablemente. Los miembros de la familia histatina salival promueven el cierre de heridas in vitro mediante la mejora de la propagación de células y la migración celular. La proliferación celular no se ve reforzada por la histatina.⁷

El péptido antimicrobiano salival (AMP) histatina acelera el encierro en la herida de fibroblastos orales y dérmicos in vitro, lo que indica que la histatina puede ser beneficiosa para la reparación tanto oral como dérmica.⁴⁹

Estos estudios sugieren que histatinas podrían ser utilizadas para el desarrollo de nuevos medicamentos para la cicatrización.⁷

La leptina salival aumenta los queratinocitos orales, la proliferación celular, la secreción del factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), contribuyendo así a la acelerada reparación.

Aunque se han encontrado diferencias enormes entre los tejidos orales y cutáneos, el papel de la saliva y sus componentes es notable, por ser beneficioso para la cicatrización.

En general, la piel y la mucosa oral tienden a diferir a nivel arquitectónico. Las reacciones de queratinocitos y contenido MEC son diferentes entre la piel y la mucosa oral en la cicatrización. Estas diferencias anatómicas o ambientales pueden ser importantes para la cicatrización.⁴⁹

La reepitelización de la zona de herida se logra más rápidamente por los queratinocitos de vía oral que los cutáneos.

Mastocitos, neutrófilos, macrófagos y células T se reducen en las heridas orales en comparación con las heridas cutáneas.

El TGF- β 1 es disminuido en heridas orales, lo que indica una reducción en la respuesta inflamatoria en la herida de la mucosa oral. Una característica importante de la mucosa oral es que contiene saliva, la cual puede ser responsable por la reducción de la respuesta inflamatoria.

Por otra parte, se presentan en menor cantidad los vasos sanguíneos y la producción de VEGF en heridas orales en comparación con las heridas en la piel. La exhibición de fibroblastos orales tiene una tasa de aumento de la proliferación⁴⁹ (Fig.17).

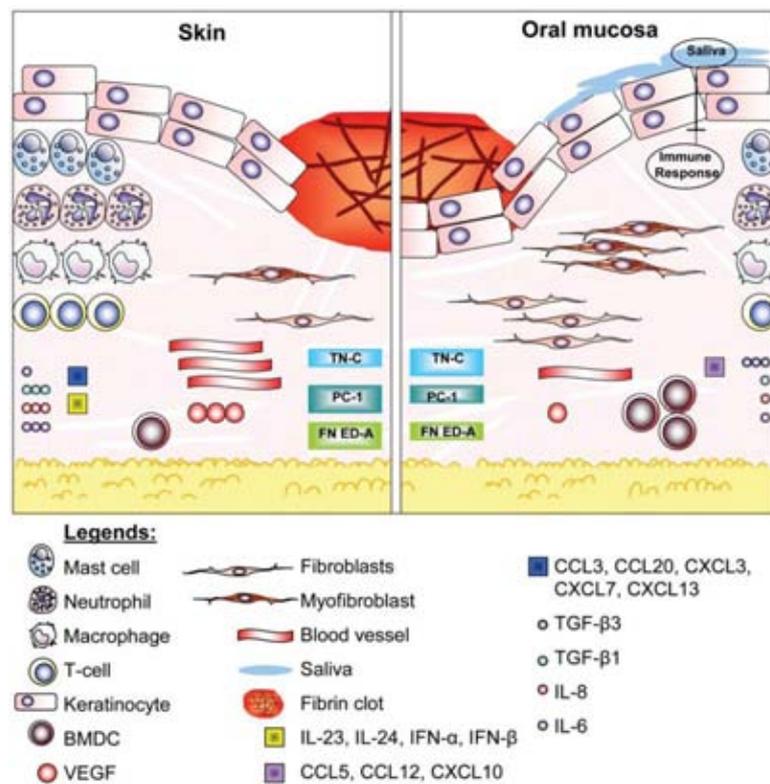


Fig. 17: Comparación entre factores que intervienen en la cicatrización de la mucosa oral a la cicatrización de la piel. Tomada y adaptada de: Glim J. Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa? Wound repair and regeneration. 2013.

5.2 Exosomas.

Los exosomas son vesículas muy pequeñas que son secretadas por todas las células¹² (Fig.18).

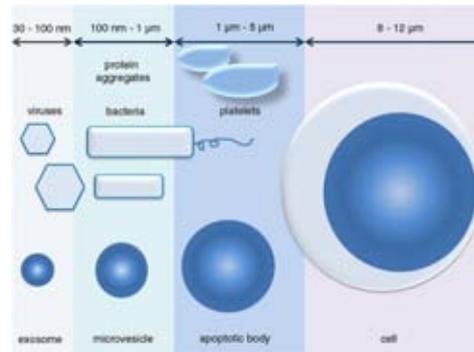


Fig. 18: Tamaño de exosomas. Tomada y adaptada de: Bence G. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. Cell Mol Life Sci. Aug 2011; 68(16): 2667–2688. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142546/>

Su existencia se conocía desde hace ya más de 30 años, pero durante mucho tiempo se pensaba que sólo eran una especie de contenedores de los desperdicios celulares. En los últimos años, se ha encontrado que también actúan como mensajeros, llevando información clave a tejidos lejanos en el cuerpo, en los que pueden alterar su fisiología.¹¹

El interior de estas vesículas contiene lípidos, ARN mensajero y proteínas específicas que son transportadas de unas células a otras. Más aún, se ha encontrado que también contienen microARN, una especie de material genético, que puede modificar específicamente la expresión de algunas proteínas. Se han encontrado en todos los fluidos (sangre, saliva, orina, leche materna o líquido cefalorraquídeo) y tienen un tremendo potencial para el desarrollo de marcadores biológicos de enfermedades. Aún se están descubriendo nuevas funciones para estas microvesículas, incluyendo la reparación de tejidos, la comunicación neural, y la transferencia de proteínas patógenas. Los cambios inducidos por exosomas y la interacción con las células receptoras pueden variar ampliamente dependiendo del tipo y el estado fisiológico de la célula secretora y pueden ayudar a prevenir la enfermedad en algunos casos. Los exosomas liberados por los macrófagos infectados con cepas patógenas de micobacterias, inhiben la activación de los macrófagos y la secreción de citocinas, humedeciendo así las respuestas inmunológicas que de otra manera serían inducidos contra los antígenos de micobacterias.¹¹ Funciones clave de exosomas incluyen la presentación de antígenos e inmunostimulante y actividades inhibitorias.¹²



Varios estudios han informado de que los exosomas derivados de las células madre mesenquimales (MSC) tienen funciones similares a las de MSC, como la reparación de daños en los tejidos, la supresión de las respuestas inflamatorias, y la modulación del sistema inmune. Sin embargo, los mecanismos son todavía no se entienden completamente, y los resultados siguen siendo controvertidos. En comparación con las células, los exosomas son más estables y reservables, no tienen riesgo de aneuploidía, una posibilidad menor de rechazo inmune después de la administración in vivo alogénico, y pueden proporcionar una terapia alternativa para diversas enfermedades.¹³

6 FACTORES QUE AFECTAN LA CICATRIZACIÓN.

El tratamiento de heridas crónicas presenta un desafío para los médicos, odontólogos y pacientes por igual. La familiaridad con los factores que impiden la cicatrización es necesaria para obtener un eficaz tratamiento de heridas crónicas. Estas heridas sanarán a menudo en un corto periodo de tiempo, si los factores que inhiben la cicatrización son identificados y tratados adecuadamente. Algunos de los impedimentos comúnmente encontrados y clínicamente significativos en la cicatrización incluyen hipoxia, infección, presencia de cuerpos extraños o tejido necrótico, uso de medicamentos antiinflamatorios, una dieta deficiente en vitaminas o minerales, deficiencias nutricionales generales, tumores, factores ambientales y trastornos metabólicos, como la diabetes mellitus. El tratamiento de heridas crónicas debe ser dirigido contra los principales factores etiológicos responsables de la herida²⁸ (Fig.19).



Local and systemic factors that impede wound healing

Local

- Inadequate blood supply
- Increased skin tension
- Poor venous drainage
- Presence of foreign body and foreign body reactions
- Presence of slough and/or non-viable tissue
- Continued presence of micro-organisms
- Infection
- Excess local mobility
- Underlying osteomyelitis
- Malignant transformation (Marjolin's ulcer)

Systemic

- Advancing age and general immobility
- Obesity
- Malnutrition
- Deficiency of proteins, vitamins (particularly A and C) and/or trace elements (e.g. zinc)
- Systemic malignancy and terminal illness
- Shock of any cause (e.g. haemorrhage, sepsis)
- Chemotherapy and radiotherapy
- Immunosuppressant drugs, corticosteroids, anticoagulants
- Peripheral vascular disease and vasculitis
- Venous oedema or lymphoedema
- Systemic diseases (e.g. diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, connective tissue diseases, metabolic diseases)
- Neuropathy secondary to congenital or acquired spinal cord pathology, leprosy
- Inherited neutrophil disorders (e.g. leukocyte adhesion deficiency)
- Impaired macrophage activity (malacoplakia)

Fig. 19: Factores locales y sistémicos que impiden la cicatrización Tomada y adaptada de: Enoch S. Basic science of wound healing. Surgery (Oxford) Elsevier. Vol.26. 2008.

6.1 Locales.

6.1.1 Hipoxia.

La hipoxia es perjudicial para que se lleve a cabo la cicatrización y puede ser un factor que contribuye en la formación inicial de heridas crónicas.

La hipoxia es inicialmente un potente estímulo para la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis, sin embargo, si persiste la hipoxia la cicatrización se ve impedida. En un ambiente de 30 a 40 mmHg de oxígeno, los fibroblastos no se pueden replicar y la producción de colágena es severamente limitada. La hipoxia también predispone a la herida a una invasión bacteriana que obstaculiza significativamente la cicatrización. La hipoxia en la herida puede verse empeorada por diversas condiciones clínicas como pobre ritmo cardiaco, enfermedades vasculares periféricas, diabetes mellitus, irradiación, el consumo de tabaco o una infección crónica. Estos factores deben ser atendidos y corregidos a la brevedad posible.²⁸



6.1.2 Infección.

Se ha demostrado que una herida infectada deteriora la contracción de ésta, tanto en heridas agudas como crónicas. El mecanismo por el cual esto ocurre se cree que es la liberación de enzimas bacterianas y metaloproteinasas que pueden degradar fibrina así como factores de crecimiento de la herida. La matriz de fibrina, especialmente fibronectina, es necesaria para la migración de fibroblastos y también para mantener la actividad fagocítica de los macrófagos. Investigaciones recientes han demostrado que otras proteínas de la herida son vitales para la cicatrización. La vitronectina, por ejemplo, se cree que regula el equilibrio fibrinolítico presente en el margen avanzado de las nuevas células endoteliales durante la angiogénesis. Este delicado equilibrio es fácilmente alterado por la presencia de bacterias y la infección de la herida.

La salud no es un estado libre de gérmenes. Las heridas crónicas nunca son estériles y lograr la esterilidad en la herida es a menudo un objetivo poco realista y no esencial del cuidado de heridas. Más importantes que la presencia física de bacterias es el número de microorganismos presentes por gramo de tejido en una herida y el tipo de organismos identificados.²⁸

Robson menciona que en la cicatrización hay un equilibrio entre el sistema inmunológico del individuo y los efectos patológicos de las bacterias, en el que puede estar inclinada la balanza a favor del individuo entonces la cicatrización produce, pero si los microorganismos están presentes en cantidades suficientemente grandes o si el organismo es especialmente virulento (estreptococo beta-hemolítico) entonces la infección de la herida se hará presente y la cicatrización se retrasará. El número crítico de bacterias capaz de provocar una infección de la herida se ha demostrado ser 10^5 bacterias por gramo de tejido para la mayoría de las bacterias. Si hay más 10^5 organismos por gramo de tejido, las posibilidades de éxito del cierre de la herida son bajas (19%). En cambio sí están presentes menos de 10^5 organismos por gramo de tejido,



entonces la probabilidad de éxito de cierre de la herida es aproximadamente del 94%. La condición física de una herida juega un papel importante en la determinación de la susceptibilidad a la infección.²⁸ La presencia de residuos en la herida (una sutura) reduce el número de bacterias necesarias para causar una infección de la herida por un factor de 10,000, cuando la infección se cree que es la principal razón para no darse la cicatrización de una herida crónica, debe hacerse todo intento para restablecer un equilibrio entre la contaminación bacteriana y los mecanismos de respuesta defensiva del individuo. El desbridamiento de tejidos no viables y residuos en la herida debe realizarse meticulosamente. Todo intento debe hacerse para librar la herida de tantas bacterias como sea razonablemente posible. Todas las heridas crónicas almacenan bacterias, que en gran medida incrementan la reacción inflamatoria local y promueven la formación de tejido de granulación. La naturaleza crónica de muchas heridas está directamente relacionada con altas concentraciones de bacterias en los tejidos de la herida.²⁸

Las heridas crónicas suelen contener abundante tejido necrótico, que es perjudicial para la cicatrización de varias maneras. En primer lugar, el tejido necrótico proporciona un medio de cultivo para bacterias, aumentando así la probabilidad de infección de la herida. Las bacterias en este entorno estimulan la elevación prolongada de mediadores proinflamatorios y citoquinas. En segundo lugar el tejido necrótico, libera endotoxinas que pueden inhibir la migración de queratinocitos y fibroblastos en la herida. Los residuos no viables también promueven una reacción inflamatoria sostenida, con la producción de mediadores proinflamatorios y proteinasas que pueden destruir los factores de crecimiento endógenos como degradar la matriz necesaria para la cicatrización. Las interleucinas y el factor de necrosis tumoral, por ejemplo, promueven la formación de metaloproteinasas de la matriz y también disminuyen la producción de inhibidores de tejido de las metaloproteinasas. En este ambiente, tanto factores de crecimiento



endógenos como exógenos tienen una disminución de vida útil y la cicatrización se deteriora. El desbridamiento de las heridas disminuye la carga bacteriana, la producción de inhibidores de factores de crecimiento y puede estimular la producción y liberación de factores de crecimiento de las células implicadas en la cicatrización.²⁸

6.1.3 Iatrogenias.

El objetivo del cuidado de heridas crónicas no necesariamente es crear un ambiente estéril ya que puede existir un daño colateral en las células involucradas en la cicatrización, si se realiza un intento excesivamente vigoroso de esterilizar la herida, como diluir betadine (yodo), peróxido de hidrógeno y otros agentes cáusticos tópicos que maten todas las células y organismos indiscriminadamente. Por lo tanto, la terapia tópica de la herida debe diseñarse adecuadamente para eliminar, reducir o impedir la proliferación bacteriana, y proporcionar un ambiente húmedo y cálido óptimo para lograr una cicatrización sin matar las células necesarias para ello. Los pacientes con heridas crónicas a menudo utilizan antibióticos sistémicos en un intento de disminuir la carga bacteriana presente en la herida. A menos que un componente invasivo para la infección de la herida (como la celulitis y crepitación con leucocitosis o fiebre) esté presente, los antibióticos sistémicos son de poca ayuda en el tratamiento de tales heridas. A pesar del abundante riego sanguíneo presente en el tejido de granulación, la administración de antibióticos no produce apreciables niveles de antibiótico en la granulación de la herida. Heridas isquémicas con poco tejido de granulación también tienen mala penetración por los antibióticos sistémicos. Sin embargo los antimicrobianos basados en agua entregan efectivamente altas concentraciones del medicamento directamente donde son más eficaces.²⁸



6.1.4 Deseccación.

La deseccación en la herida es particularmente perjudicial para la cicatrización. Normalmente todos los tejidos no especializados están protegidos contra la deseccación y la exposición por la capa queratinizada especializada sobrepuesta de la piel. Cuando el epitelio se retira, como en una herida crónica las células subyacentes carecen de la capacidad para prevenir la deseccación y la célula continua muere. Por lo tanto las heridas deben mantenerse húmedas; expuestas al aire, la herida se someterá a muerte celular.²⁸

6.1.5 Medicamentos y drogas.

Muchos pacientes con heridas crónicas también sufren de una o más enfermedades crónicas para las que reciben medicamentos. Las drogas recreativas y adictivas pueden también desempeñar un papel que afecte la cicatrización. La lista de medicamentos de un paciente debe revisarse para identificar los medicamentos que pueden inhibir la cicatrización. Entre los medicamentos más frecuentemente encontrados que impiden la cicatrización son los esteroides sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos, la quimioterapia y el tabaco.

6.1.6 Esteroides.

Está bien documentado el efecto inhibitorio de los esteroides en la cicatrización. Los esteroides detienen la inflamación por interferir con los macrófagos, la angiogénesis y la fibrogénesis, así como inhibir la contracción de la herida. Cuando los esteroides se administran durante la fase de inflamación, se considera el mayor deterioro de la cicatrización, puesto que las heridas crónicas están en un estado de inflamación prolongada. En la exposición a los esteroides se espera a retraso significativo en la cicatrización. A través de mecanismos que no se entienden completamente, la administración de vitamina A invierte el efecto perjudicial de los esteroides. La administración oral de vitamina A 25.000 IU/día aumenta la tasa de cicatrización y resistencia a la tracción



de la herida. La administración tópica de 200.000 UI de vitamina A cada 8 horas aumenta la tasa de reepitelización de la herida.²⁸

6.1.7 Antiinflamatorios no esteroideos.

Los antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina y el ibuprofeno, pueden reducir de manera significativa la producción de colágena. El mecanismo exacto responsable para esto se desconoce, pero probablemente se asocia con alteración del metabolismo de la prostaglandina. Pacientes con estos medicamentos pueden beneficiarse al cambiar a otros medicamentos para el dolor, hasta que la herida muestre signos de curación definitiva.²⁸

6.1.8 Quimioterapia antineoplásica.

En general, los agentes quimioterapéuticos disminuyen en la herida la proliferación de fibroblastos y su contracción. Aunque cada agente quimioterapéutico tiene un efecto diferente en la cicatrización, generalmente se cree que hay poco efecto en la cicatrización si el agente se da 10 a 14 días después de que cierra la herida. En heridas crónicas, la administración de quimioterapia no parece afectar significativamente la cicatrización. Los pacientes que están severamente debilitados por el régimen de quimioterapia a menudo nutricionalmente están agotados de igual manera. Este pobre estado nutricional y de vitaminas se cree que es la principal razón para la deteriorada cicatrización en esta población.²⁸

6.1.9 Tabaco.

Es conocido que el tabaco es perjudicial causando principalmente el aumento de la hipoxia local, los efectos perjudiciales del tabaco sobre la cicatrización son de naturaleza similar, provocando disminución de la llegada de oxígeno. La nicotina es una droga vasoconstructora potente que funciona mediante el sistema nervioso simpático. El humo del tabaco también contiene altos niveles de monóxido de carbono que se une a la hemoglobina, formando carboxihemoglobina. La carboxihemoglobina



tiene una mayor afinidad por el oxígeno y disminuye la eficiencia del suministro normal de oxígeno a los tejidos hipóxicos. Deben hacerse todos los esfuerzos razonables para limitar el consumo de tabaco, incluyendo el uso de parches de nicotina por los pacientes con heridas crónicas.²⁸

6.2 Sistémicos.

6.2.1 Factores nutricionales (Macronutrientes y Micronutrientes).

La cicatrización requiere una gran variedad de macronutrientes y micronutrientes, cada uno de ellos varía en función de la etapa de cicatrización.

Durante la fase de proliferación, los fibroblastos producen fibras de colágena, dependientes a una adecuada disponibilidad de nutrientes de la dieta, tales como la vitamina C, hierro y cobre.⁴ La vitamina C y hierro son esenciales cofactores de enzimas prolil hidroxilasa y lisil hidroxilasa, que son necesarios para el metabolismo normal de la colágena.²⁸

Rastros significativos de deficiencias de minerales y vitaminas son rara vez vistos en pacientes con heridas agudas, en quienes la cicatrización es rápida y sencilla. En los pacientes que sufren de enfermedades crónicas y que tienen dietas inadecuadas, las deficiencias vitamínicas pueden desempeñar un papel significativo en retrasar la cicatrización. En general, si el estado nutricional de un paciente se encuentra en esta situación, debe tomar dosis claves de vitaminas suplementarias. Estos medicamentos son de bajo costo y tienen una tasa de morbilidad muy baja si son administrados en dosis terapéuticas.²⁸

Macronutrientes.

Los macronutrientes proporcionan la mayor parte de la energía metabólica al organismo. En los macronutrientes se incluyen los carbohidratos, la grasa y la proteína. En presencia de una gran herida traumática, la respuesta al estrés se activa, para esto se requiere un



aumento de calorías, para generar energía y proteínas y así llevar a cabo la síntesis proteica.³⁸

6.2.1.1 Carbohidratos en la cicatrización.

Las calorías son importantes para suministrar la energía necesaria para el proceso de cicatrización y los carbohidratos son la principal fuente de energía a través del uso de lactato. Las células de la piel son dependientes de glucosa para la obtención de energía. En pacientes con diabetes, el control de la ingesta de glucosa, con la suficiente insulina, es esencial para optimizar la apropiada cicatrización. El exceso de carbohidratos conducirá a la hiperglucemia, una complicación importante que resulta en una impedida cicatrización y disfunción inmunitaria.³⁷

Los carbohidratos también han demostrado ser importantes para una herida sin tener relación a la producción de energía, como lubricantes, estructurales, de transporte, funciones inmunológicas, hormonales y enzimáticas. Los carbohidratos son un componente principal de las glucoproteínas, que son un elemento clave en la cicatrización, utilizadas por su estructura y propiedades comunicativas. La glucosa se utiliza para la actividad inflamatoria de la célula que conduce a la eliminación de bacterias y de material necrótico^{37, 39} (Tabla 2).

La función de los carbohidratos en la herida.

Producción de energía.	Inmunológica.
Hormonal.	Enzimática.
Lubricante de matriz.	Transporte

Tabla 2. La función de los carbohidratos en la herida.

El lactato es un subproducto metabólico de la glucosa. Este compuesto de dos moléculas de carbono parece tener muchos efectos importantes en la cicatrización. El aumento de lactato en la herida es necesario para la liberación de factores de la angiogénesis, dada por los macrófagos.



El lactato estimula la síntesis de colágena a través de los fibroblastos y es un activador importante de la expresión genética de muchos caminos para la cicatrización, además de su papel como fuente de energía.³⁷

6.2.1.2 Las grasas en la cicatrización.

Las grasas son únicas porque funcionan como una fuente de energía y también como señalización de moléculas. Es importante reconocer que la composición de la membrana celular básicamente refleja el consumo de ácidos grasos dietéticos. La composición de la membrana celular afecta a la absorción de enzima, que influye en la función celular.³⁷

El tejido adiposo blanco es una fuente de metabolismo de las grasas proinflamatorias y es uno de los principales reguladores de la inflamación.³⁷

Las grasas se descomponen en ácidos grasos libres y luego son empaquetadas en quilomicrones, absorbidas y transportadas al cuerpo como energía o quedan en almacenamiento.³⁷

Los ácidos grasos son esenciales y deben ser consumidos en la dieta. Los ácidos grasos poliinsaturados se utilizan para la producción de la membrana de la célula mientras que ácidos grasos saturados se utilizan a menudo para el combustible.³⁷

El estrés oxidativo típico en la herida inflamada puede conducir a la alteración de la membrana, mediante un proceso llamado la peroxidación lipídica, que puede alterar la función de la célula herida. Además, subproductos de circulación pueden tener un resultado negativo, al estimular células muertas o causar apoptosis en la herida, mientras que otros subproductos de lípidos tales como las leptinas, ayudan a proteger la célula.³⁷

Sin embargo, está claro, que la grasa adecuada tanto consumida como obtenida del depósito de grasa por la actividad de la lipasa, es esencial para la cicatrización tanto en heridas agudas como crónicas.³⁷ La principal función es proporcionar la energía adecuada a la herida, la segunda función es proporcionar el sustrato, para las muchas funciones de



subproductos grasos, especialmente los componentes de los ácidos grasos libres, en la función celular, inflamación y proliferación celular de la herida.³⁷

Los componentes lipídicos son responsables de crecimiento del tejido y la remodelación de la herida, incluyendo la colágena y la producción de matriz extracelular. Las grasas son una importante fuente de energía además de su papel como diversas moléculas de señalización.³⁷

6.2.1.3 La proteína en la cicatrización.

Es bien reconocido que la proteína es necesaria para la cicatrización y una deficiencia de proteína la retarda, tanto en heridas agudas como crónicas. Se ha demostrado que los dipéptidos y polipéptidos tienen actividad en la cicatrización. Varios aminoácidos como la leucina, glutamina, y arginina, tienen actividad anabólica. Existe una mayor agregación proteica con proteína adquirida por vía oral, que se convierte en un hidrolizado de proteína.³⁷

La renovación de la piel involucra dos componentes: la proliferación celular, mayormente de los fibroblastos y la síntesis de proteínas, principalmente la colágena. Ambos componentes requieren sustratos de proteína. Después de la lesión, se aceleran los procesos metabólicos para reparar la herida.³⁷

En un paciente con una herida grave, el proceso metabólico para la cicatrización debe ocurrir en la presencia de un estado catabólico hipermetabólico. Esta situación provocará una desnutrición proteica muy rápidamente si una ingesta de proteínas no se inicia en la brevedad posible, sin embargo, un hombre herido puede asimilar sólo una cierta cantidad de proteína. Se ha encontrado que en una lesión importante, la piel está en un estado negativo de proteína idéntico a la pérdida de proteína total del cuerpo.

El uso de un estímulo anabólico como insulina y disposición de un suministro de aminoácido adecuado puede controlar este proceso deletéreo.³⁷

La modulación de factores anabólicos no sólo mejorara el equilibrio del cuerpo entero (Fig. 20) de proteína sino que también aumentará el metabolismo de la proteína de la piel. La síntesis de proteína de la piel positiva acelerará el proceso de cicatrización.³⁷

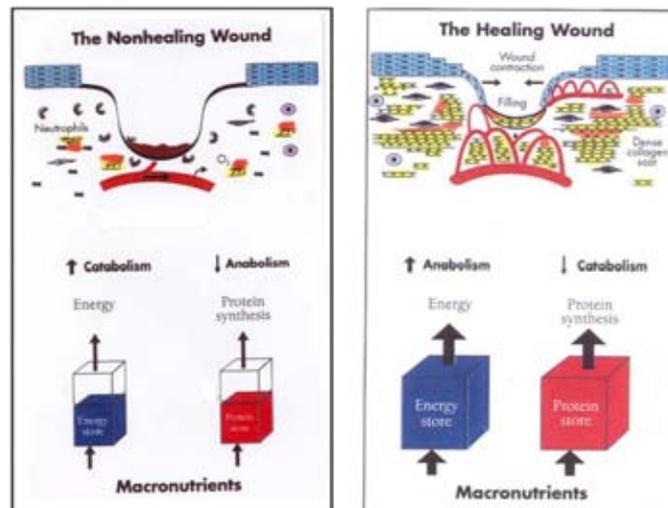


Fig. 20: Equilibrio entre la adecuación de macronutrientes, anabolismo y catabolismo y su impacto en la cicatrización. Tomada y adaptada de: Demling R. Nutrition, Anabolism, and the Wound Healing Process: An Overview. Open Access Journal of Plastic Surgery. 2009.

Micronutrientes.

Los micronutrientes son compuestos que se encuentran en pequeñas cantidades en todos los tejidos, son esenciales para la función celular y, por tanto, para la supervivencia celular.

Se está volviendo cada vez más claro que marcadas deficiencias en micronutrientes claves ocurren durante la respuesta al estrés severo.⁴⁰ Los micronutrientes incluyen compuestos orgánicos (vitaminas) y compuestos inorgánicos (minerales). Estos compuestos son tanto utilizados como excretados a un ritmo más rápido tras la lesión, que lleva a deficiencias bien documentadas. Sin embargo, debido a que medir los niveles de prevención de la deficiencia es difícil, si no imposible, esto se logra solamente proporcionando el aumento de la ingesta. Los estados de deficiencia pueden conducir a la morbilidad grave.

Hay micronutrientes específicos requeridos para la cicatrización. El reemplazo en cantidades suficientes es esencial.⁴⁰ (Tabla 3).

**Micronutrientes esenciales para la cicatrización.**

Vitamina.	Función.
Vitamina A	Estimulante para el inicio de la cicatrización. Estimulante de la epitelización.
Vitamina C	Síntesis de la colágena. Producción de carnitina para el metabolismo de ácidos grasos.
Minerales	Función.
Zinc	Cofactor para la colágena. Cofactor zinc para DNA y RNA polimerasa para la síntesis de proteínas.
Cobre	Cofactor para la producción de tejido conectivo. Cofactor para citocromo oxidasa para la producción de energía

Tabla 3. Micronutrientes esenciales para la cicatrización.

6.2.1.4 Ácido ascórbico (vitamina c).Antecedentes Históricos.

Las observaciones con respecto a la reparación de las heridas retroceden a registros médicos del antiguo Egipto y a cirujanos militares de la Grecia clásica.

Los efectos de la deficiencia de la vitamina C, se describieron hace 5000 años en jeroglíficos egipcios y fueron mencionados por Hipócrates en el año 500 a.C. La importancia de la matriz extracelular y específicamente del colágena, en la integridad hística y la cicatrización se reconoció primero a través de estudios sobre el escorbuto, una enfermedad que cobró la vida de millones de seres humanos.²²

En mayo de 1747, el doctor James Linds, un cirujano de la armada real inglesa, condujo lo que se supone el primer ensayo clínico. Abordo del HMS Salisbury, separó el escorbuto de los marineros en seis grupos de tratamiento y observó que aquellos que consumían limones y naranjas obtenían el mayor beneficio.²²

En 1907 el papel de la vitamina C comenzó a esclarecerse con los noruegos Axel Holst y Theodor Frölich al descubrir que los cobayos, a



semejanza de los seres humanos, eran incapaces de sintetizar la vitamina c (ácido ascórbico).

Al final, se encontró que ascorbato es necesario para la prolilhidroxilasa, una enzima requerida en el plegamiento y estabilización apropiados de la triple hélice de la colágena, un paso importante en la producción de una cicatriz firme.²²

El asunto de la regeneración indujo a considerar a los platelmintos, estrellas de mar y anfibios; no obstante, la capacidad del hígado humano de regenerarse a sido reconocida como la base del mito griego de Prometeo. Los conceptos modernos de la cicatrización progresaron en la segunda mitad del siglo XX. En la década de 1950 John Gurdon y otros trataron de averiguar si todas las células mantenían los mismos genes durante la diferenciación o si los genes se perdían a medida que las células se diferenciaban, Gurdon determinó que incluso los núcleos celulares somáticos trasplantados en un huevo de *Xenopus* podrían formar un organismo adulto normal. Los estudios actuales sobre el factor epigenético de la biología de los blastocitos y el control dirigido de los patrones de la diferenciación de las células están avanzando con rapidez en los campos de la cicatrización y de la ingeniería de los tejidos.²²

Vitamina C.

De los micronutrientes implicados en la cicatrización, la vitamina C más comúnmente conocida como ácido ascórbico (AA), la cual es un antioxidante hidrosoluble y cofactor de varias enzimas, está presente por todo el cuerpo, es el más esencial debido a su influencia sobre la colágena, la síntesis y la angiogénesis. Los humanos no pueden sintetizar AA y debe por lo tanto, ingerir en cantidades suficientes en su dieta, la falta de AA puede causar retraso en la cicatrización y a tener una cicatriz con integridad débil y la formación de capilares anormales. El estado patológico de la falta de AA es llamado escorbuto.⁴ Las manifestaciones clínicas que se observa en el desarrollo de la enfermedad son hemorragias subperiósticas que desencadenan dolor de hueso y



articulaciones, las hemorragias perifoliculares cutáneas, y en casos avanzados el edema y la hemorragia de las encías constituyen un signo clásico de la enfermedad. La reabsorción de hueso alveolar desencadena la pérdida de piezas dentales, la cicatrización de heridas es deficiente y se observa dehiscencia de las heridas ya cicatrizadas.²²

La deficiencia de vitamina C en los niños desencadena interrupción del crecimiento y de las estructuras ricas en colágena como los dientes, huesos y vasos sanguíneos. El diagnóstico del escorbuto se confirma con el hallazgo de concentraciones séricas bajas de ácido ascórbico.²²

6.2.1.5 Hierro.

Históricamente, a través de los años, se sabe que el hierro es esencial para una piel sana, mucosas, cabello y uñas. Las características clínicas de la deficiencia de hierro incluyen pérdida de la energía, disturbios del sistema digestivo, trastornos del apetito⁴¹, palidez de la piel, prurito y predisposición a la infección (impétigo, forúnculos y candidiasis), queilitis angular, hinchazón y dolor de la lengua, las uñas frágiles (coiloniquia) y cabello quebradizo.³⁶

En los últimos 10 años, han logrado importantes avances en la comprensión de la genética del metabolismo del hierro y esto ha llevado a la identificación de un número de nuevas proteínas, incluyendo la hepcidina, una proteína de la fase aguda que es la principal como regulador de la absorción del hierro y su utilización, a menudo es activada en enfermedades crónicas. El hierro es un cofactor esencial para las proteínas y enzimas que intervienen en el metabolismo energético, la respiración, la síntesis de ADN, la detención del ciclo celular y apoptosis.³⁶

El hierro es necesario para la hidroxilación de prolina y lisina, y como resultado, la deficiencia de hierro severa puede resultar en la producción de colágena deteriorada. El hierro como parte de la hemoglobina juega un papel importante en el sistema de transporte de oxígeno y regenerador de



tejidos, la falta de hierro puede afectar la cicatrización, si se presenta anemia ferropénica severa.⁴¹

En el ámbito clínico, la deficiencia de hierro es común y puede resultar en la pérdida de sangre, causas infecciosas, desnutrición o un trastorno subyacente hematopoyético. En contraste con otras deficiencias de oligoelementos, la deficiencia de hierro puede ser detectada y tratada fácilmente.⁴¹

Papel del hierro en la fisiología normal de la piel.

La fisiología normal del hierro en la piel es compleja y no se comprende claramente. Es sabido que los niveles de hierro en la epidermis normal varían en un amplio rango. Dentro de la dermis normal, también varían los niveles de hierro y se cree que aumentan durante el proceso de envejecimiento. Además, las proteínas que contienen hierro tienen función específica tales como el metabolismo de la colágena por la procolágena dioxigenasa-prolina. El hierro no es excretado activamente del cuerpo, sin embargo, la piel es un órgano clave en la hemostasia del hierro, debido a que el hierro se pierde a través de la piel por descamación.³⁶

Las teorías actuales sobre los mecanismos subyacentes de la descamación incluyen la disolución activa de desmosomas involucrados en la adhesión célula-célula de los queratinocitos, por la digestión hidrolítica proteasa.³⁶

Se cree que la descamación del queratinocito responde por el 20 al 25% del hierro perdido. Sin embargo, la pérdida diaria de hierro por descamación es aproximadamente el 25% de excreción diaria urinaria de hierro.³⁶

La evidencia que está surgiendo de estudios con modelos genéticos de ratones, muestran que ambas pérdidas de hierro por descamación y por cambios locales en el metabolismo epidérmico del hierro, tienen algún papel en el metabolismo del hierro.³⁶



Además, las diferencias relacionadas con el género en el estado del hierro, pueden ser las responsables de la mayor longevidad de las mujeres en comparación con los hombres. Se cree que la diferencia relativa en los niveles celulares de hierro entre los sexos, es de importancia tanto fisiológicamente como en el establecimiento de condiciones patofisiológicas.³⁶

Hierro, estrés oxidativo y daño fotoinducido.

Las principales causas del estrés oxidativo en la piel son las especies reactivas al oxígeno (ROS), generadas en la piel por porción del espectro rayos ultravioleta (UVA) de 320-400nm. El hierro juega un papel clave en el proceso de estrés oxidativo.³⁶

La exposición de fibroblastos de la piel a los rayos UVA puede generar ROS que promueven el daño oxidativo en las membranas lisosomales, mitocondriales, nucleares, y del plasma. En última instancia, la pérdida de la integridad de la membrana plasmática junto con el agotamiento del ATP mitocondrial resulta en muerte celular. Se cree que, en comparación con los fibroblastos de la piel, los queratinocitos son más resistentes al daño de la membrana mediante rayos UVA y la citotoxicidad.³⁶

Estudios experimentales de hierro, anemia y cicatrización

En la literatura actual, estudios en animales caen en dos diferentes grupos, los primeros estudios investigaron el efecto de la anemia en la cicatrización, utilizando una variedad de metodología experimental para establecer la deficiencia de hierro o anemia, se centraron en estudios de resistencia a la herida en lugar de curación inicial macroscópica o estudios histológicos de reepitelización. Estudios más recientes han investigado nuevos tratamientos encaminados a corregir el efecto de la deficiencia de hierro sistémico y aplicación tópica de quelantes del hierro para reducir el hierro en el sitio específico de la inflamación y, en particular su efecto en macrófagos proinflamatorios.³⁶



Efecto de la deficiencia de hierro en la cicatrización.

Los primeros estudios iniciales en roedores experimentales utilizan una dieta de leche en polvo para establecer la deficiencia de hierro. Jacobson y Vanprohaska (1965) encontraron que los ratones que consumieron leche en polvo con hierro mostraron significativamente mayor resistencia en la herida, que aquellos ratones anémicos que eran alimentados con una dieta de leche en polvo libre de hierro y encontraron que las ratas jóvenes alimentadas con dieta baja en hierro y sometidas a hemorragias repetidas para producir anemia crónica y débil resistencia a la herida.³⁶

6.2.1.6 Vitamina A.

Mc. Collum y Davis descubrieron inicialmente la vitamina A (retinol) en los 1900s. Estudios posteriores en 1941 por Brandaleone y Papper demostraron la debilitación impuesta en el proceso de cicatrización por deficiencia de vitamina A,⁴¹ incluso cuando los esteroides no se utilizan.²⁹

Ehrlich y Caza describieron los beneficios de la vitamina A suplementaria en la cicatrización de animales y humanos no deficientes en la década de 1960 y 1970. Demostraron que la vitamina A, invierte los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides en la cicatrización.⁴¹

La administración de vitamina A, por vía tópica o sistémica, también puede corregir la deteriorada la cicatrización de los pacientes en terapia con esteroides a largo plazo.⁴³

La vitamina A también se ha utilizado para restaurar la cicatrización que es afectada por diabetes, formación de tumores, y radiación. La vitamina A aumenta la respuesta inflamatoria en las heridas, esta respuesta se piensa que provoca una labilidad mejorada la membrana lisosomal, mayor afluencia del macrófago y la activación y estimulación de la síntesis de colágena.⁴¹

Estudios in vitro han demostrado mayor presencia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico y aumenta la síntesis de colágena de cultivos celulares de fibroblastos, en presencia de vitamina A. Estos



mecanismos aún no son bien entendidos, pero es claro que la vitamina A juega un papel importante en la cicatrización.⁴¹

Lesiones graves o estrés conduce a exigencias crecientes vitamina A. Grandes dosis de corticoesteroides también agotan reservas hepáticas de vitamina A. Los niveles séricos disminuidos de vitamina A, proteína de unión de retinol, ésteres de retinol y β -carotenos se han observado después de quemaduras, fracturas y cirugía electiva. En los gravemente heridos, dosis de vitamina A de 25.000 IU/d (cinco veces la dosis diaria recomendada) han defendido y utilizado sin efectos secundarios significativos.⁴¹

Grandes dosis de vitamina A no mejoran aún más la cicatrización y el prolongado consumo excesivo puede ser tóxico.⁴¹

6.2.1.7 Vitaminas del complejo B.

El complejo B es una vitamina soluble en agua, que parece jugar un pequeño papel en la cicatrización. Las vitaminas B desempeñan un papel indirecto en la cicatrización a través de su influencia sobre la resistencia bacteriana.⁴¹ Las vitaminas del complejo B son cofactores esenciales en muchos sistemas enzimáticos. Deficiencias graves de vitaminas del complejo B pueden impedir la formación de anticuerpos y la función de glóbulos blancos por lo tanto provocar resistencia del huésped.²⁸

6.2.1.8 Vitamina E.

La población de edad avanzada es el grupo con más en riesgo de escasez de nutrientes, como antioxidantes endógenos que disminuyen en un entorno de estrés oxidativo, tales como los encontrados en envejecimiento de las células.⁴⁰

Los recientes avances en técnicas genómicas y biología molecular han llevado a la investigación de las funciones biológicas y moleculares precisas, que la vitamina E (alfa-tocoferol) está llevando a cabo, y se ha sugerido para ser un factor influyente durante la cicatrización. También ayuda a dilatar los vasos sanguíneos y a impedir que la sangre se



coagule dentro de ellos, induce la activación de diferentes vías de señal de transducción y regula la expresión génica, así se reconoce sobre todo su papel como antioxidante y facilita la protección de las heridas contra infecciones tales como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA). De hecho, estudios han centrado principalmente en sus propiedades antioxidantes, aunque el papel de la vitamina en sí mismo es más amplio y variado.⁴⁰

La vitamina E mantiene y estabiliza la integridad de la membrana celular, principalmente por la protección contra la destrucción por oxidación.

La vitamina E posee propiedades antiinflamatorias, similares a las de los esteroides, como se muestra en la reversión de deterioro de cicatrización impuesta por vitamina E después de la administración de vitamina A en los primeros días después de la herida.

Se ha demostrado que la vitamina E también que afecta varias funciones inmunes del anfitrión.⁴¹ Como un antioxidante, se ha propuesto que la vitamina E puede reducir las lesiones a la herida por radicales libres excesivos. La liberación de los radicales libres de cascadas inflamatorias en el tejido necrótico, tejidos colonizados con flora microbiana, tejido isquémico y heridas crónicas pueden resultar en disminución de depuradores de radicales libres tales como vitamina E.⁴¹

En pacientes con heridas crónicas de la extremidad inferior, algunos autores sugieren que después de que la cicatrización está firmemente establecida, la vitamina E puede tener un papel en la disminución de la formación de la cicatriz excesiva, que se sabe que ocurre en heridas crónicas.⁴¹

Se ha demostrado que la vitamina E es útil para mejorar la resistencia a la tracción de herida en pacientes cuyas heridas habían sido expuestas a radiaciones ionizantes, la vitamina E puede reducir la peroxidación de lípidos causada por la radiación. En grandes dosis, sin embargo, la vitamina E es perjudicial para la cicatrización y no debe administrarse si el paciente no tiene una clara deficiencia.^{30, 31}



6.2.1.9 Calcio.

El calcio es un catión divalente de metal y es el metal más abundante en el cuerpo. Existe en una variedad de formas, tanto como el 99% del calcio del cuerpo ubicado en los tejidos mineralizados de huesos y dientes y el resto distribuido ampliamente entre los tejidos blandos.⁴⁵

En los últimos 50 años, los esfuerzos de investigación sobre el metabolismo del calcio se han centrado en su movilización a y liberación en el hueso, control de la calcemia y la absorción dietética y requerimientos de calcio en diferentes edades y bajo diferentes circunstancias fisiológicas y patológicas. El desarrollo de nueva tecnología para anticuerpos, sondas fluorescentes, técnicas analíticas de química y biología molecular en los últimos años ha llevado a muchos avances significativos en la comprensión de la importancia del calcio intracelular y extra en diversas funciones fisiológicas como la contracción muscular, la función cardiovascular, actividad neurológica y el papel de los defectos en el metabolismo del calcio como causa de la enfermedad. La mayoría de estas investigaciones enfatiza la importancia del calcio intracelular como un transmisor de señal para la mitosis, la diferenciación, diferenciación terminal y apoptosis.⁴⁵

El calcio tiene un papel establecido en la dinámica intracelular, que es crucial en la homeostasis epidérmica y sirve como un modulador en la diferenciación y proliferación de queratinocitos.^{44, 45}

La epidermis sana, muestra una gradación de la concentración de iones de calcio, con la mayor concentración en la capa superior (capa granulosa). Esta gradación desaparece inmediatamente en caso de pérdida de la función de la barrera de permeabilidad epidérmica. La distribución del calcio en la epidermis influye fuertemente en la diferenciación de los queratinocitos y la homeostasis de la permeabilidad de la barrera de epidérmica.⁴⁴ Los gradientes de concentración de calcio aumenta de 0,5 mM en la capa basal a > 1,4 mM de la capa granulosa, son consistentes con los patrones de migración en respuesta a la menor



abrasión (desgaste). Los fibroblastos dérmicos requieren calcio, pero son aproximadamente 100 veces menos sensibles que los queratinocitos.⁴⁵

El metabolismo normal del calcio en la piel es dependiente de la membrana celular y de proteínas de unión a calcio citosólico (calmodulina, caderinas, etc.), pero su modulación a través de la hormona paratiroidea, vitamina D o factores de crecimiento en tejido normal o dañado no está bien documentados. En la cicatrización, predomina el calcio implicado como factor IV en la fase hemostática. Apósitos de alginato de calcio están diseñados para liberar a calcio en la fase aguda para promover la hemostasia, pero es actualmente confuso si el calcio suplementario influye en el ambiente intracelular en etapas posteriores de la reparación de la herida, en particular durante la fase de remodelación.⁴⁵

El calcio es necesario como un cofactor para la función normal de la colagenasa y de colonias de granulocitos.²⁸

Se ha demostrado que la concentración de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) de queratinocitos de humanos, cambia en respuesta a la mecánica del estrés, y se encontró que la estimulación mecánica de una sola célula indujo un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ en células adyacentes.⁴⁴

6.2.1.10 Zinc.

El zinc es el elemento más conocido en la cicatrización y se ha utilizado empíricamente en condiciones dermatológicas durante siglos.

Evidencia de que el zinc es esencial para la cicatrización en animales y seres humanos primero fue descrita en el modelo de rata en la década de 1930 y posteriormente en los seres humanos en la década de 1950.⁴¹

La deficiencia del zinc retarda la fibropalsia y la epitelización.³² Es un elemento común encontrado en numerosas enzimas del cuerpo humano, el zinc es necesario para la replicación del ADN, por lo tanto, las células con una tasa de replicación celular rápida se ven gravemente afectadas por la deficiencia de zinc.²⁸ El zinc en niveles de menos de 100 $\mu\text{g}/100$ mL se ha asociado con deficiencias en la cicatrización. Los niveles de zinc pueden ser agotados en escenarios de estrés severo y en pacientes que



reciben esteroides a largo plazo. En esta situación, se recomienda que los pacientes reciban vitamina A y suplementos de zinc para mejorar la cicatrización. En la restauración del estado de deficiencia de zinc se realiza generalmente por provisión oral de sulfato de zinc 220mg tid. Existen datos que indican que la corrección de una deficiencia de zinc es beneficiosa, mientras que los suplementos de zinc por encima de reemplazo no tienen ningún beneficio adicional en la cicatrización.³⁷ La cantidad recomienda diaria de zinc es 15 mg.⁴¹ El zinc es un cofactor de ARN y ADN polimerasa, la síntesis de proteínas y la proliferación celular³⁷ (Tabla 4).

Propiedades del zinc.

Estimula la reepitelización.
Actividad antioxidante.
Aumenta la función inmune.
Cofactor de la actividad de la metaloproteinasa de la matriz.
Cofactor de muchas vías de síntesis de proteínas, la producción de colágena y la síntesis de ADN. ³⁷

Tabla 4. Propiedades del zinc.

Después de una herida, hay una redistribución de zinc del cuerpo, los niveles en la herida aumentan y en el resto de la piel existe una disminución.³⁷

El estado hipermetabólico conduce a un aumento marcado en la pérdida urinaria de zinc, y un riesgo para un estado de deficiencia de zinc tiene efectos adversos en el proceso de cicatrización, como disminución en la tasa de epitelio, fuerza en la herida y resistencia disminuida de la colágena.³⁷

6.2.1.11 Vitamina K.

La vitamina K se conoce como una vitamina antihemorrágica y es necesaria para la carboxilación del glutamato en la coagulación de los factores II, VII, IX y X.



La vitamina K contribuye poco a la cicatrización, pero su ausencia o deficiencia lleva a una coagulación disminuida, afectando en consecuencia las fases iniciales de cicatrización.

Las vitaminas A y E antagonizan las propiedades hemostáticas de vitamina K. La formación de hematomas dentro de la herida puede perjudicar la cicatrización y predisponer a la infección de la herida.⁴¹

6.2.1.12 Deficiencias nutricionales generales.

Muchos pacientes con heridas crónicas sufren de una deficiente nutrición como resultado de la depresión, circunstancias de hacinamiento, o debilidad e incapacidad para adquirir o preparar adecuadamente comidas nutritivas. Deficiencias nutricionales suficientemente graves como para un nivel bajo de albúmina sérica a 2 g/dL se asocian a una prolongada fase inflamatoria y cicatrización retardada de disminución de fibroplasia, neovascularización, síntesis celular y remodelación de la herida. Deficiencias de proteínas y vitaminas también afectan el sistema inmunológico. Después de 4 semanas de malnutrición, la actividad fagocítica y la función linfocitaria disminuyen. En las heridas agudas, las defensas inmunes deterioradas son probablemente no críticas para la cicatrización. El cierre crónico de heridas contaminadas, sin embargo, deberían postergarse si es posible, hasta que se mejore el déficit nutricional.²⁸

La metionina parece ser un aminoácido clave en la cicatrización. La metionina es metabolizada por la cisteína, que juega un importante papel en el restablecimiento de la inflamación de la herida y aumento de la concentración de los fibroblastos. La cisteína es también necesaria para formar enlaces disulfuro, que son esenciales para la formación de la estructura helicoidal triple colágena y ayudan a dar su fuerza extensible a la colágena. La glucosa y las grasas son necesarias como una fuente de energía y para la producción de nuevas células, respectivamente. La deficiencia de grasas desempeña un papel indirecto en alterar la cicatrización, si no existen las reservas de grasa, la proteína se



metaboliza como fuente de energía celular. Mientras exista un estado de catabolismo proteico, serán lento el sanar las heridas. Los ácidos grasos esenciales son componentes esenciales de las membranas celulares y son importantes precursores de las prostaglandinas, que regulan muchos aspectos de la inflamación celular y el metabolismo. La deficiencia de ácido graso esencial, se ha demostrado que deteriora la cicatrización de la piel, incisiones fasciales y anastomosis del intestino.²⁸

6.2.2 Factores ambientales.

Las heridas crónicas con frecuencia están expuestas a condiciones extremas. La temperatura de la herida, menor de 30° C reduce la resistencia de las heridas, presumiblemente a través de la perfusión disminuida de la vasoconstricción y aglutinamiento capilar. Las heridas deben mantenerse a una temperatura fisiológica y en un ambiente húmedo para maximizar la cicatrización La herida debe mantenerse libre de agentes contaminantes, para reducir al mínimo la contaminación bacteriana.²⁸

6.2.3 Enfermedades.

Todos los pacientes con una herida crónica tienen un conjunto de factores fisiológicos sociales y ambientales que contribuyen a la retrasada cicatrización. Como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o en pacientes con leucemia o linfoma, puede afectar la capacidad del paciente para combatir las infecciones y tener una respuesta inflamatoria necesaria montar para la adecuada cicatrización²⁸.

6.2.3.1 Diabetes.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades sistémicas más común encontrada en los pacientes con heridas crónicas. La diabetes a menudo no es diagnosticada, porque muchos síntomas parecen inofensivos, incluyendo micción frecuente, sed excesiva, hambre excesiva, pérdida de peso inusual, aumento de la fatiga, irritabilidad y visión borrosa.⁴⁶



Los pacientes con diabetes a menudo tienen heridas difíciles de cicatrizar. La barrera inicial a la cicatrización es un nivel creciente de glucosa en sangre, causante de paredes celulares rígidas, alterar el flujo sanguíneo a través de los vasos pequeños críticos en la superficie de la herida e impidiendo el flujo y la permeabilidad de glóbulos rojos.⁴⁶

Las personas con diabetes tienen glóbulos rojos que son menos deformables y tienen una mayor viscosidad de la sangre, en comparación con los individuos no diabéticos. Esto contribuye a estasis vascular en la microcirculación.³³

Además, la hemoglobina glucosilada tiene una mayor afinidad por el oxígeno, esta deteriora la entrega de oxígeno a los tejidos isquémicos.⁴⁶

Una función inmunológica disminuida, también contribuye a la mala cicatrización en el paciente con diabetes. Cuando los niveles de glucemia son persistentemente elevados, la quimiotaxis y fagocitosis están en peligro.

La quimiotaxis es el proceso mediante el cual las células blancas son atraídas al sitio de una infección; la fagocitosis es la ingestión de bacterias por células blancas. Ambos procesos son importantes en el control de infecciones de la herida.⁴⁶

Las heridas en pacientes con diabetes a menudo demuestran una disminución de la respuesta inflamatoria, la proliferación de fibroblastos y la disposición de la colágena, resultando en heridas que han reducido la función de granulocitos,³⁴ en pacientes con diabetes mal controlada esta función se deteriora, y esto hace a los individuos más susceptibles a la infección de la herida. La infección local causa directamente alteración de la cicatrización, y la cicatrización retardada aumenta la susceptibilidad a las infecciones.⁴⁷

Las infecciones diabéticas tardan más en sanar debido a que los macrófagos tienen una capacidad disminuida para fagocitar y posteriormente digerir las bacterias, y así se disminuye la migración leucocitaria, que causa una prolongada fase inflamatoria en la



cicatrización, dificultando más las infecciones a erradicar y más difícil de cicatrizar las heridas crónicas en pacientes con diabetes.^{35,46}

La retrasada vascularización, reducción del flujo sanguíneo, disminución de la inmunidad innata, disminuciones en la producción del factor de crecimiento, y las tensiones psicológicas pueden estar involucradas en la prolongada cicatrización de la mucosa oral en los diabéticos.⁴⁶

El paciente diabético al contraer una enfermedad vascular, incluyendo obstrucción vascular esclerosis, conduce a la disminución de la circulación vascular, la disminución de la circulación vascular causar hipoxia que induce a deteriorar la cicatrización.⁴⁷

La hipoxia aumenta las reacciones inflamatorias iniciales y aumenta radicales libres oxidantes, que demoran la cicatrización, los radicales libres oxidantes también son provocados por un aumento en el nivel de glucosa en la sangre y promueven el producto final de glicación avanzada (AGE`s), que inhibe la vascularización. El radical oxidante induce la formación incompleta y distracción en la comunicación de los vasos, la disminución del número de neutrófilos migrado a lo largo de la sangre de los capilares se han reportado en los diabéticos. Aumento en la cantidad de declaraciones de AGE`s provoca la disminución del número de neutrófilos infiltrados.⁴⁷

Los niveles elevados de glucosa en sangre, promueven la producción de TNF- α implicado en la inhibición de la angiogénesis. Muchos factores disminuyen la circulación microvascular y así causan deterioro a la cicatrización en la diabetes.⁴⁷

Un cambio más crucial de la saliva en pacientes diabéticos es un caudal menor, causado por la hipofunción de las glándulas salivales.

La saliva contiene muchas clases de péptidos antimicrobianos y proteínas y el bajo flujo facilita la infección bacteriana.

Los componentes de la saliva también son alterados en los diabéticos. En los diabéticos la saliva contiene menos glutatión y melatonina que funcionan como un neutralizador para radicales libres que en salud de los individuos. Los pacientes diabéticos producen más radicales libres en la



herida por cantidad elevada de glucosa en la sangre e hipooxidación. El mayor nivel de radicales libres pueden inducir más estrés oxidativo que causa la prolongada de cicatrización en la diabetes. Una concentración alta de MMP-8, un tipo de colagenasa, se detecta en la saliva de los diabéticos.

La cantidad excesiva de enzimas para la degradación de matrices extracelulares deteriora la cicatrización. El alto nivel de MMP-8, puede estar involucrado en la alteración de la cicatrización. Los diabéticos tienen bajo el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en la saliva. El EGF principalmente producido por las glándulas submandibulares cumple muchas funciones, incluyendo el crecimiento celular y diferenciación de los tejidos orales. El EGF promueve la reepitelización de la mucosa oral.

La disminución del EGF en la saliva también puede estar involucrada en la prolongada cicatrización de la mucosa oral en la diabetes.⁴⁷

Los pacientes diabéticos a menudo están bajo estrés psicológico. El estrés psicológico provoca un retraso considerable en la cicatrización. Puede ser estrés psicológico asociado con prolongada la cicatrización en pacientes diabéticos. El resultado del estrés en la desregulación del sistema inmune, esta mediado principalmente a través de la hipotalámico-hipófiso-adrenal (HPA). La desregulación del sistema inmunológico aumenta la susceptibilidad a la infección que conduce a la mala cicatrización en la diabetes.⁴⁷

6.2.4 Envejecimiento celular.

El envejecimiento está presente y es perceptible en todos los órganos del cuerpo, es visible en la piel, aunque este dependa de diversos factores como la genética, cambios hormonales, exposición ambiental, procesos metabólicos entre otros. Son estos factores los que provocan cambio tanto en la estructura de la piel, apariencia, como en su función.

El funcionamiento de los sistemas, nervioso central, inmunológico, endocrino y cardiovascular, así como en la piel es también deteriorado con la edad. La piel es un órgano complejo compuesto de muchos tipos



de células y estructuras. Se divide en tres regiones principales: epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo, cronológicamente, la piel envejecida es delgada, relativamente aplanada, seca, con alguna pérdida de elasticidad y la pérdida de regularidad arquitectónica.¹⁸

Se ha observado frecuentemente que la dehiscencia de las heridas es un fenómeno que predomina en la población mayor de 65 años.

Existen diferencias en la cicatrización relacionadas con la edad avanzada, tales como la disminución de la respuesta inflamatoria y la fase proliferativa y de regeneración.

En general, durante la vejez, los procesos regenerativos comienzan tarde, son más lentos y no alcanzan el mismo nivel. Las cicatrices hipertróficas son prácticamente desconocidas durante la vejez.⁵

Estudios in vitro han demostrado que la capacidad regenerativa de los fibroblastos y las células epiteliales disminuye a medida que la edad aumenta. En los pacientes de edad avanzada, las suturas deben ser dejadas durante más tiempo y, afortunadamente, las marcas asociadas a la cicatrización no son problemas, dada la escasa proliferación epitelial asociada con las suturas.⁵

La atrofia de la matriz extracelular se refleja por una disminución en el número de fibroblastos, los niveles reducidos de colágena y la elastina, con deterioro de organización son principalmente debido a la disminución de la síntesis de proteínas que afecta a los tipos I y III de colágena en la dermis, con aumento de la degradación de proteínas de la matriz extracelular. La teoría de los radicales libres, del daño oxidativo que se le produce a las células, aunque se cuenta con antioxidantes, estos se ven disminuidos.¹⁸



7 CONCLUSIONES.

La cicatrización juega un papel fundamental en la mejora y la calidad del cuidado del paciente. El papel del odontólogo en el cuidado de la herida abarca desde la evaluación inicial del tejido del paciente, para la toma de decisiones correctas sobre el tratamiento hasta el progreso del paciente y la herida. Para ello, una línea base de conocimiento de las funciones y anatomía de las estructuras implicadas en el proceso de cicatrización y su fisiología es necesaria.



8 BIBLIOGRAFÍA.

1. Salem C, Pérez JA , Henning E, Uherek F, Schultz C, Internos Butte JM y González P. Heridas. Conceptos generales. Cuad. Cir. 2000; 14: 90-99.
2. Martínez S. Cirugía bases del conocimiento quirúrgico y apoyo en trauma. 5ªed. Editorial Mc Graw Hill. Pp 181.
3. Chandrosoma P. Patología General. 1ªed. Editorial El Manual Moderno 1994.
4. Moores J. Vitamin C: a Wound healing perspective. Br. J Community Nurs. S6, S8-11.
5. .Porrás BH, Mustoe TA. Cicatrización: Conceptos actuales. <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1992-07.html>. 15/10/2014
6. . Lucha V, Muñoz V, Fornes B, Garcia M. Formación Dermatológica. La cicatrización de las heridas. nº 03 • enero-febrero-marzo 2008. <http://anedidic.com/descargas/formacion-dermatologica/03/la-cicatrizacion-de-las-heridas.pdf>.
7. Brand HS, Veerman ECI. Saliva and wound healing. Chin J Dent Res 2013;16(1): 7-12.
8. Umeki H, Tokuyama R, Ide S, Okubo M, Tadokoro S, Tezuka M, Tatehara S, Satomura K. Leptin Promotes Wound Healing in the Oral Mucosa. Department of Oral Medicine and Stomatology. Jul2014, Vol. 9 Issue 7, p1-9. 9p.
9. Martínez S. Cirugía Bases del conocimiento quirúrgico y apoyo en trauma. 5ªed. Editorial Mc Graw Hill.
10. Glim JE, Everts V, Niessen FB, Ulrich MM, Beelen RH. Extracellular matrix components of oral mucosa differ from skin and resemble that of foetal skin. Arch Oral Biol. 2014 Oct;59(10):1048-55.
11. Théry C. Exosome Explosion. F1000 Biology Reports 2011, 3:15 01.
12. Buzas EI, GyörgyB, Nagy G, Falus A, Gay S. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. Cell Mol Life Sci. Aug 2011; 68(16): 2667–2688. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142546/>.



13. . Xiaomin Bo Y. Xiaorong L. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells. *Int.J.Mol.Sci.* <http://content.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=95277666&S=R&D=a9h&EbscoContent=dGJyMNLe80Sep140dvuOLCmr0yeqLBSsau4TLWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGrrk21rLFPuePfgeyx44Dt6fIA>.
14. Quintana S, Martínez C. Modelo celular de la coagulación. *Rev Hemo Trombo* 2008; 2(1) 59-65. http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=184&id_seccion=3035&id_ejemplar=5289&id_articulo=52225.
15. Archundia A. *Cirugía 1 Educación quirúrgica 5°ed.* Editorial McGraw-Hill.2014.
16. Schwartz SI. *Principios de cirugía. 7°ed.* Editorial McGraw-Hill.2000
17. Tortora GJ, Derrickson B. *Principios de Anatomía y Fisiología. 13°ed.* Editorial médica panamericana.2013.
18. Callaghan TM, Wilhelm KP. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *International Journal of Cosmetic Science*, 2008, 30 ,313–322.
19. Leyva ER. *Patología General e inmunología. 1°edición.* Editorial Trillas.2008.
20. Basith S, Carachi R, Edward M. Keratinocyte regulation of TGF- β and connective tissue growth factor expression: A role in suppression of scar tissue formation. *Wound Repair and Regeneration*.2007.
21. Ham AW, Cormack DH. *Tratado de Histología. 7° edición .*Editorial Interamericana.1978.
22. Rubín R,. Strayer DS. *Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6°edición.* Editorial Wolters Kluwer. 2012.
23. Timmons J. *Skin function and wound healing physiology. Wound essentials. Volume 1.* 2006.
24. Enoch S, John D. *Basic science of wound healing. Sugery (Oxford) Elsevier. Vol.26.* 2008.
25. Williamson D. Harding K. *Wound healing. Medicine. Elsevier. Vol. 32.* 2004.



26. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and Healing Dynamics of Chronic Cutaneous Wounds. *The American journal of surgery*. Vol.176, 1998.
27. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of Tissue Repair: from Wound Healing to Fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997 Jan;29(1):5-17.
28. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to Wound Healing. *The American Journal of Surgery*. 1998.
29. Thomas K. Hunt. Vitamin A and Wound Healing. *Journal Am. Acad. Dermatol*. 1986. 15:8817-821.
30. Taren DL, Chvapil M, Weber CW. Increasing the breaking strength of wounds exposed to preoperative irradiation using vitamin E supplementation. *Int. Journal Vitam. Nutr. Res*. 1987; 57:133-137.
31. Ehrlich HP, Harold T, Hunt TK. Inhibitory effect of vitamin on collagen synthesis and wound repair. *Ann Surgery*. 1972;40:295-299.
32. Tengrup I, Ahonen J, Zederfeldt B. Granulation tissue formation in zinc-treated rats. *Acta. Chir*. 1980. 146:1-4.
33. Morain W, Colon L. Wound Healing in diabetes mellitus. *Clin. Plast. Surgery*. 1990; 17:493-501.
34. Levenson SM. *Metabolic Factors. Wound Healing Biochemical and clinical aspects*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992:248-273.
35. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am. Journal Surgery*. 1998; 176(suppl AA):11s-19s.
36. Wright JA, Richards T, Srani SKS. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Frontiers in pharmacology*. doi: 10.3389/fphar.2014.
37. Coker RH, Miller S, Schutzler S, Deutz N, Wolfe RR. The dangers of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2008.
38. Wilson J. *Advances in skin and wound care*. *J Rev Wound Healing*. 2004; 17:426.
39. Rock CL, Dechert RE, Khilnani R, Parker RS, Rodriguez JL. Carotenoids and antioxidant vitamins in burn injury. *J Burn Care Rehabil*. 1997; 18:269-78.



40. Hobson R. Vitamin E and wound healing: an evidence-based review. *IntWound J* 2014;doi: 10.1111/iwj.12295.
41. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin N Am* 2003;83 571–596.
42. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. Elsevier, *Nutrition* 26 2010; 862–866.
43. Goodson W. Wound healing and nutrition. In: Kinney JM, Jeejeebhoy KN, Hill GL, et al, editors. *Nutrition and metabolism in patient care*. Philadelphia: WBSaunders; 1988. p. 635–42.
44. Tsutsumi M, Goto M, Denda M. Dynamics of intracellular calcium in cultured human keratinocytes after localized cell damage. *Experimental Dermatology* 2013; 22: 367–369.
45. Lansdown ABG. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair and Regeneration* 2002. Volume 10,271–285.
46. Collins N. Diabetes, Nutrition, and Wound Healing. *Advances in Skin & Wound Care: 2003 - Volume 16 - Issue 6*, pp. 291-294.
47. Abiko Y, Selimovi D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010; 10(3):186-91.
48. Tabak LA. In Defense of the Oral Cavity: The Protective Role of the Salivary Secretions. *Research Gate* 28(2):110-7.
49. Glim JE, Egmond M, Niessen FB, EvertsV, Beelen RHJ. Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa? *Wound repair and regeneration*. 2013.



“Por mi raza hablará el espíritu”.