

# Fisiología de la cicatrización cutánea

P. Senet

*La cicatrización cutánea normal de una herida aguda comienza por la hemostasia plaquetaria, la formación del coágulo y la llegada de células inflamatorias atraídas por la acción de las citocinas. En las heridas crónicas, el factor más importante es la inflamación. La herida se limpia y se efectúa la reparación de la dermis y la epidermis, a lo que siguen la remodelación de la matriz extracelular y la maduración de la cicatriz. En el feto la cicatrización es rápida, sin tejido de granulación ni signos de inflamación y con restitución de una piel «ideal». En los ancianos, la cicatrización es lenta y de peor calidad que en las personas más jóvenes, pero con mejor resultado estético. Las anomalías de la cicatrización que pueden encontrarse son: exceso del proceso (granuloma piógeno, queloide), mala calidad (cicatrices retráctiles) o defecto (heridas crónicas). Algunas circunstancias, por ejemplo la desnutrición proteica, las carencias vitamínicas, el consumo de tabaco o la carencia de estrógenos, pueden influir en distintas fases de la cicatrización dando lugar a consecuencias prácticas, sobre todo en el caso de la cirugía dermatológica.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras Clave:** Cicatrización normal; Cicatrización fetal; Cicatrización en el anciano; Retraso de la cicatrización; Cicatrización excesiva; Cicatrización queloide

## Plan

■ <b>Introducción</b>	1
■ <b>Cicatrización cutánea normal</b>	1
Heridas agudas	1
Cicatrización en el feto	4
Cicatrización en el anciano	5
■ <b>Cicatrización patológica</b>	5
Cicatrización excesiva	5
Cicatrices retráctiles	6
Retraso de la cicatrización	6
■ <b>Conclusión</b>	8

## ■ Introducción

La piel aísla y protege al organismo del medio externo. Cuando se produce una herida, en el proceso de cicatrización intervienen muchos tipos celulares cuyas interrelaciones están reguladas por las citocinas, la matriz extracelular y las metaloproteinasas. Los progresos logrados en el conocimiento de este proceso permiten ahora comprender mejor la participación de los distintos tipos celulares durante las fases de proliferación, migración celular, síntesis de la matriz y contracción, así como la función esencial de las diferentes citocinas y proteínas de la matriz. Cuando se produce

una herida, la cicatrización cutánea permite la reconstrucción del epitelio estratificado (la epidermis), la unión dermoepidérmica, la dermis y su vascularización. La aparición de una alteración funcional durante este proceso conduce bien a un retraso de la cicatrización que puede dar lugar a una herida crónica o bien a la formación de una cicatriz patológica de tipo queloide.

## ■ Cicatrización cutánea normal

(Cuadro I)

### Heridas agudas

El estudio morfológico de los lugares donantes de injertos humanos y el uso de modelos animales en heridas agudas han permitido identificar tres grandes etapas en la cicatrización cutánea. Durante la primera fase, que es de tipo vascular e inflamatorio, se produce un coágulo de fibrina en la herida y al mismo tiempo llegan células inflamatorias que garantizarán su limpieza posterior. La segunda fase es la de reparación de los tejidos dérmico y epidérmico, que conduce a la epitelización de la herida. La fase final, menos conocida, es la de remodelación de la matriz extracelular y maduración de la cicatriz.

Estas fases complejas se superponen en el tiempo <sup>[1]</sup>.

**Cuadro I.**

Principales actividades de los factores de crecimiento durante la cicatrización cutánea.

	Células productoras	Actividad
TGF $\beta$	Plaquetas, macrófagos, linfocitos, fibroblastos	Proliferación de los fibroblastos y de las células endoteliales, síntesis de matriz extracelular
PDGF	Plaquetas, queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos	Migración y proliferación de los fibroblastos, síntesis de colágeno. Quimiotáctico para neutrófilos y monocitos
bFGF (FGF2)	Queratinocitos, fibroblastos, plaquetas	Angiogénesis Epitelización
VEGF	Queratinocitos, macrófagos, plaquetas	Angiogénesis
KGF (FGF 7)	Fibroblastos	Migración y proliferación de los queratinocitos
EGF	Plaquetas, queratinocitos, macrófagos	Migración y proliferación de los queratinocitos Proliferación de las células endoteliales y de los fibroblastos

TGF: factor de crecimiento transformante; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; bFGF: factor de crecimiento de los fibroblastos básico; EGF: factor de crecimiento epidérmico; KGF: factor de crecimiento de los queratinocitos; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

**Fase inicial vascular e inflamatoria****Etapa vascular**

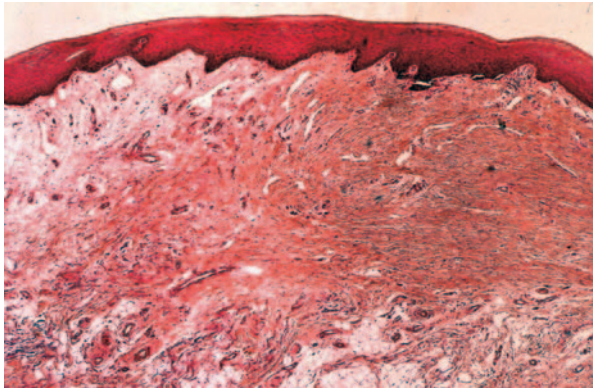
En las heridas agudas, el componente vascular subendotelial queda al descubierto, lo que implica una ruptura vascular que provoca la activación de los mecanismos de la coagulación y de la agregación plaquetaria. El factor esencial en la fijación de las plaquetas es el de von Willebrand, una glucoproteína de alto peso molecular que pertenece a la familia de las integrinas.

La trombina y el colágeno extravascular también contribuyen a la agregación y a la activación de las plaquetas incluidas en el coágulo. A partir de sus gránulos, las plaquetas activadas liberan lisosomas y cuerpos densos de proteínas tales como la trombospondina, la fibronectina, el factor plaquetario 4 (PF-4), proteasas y metabolitos del ácido araquidónico. La extravasación sanguínea aporta otro grupo numerosos de proteínas, como son el fibrinógeno, la fibronectina, la trombospondina, la vitronectina, la trombina y el factor de von Willebrand, que dan lugar a la formación de coágulos de fibrina, producto final de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación [2]. Además de garantizar la hemostasia, el coágulo inicial sirve de matriz provisional que permite la migración de las células inflamatorias y de las células dérmicas y epidérmicas sobre la herida, gracias a la presencia de fibronectina, trombina y trombospondina. Además, dentro de la red de fibrina-fibronectina existe una reserva de otros numerosos factores de crecimiento que se liberan en la herida. Entre estas citocinas, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDFG), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor de crecimiento transformante  $\alpha$  y  $\beta$  (TGF  $\alpha$  y  $\beta$ ) son los responsables de la emigración y la activación de los polimorfonucleares neutrófilos y de los macrófagos. Éstas son las células que van a luchar contra la infección y a limpiar la herida por medio de sus enzimas y de la producción de radicales libres. En esta fase, las plaquetas y los macrófagos son las fuentes principales de citocinas y de factores quimiotácticos [3].

**Etapa inflamatoria**

A una fase de vasoconstricción rápida, indispensable para la hemostasia inmediata, sigue una vasodilatación que permite que las células circulantes lleguen al foco de la herida. Esta vasodilatación depende de numerosos factores, entre los que se encuentran la histamina,

algunos derivados del complemento (C3a y C5a) y las prostaglandinas. Los polimorfonucleares neutrófilos y los monocitos son atraídos hacia la herida no sólo por los factores liberados por las plaquetas, sino también por los péptidos bacterianos, los factores del complemento y los productos de la degradación de la fibrina [1, 2]. Gracias a sustancias proinflamatorias como las citocinas, en la superficie de las células endoteliales se expresan selectinas y moléculas de adhesión que reducen la velocidad y captan a los polimorfonucleares neutrófilos. La expresión de integrinas  $\beta 2$  por los leucocitos permite que se refuercen sus interacciones con las células endoteliales y aumente su diapédesis hacia la herida [4]. Los neutrófilos son los primeros leucocitos que llegan a la herida, donde liberan enzimas proteolíticas como elastasa y colagenasas que favorecen la penetración de las células en ella [5]. También garantizan la limpieza de las lesiones y ejercen una acción antiinfecciosa local, antes de ser fagocitados por los macrófagos presentes en la herida. Producen además citocinas proinflamatorias que intervienen en la atracción y la proliferación de fibroblastos y queratinocitos [6]. Los monocitos se fijan a las células endoteliales y migran a la herida de una manera similar a como lo hacen los neutrófilos. Una vez en el medio tisular, se diferencian a macrófagos y se adhieren a las proteínas de la matriz extracelular mediante las integrinas. Los macrófagos ejercen una función antiinfecciosa y de limpieza local gracias a su capacidad de fagocitosis, y participan así mismo en la remodelación de la matriz. Pero sobre todo son, como las plaquetas, una fuente esencial de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 1, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) y de factores de crecimiento como el factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1), TGF- $\beta$  y PDGF. Estas proteínas amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la proliferación de los fibroblastos, la producción de colágeno y, desde una perspectiva más general, la formación de tejido de granulación. La IL-1 y el TNF- $\alpha$  producidos por los neutrófilos y los macrófagos estimulan la síntesis de óxido de nitrógeno (NO). El NO contribuye a la actividad antiinfecciosa en la herida, ejerce una función inmunomoduladora y estimula la proliferación y la migración de los queratinocitos [7]. Entre 48-72 horas después de la aparición de la herida, las células predominantes son los macrófagos, cuyo número supera al de los neutrófilos. Hacia el quinto o séptimo día el número de células inflamatorias que persisten es escaso, y son los fibroblastos los que se convierten en el tipo celular predominante [2].

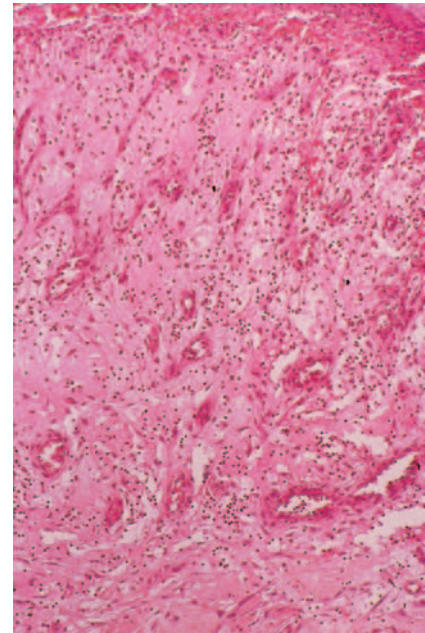


**Figura 1.** Fibrosis «joven» con proliferación de fibroblastos y trama fibrilar laxa en la periferia de una pérdida de sustancia (hematoxilina-eosina-safranina  $\times 100$ ).

## Fase de reparación del tejido

### Formación de tejido de granulación

Esta fase, que depende en gran medida de las citocinas, dura de 10 a 15 días y comprende la proliferación de fibroblastos, la angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular. La migración de los fibroblastos hacia la herida es precoz (a partir de 48 horas) (Fig. 1), y a ella contribuye la expresión en su membrana de receptores de la familia de las integrinas para los componentes de la matriz extracelular (fibronectina, vitronectina, colágeno, etc.). La emigración y la proliferación de los fibroblastos dependen de las citocinas producidas por las plaquetas y los macrófagos, en especial la IGF-1, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el TNF- $\alpha$ , el TGF- $\beta$  y el PDGF-BB, así como por los propios fibroblastos (estimulación autocrina). La IL-4, secretada por linfocitos T, mastocitos y fibroblastos, activa la síntesis de macromoléculas de la matriz extracelular por los fibroblastos [8, 9]. Los TGF- $\beta$  (1, 2 y 3) pueden estimular el depósito de matriz extracelular mediante mecanismos que comprenden un aumento de la síntesis de matriz y una disminución de su degradación [10]. En los mamíferos, la actividad de las tres isoformas del TGF- $\beta$  es compleja e implica la expresión de la integrina  $\alpha$  (v)/ $\beta$  (3) y de las proteínas Smad intracelulares, sustratos de receptores de serina/treonina cinasas de la membrana [10-12]. Los fibroblastos sintetizan una nueva matriz extracelular que en un principio está formada sobre todo por colágeno III y colágeno I, fibronectina y proteoglicanos (ácido hialurónico, condroitina sulfato, dermatán sulfato y heparán sulfato). También participan en la remodelación de la matriz a través de la producción de enzimas proteolíticas, entre las cuales las metaloproteinasas (colagenasa o MMP-1, gelatinasa o MMP-2, estromelina o MMP-3) también favorecen la migración celular en la matriz. Los distintos componentes de la matriz extracelular facilitan la migración de las células necesarias para la reparación del tejido, su posterior fijación en la herida y también su proliferación [2, 3]. La matriz actúa además como reservorio de factores de crecimiento que se adsorben sobre los heparanes sulfatos. Existen también señales negativas que limitan la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno como son el interferón  $\alpha$  y la matriz de colágeno propiamente dicha. Entre la matriz celular y los fibroblastos se produce una interacción dinámica recíproca, de forma que los fibroblastos participan en la síntesis y en la remodelación de la matriz extracelular y ésta actúa modulando las distintas funciones de aquéllos. La matriz y las células se orientan según las fuerzas de tracción que se ejercen sobre la herida y la cicatriz [1].



**Figura 2.** Granulación carnosa inflamatoria con fibrina en la superficie, angiogénesis, trama fibrilar edematosa e infiltrado inflamatorio (hematoxilina-eosina-safranina  $\times 100$ )

La emigración de las células endoteliales se efectúa a partir de los vasos sanos más próximos. Los capilares neoformados invaden la matriz provisional rica en fibrina y fibronectina gracias a una interacción dinámica entre las células endoteliales, las citocinas angiogénicas, la organización tridimensional y componentes de la matriz extracelular como la fibronectina y los proteoglicanos [13]. Las citocinas más angiogénicas durante la cicatrización son el bFGF, sintetizado por fibroblastos, macrófagos y células endoteliales; el TGF  $\beta$ , las angiopoyetinas y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La expresión en las células endoteliales de receptores de la familia de las integrinas, en especial el  $\alpha$  (v)/ $\beta$  (3), receptor para la fibrina y la fibronectina, es indispensable para la angiogénesis [14]. La hipoxia tisular también estimula la angiogénesis, a la que también contribuyen las proteasas que degradan la matriz extracelular. La angiogénesis da lugar a la formación de una red vascular indiferenciada (granulación carnosa) (Fig. 2), visible in vivo hacia el 5.º día [3, 5]. A continuación, la red capilar disminuye progresivamente en el tejido de granulación a medida que se sintetiza colágeno y la herida evoluciona hacia una cicatriz.

La contracción de la herida contribuye a acercar los bordes y está estrechamente relacionada con la formación de tejido de granulación. Esta contracción se debe a la transformación de algunos fibroblastos en miofibroblastos capaces de contraerse y transmitir su actividad contráctil al tejido adyacente gracias a la interacción entre las proteínas de su citoesqueleto y las de la matriz extracelular [15]. La vía de señalización TGF- $\beta$ /Smad ejerce una función importante en la regulación de los fenómenos de contracción y de fibrosis fisiológica o patológica como en los queloides [10, 16].

### Epitelización

La reepitelización se desarrolla en varias fases: migración de las células epiteliales a partir de los bordes o de los anejos, multiplicación y, por último, diferenciación de la epidermis formada. Al mismo tiempo se procede a la síntesis de la unión dermoepidérmica gracias a las interacciones entre dermis y epidermis. La normalización de la diferenciación epidérmica y la síntesis de laminina 5 y de colágeno de tipo IV y VII sólo se

## “ Puntos importantes

### Participantes en la cicatrización cutánea: células

#### Células sanguíneas:

- adherencia y activación plaquetarias;
- migración y activación de los polimorfonucleares neutrófilos y los monocitos.

#### Queratinocitos:

- migración de las células epiteliales a partir de los bordes o de los anejos;
- multiplicación y posterior diferenciación de la epidermis;
- síntesis concomitante de la unión dermoepidérmica;
- colonización secundaria de la epidermis por las células de Langerhans y los melanocitos.

#### Fibroblastos:

- emigración precoz de los fibroblastos;
- proliferación de los fibroblastos;
- síntesis de una nueva matriz extracelular;
- contracción de la herida debido a la transformación de algunos fibroblastos en miofibroblastos.

#### Células endoteliales:

- migración de las células endoteliales a partir de los vasos sanos más próximos a la herida;
- formación de una red vascular indiferenciada (granulación carnosa), visible in vivo hacia el 5.º día [6];
- disminución progresiva de los vasos en el tejido de granulación de la cicatriz.

efectúa en presencia de fibroblastos [17]. La epitelización es determinante en las heridas poco profundas como las quemaduras superficiales o las dermoabrasiones. Los queratinocitos emigran sobre los componente de la matriz (fibronectina, colágenos I y IV, trombospondina) orientándose ellos mismos sobre las fibras de colágeno según un fenómeno denominado «guía por contacto» [1, 2]. Su fenotipo es el de células basaloides que emiten pseudópodos. Durante la fase de migración dejan de expresar determinadas integrinas como  $\alpha 6 \beta 4$  que permiten su fijación a la laminina 5 de la membrana basal, y en su lugar expresan receptores de integrinas de los componentes de la matriz provisional como  $\alpha 2 \beta 1$  y  $\alpha 5 \beta 1$ , receptores de colágeno I y fibronectina. Estos complejos de adherencia se conectan al citoesqueleto de actina de los queratinocitos, lo que permite la migración de las células [1, 18]. La cinética de la expresión de las distintas proteínas que forman la unión dermoepidérmica parece distinta según el tipo y la profundidad de la herida y del modelo utilizado. Sin embargo, durante la epitelización, la expresión de laminina 5 y de colágenos IV y VII parece más tardía que la de BP 180 y 230 [19]. Los receptores peroxisoma-proliferador activado (PPAR) son receptores nucleares que controlan la transcripción de numerosos genes implicados en la apoptosis. Su expresión aumenta en los queratinocitos durante la cicatrización, durante la fase inflamatoria en el caso del PPAR  $\alpha$  y durante toda la cicatrización en el caso del PPAR  $\beta/\delta$ . Tienen una intervención importante en la atracción de las células inflamatorias y en la resistencia de los queratinocitos a las señales apoptóticas, estimulando así su proliferación y emigración [20]. Cuando la herida queda cerrada por una monocapa de queratinocitos, éstos interrumpen su migración, se multiplican y

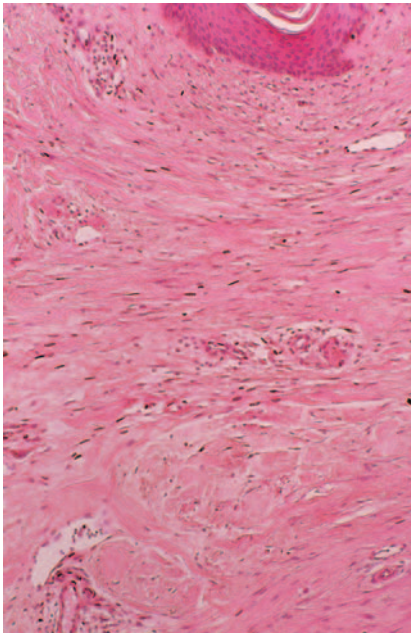
se diferencian. En este momento adquieren su fenotipo de diferenciación habitual y comienzan a sintetizar queratinas, filagrina, involucrina, etc. El NO y los factores de crecimiento de la familia del EGF, el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF) y los TGF  $\alpha$  y  $\beta$  son los estímulos más importantes durante la fase de epitelización, es decir, de la adherencia y migración de los queratinocitos así como de la reconstrucción de la unión dermoepidérmica. Sus acciones sobre la proliferación y/o el desplazamiento de los queratinocitos y sobre la regulación de las moléculas de adherencia se han estudiado in vitro [21]. Estos factores, producidos por los fibroblastos o los queratinocitos de forma autocrina o paracrina, se encuentran en grandes cantidades en las heridas en este estadio de la cicatrización. Sólo cuando se acaba esta fase se produce la colonización de la epidermis por las células de Langerhans y los melanocitos.

### Fase de maduración

La remodelación de la matriz extracelular pasa por una fase inflamatoria y proliferativa que se prolonga dos meses después del cierre de la herida, y a la que sigue una fase de regresión que puede persistir hasta dos años. Poco a poco, el tejido de granulación va perdiendo fibroblastos mediante el fenómeno de la apoptosis, y aparece una estructura más densa de colágeno, al mismo tiempo que la red vascular se organiza. La contracción de la herida concluye hacia el 21.º día. En esa fecha se alcanza el máximo contenido en colágeno, pero la resistencia de la cicatriz al estiramiento sólo es de alrededor del 15% de la que observa en la piel normal. La remodelación de la matriz incrementa de manera considerable la resistencia de la cicatriz, que alcanza el 80-90% de su fuerza final hacia la 6.ª semana [1]. La fibronectina y el ácido hialurónico, inicialmente necesarios para la emigración y la proliferación celular, sufren una lisis progresiva y son sustituidos por colágeno, fibras elásticas y glucosaminoglucanos (dermatán sulfato, condroitina 4 sulfato) que forman una matriz que posee mayor resistencia a las fuerzas de tracción. Las collagenasas (MMP-1 y 8) y las gelatinasas (MMP-2 y 9) y sus inhibidores (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, TIMP), las proteasas sintetizadas por los fibroblastos, los polimorfonucleares y sobre todo los macrófagos tienen una intervención importante en los fenómenos de remodelación de la matriz [22], favoreciendo la lisis y la síntesis de nuevas moléculas de la matriz, mejor orientadas. La edad, las fuerzas de tensión y la presión influyen en la síntesis y en la organización de las moléculas de colágeno. Sin embargo, las cicatrices son siempre menos resistentes y menos elásticas que la piel normal, en parte debido a un cierto déficit de elastina y en parte a la relativa desorganización de la matriz extracelular reconstruida (Fig. 3).

### Cicatrización en el feto

Durante los dos primeros tercios de la gestación la cicatrización cutánea es rápida en el feto, sin formación de tejido de granulación ni signos inflamatorios, por lo que se restituye una piel «sin cicatriz». Sin embargo, esta restitución ad integrum depende a la vez de la edad gestacional y del tamaño de la herida [23]. Los mecanismos responsables de esta cicatrización «ideal» se han estudiado en modelos de animales pero siguen siendo mal conocidos [24]. El ambiente intrauterino no parece influir en la capacidad de cicatrización como lo demuestran los experimentos de trasplante de piel adulta a fetos [25]. Una de las diferencias esenciales entre la cicatrización fetal y la del adulto es la ausencia de la fase de inflamación aguda [1]. Las diferencias en la



**Figura 3.** Cicatriz fibrosa con organización conjuntiva distinta de la del tejido original (hematoxilina-eosina-safranina  $\times 40$ ).

composición de la matriz extracelular entre el adulto y el feto son importantes y pueden influir en la migración, proliferación y diferenciación de las células y, sobre todo, en la arquitectura y la organización de las fibras de colágeno. El ácido hialurónico, abundante en la dermis fetal, inhibe la agregación plaquetaria en la fase inicial de la cicatrización, con lo que disminuyen la liberación de factores de crecimiento en la herida y la fase inflamatoria [24]. Su degradación en algunos modelos experimentales se asocia también a la evolución hacia un tipo de cicatrización fibrosa en el feto [25]. Durante la cicatrización fetal en la rata, la ausencia de cicatriz se asocia a un aumento de la síntesis de determinadas metaloproteinasas (MMP-1, 9 y 14) y a una disminución relativa de los TIMP, lo que favorece el recambio de la proteínas de la matriz y la migración de las células fetales [26]. Además, la síntesis de la matriz de colágeno es más rápida que en el adulto y no se producen depósitos excesivos ni desorganización de las fibras, con una relación entre los colágenos III y I que disminuye a lo largo de toda la gestación [25]. Las células fetales pueden responder normalmente al TGF  $\beta$  y al PDGF, que poseen propiedades fibrogénicas, pero estos factores de crecimiento, que se liberan sobre todo en la fase vascular e inflamatoria de la cicatrización, son relativamente escasos in vivo tanto en el suero como en las heridas de los fetos. En fechas más recientes se ha demostrado en la rata que la cicatrización fetal sin cicatriz se asocia a una notable disminución de la producción de KGF 1 y 2 y del receptor de bFGF [23]. La excepcional capacidad de las células fetales para multiplicarse y ser toleradas por el receptor ya ha encontrado una primera aplicación clínica en el tratamiento de las quemaduras de niños con sustitutos de piel realizados a partir de células cutáneas fetales alogénicas [27].

### Cicatrización en el anciano

Los estudios realizados en animales y en el ser humano indican que el envejecimiento se asocia a trastornos de la cicatrización. No existe ningún modelo animal estandarizado para el estudio de la cicatrización en el anciano. La morfología de la piel cambia con la edad, con disminución del espesor de la dermis, del número absoluto de células y del número de folículos

pilosos en fase de anágeno, aplanamiento de la unión dermoepidérmica y desorganización de la microcirculación [28]. Los estudios que se efectúan en el ser humano deben tener en cuenta los factores asociados al envejecimiento, las alteraciones múltiples y en concreto la toma de medicamentos que puedan influir también en la cicatrización. La capacidad para la cicatrización y su calidad dependen a menudo de las enfermedades concurrentes [29]. Varios estudios llevados a cabo con voluntarios han demostrado una disminución de la velocidad de la epitelización en los ancianos sanos en relación con la que se observa en personas jóvenes, en el caso de heridas superficiales o de ampollas de succión [30, 31]. Se produce un retraso tanto en la fase inflamatoria como en la de epitelización [29-32]. En general, la cicatrización en los ancianos parece caracterizarse por una disminución de la respuesta inflamatoria. El número de células inflamatorias en la fase inicial de la cicatrización no disminuye, pero varios estudios han mostrado una modificación de la relación entre macrófagos maduros e inmaduros y una reducción de su capacidad para la fagocitosis [32, 33], junto con un aumento de la infiltración por polimorfonucleares neutrófilos. Las capacidades de emigración, proliferación y síntesis de fibroblastos son menores en los ancianos que en las personas más jóvenes [29], lo que se traduce in vivo en una disminución del número de fibroblastos que colonizan la herida y una menor cantidad de colágeno y de fibronectina tanto en la piel normal como en las heridas agudas y crónicas de los ancianos. También se ha observado una reducción de la capacidad celular para producir o responder al EGF, el KGF, al PDGF y al TGF  $\beta$ 1 in vitro sobre los fibroblastos obtenidos de donantes de edad avanzada e in vivo en los animales viejos. En un modelo murino de herida aguda se ha observado una gran alteración de la expresión de EGF y de su receptor con la edad. Es probable que estas alteraciones fenotípicas participen en el retraso de la síntesis de colágeno, la angiogénesis y la epitelización que se observa en los ancianos [33]. La síntesis de colágeno es menor en los ancianos que en las personas jóvenes, pero parece que el colágeno está mejor organizado, con lo que a menudo la cicatriz es menos visible que en los jóvenes y sólo en casos excepcionales se forman queloides [29-31]. Al mismo tiempo, la actividad proteolítica mediada por las metaloproteinasas MMP-2 y 9 aumenta in vivo durante la cicatrización de las heridas agudas del anciano [33]. Los estudios retrospectivos y prospectivos realizados en el ser humano parecen indicar que la resistencia mecánica de las cicatrices de incisiones es menor en el anciano [29].

### ■ Cicatrización patológica

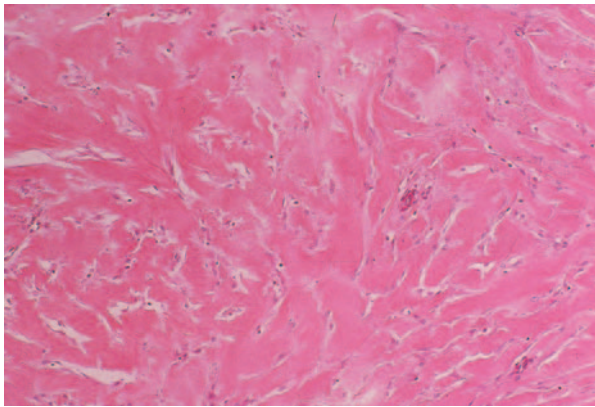
Las cicatrices patológicas pueden ser consecuencia de un retraso (heridas crónicas), de una alteración (cicatrices retráctiles) o de un exceso (granuloma piógeno, queloides) en el proceso.

### Cicatrización excesiva

Los queloides son seudotumores cutáneos intradérmicos fibrosos, exuberantes, con extensiones en «patas de cangrejo» (Fig. 4) y que, por desgracia, recidivan tras la extirpación quirúrgica. Se diferencian de las cicatrices hipertróficas en que éstas se limitan a la zona traumatizada, no muestran extensiones y tienden a la regresión espontánea. Al principio el aspecto del queloides es similar al de una cicatriz hipertrófica (cicatriz gruesa, eritematosa), pero sigue evolucionando después de 6 meses. Se producen en heridas quirúrgicas, traumatismos, quemaduras o simples reacciones inflamatorias



**Figura 4.** Cicatriz queiloide tras una necrosis cutánea asociada a una meningitis meningocócica.



**Figura 5.** Cicatriz queiloide. Haces gruesos e hialinizados de fibras de colágeno, dispuestos de forma nodular (hematoxilina-eosina-safranina  $\times 40$ ).

(foliculitis del acné). Es dudoso que aparezcan de manera espontánea. Son más frecuentes en la población de piel negra y en muchas ocasiones se asocian a determinados trastornos como el acné conglobado o las reacciones a cuerpo extraño. Durante su formación presentan una actividad fibroblástica excesiva responsable de una gran producción de fibras de colágeno gruesas e hialinizadas (Fig. 5). La matriz extracelular es abundante y, a la larga, la celularidad acaba siendo escasa. Los nódulos de colágeno así formados pueden rechazar a las estructuras vecinas. En su patogenia, aún mal conocida, intervienen anomalías de la regulación del sistema TGF  $\beta$ /proteínas Smad, del equilibrio de las proteasas, de sus inhibidores y de la producción de colágeno [16, 34-38]. In vitro, los fibroblastos obtenidos de cicatrices queloides muestran respuestas anómalas a la estimulación por el TGF  $\beta$ , al contrario de lo que sucede con los fibroblastos procedentes de la dermis normal o de cicatrices hipertróficas. En las cicatrices queloides existe una producción autocrina excesiva de TGF  $\beta$ , quizá por disminución de la expresión de las proteínas Smad 6 y 7, reguladoras de la actividad TGF  $\beta$  [16, 37]. La producción de colágeno es mayor en los fibroblastos procedentes de queloides y, al mismo tiempo, su degradación disminuye porque la capacidad de esas células para estimular la fibrinólisis se reduce [36]. El tratamiento por compresión mecánica de las cicatrices

hipertróficas podría establecer interacciones con la producción de MMP-9 [38] y favorecer la apoptosis de los miofibroblastos [39].

El granuloma piógeno es un pequeño tumor vascular inflamatorio, pediculado, no epidermizado, que desde un punto de vista histológico corresponde a una proliferación endotelio-capilar excesiva con inflamación que impide la epitelización. Su extirpación permite que la lesión se epitelice y que acabe cicatrizando. Este hecho ilustra un aspecto del control que ejercen los queratinocitos sobre la proliferación de los fibroblastos y, sin duda, las células endoteliales.

## Cicatrices retráctiles

Las retracciones excesivas suelen ser consecuencia de la falta de orientación entre la herida y las líneas de tracción fisiológicas de la región. Se producen a menudo tras quemaduras profundas y pueden tener repercusiones funcionales importantes, en especial sobre la movilidad de los miembros. No se conoce con precisión cuál es su fisiopatología. La presencia de fibroblastos procedentes de la aponeurosis en el tejido de granulación y las tracciones mecánicas a las que están sometidos son un gran estímulo para la síntesis de colágeno y aumentan la relación inhibitor de las colagenasas/colagenasas.

## Retraso de la cicatrización

Las causas de los retrasos de la cicatrización son numerosas. En la práctica clínica suelen encontrarse algunos de los factores locales o generales que pueden favorecer el retraso de la cicatrización, como sucede con la insuficiencia venosa, el hábito de fumar o la desnutrición. A continuación se revisan estos factores cuyos efectos sobre las distintas fases de la cicatrización han sido objeto de estudios detallados [5, 34].

## Fisiopatología de las heridas crónicas

La fisiopatología de las anomalías de la cicatrización en la evolución de las heridas crónicas se ha estudiado sobre todo en las úlceras de las piernas de causa venosa que son, con mucho, las heridas crónicas más frecuentes. Sin embargo, la alteración funcional del proceso de cicatrización de las heridas crónicas sigue siendo mal conocida, en gran parte debido a la inexistencia de un modelo animal adecuado. No obstante, en los últimos años se han desarrollado varios conceptos a partir de los datos recogidos in vivo e in vitro en el estudio de biopsias o de exudados obtenidos en pacientes con úlceras venosas de las piernas [40]. Las concentraciones de PDGF, EGF, KGF, bFGF o TGF  $\beta$  en los exudados de las úlceras venosas que no cicatrizan no son significativamente menores que en los exudados de heridas crónicas en vías de cicatrización. Por el contrario, las concentraciones de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF  $\alpha$  e IL-6) son mayores y disminuyen cuando la herida comienza a cicatrizar [41, 42]. Así mismo, el grado de expresión de los receptores de TGF  $\beta$  es muy bajo en las úlceras de las piernas que no cicatrizan [43]. La actividad mitogénica de los exudados de las heridas crónicas aparece muy reducida cuando se compara con la de fibroblastos o células endoteliales en cultivo, lo que probablemente se debe a la presencia de factores inhibidores [41, 44]. El mismo grupo que efectuó esos estudios ha demostrado, en fechas más recientes, que este efecto inhibitor depende in vitro de las vías de señalización intracelulares dependientes de Ras [45]. La actividad global de las proteasas y de las metaloproteinasas (en especial MMP-2 y 9) en los exudados de las úlceras venosas es mayor que en las úlceras agudas y disminuye

cuando cicatrizan [40, 46]. Además, la presencia de metaloproteinasas activas (MMP-1 y 2) detectadas in situ mediante inmunohistoquímica, hibridación in situ y zimografía es significativamente mayor en la lipodermatoesclerosis que en la piel sana [47]. La expresión de los factores activadores de las metaloproteinasas también se encuentra aumentada en las biopsias de las úlceras venosas. Las proteasas que participan en la degradación de la matriz extracelular pueden ser responsables del retraso de la cicatrización al degradar a las proteínas necesarias para que se produzca, es decir las proteasas de la matriz, los factores de crecimiento y sus receptores. Recientemente se ha estudiado el fenotipo de los fibroblastos procedentes de úlceras venosas, y su capacidad para multiplicarse y responder a un estímulo mitogénico como el de los factores de crecimiento. Los fibroblastos cultivados a partir de úlceras venosas tienen aspecto de células senescentes [48]. Su capacidad para multiplicarse in vitro es escasa en comparación con la de los fibroblastos obtenidos en zonas de piel sana de la misma persona [49], y su capacidad para responder al PDGF-BB depende de la antigüedad de la úlcera, de manera que cuanto mayor es la antigüedad de la úlcera menor es el número de fibroblastos capaces de multiplicarse cuando se los estimula con PDGF-BB [50]. Esto podría explicar en parte el fracaso de los protocolos terapéuticos en los que se utilizan factores de crecimiento tópicos. La identificación de las anomalías fenotípicas de los fibroblastos y de las propiedades de los exudados de las úlceras es reciente y por el momento no se dispone de explicaciones moleculares para ellas, por lo que es difícil establecer un vínculo causal con la microangiopatía venosa.

### Tabaco y cicatrización cutánea

En la práctica clínica, a menudo se ha hecho responsable al tabaquismo de un retraso de la cicatrización, pero este efecto está poco documentado, tanto desde el punto de vista clínico como del de los mecanismos intrínsecos de la cicatrización de la piel [51-53].

### Estado nutricional y cicatrización cutánea

Numerosos estudios efectuados en pacientes hospitalizados en servicios de cirugía, sobre todo por amputaciones, han demostrado que la morbilidad postoperatoria es mayor y que las complicaciones locales de la herida como sobreinfección o retraso de la cicatrización, son más frecuentes cuando la albuminemia es baja [54]. En las quemaduras, la nutrición enteral hipercalórica e hiperproteica es indispensable para contrarrestar el hipermetabolismo de estos pacientes y lograr una cicatrización más rápida y en mejores condiciones [55, 56]. Las necesidades proteicas se calculan entre 1,5 y 2,5 g/kg de peso, dependiendo de la superficie corporal afectada [55]. El aporte de lípidos recomendado es, en general, del 20-30% del aporte calórico no proteico [55].

En las series quirúrgicas no ha podido confirmarse la utilidad de la nutrición parenteral preoperatoria para prevenir el retraso de la cicatrización, la infecciones de las heridas o las escaras en los pacientes desnutridos [54, 57].

La importancia de la arginina en la cicatrización se demostró inicialmente en los animales. Cuando existe una carencia de arginina, la resistencia de la cicatriz disminuye. Además, los aportes suplementarios de arginina aumentan la síntesis de colágeno incluso en los animales sin carencia [58]. El beneficio que aporta la arginina a la cicatrización depende de su utilización local en la herida como precursor de la prolina (facilitando la síntesis de colágeno [58]) y de la estimulación que induce en la secreción de insulina y de hormona del crecimiento [59, 60]. Un estudio realizado en personas

sanas mayores de 65 años demostró que el aporte diario suplementario de 30 g de aspartato de arginina durante 14 días aumentaba la cantidad de proteínas totales y de colágeno en las heridas experimentales, aunque no tenía ningún efecto sobre la epitelización [60]. En un estudio aleatorizado, comparativo con un placebo, llevado a cabo en 164 pacientes con heridas postoperatorias [61] la nutrición enteral enriquecida en arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega 3 redujo el número global de complicaciones postoperatorias y el de complicaciones en el lugar de la herida (deshiscencia, infección, fistulización).

En los pacientes diabéticos la capacidad de cicatrización disminuye, lo cual se ha estudiado en modelos experimentales de rata en los que se ha demostrado una reducción de la síntesis de colágeno, de la respuesta inflamatoria, de la angiogénesis y de la epitelización [58]. El aporte de vitaminas A y C y la administración tópica o sistémica de insulina anulan estos efectos.

Desde hace muchos años se sabe que el aporte suplementario de vitamina A mejora la cicatrización en los modelos animales de retraso de la cicatrización [54, 61, 62]. El efecto de la vitamina A sobre la cicatrización sigue siendo mal conocido, pero parece que estimula la fase inflamatoria, la proliferación de los fibroblastos, la síntesis de colágeno, la angiogénesis y la epitelización, aunque no tendría efecto alguno sobre la contracción de la herida. Algunos autores han recomendado los suplementos de vitamina A en los pacientes con heridas graves o tratados con corticoides. Sin embargo, en este campo todavía son necesarios estudios aleatorizados que permitan determinar con mayor precisión la forma de administración y la utilidad del aporte oral suplementario de vitamina A en relación con el retraso o con la calidad de la cicatrización [54, 62].

La vitamina C es un cofactor indispensable de la prolina y lisina hidroxilasas que intervienen en la síntesis del colágeno. La deficiencia de vitamina C disminuye el depósito de colágeno durante la cicatrización y altera la angiogénesis con aparición de hemorragias y disminución de la resistencia de las cicatrices [54]. Sin embargo, estos efectos nocivos de la carencia de vitamina C sobre la cicatrización sólo se manifiestan en la clínica humana de manera tardía, después de 180 días de privación [63], y no parece claro que un suplemento de vitamina C superior a las necesidades diarias acelere la cicatrización [62].

La vitamina E parece poseer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes en los animales, en los que inhibe la peroxidación de los lípidos. Los datos publicados, a menudo contradictorios y antiguos, indican que el aporte suplementario de vitamina E puede tener tanto un efecto beneficioso como un efecto nocivo sobre la cicatrización en el ser humano y en los animales [64, 65].

### Estrógenos, andrógenos y cicatrización cutánea

En la menopausia la piel sufre importantes modificaciones, con disminución de su grosor y de la cantidad de colágeno en la dermis. Estas modificaciones son reversibles con un tratamiento hormonal sustitutivo. Los fibroblastos de la dermis humana y las células inflamatorias poseen receptores de estrógenos, las cuales actúan en todas las fases de la cicatrización. En la fase inflamatoria, los estrógenos disminuyen la quimiotaxis de los polimorfonucleares neutrófilos en la herida y, por tanto, la concentración de proteasas liberadas por las células inflamatorias. En el ratón, los estrógenos también disminuyen la expresión del factor de inhibición de la migración de los macrófagos (MIF), una citocina proinflamatoria producida por linfocitos T, monocitos, células endoteliales y queratinocitos, lo que conduce a

una disminución de la inflamación local y un aumento de la cantidad de matriz extracelular depositada en la herida [66]. En la fase de reparación del tejido, los estrógenos tienen un efecto mitogénico sobre los queratinocitos que acelera la epitelización [67]. Los estrógenos tópicos en los pacientes ancianos o el tratamiento sustitutivo en las mujeres posmenopáusicas aceleran la cicatrización de las heridas agudas [33]. Además, los estrógenos modulan in vitro la expresión de PDGF en los monocitos e in vivo aumentan la expresión de TGF  $\beta$ 1 en los fibroblastos de la herida en los animales de experimentación, con incremento de la matriz extracelular, de la contracción de la herida y de la angiogénesis [68]. En la fase de maduración y de remodelación de la matriz, los estrógenos tópicos aumentan in vivo la producción de colágeno en la herida de los pacientes ancianos de ambos sexos, pero sobre todo de la mujer. Por el contrario, las cicatrices maduras son de mejor calidad, tanto desde el punto de vista macroscópico como microscópico, en las mujeres menopáusicas sin tratamiento sustitutivo que en las no menopáusicas. El aumento de la expresión de TGF  $\beta$ 1 durante la cicatrización inducido por los estrógenos acorta la cicatrización, pero a expensas de su calidad estética, como se ha demostrado en otras situaciones patológicas en las que aumenta la producción de TGF  $\beta$ 1 [67, 68]. El efecto de los andrógenos sobre la cicatrización cutánea está menos estudiado. La castración del ratón macho acelera la cicatrización cutánea, disminuye la fase inflamatoria, la llegada de los monocitos a la herida y aumenta la producción de matriz extracelular [69]. Este efecto podría deberse a la modulación de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF  $\alpha$ ) producida por los andrógenos in vitro en distintos tipos celulares [70].

### Bacterias y cicatrización cutánea

La flora integrante de las heridas crónicas es polimicrobiana y está formada principalmente por estafilococos dorados, *Staphylococcus epidermidis*, bacilo piocianico, bacilos gramnegativos, enterococos y estreptococos, en proporciones que varían según los estudios, las heridas estudiadas y el modo de obtención de las muestras. Las interacciones entre la flora y la herida suelen describirse en tres fases: contaminación, colonización e infección [71]. La contaminación y la colonización son proliferaciones de los microorganismos en la superficie de la herida y no entorpecen la cicatrización. Por el contrario, la infección es una invasión de los tejidos sanos periféricos y subyacentes por los microorganismos que provoca una reacción del huésped con fiebre, eritema, pus y retraso de la cicatrización [72]. En la práctica, a partir de los estudios de Robson, la infección de una herida crónica se define por la presencia de más de  $10^5$  microorganismos/g de tejido [73]. En este caso, el retraso de la cicatrización inducido por la infección forma parte de los signos clínicos de ésta [71].

### Estrés y cicatrización

Varios estudios han demostrado que el estrés puede retrasar la cicatrización en los modelos de heridas agudas, tanto en los animales como en el ser humano. Este retraso podría deberse a una menor expresión de las citocinas proinflamatorias y de determinados factores de crecimiento durante la cicatrización en el animal estresado y a una mayor sensibilidad a la infección [74].

## ■ Conclusión

Los progresos efectuados en citología, histología e inmunología en los últimos años han sido considerables. Sin embargo, su abundancia y diversidad no deben

hacer olvidar su carácter fragmentario. Parece presuntuoso proponer en este momento un esquema coherente y exhaustivo del proceso de cicatrización. No obstante, sí pueden retenerse algunas nociones prácticas. El estudio aislado de la herida, aguda o crónica, no basta para definir su terapéutica y no hay que olvidar la valoración, mediante una anamnesis sencilla, una exploración clínica cuidadosa y algunas pruebas complementarias, de los cofactores que pueden intervenir en la cicatrización.



## ■ Bibliografía

- [1] Martin P. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997;276:75-81.
- [2] Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998;25:321-40.
- [3] Clark RA. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin* 1993;11:647-66.
- [4] Freemont AJ. Demystified... adhesion molecules. *Mol Pathol* 1998;51:175-84.
- [5] Waldorf H, Fewkes J. Wound healing. *Adv Dermatol* 1995;10:77-97.
- [6] Hubner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fassler R, Werner S. Differential regulation of proinflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 1996;8:548-56.
- [7] Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004;17:24-35.
- [8] Salmon-Ehr V, Ramont L, Godeau G, Birembaut P, Guenounou M, Bernard P, et al. Implication of IL-4 in wound healing. *Lab Invest* 2000;80:1337-43.
- [9] Chow LW, Loo WT, Yuen KY, Cheng C. The study of cytokine dynamics at the operation site after mastectomy. *Wound Rep Regen* 2003;11:326-30.
- [10] Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci* 2004;35:83-92.
- [11] Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835-70.
- [12] Reynolds LE, Conti FJ, Lucas M, Grose R, Robinson S, Stone M, et al. Accelerated re-epithelialization in beta3-integrin-deficient mice is associated with enhanced TGF-beta1 signaling. *Nat Med* 2005;11:167-74.
- [13] Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech* 2003;60:107-14.
- [14] Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000;5:40-6.
- [15] Desmoulière A, Gabbiani G. In: Clark RA. *The molecular and cellular biology of wound repair*. New York: Plenum Press; 1996. p. 391-423.
- [16] Kopp J, Preis E, Said H, Hafemann B, Wickert L, Gressner AM, et al. Abrogation of transforming growth factor-beta signaling by SMAD7 inhibits collagen gel contraction of human dermal fibroblasts. *J Biol Chem* 2005;280:21570-6.
- [17] el-Ghazbouri A, Gibbs S, Lamme E, Van Blitterswijk CA, Ponc M. Effect of fibroblasts on epidermal regeneration. *Br J Dermatol* 2002;147:230-43.
- [18] Woodley DT, Chen JD, Kim JP, Sarret Y, Iwasaki T, Kim YH, et al. Re-epithelialization. Human keratinocyte locomotion. *Dermatol Clin* 1993;11:641-6.
- [19] ElGhazbouri A, Hensbergen P, Gibbs S, Kempenaar J, van der Schors R, Ponc M. fibroblasts facilitate re-epithelialization in wounded skin equivalents. *Lab Invest* 2004;84:102-12.
- [20] Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. *Br J Dermatol* 2003;149:229-36.



- [21] Amano S, Akutsu N, Ogura Y, Nishiyama T. Increase of laminine 5 synthesis in human keratinocytes by acute wound fluid, inflammatory cytokines and growth factors, and lysophospholipids. *Br J Dermatol* 2004;**151**:961-70.
- [22] Mirastschijski U, Haaksmas CJ, Tomasek JJ, Agren MS. Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. *Exp Cell Res* 2004;**299**:465-75.
- [23] Dang CM, Beanes SR, Soo C, Ting K, Benhaim P, Hedrick MH, et al. Decreased expression of fibroblast and keratinocyte growth factor isoforms and receptors during scarless repair. *Plast Reconstr Surg* 2003;**111**:1969-79.
- [24] Olutoye OO, Barone EJ, Yager DR, Uchida T, Cohen IK, Diegelmann RF. Hyaluronic acid inhibits fetal platelet function: implications in scarless healing. *J Pediatr Surg* 1997;**32**:1037-40.
- [25] Olutoye OO, Cohen IK. Fetal wound healing. An overview. *Wound Rep Reg* 1996;**4**:66-74.
- [26] Dang CM, Beanes SR, Lee H, Zhang X, Soo C, Ting K. Scarless fetal wounds are associated with an increased matrix metalloproteinase-to-tissue-derived inhibitor of metalloproteinase ratio. *Plast Reconstr Surg* 2003;**111**:2273-85.
- [27] Hohlfeld J, de Buys Roessingh A, Hirt-Burri N, Chaubert P, Gerger S, Scaletta C, et al. Tissue engineering fetal skin constructs for paediatric burns. *Lancet* 2005;**366**:840-2.
- [28] Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol* 1990;**122**:61-70.
- [29] Gerstein AD, Phillips TJ, Rogers GS, Gilchrist BA. Wound healing and aging. *Dermatol Clin* 1993;**11**:749-57.
- [30] Cook JL, Dzubow LM. Aging of the skin. Implications for cutaneous surgery. *Arch Dermatol* 1997;**133**:1273-7.
- [31] Holt DR, Kirk SJ. Effect of age on wound healing in healthy human beings. *Surgery* 1992;**112**:293-8.
- [32] Ahcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during cutaneous wound healing. *Lab Invest* 1998;**78**:47-58.
- [33] Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ. Ageing and wound healing. *Biogerontology* 2002;**3**:337-45.
- [34] Babu M, Diegelmann, Oliver N. Keloid fibroblasts exhibit an altered response to TGF-beta. *J Invest Dermatol* 1992;**99**:650-5.
- [35] Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 1999;**104**:1435-58.
- [36] Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today* 1998;**4**:19-24.
- [37] Yu H, Bock O, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U. Decreased expression of inhibitory SMAD6 and SMAD7 in keloid scarring. *Br J Plast Surg* 2005 [Epub ahead of print].
- [38] Reno F, Grazianetti P, Stella M, Magliacani G, Pezzuto C, Cannas M. Release and activation of matrix metalloproteinase-9 during in vitro mechanical compression in hypertrophic scars. *Arch Dermatol* 2002;**138**:475-8.
- [39] Monte Alto Costa A, Peyrol S, Porto LC, Comparin JP, Foyatier JL, Desmoulière A. Mechanical forces induce scar remodeling. Study in non-pressure-treated versus pressure treated hypertrophic scars. *Am J Pathol* 1999;**155**:1671-9.
- [40] Schultz GS, Mast BA. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases, and growth factors. *Wounds* 1998;**10**:1F-9F.
- [41] Trengrove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Rep Reg* 2000;**8**:13-25.
- [42] Harris IR, Yee KC, Walters CE, Cunliffe WJ, Kearney JN, Wood EJ, et al. Cytokine and protease levels in healing and non-healing chronic venous leg ulcers. *Exp Dermatol* 1995;**4**:342-9.
- [43] Cowin AJ, Hatzirodos N, Holding CA, Dunaiski V, Harries RH, Rayner TE, et al. Effect of healing on the expression of transforming growth factor βs and their receptors in chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:1282-9.
- [44] Phillips TJ, Al-Amoudi HO, Leverkus M, Park HY. Effect of chronic wound fluid on fibroblasts. *J Wound Care* 1998;**7**:527-32.
- [45] Seah CC, Phillips TJ, Howard CE, Panova IP, Hayes CM, Asandra AS, et al. Chronic wound fluid suppresses proliferation of dermal fibroblasts through a Ras-mediated signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2005;**124**:466-74.
- [46] Trengrove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999;**7**:442-52.
- [47] Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, Stetter C, Grenz H, Preissner KT, et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol* 1998;**111**:822-7.
- [48] Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 1998;**28**:876-83.
- [49] Stanley AC, Park HY, Phillips TJ, Russakovsky V, Menzoian JO. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. *J Vasc Surg* 1997;**26**:994-1001.
- [50] Agren MS, Steenfos HK, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependant. *J Invest Dermatol* 1999;**112**:463-9.
- [51] Towler J. Cigarette smoking and its effects on wound healing. *J Wound Care* 2000;**9**:100-4.
- [52] Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998;**123**:450-5.
- [53] Campanile G, Hautmann G, Loti T. Cigarette smoking, wound healing and face-lift. *Clin Dermatol* 1998;**16**:575-8.
- [54] Albina JE. Nutrition and wound healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;**18**:367-76.
- [55] Deitch EA. Nutritional support of the burn patient. *Crit Care Clin* 1995;**11**:735-50.
- [56] Muller MJ, Herndon DN. The challenge of burns. *Lancet* 1994;**343**:216-20.
- [57] The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;**325**:525-32.
- [58] Barbul A, Purtill WA. Nutrition in wound healing. *Clin Dermatol* 1994;**12**:133-40.
- [59] Barbul A, Rettura G, Levenson SM, Seifter E. Wound healing and thymotropic effects of arginine: a pituitary mechanism of action. *Am J Clin Nutr* 1983;**37**:786-94.
- [60] Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, Holt DR, Wasserkrug HL, Barbul A. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 1993;**114**:155-60.
- [61] Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, et al. Early post operative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost comparative analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;**25**:1489-96.
- [62] Rackett SC, Jill Rothe M, Grant-Kels JM. Diet and dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1993;**29**:447-61.
- [63] Crandon JH, Lund CC, Dill DB. Experimental human scurvy. *N Engl J Med* 1940;**223**:353-69.
- [64] Don Parsa F. Vitamin E: facts and fallacies. *Plast Reconstr Surg* 1988;**81**:300-1.
- [65] Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, Waymack JP, Kopcha R. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Burn Care Rehabil* 1986;**7**:309-14.
- [66] Ashcroft GS, Mill SJ, Lei KJ, Gibbons L, Jeong MJ, Taniguchi M, et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by down regulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Invest* 2003;**111**:1309-418.
- [67] Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2003;**4**:737-43.
- [68] Ashcroft GS, Dodworth J, van Bostel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med* 1997;**3**:1209-306.

- [69] Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous healing. *J Clin Invest* 2002;**110**: 615-24.
- [70] Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost* 2003;**90**:978-85.
- [71] Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother* 2005;**55**:143-9.
- [72] Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Rep Regen* 2001;**9**: 178-86.
- [73] Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; **77**:637-50.
- [74] Sheridan JF, Padgett DA, Avitsur R, Marucha PT. Experimental models of stress and wound healing. *World J Surg* 2004;**28**:327-30.

---

P. Senet, Praticien hospitalier (patricia.senet@cfx.aphp.fr).

Service de g erontologie, pavillon de l'Orbe, Hôpital Charles Foix, 7, avenue de la République, 94205 Ivry/Seine cedex, France, consultation de dermatologie, H pital Rothschild, 33, boulevard de Picpus, 75012 Paris, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: Senet P. Physiologie de la cicatrisation cutanée. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-040-A-10, 2007.

Disponible en [www.emc-consulte.com/es](http://www.emc-consulte.com/es)



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos / Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Autoevaluación