



Biología y Bioquímica de la Cicatrización de las Heridas

J. ESCALLON, MD, SCC, FACS, FRCS.

Palabras Claves: Herida, Biología y química de la cicatrización, Proteínas, Colágeno, Elastina, Sustancia fundamental, Angiogénesis, Epitelización.

El proceso de cicatrización de la herida se inicia por estímulos fisiológicos en respuesta al trauma ocasionado. Los mediadores de esta respuesta son sustancias con estructuras bioquímicas definidas, que desarrollan un proceso de síntesis para cumplir su función. La cicatrización misma está basada en proteínas fundamentales como el colágeno, con características diferentes a la mayoría de las proteínas, por ser de estructura fibrosa, rica especialmente en 4-hidroxiprolina, lo que la hace un tipo de proteína único en el organismo. La organización misma de ella define sus características de resistencia propias de la cicatriz. Además, la elastina forma parte importante del proceso de cicatrización en tejidos cuyas características elásticas son fundamentales. Todo esto ocurre dentro de la sustancia fundamental formada por glicoproteínas y mucoproteínas, con características definidas que forman un medio ambiente adecuado para el proceso.

INTRODUCCION

Todos los fenómenos de respuesta al trauma ocasionado por una herida y el posterior proceso de su cicatrización, implican una serie de cambios metabólicos interrelacionados, basados en reacciones bioquímicas bien conocidas dentro de un medio ambiente adecuado. Se inician con una respuesta inflamatoria mediante la activación de cuatro sistemas bioquímicos de amplificación, a saber: 1. complemento; 2. mecanismo de coagulación; 3. activación de kininas; 4. generación de plasmina. Cada uno de estos sistemas tiene su propio conjunto de enzimas que se encargan de amplificar la señal original y producir sustancias quimiotácticas que inician los mencionados fenómenos de respuesta local al trauma causado por la herida, y abren el camino para el proceso de cicatrización y epitelización posterior (1).

Doctor Jaime Escallón, Coordinador del Dpto. de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D. E., Colombia.

Cicatrización de la herida

Inflamación
Proliferación de fibroblastos
Angiogénesis
Síntesis del tejido conectivo
Epitelización

El segundo paso importante es la proliferación de fibroblastos y la neoformación de vasos sanguíneos o angiogénesis. Esta respuesta es mediada en parte por plaquetas que liberan sustancias químicas como la serotonina que amplifica aún más el proceso de coagulación, asegurando en esta forma una activación completa del complemento. También producen factor de crecimiento y factor angiogénico que atrae los fibroblastos y favorece la neoformación vascular.

Todo esto tiene como objetivo fundamental el estimular la síntesis del colágeno y permitir la epitelización final (6, 7, 16).

Visto de otra manera, son cuatro los pasos fundamentales en el proceso de cicatrización de una herida:

1. Atraer las células apropiadas al sitio de la herida.
2. Estimular la replicación y crecimiento de los fibroblastos y las células epiteliales.
3. Estimular la síntesis del colágeno.
4. Estimular la migración y replicación de células epiteliales.

Inflamación

Activación del complemento
Activación de la coagulación
Activación de las kininas
Generación de plasmina

Para que la cicatrización se pueda llevar a cabo se necesita que en respuesta al trauma ocasionado por la herida, se produzca el proceso adecuado de inflamación para que por medio de mediadores bioquímicos se logre la atracción de células que van a iniciar el proceso de cicatrización. Es fundamental el contar con un medio ambiente adecuado especialmente en dos aspectos: 1) la concentración de oxígeno; 2) el aporte adecuado de nutrientes para la reparación tisular (4, 11, 12).

La circulación, el oxígeno y el fibroblasto

Es necesaria una concentración adecuada de oxígeno para la activación de los mecanismos de quimiotaxia y la acción de los mediadores bioquímicos. La concentración de oxígeno puede afectar la replicación de los fibroblastos y la síntesis del colágeno por insuficiente producción de energía para poder ensamblar la molécula. Para integrar cada aminoácido dentro del colágeno de una molécula de proteinglicán se necesitan varias moléculas de ATP que son obtenidas en forma más eficiente a través del metabolismo aerobio. Si la concentración de oxígeno disminuye, el consumo de glucosa aumenta y la producción de energía cambia a la glicólisis anaerobia con la consecuente producción de lactato lo que lleva a limitada producción de energía por el fibroblasto (9, 10).

La lisina y la prolina, dos aminoácidos esenciales en la formación del colágeno, deben ser hidroxilados antes de incorporarse a la molécula de éste; para ello es necesaria una cierta concentración de oxígeno. Hay varias enzimas como la prolilhidroxilasa y la lisil-hidroxilasa que necesitan una molécula de oxígeno como cofactor para lograr su acción enzimática.

El aumento de la concentración de CO_2 disminuye la proliferación del colágeno por un mecanismo no bien definido (5).

BASES BIOQUÍMICAS

El proceso fisiológico de la cicatrización de heridas está basado en una serie de sustancias con características bioquímicas muy específicas que constituyen las proteínas más abundantes del organismo. Su síntesis, aunque no completamente conocida, se basa en una serie de reacciones bioquímicas complejas que le dan a la proteína las características necesarias de acuerdo con su función de sostén y al mismo tiempo permiten la elasticidad necesaria.

Se conoce bien la interrelación de esta síntesis y proceso bioquímico con algunas sustancias como oxígeno, hormonas, vitaminas y elementos traza que hacen que el proceso de síntesis sea correcto o llevan, en caso de haber deficiencia de algunos elementos, a la formación de proteínas incompletas con estructuras débiles y, por tanto, con una capacidad limitada de cumplir su función.

Se analizan las proteínas más importantes con sus características bioquímicas, haciendo algunas anotaciones sobre aspectos específicos de interés clínico (2, 3, 8).

Colágeno

De acuerdo con su conformación o forma tridimensional, las proteínas se dividen en dos grandes grupos: proteínas fibrosas como el colágeno, y proteínas globulares como el fibrinógeno. Las fibrosas están constituidas por una cadena de polipéptidos organizados en forma paralela a lo largo de un eje longitudinal que forma proteínas largas en capas insolubles en agua y que forman la base del tejido conectivo, siendo la más abundante en el organismo y, además, tiene la capacidad de organizarse en forma diferente de acuerdo con su función, logrando gran fuerza en el tejido conectivo con poca capacidad de estiramiento o, en el caso de la piel, de organizar sus cadenas de aminoácidos en tal forma que permita tener suficiente fuerza al mismo tiempo que la elasticidad necesaria para esa función específica.

La estructura de la proteína del colágeno está dada por su secuencia de aminoácidos; no tiene todos los 20 de las proteínas, pero es rica en glicina, prolina y su derivado la 4-hidroxiprolina, un aminoácido rara vez encontrado en las proteínas fuera del colágeno. Estos aminoácidos forman las moléculas de tropocolágeno, es decir, las subunidades que se organizan en forma paralela que se encadenan por enlaces covalentes de residuos de dehidrolisinoleucina, y que son el resultado de una reacción enzimática entre los residuos de lisina de las dos cadenas adyacentes de tropocolágeno (8, 13-15).

Existen cinco tipos de cadenas designadas como $\alpha 1(\text{I})$, $\alpha 1(\text{II})$, $\alpha 1(\text{III})$ y $\alpha 1(\text{IV})$, y $\alpha 2$, que forman cuatro clases diferentes de colágeno de acuerdo con el tipo y concentración de las cadenas alfa.

Colágeno (Tipos de cadenas alfa)

Tipo I: [$\alpha 1(\text{I})$] $< 2/\alpha 2$

Tipo II: [$\alpha 1(\text{II})$]₃

Tipo III: [$\alpha 1(\text{III})$]₃

Tipo IV: [$\alpha 1(\text{IV})$]₃

Síntesis del colágeno. Son los fibroblastos las células encargadas de su síntesis mediante un proceso de hidroxilación que tiene lugar en los ribosomas, los aminoácidos prolina, glicina e hidroxiprolina principalmente, con una adecuada oxigenación y en presencia de Fe, ácido ascórbico y α -ketoglutarato, se produce la hidroxilación, la formación de las moléculas de tropocolágeno y posterior organización estructural del colágeno. Las secuencias más frecuentes de aminoácidos presentes en las cadenas alfa, son: Gli-Pro-Hipr o Gli-X-Hipr.

El tropocolágeno es liberado por los ribosomas en las cisternas del retículo endoplásmico. Después pasa a las vacuolas del aparato de Golgi y finalmente es excretado por la célula.

Elastina

Es la segunda proteína más importante del tejido conectivo; su composición de aminoácidos es diferente de la del colágeno; como su nombre lo indica, es el componente principal de las estructuras elásticas del organismo como, por ejemplo, la pared de los vasos arteriales importantes. Sus fibras están formadas por enlaces entrecruzados de moléculas casi esféricas. Estos enlaces cruzados están dados por compuestos derivados de la lisina que son la desmosina e isodesmosina. La deficiencia de piridoxina y cobre hacen que la deposición de fibras de elastina sea débil, lo que produce una debilidad en los tejidos que dependen de la elastina.

La molécula de elastina está libre de mucopolisacáridos lo cual la hace resistente a la digestión por tripsina o a la hidroxilación por la pepsina; sin embargo, el páncreas es capaz de producir la elastasa que tiene una capacidad no usual de hidrolizar la elastina.

Sustancia fundamental

La sustancia fundamental es la malla de mucopolisacáridos, glicoproteínas y mucoproteínas, contenidos en el líquido extracelular, que representa una tercera parte del agua corporal total. Contiene electrolitos en concentración similar a la del plasma y material soluto en pequeñas cantidades como oxígeno, CO₂, glucosa y urea, presentes para el metabolismo celular o bien, como resultado de la excreción de las células (17, 18).

Glicoproteínas. Son proteínas que contienen grupos de carbohidratos, adheridos por enlaces covalentes a la cadena de polipéptidos. Las proteínas con alto contenido de carbohidratos, que también se han llamado proteoglicanos, son parte importante de la estructura de la membrana celular y de proteínas tan importantes como la fibrina.

Glicoproteínas

<i>Plasma</i>	<i>Hormonas</i>
Fibrinógeno	FSH
Grupos ABO	TSH
Inmunoglobulinas	
<i>Enzimas</i>	<i>Otras estructuras</i>
Ribonucleasa	Membrana celular
Colinesterasa	Secreciones mucosas
Pepsina	

Mucoproteínas. Son proteínas complejas con mucopolisacáridos ácidos llamados glucosaminoglicanos que son polímeros de azúcares de hexosa que poseen grupos aminos

como la hexosamina, D-glucosamina y D-galactosamina. Se han dividido las mucoproteínas en dos grupos a saber: 1. Mucoproteínas no sulfatadas (ácido hialurónico y condroitín). 2. Mucoproteínas sulfatadas (condroitín sulfato A, condroitín sulfato B o dermatán sulfato, condroitín sulfato C, heparitín sulfato o heparán sulfato, y keratosulfato o keratán sulfato).

Las mucoproteínas son sintetizadas especialmente por el fibroblasto en el retículo endoplasma rugoso de donde sale la proteína a la cual se van agregando polisacáridos formados por la adición de azúcares individuales dados por el nucleótido uridina. En esta forma, del ácido uridín difosfato glucorónico y de la acetilglucosamina, depende la síntesis del ácido hialurónico. La polimerización de los mucopolisacáridos y su posterior sulfatación ocurre en el aparato de Golgi y los gránulos que contienen las mucoproteínas salen de la célula por el proceso de exocitosis.

La sustancia fundamental frente al trauma ocasionado por la herida, sufre un proceso de polimerización que la hace más permeable a los microorganismos pero también a los mediadores del proceso de inflamación. Igualmente, puede haber excesivo acúmulo de la sustancia fundamental, como sucede en el mixedema causado por el hipotiroidismo.

FINAL DE LA CICATRIZACION

El proceso de angiogénesis es suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del tejido en reparación, la síntesis del colágeno se hace suficiente y poco a poco la herida empieza a parecerse al tejido normal, los macrófagos y fibroblastos disminuyen y se frena entonces la síntesis del colágeno, se reabsorbe su exceso, y lo que queda, deja de ser una estructura amorfa para convertirse en una estructura organizada, intercalando en forma ordenada las moléculas de proteína que permiten dar a la herida la resistencia necesaria la cual se completa 6 meses después al lograr la maduración y la total restructuración, de acuerdo con las características bioquímicas de cada proteína.

ABSTRACT

Wound healing takes place as a response to the injury. Is mediated by several hormones, with a well defined biochemical structure that allows their beneficial effect. Wound healing itself is based on Collagen, a fibrous protein with high concentration of 4-hidroxipolyne and aminoacid that makes these a unique protein in the human organism. The structure of this protein allows for the strength necessary for wound healing. Elastin, is another protein that gives elastic characteristics necessary for healing of specific tissues.

All this takes place on the Ground Substances made of Glicoproteins and Mucopolisacariids an environment that allows the process of wound healing.

REFERENCIAS

1. Hunt T K, Goodson W H: Wound Healing. Current Surgical Diagnosis and treatment. Lange, 8 ed., 1990
2. White, Handler, Smith: Principles of Biochemistry. Mc Graw Hill, 1979
3. Lehninger: Biochemistry. Worth, 1980
4. Walter and Israel: General Pathology. Churchill Livingstone, 1979
5. Burke: Surgical Physiology. Saunders, 1983
6. Mathes S J, Abouljoud M: Wound Healing. Chap 16. Biologic Phenomena in Surgery
7. Sterns E E: Wound Healing Chap 2. Clinical Thinking in Surgery. Lange Medical Book, 1988
8. Brasken P, Lehto M, Renvalls S: Fibronectin, laminin, and collagen types I, III, IV and V in the healing rat colon anastomosis [see comments]. Ann Chir Gynecol 1990; 79: (2): 65-71
9. Robson M C, Stenberg B D, Heggors J P: Wound healing alterations caused by infection. Clin Plast Surg 1990 Jul; 17 (3): 485-92
10. LaVan F B; Hunt T K: Oxygen and wound healing. Clin Plast Surg 1990 Jul; 17 (3): 463-72
11. Rudolph R, Cheresch D; Cell adhesion mechanisms and their potential impact on wound healing and tumor control. Clin Plast Surg 1990 Jul; 17 (3): 457-62
12. Falcone P A, Caldwell M D: Wound metabolism. Clin Plast Surg 1990 Jul; 17 (3): 443-56
13. McGrath M H: Peptide growth factors and wound healing. Clin Plast Surg 1990 Jul; 17 (3): 421-32
14. Seyfer A E, Nassaux P, Emory R, Wray H L, Schaudies R P: Intracellular processing of epidermal growth factor by early wound healing cells. Surgery 1990 Jan; 107 (1): 69-73
15. Welch M P, Odland G F, Clark R A: Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. J Cell Biol 1990 Jan; 110 (1): 133-45
16. Levi-Shaffer F, Kupietzky A: Mast cells enhance migration and proliferation of fibroblasts into an in vitro wound. Exp Cell Res 1990 May; 188 (1): 42-9
17. Linares H A: Proteoglycan-lymphocyte association in the development of hypertrophic scars. Burns. 1990 Feb; 16 (1): 21-4
18. Haukipuro K, Risteli L, Kairaluoma M I, Risteli J: Aminoterminal propeptide of type III procollagen in serum during wound healing in human beings. Surgery 1990 Apr; 107 (4): 381-8

