

SAM[®]

Heridas y cicatrización



Cicatrización en el paciente inmunocomprometido

Dra. Helena Vidaurri de la Cruz

SAM® Heridas y cicatrización

12. Cicatrización en el paciente inmunocomprometido

Derechos reservados © 2021 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-572-081-4

Diseñado y producido por:



Intersistemas, S.A. de C.V.
Aguilar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, Ciudad de México
Tel. (5255) 5520 2073
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:
info@cempro.org.mx

Créditos

Cuidado de la edición: Dra. María del Carmen Ruíz Alcocer

Coordinación de producción: LDG. Edgar Romero Escobar

Diseño: LDG. Edgar Romero Escobar

Formación: LDG. Marcela Solís Mendoza

Hecho en México/Made in Mexico

Autor

Dra. Helena Vidaurri de la Cruz

- Pediatra, egresada del Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”
- Dermatóloga Pediatra, egresada del Instituto Nacional de Pediatría
- Cirujana Dermatóloga y Dermato-oncóloga, egresada del Hospital General de México, O.D.
- Dermatóloga adscrita al Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, SEDESA
- Dermatóloga pediatra adscrita al Servicio de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, OD
- Profesora titular de Dermatología en la Carrera de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina de la UNAM
- Profesora asociada del Curso de Especialización en Dermatología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE
- Investigadora en Ciencias Médicas B de la Comisión Externa de Investigación en Salud de la Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud, Secretaría de Salud
- Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría, Academia Mexicana de Dermatología, Sociedad Mexicana de Pediatría, Sociedad Mexicana de Dermatología, Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Dermato-oncología, Society for Pediatric Dermatology, Sociedad Latinoamericana de Dermatología Pediátrica, Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología, Academia Europea de Dermato-venereología
- Presidenta del Colegio Mexicano de Dermatología Pediátrica Bienio 2014-2016
- Editora y coautora del libro: Las 20 dermatosis más frecuentes en pediatría. Sociedad Mexicana de Pediatría

Contenido

Cicatrización en el envejecimiento

Introducción	6
Generalidades del sistema inmunológico	7
Barreras anatómicas	8
Microbioma	9
Sistema inmune y cicatrización de heridas	10
Definición de inmunocompromiso	11
Cambios en la cicatrización en los pacientes con inmunocompromiso congénito	12
Cambios en la cicatrización en los pacientes con inmunocompromiso adquirido	13
Infección por VIH-SIDA	13
Pacientes en tratamiento por neoplasias	14
<i>Quimioterapia</i>	14
<i>Radioterapia</i>	14
<i>Terapias blanco</i>	15
<i>Pacientes en tratamiento por trasplantes</i>	16
Cambios en la cicatrización en los pacientes con riesgo de inmunocompromiso	17

12. Cicatrización en el paciente inmunocomprometido

Estado nutricional	17
Tabaquismo y consumo de alcohol	18
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos	19
Conclusiones	20
Referencias	21
Evaluación	22

Introducción

El objetivo del sistema inmunológico es mantener la integridad del organismo mediante la defensa de agresiones microbianas, físicoquímicas e incluso de células propias con comportamientos patológicos. Las circunstancias que comprometen la función inmunológica son diversas: los defectos congénitos de la inmunidad, la desnutrición, las enfermedades metabólicas, como la diabetes o la insuficiencia adrenal. Las alteraciones propias del sistema de defensas incluyen a las inmunodeficiencias adquiridas, como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, y a las que ocurren por el uso de medicamentos antiinflamatorios o antineoplásicos. En este capítulo se tratarán los cambios que se producen en la cicatrización a partir del compromiso del sistema inmunológico.

Generalidades del sistema inmunológico

Cambios en la piel en el envejecimiento

La defensa inmunológica se ha clasificado en las secciones que se muestran en la **Figura 1**.

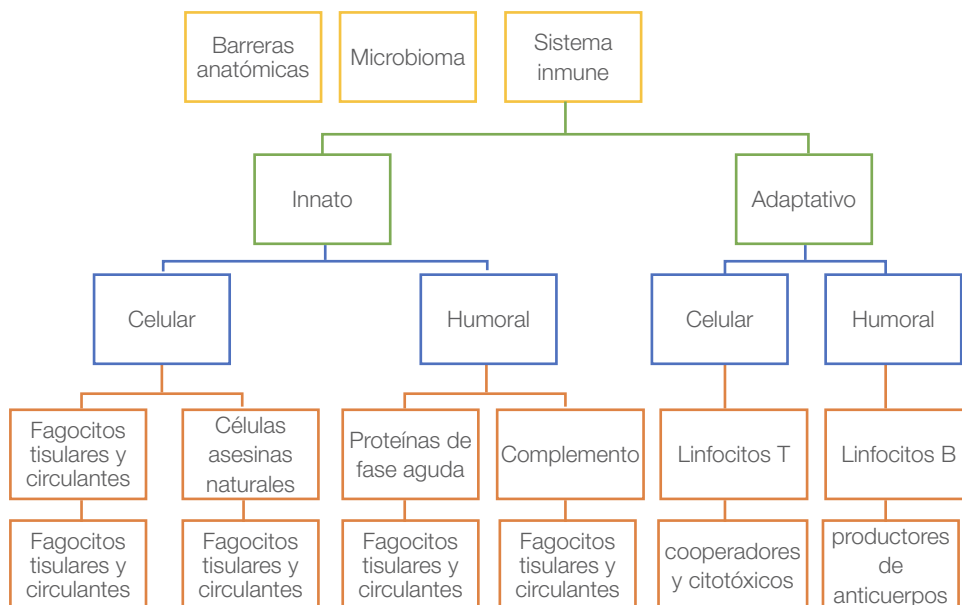


Figura 1.
Organización del sistema inmunológico

Fuente: elaboración propia.

Barreras anatómicas

Las estructuras humanas que están en contacto directo con el exterior son los epitelios, que son barreras anatómicas naturales con permeabilidad altamente selectiva, compuestas por células estrechamente unidas que secretan péptidos y polisacáridos protectores que mantienen la integridad de la superficie, tanto por mecanismos físicos como químicos, por ejemplo, mediante mantenimiento de pH que limita el crecimiento microbiano o mediante la producción de moco, sebo, sudor, lágrimas, que impiden el ingreso de patógenos o alérgenos. Las células fagocíticas residentes se ocupan de atrapar, procesar y presentar dichos alérgenos o patógenos cuando ingresan a los epitelios mediante erosiones y heridas. Aquí participan las células presentadoras de antígenos, que toman diferentes nombres en cada epitelio y que son el primer eslabón de la inmunidad innata.¹

La epidermis, capa más superficial de la piel, es un epitelio estratificado queratinizado, que regula la evaporación de agua y es casi impermeable a patógenos y alérgenos. Los queratinocitos son las células más numerosas de la epidermis; en el estrato córneo, donde se encuentran en su fase terminal de maduración (corneocitos), son paquetes de queratina, filagrina y otras proteínas, que son casi impermeables, laminares, flexibles y resistentes a los impactos, semejando ladrillos. Los espacios entre los corneocitos están llenos de cemento intercelular compuesto por lípidos producidos por los mismos corneocitos y por las glándulas sebáceas: colesterol, ceramidas y ácidos grasos libres. Este modelo de “ladrillos y cemento” de la epidermis es muy efectivo para mantener la impermeabilidad a líquidos y electrolitos, así como frente a gérmenes, alérgenos y para tolerar los traumatismos.

Los queratinocitos, además de sus funciones estructurales, cumplen diferentes papeles inmunológicos:²

- Mediante sus receptores de reconocimiento de patrones (PRR), reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como lipopolisacáridos, endotoxinas o ácidos nucleicos virales
- Después de la interacción específica entre el PRR y el PAMP, se activan vías de señalización y producción de quimocinas, citocinas y péptidos antimicrobianos, que a su vez activan a células inmunológicas residentes y reclutan a las circulantes hacia el sitio de la herida
- Mediante sus receptores para FNTa e IFNg, los queratinocitos responden a dichos estímulos produciendo moléculas de adhesión celular, interleucina 8 y otras citocinas proinflamatorias

12. Cicatrización en el paciente inmunocomprometido

- Mediante la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II, los queratinocitos se comportan como presentadoras de antígenos ante los linfocitos T
- Gracias a la producción de interleucina 1 a y b, desencadenadas por la herida, los queratinocitos producen CCL20, que es quimiotáctica
- Por medio de sus receptores de interleucina 6, después de una herida los queratinocitos proliferan y reparan el defecto epitelial
- Al producir FNTa, IL-1, CXCL1, 5 y 8, los queratinocitos reclutan y activan a los neutrófilos y macrófagos en el sitio de la herida
- Mediante la producción de IL-4, TGF b y RANKL, los queratinocitos fomentan el crecimiento y diferenciación de las células de Langerhans, así como su migración de la piel hacia los ganglios linfáticos, permitiendo su comunicación con linfocitos T no comprometidos
- Gracias a la producción de interleucinas y quimocinas, los queratinocitos permiten el reclutamiento y la homeostasis de las células T residentes de memoria
- Después del estímulo por IL-17 e IFN γ , los queratinocitos producen proteínas S100A8 y A9, que son antimicrobianas y quimioatrayentes para neutrófilos
- Mediante la liberación de vesículas extracelulares, que pueden ser apoptóticas, microvesiculares y exosomas los queratinocitos influyen en el comportamiento de las células dendríticas, los neutrófilos, los macrófagos, las células tallo mesenquimatosas y el tejido adiposo en las heridas

Microbioma

Sobre cada epitelio se encuentra la microbiota específica de cada sitio, en la que participan bacterias, arquea, hongos, virus y artrópodos. Cada una de estas comunidades microbianas produce mapas metabólicos y genéticos propios con los que conviven las células epiteliales y las células inmunológicas residentes. La convivencia entre el microbioma (suma de las células no humanas, sus genes y metabolitos) y las células humanas favorece la tolerancia a los gérmenes habituales y el entrenamiento de las células inmunológicas.³ Ante inmunodeficiencias congénitas hay cambios en la diversidad y estabilidad de la microbiota; sin embargo, no hay invasión indiscriminada de patógenos, lo que implica que la función de barrera de la piel es esencial en la defensa innata del organismo.⁴

Después de una herida, la microbiota cutánea evoca una respuesta inmune donde participa el IFN, se estimula la producción de CXCL10 por los

neutrófilos para reclutar células dendríticas plasmacitoides, que a su vez producen IFN que favorece el crecimiento de fibroblastos y macrófagos. Además, el reclutamiento de células presentadoras de antígeno depende de la microbiota.⁴

Sistema inmune y cicatrización de heridas

La cicatrización es el proceso coordinado por el que se repara el tejido después de una agresión física, química o microbiológica.⁵ Las fases de este proceso, como se ha tratado en capítulos previos, incluyen:

- Hemostasia e inflamación. Los mecanismos celulares que ocurren dependen de la estructura de la piel (función de barrera y microbioma), así como de la defensa inmune innata, para remover del lecho de la herida a los patógenos y el tejido necrótico, antes de iniciar la reconstrucción del tejido
- Proliferación. Los fibroblastos producen proteínas de andamiaje y sostén para reparar el tejido y recuperar las características previas a la herida
- Remodelación. El balance entre la producción y la degradación de proteínas permite que se reestructure el tejido hasta donde sea posible

En las siguientes secciones revisaremos cómo se afectan las fases de la cicatrización en los pacientes con inmunocompromiso.

Definición de inmunocompromiso

El paciente con compromiso del sistema inmune no tiene respuestas efectivas contra las infecciones.⁶ En virtud de que el sistema inmune tiene diferentes tipos de respuesta, como se señala en la **Figura 1**, cada deficiencia inmunológica tiene características clínicas propias. Las características de pacientes con inmunocompromiso se muestran en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Pacientes inmunocomprometidos o en riesgo de inmunocompromiso

Defectos congénitos de la inmunidad	Inmunodeficiencia adquirida	Población de riesgo
Macrófagos	Infección por VIH que evoluciona a SIDA	Trastornos del paciente Hipoalbuminemia
Células T	Neoplasias hematológicas	Edad avanzada
Células B	Pacientes en tratamiento para: Neoplasias sólidas	Obesidad
Defectos de adhesión leucocitaria	Trasplante de órgano sólido	Tabaquismo Consumo excesivo de alcohol
Defectos en la presentación de antígenos	Enfermedad inflamatoria o reumatológica	Diabetes mellitus
	Pacientes con condiciones fisiológicas o patológicas que se acompañan de inmunodeficiencia: Embarazo Prematurez	Isquemia por enfermedad vascular o radiación Hiperhomocisteinemia posterior a radioterapia
		Trastornos funcionales
		Trauma Choque Transfusión sanguínea Hipotermia Hipoxia Hemoglobinopatías Hiperglucemia

Fuente: Coccolini F, et al. Surgical site infection prevention and management in immunocompromised patients: a systematic review of the literature. World J Emerg Surg. 2021.⁶

Avishai E, et al. Impaired wound healing: facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and personalised medicine. EPMA J. 2017.⁷

Cambios en la cicatrización en los pacientes con inmunocompromiso congénito

La fase inflamatoria de la cicatrización es menos eficiente en los pacientes con defectos congénitos de la inmunidad, tanto innata como adquirida, ya que se requiere la participación de los macrófagos y neutrófilos para remover a los patógenos y al tejido dañado por el trauma. En los defectos de adhesión leucocitaria, los neutrófilos no pueden migrar hacia el sitio de trauma, ni fagocitar dichos patógenos ni detritos celulares, lo que favorece las infecciones y retrasa la cicatrización. Quienes tienen defectos en la presentación antigénica desarrollan granulomas en los sitios donde ha habido ingreso de patógenos; es decir, los encapsulan, pero no los pueden destruir por mecanismos dependientes de oxígeno, óxido nítrico o hidrólisis.⁷

Los pacientes con defectos de la síntesis de la hemoglobina, como la anemia de células falciformes, o la talasemia, con frecuencia desarrollan oclusión vascular de los pequeños vasos después de pequeños traumatismos, con las subsecuentes úlceras de curación muy lenta por isquemia distal. Quienes presentan trastornos de hipercoagulabilidad, sean congénitos, como la hiperhomocisteinemia, las deficiencias de proteína C o S, o de antitrombina, o adquiridos, como el síndrome antifosfolípido o el lupus eritematoso sistémico, sufren fenómenos trombóticos e isquémicos distales, con curación lenta de las heridas.⁷

La fase de remodelación de las heridas se enlentece en los pacientes con Ehlers Danlos y síndromes progeroides, ya que tienen defectos congénitos del tejido conectivo; el tejido cicatricial es delgado y frágil.⁷

Cambios en la cicatrización en los pacientes con inmunocompromiso adquirido

Infección por VIH-SIDA

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conduce a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) al atacar a los linfocitos T cooperadores. A partir del uso de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés), en 1996, las personas que viven con VIH han pasado de cursar con infecciones oportunistas graves, a tener expectativa y calidad de vida muy similares a las de quienes no tienen VIH. La cicatrización de heridas requiere la participación de los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno (blanco del VIH). Los pacientes que progresan a SIDA tienen curación lenta de las heridas, tanto por los procesos infecciosos, como por el síndrome de desgaste, y por la postración. Sin embargo, quienes tienen cuentas normales de linfocitos T CD4 y cuentas virales indetectables, curan sus heridas a la velocidad habitual. Aquellos pacientes que utilizan drogas intravenosas en el sistema venoso de las piernas producen flebitis, trombosis e infecciones vasculares, lo que produce úlceras venosas de difícil curación.⁸ En una revisión de 17 años de pacientes usuarios de Medicare, Williams y cols. encontraron que adquirir infección por VIH es un factor de riesgo para tener úlceras por presión y úlceras crónicas, aun a pesar del uso de HAART.⁹ Se requieren más estudios que exploren la prevalencia de úlceras crónicas en pacientes con VIH-SIDA, que consideren el tiempo de la infección, las comorbilidades y el uso de medicamentos y de drogas intravenosas.

Pacientes en tratamiento por neoplasias

El tratamiento del cáncer incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia y, más recientemente, tratamientos dirigidos con pequeñas moléculas y agentes biológicos. Aun cuando el blanco de dichos tratamientos es la neoplasia maligna, los efectos indeseables se presentan en células de alta tasa de replicación, incluyendo a las células inmunológicas, a los fibroblastos y a las primordiales de los vasos sanguíneos, lo que impacta indirectamente en la cicatrización. A continuación revisaremos los efectos específicos que tienen en dicho proceso los tratamientos antineoplásicos.

Quimioterapia

Los agentes quimioterápicos se clasifican de acuerdo con el efecto que tienen en las etapas del ciclo celular. En el **Cuadro 2** se muestran los impactos en el metabolismo celular de dichos agentes, tanto en los tejidos neoplásicos como en la cicatrización de heridas.^{10,11}

Los pacientes con cáncer requieren tratamiento multimodal. Es necesario que los médicos tratantes, y los pacientes, conozcan los efectos que tienen la quimioterapia y la radioterapia en la cicatrización de las heridas quirúrgicas después de la extirpación tumoral, y en los procedimientos que se requieran para su atención integral. Conviene disminuir al mínimo posible los procedimientos que causen heridas de manera que el paciente tenga el menor riesgo de infección y de retraso en la cicatrización.

Radioterapia

El objetivo de la radioterapia es ionizar a los electrones de los átomos de los tejidos tratados, de manera que, al cesar la radioterapia, el exceso de energía dañe estructuras celulares vitales, como el ADN. Aun cuando la aplicación de la radioterapia se realiza con mapeo anatómico, los tejidos superficiales y periféricos al blanco reciben radiación, lo que produce eritema y úlceras de lenta curación, así como cambios duraderos por más de 6 meses, que incluyen fibrosis, necrosis e incluso tumores secundarios. La piel en las áreas irradiadas es delgada, con poca fuerza tensil, lo que la hace susceptible de sufrir erosiones, infección, y úlceras crónicas. En la dermis, los haces de colágena se sustituyen paulatinamente por tejido adiposo, fibroso y fibroblastos atípicos con trastornos de la proliferación. Los efectos en los vasos sanguíneos incluyen pérdida de la elasticidad, esclerosis e hipoxia tisular crónica, lo que empeora la curación de las heridas.¹¹

Cuadro 2. Agentes quimioterapéuticos

Tipo de agente	Efecto celular	Moléculas	Efecto en la cicatrización
Alquilantes	Inhiben la transcripción	Ciclofosfamida, ifosfamida	Atenúan la vasodilatación y neovascularización
		Platino	Disminuye la proliferación de fibroblastos e inhibe la neovascularización
Antimetabolitos	Interrumpen la fase de síntesis	Citarabina, metotrexato, 5 fluorouracilo	Disminuyen la fuerza tensil del tejido cicatricial
		6 mercaptopurina, azatioprina	Menos efecto en los fibroblastos, macrófagos y mononucleares
Antracíclicos	Inhiben enzimas de replicación del ADN	Doxorrubicina, daunorrubicina, bleomicina	Disminuyen la síntesis de colágeno en los fibroblastos de manera transitoria
Inhibidores de topoisomerasa	Impiden alineación del ADN	Etopósido	Disminuye la proliferación de fibroblastos
Alcaloides	Inhiben la mitosis	Vincristina, vinblastina, taxanos	Disminución transitoria de la fuerza tensil del tejido cicatricial
Corticoides	Inhiben la transcripción	Dexametasona, prednisona	Disminuyen la proliferación de fibroblastos y la síntesis de citocinas proinflamatorias, reducen el número de células inflamatorias

Fuente: Payne WG, et al. Wound healing in patients with cancer. *Eplasty*. 2008.¹⁰
Heming N, et al. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol*. 2018.¹¹

Terapias blanco

En los últimos años, en el tratamiento del cáncer se están empleando medicamentos dirigidos a bloquear moléculas específicas que promueven el crecimiento tumoral, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico y algunas cinasas. Aun cuando sus efectos son más específicos que los de la quimioterapia, muchas de estas moléculas tienen impactos en los queratinocitos, por lo que se producen: eritema, pápulas, pústulas, xerosis y prurito. Estos signos y síntomas de afectación de la barrera cutánea, junto con los de inhibición de la angiogénesis, aumentan el riesgo de úlceras de lenta curación y de infección secundaria.¹²

Pacientes en tratamiento por trasplantes

Los pacientes receptores de trasplantes deben recibir tratamiento inmunosupresor para modular e inhibir el rechazo que produce el propio sistema inmunológico contra el trasplante, y la enfermedad injerto contra huésped. Para ello se utilizan medicamentos como los corticoesteroides y la azatioprina, revisados en el segmento anterior, el micofenolato de mofetilo, la ciclosporina A, el tacrolimus, el sirolimus o el everolimus.^{13,14}

La ciclosporina A y el tacrolimus son inhibidores de calcineurina, cuyos efectos primordiales son la inhibición de la producción y diferenciación de las células T. La azatioprina y el micofenolato interfieren con la síntesis de purinas, y así disminuyen el número de linfocitos B y T circulantes. El efecto final de todos estos medicamentos es reducir la producción de inmunoglobulinas y la secreción de interleucina 2. El sirolimus (rapamicina) y el everolimus bloquean la actividad del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR), que es el primer efector de la vía de fosfatidilinositol 3 cinasa-Akt, punto de revisión esencial para el crecimiento y la proliferación celulares. El efecto de estos medicamentos es detener el ciclo celular de los linfocitos y las células de músculo liso vascular en fase G1; además, inhiben la proliferación de células B y T mediada por IL-2 e IL-15. Como efecto secundario de los inhibidores de calcineurina y de mTOR se ha notado enlentecimiento de la cicatrización de heridas, así como dehiscencia quirúrgica.^{14,15} Además, los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor y quimioterapia tienen un mayor riesgo de infección local y sistémica. En la atención de dichos pacientes es conveniente explicar con detalle los efectos que tienen los tratamientos que requieren en la cicatrización de las heridas, de manera que tomen las medidas convenientes para mantener la piel libre de traumatismos que podrían complicarse.

Cambios en la cicatrización en los pacientes con riesgo de inmunocompromiso

En otros capítulos de este libro se ha tratado la cicatrización en el paciente con diabetes, con quemaduras, con úlceras venosas y en el envejecimiento. Trataremos en este capítulo los efectos que tienen sobre la cicatrización de heridas: la nutrición, el tabaquismo y el consumo de alcohol.

Estado nutricional

Las proteínas son los componentes esenciales del tejido que repara las heridas. Para que las fibras proteicas tengan la máxima fuerza tensil, es conveniente que el estado nutricional del paciente sea el adecuado. Se ha calculado que 1 mm de grosor de tejido de granulación requiere 10 mg de colágena, y que el requerimiento calórico para la síntesis proteica es de 0.9 kcal/g.¹⁶ Se requiere que la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas sea suficiente para las características individuales del paciente: sexo, talla, peso, gasto metabólico basal y calculado para la enfermedad. Además, se deben tomar en cuenta las potenciales dificultades para la nutrición: dificultades para la masticación, deglución, absorción, síntesis proteica, etcétera. Se ha pensado que la medición de albúmina y de linfocitos totales puede ser útil en la estimación del estado nutricional del paciente.¹⁷ La deficiencia de proteínas, definida como albúmina sérica menor a 3.5g/dL se ha relacionado con aumento en el tamaño de la herida en el seguimiento de pacientes a 3 meses.

Por otro lado, la obesidad también pone en riesgo la cicatrización, ya que el sistema circulatorio es insuficiente para la masa corporal del paciente, lo que lo somete a hipoxia relativa. Las heridas en los pacientes con obesidad tienen mayor riesgo de infección, tanto por la maceración

12. Cicatrización en el paciente inmunocomprometido

que sufre la piel en los pliegues excesivos, como por la disminución de la vascularidad, que influye en que las células inmunológicas migren de manera deficiente. Se sabe que las células progenitoras vasculogénicas se adhieren menos a la colágena, migran más lentamente y proliferan deficientemente, lo que enlentece la fase proliferativa de la cicatrización. El mayor riesgo para desarrollar úlceras por presión en los pacientes obesos ocurre con índices de masa corporal $> 40 \text{ kg/m}^2$.¹⁷

La evaluación del estado nutricional, además de considerar el peso, la talla y el nivel de albúmina sérica, debe contemplar la ingesta global de macronutrientes: proteínas, carbohidratos, grasas, y de micronutrientes, como vitaminas y minerales, ya que son indispensables para el adecuado proceso de cicatrización. Las deficiencias de algunas vitaminas producen cicatrices frágiles con tendencia a la dehiscencia. Se debe considerar nutrir al paciente en riesgo de desnutrición u obesidad, de manera que reciba lo necesario para la óptima cicatrización de las heridas.

La vitamina C es necesaria para mantener los puentes cruzados en la polimerización de la colágena, para el secuestro bacteriano y la producción de radicales libres. En el escorbuto hay cicatrización anormal y en experimentos con conejillos de Indias con infecciones cutáneas los abscesos son más grandes e ineficientes cuando hay déficit de vitamina C.¹⁰

La vitamina A es indispensable para la síntesis y entrecruzamiento de la colágena, así como para la epitelización y cierre de las heridas. Por su parte, el zinc es un cofactor de múltiples enzimas, incluyendo la polimerasa de ADN y ARN. La deficiencia de zinc conduce a disminución de la proliferación celular y menor cantidad de colágena en el tejido de granulación.^{16,17}

Tabaquismo y consumo de alcohol

El tabaquismo es un factor conductual que afecta importantemente la cicatrización de heridas. La nicotina es vasoconstrictora, libera proteasas que pueden destruir el tejido, inhibe la síntesis de colágena, debilita el tejido cicatricial, es inmunosupresora y, por lo tanto, aumenta el riesgo de infección. Al considerar todos los efectos de la nicotina, podemos ver cómo el tabaco afecta todas las fases de cicatrización: inflamatoria, proliferativa y de remodelación. Al suspender el tabaquismo, se revierten los efectos adversos en la fase inflamatoria, no así los de la fase proliferativa, ya que el humo de tabaco causa daño al endotelio vascular, lo que impide la migración de células inflamatorias.¹⁷

La ingesta excesiva de alcohol, tanto de manera aguda como crónica, también influye en la calidad y velocidad de cicatrización de las he-

ridas. Los mecanismos que participan incluyen: hiperglucemia, aumento de la resistencia a la insulina, disminución de las respuestas tisulares inflamatorias y disminución de la migración de fibroblastos, lo que produce cicatrices más frágiles con tendencia a la dehiscencia. Durante la fase inflamatoria, quienes consumen alcohol en exceso presentan disminución de la infiltración de neutrófilos, de la función de los monocitos y macrófagos y disminución de la producción de IL-8 y FNT. Durante la fase de proliferación hay disminución de la angiogénesis por hipoxia tisular y respuestas endoteliales aplanadas. En la fase de remodelación hay menos producción de colágena, aumento de la producción de metaloproteinasas, degradación de la matriz extracelular y, por lo tanto, cicatrices con menos fuerza tensil.¹⁷

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhibe la producción de prostaglandina E2, por lo que disminuye el dolor, pero también se inhibe la formación de tejido de granulación. Al mismo tiempo, los AINE disminuyen la angiogénesis y retrasan el proceso de cicatrización. Se sugiere que el uso de AINE sea por el menor tiempo posible, en virtud de sus efectos analgésicos, pero que no se utilicen por periodos crónicos, ya que inhiben el efecto de los fibroblastos.¹⁷

Los inhibidores de cinasas JAK, como el tofacitinib, se utilizan para tratar la artritis reumatoide y otros padecimientos inflamatorios de perfil Th2. Existen algunos estudios que señalan disminución en la cuenta total de linfocitos, lo que podría tener efecto en la cicatrización de heridas quirúrgicas y accidentales. En virtud de que los estudios disponibles son retrospectivos, conviene investigar de manera prospectiva el efecto que estos nuevos antiinflamatorios tiene en la cicatrización de los tejidos.¹⁸

Conclusiones

Hemos visto en este capítulo cómo el proceso de cicatrización de las heridas puede alterarse a partir del inmunocompromiso. La definición de paciente inmunocomprometido es más extensa de lo que originalmente se pensaría. Se incluyen pacientes con tratamiento para padecimientos inflamatorios que reciben corticoides, medicamentos antineoplásicos y para manejar el rechazo al trasplante de órganos. Además, en la función inmunológica intervienen: la nutrición, el tabaquismo, la ingesta de alcohol y el uso de medicamentos antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos. Es posible que los inhibidores JAK también modifiquen la capacidad de cicatrización de las heridas.

En el abordaje del paciente con inmunocompromiso es conveniente optimizar los factores que influyen en su respuesta inmune para que las heridas cicatricen de manera óptima y en el menor tiempo posible.

Referencias

1. Rojas-Espinosa Ó. Inmunidad innata (resistencia natural). En: Rojas-Espinosa Ó. Inmunología de memoria. 4ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2017: 22-61.
2. Piipponen M, Li D, Landén NX. The Immune Functions of Keratinocytes in Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8790. doi: 10.3390/ijms21228790
3. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29332945.
4. Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science*. 2022;376(6596):940-945. doi: 10.1126/science.abo0693. Epub 2022 May 26. PMID: 35617415.
5. Kirchner S, Lei V, MacLeod AS. The Cutaneous Wound Innate Immunological Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8748. doi: 10.3390/ijms21228748. PMID: 33228152; PMCID: PMC7699544.
6. Coccolini F, Improta M, Cicuttin E, Catena F, Sartelli M, Bova R, et al. Surgical site infection prevention and management in immunocompromised patients: a systematic review of the literature. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):33. doi: 10.1186/s13017-021-00375-y. PMID: 34112231; PMCID: PMC8194010.
7. Avishai E, Yeghiazaryan K, Golubnitschaja O. Impaired wound healing: facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J*. 2017;8(1):23-33. doi: 10.1007/s13167-017-0081-y. PMID: 28620441; PMCID: PMC5471802.
8. McMeeking A, Kim I, Ross F, Ayello EA, Brem H, Linton P, et al. Wounds in patients with HIV. *Adv Skin Wound Care*. 2014;27(9):396-9. doi: 10.1097/01.ASW.0000453268.62015.3c. PMID: 25133341.
9. Williams ND, Huser V, Rhame F, Mayer CS, Fung KW. The changing patterns of comorbidities associated with human immunodeficiency virus infection, a longitudinal retrospective cohort study of Medicare patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(16):e25428. doi: 10.1097/MD.00000000000025428. PMID: 33879673; PMCID: PMC8078399.
10. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK, Barkoe D, Mentis M, Salas RE, et al. Wound healing in patients with cancer. *Eplasty*. 2008;8:e9. PMID: 18264518; PMCID: PMC2206003.
11. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, Bounab R, Annane D. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:1736. doi: 10.3389/fimmu.2018.01736
12. Deptuka M, Zielfinski J, Wardowska A, Piluka M. Wound healing complications in oncological patients: perspectives for cellular therapy. *Adv Dermatol Allergol*. 2019;XXXVI (2):139-146. doi:10.5114/ada.2018.72585
13. Martinez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev*. 2021;48:100792. doi: 10.1016/j.blre.2020.100792. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33386151.
14. Mabood Khalil MA, Al-Ghamdi SMG, Dawood US, Ahmed Khamis SS, Ishida H, Chong VH, et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors and Wound Healing Complications in Kidney Transplantation: Old Myths and New Realities. *J Transplant*. 2022 Feb 28;2022:6255339. doi: 10.1155/2022/6255339. PMID: 35265364; PMCID: PMC8901320.
15. Bootun R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing. *Int Wound J*. 2013;10(1):98-104. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.00950.x. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22364410; PMCID: PMC7950386.
16. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):141-144. doi: 10.1055/s-0041-1731791. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34526860; PMCID: PMC8432991.
17. Anderson K, Hamm RL. Factors That Impair Wound Healing. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014;4(4):84-91. doi: 10.1016/j.jccw.2014.03.001. PMID: 26199879; PMCID: PMC4495737.
18. Uchio A, Matsumoto T, Maenohara Y, Omata Y, Takahashi H, Iwasawa M, et al. Systemic inflammatory responses after orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):5077-5083. doi: 10.1007/s10067-021-05914-1. Epub 2021 Sep 21. Erratum in: *Clin Rheumatol*. 2021 Nov 1; PMID: 34545450.

Evaluación

1. El sistema inmune innato incluye:

- a) Anticuerpos, autoanticuerpos
- b) Fagocitos tisulares, células asesinas naturales
- c) Linfocitos B, barreras anatómicas
- d) Microbioma, linfocitos T

2. Las barreras anatómicas están compuestas por:

- a) Células presentadoras de antígenos
- b) Linfocitos B y T
- c) Células estrechamente unidas y barreras fisicoquímicas
- d) Células neurológicas y de la glía

3. Las funciones inmunológicas de los queratinocitos incluyen:

- a) Reconocimiento de patrones, presentación de antígenos
- b) Producción de filamentos y agregación con filagrina
- c) Síntesis de glucosaminoglicanos y esfingolípidos
- d) Degradación de colágenas y elastina mediante MMP

4. La microbiota de la piel, después de una herida evoca:

- a) Invasión indiscriminada de patógenos
- b) Péptidos antimicrobianos que destruyen a los patógenos
- c) Biopelículas que permiten el tránsito de células inmunes
- d) Respuesta inmune que conduce a crecimiento de fibroblastos

5. Los siguientes factores del paciente predisponen a inmunocompromiso:

- a) Hipoalbuminemia, tabaquismo, consumo de alcohol
- b) Tratamiento con corticoides o AINE
- c) Tratamiento antibiótico crónico
- d) Defectos de adhesión leucocitaria

6. Los agentes quimioterapéuticos:

- a) Aumentan la síntesis de elastina
- b) Favorecen la vasoconstricción
- c) Disminuyen la síntesis de colágeno
- d) Aumentan el número de células inflamatorias

7. Los efectos de la radioterapia en la cicatrización incluyen:

- a) Fibrosis, necrosis, tumores secundarios
- b) Piel gruesa, resistente y con trastornos de proliferación
- c) Hipoxia aguda con necroptosis
- d) Mayor plegabilidad de los vasos sanguíneos

8. En el escorbuto:

- a) Se fortalecen los puentes de colágena
- b) Se producen más radicales libres
- c) Se forman granulomas
- d) Los abscesos son más grandes e ineficientes

9. Los efectos del tabaquismo en la cicatrización incluyen:

- a) Hiperglucemia, aumento de la resistencia a la insulina
- b) Vasoconstricción, inhibición de la síntesis de colágena
- c) Aumento de la migración de fibroblastos
- d) Mayor infiltración de neutrófilos



CELL PHARMA

