

SAM[®]

Heridas y cicatrización



Curación fetal de heridas

Dra. Helena Vidaurri de la Cruz



2

SAM® Heridas y cicatrización

2. Curación fetal de heridas

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

Una edición de:



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. Magda Luz Atrián Salazar

Coordinación de producción: 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, OD
- 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

Curación de heridas en el niño. Regeneración vs. Cicatrización

Introducción

Curación de heridas en el feto

Desarrollo de la piel

Diferencias en la curación de heridas en el feto y en el adulto

Regeneración de glándulas en la curación de heridas

Conclusiones

Referencias

Curación de heridas en el niño. Regeneración vs. Cicatrización

Dra. Helena Vidaurri de la Cruz

Introducción

Durante la vida embrionaria y fetal, la piel se forma a partir del ectodermo y madura hasta adquirir las funciones de barrera casi impermeable para los líquidos y electrolitos y para los distintos inmunógenos y alérgenos. En la vida intrauterina los tejidos se regeneran después de una herida; en cambio, en las etapas posteriores las heridas cicatrizan. Durante la regeneración se reconstituye el tejido íntegramente, durante la cicatrización las funciones del tejido se recuperan solo parcialmente. La fibrosis hace que las cicatrices tengan menos flexibilidad y toleren menos la tensión a la que se somete el área en las actividades cotidianas. Además, entre más notoria es la cicatriz, peor es la calidad de vida y el aspecto cosmético del área afectada. El costo global en atención médica y cosmética de las cicatrices se ha calculado en miles de millones de dólares anuales; el costo integral en calidad de vida probablemente sea aún más importante.

En la medida en que se investiguen y comprendan mejor los procesos de curación de heridas, durante la vida intrauterina y en la vida adulta, se podrán encontrar moléculas y vías metabólicas susceptibles de modificación o adaptación para modular la reparación de los tejidos hasta su máxima funcionalidad y óptimo aspecto. En este Capítulo se abordan las similitudes y diferencias de los procesos de curación de heridas en las edades del ser humano. Asimismo, se enfatizan las investigaciones recientes sobre medicamentos útiles para emular la regeneración de los tejidos.

Curación de heridas en el feto

Desde la década de 1990 se describió la curación de heridas en el feto humano menor de 24 semanas de gestación como un proceso de regeneración, libre de fibrosis.¹ A partir del último trimestre del embarazo las heridas curan mediante el proceso de cicatrización detallado en el capítulo anterior. De manera contrastante, el epitelio de la boca mantiene el proceso de curación sin dejar cicatriz durante toda la vida.²

Desarrollo de la piel

Entre la formación del cigoto y el nacimiento después de una gestación de término se desarrollan los órganos, tejidos y sistemas del individuo. Es decir, a partir de una célula se forma un ser humano completo. Podemos distinguir tres etapas de formación: el periodo embrionario, que ocurre en los primeros 60 días; el periodo fetal temprano, que ocurre entre el día 60 y el 150; y el periodo fetal tardío, entre los días 151 y 280. En el periodo embrionario se forman los órganos a partir de las tres capas primordiales: ectodermo, mesodermo y endodermo. En el periodo fetal temprano se forman los tejidos y en el periodo fetal tardío maduran las estructuras y funciones de los tejidos y sistemas. A continuación, se señalan los puntos más importantes del desarrollo intrauterino de la piel (**Cuadro 1**).³⁻⁵

La piel adquiere sus funciones de barrera paulatinamente. En los recién nacidos de término (37 a 41 semanas de gestación) la pérdida transepidérmica de agua (PTEA) y la absorción percutánea son mínimas gracias a la maduración del estrato córneo; a diferencia de lo que ocurre en los recién nacidos prematuros, en quienes la absorción percutánea y la PTEA son altas, lo que aumenta la morbilidad y la mortalidad.⁵ La maduración del estrato córneo en los niños prematuros toma al menos 2 semanas, pero puede ocurrir en más de 4 en los niños de 23 a 25 semanas de edad gestacional; a menor edad gestacional, más lenta es la maduración.⁵

Diferencias en la curación de heridas en el feto y en el adulto

En el feto humano menor de 24 semanas aún no se han completado la maduración del estrato córneo ni la de las glándulas sudoríparas. En fetos de mamíferos en etapas de desarrollo equivalentes a las 24 semanas de gestación humanas, las heridas curan por regeneración, con escasa inflamación y con mayor proporción de colágena tipo III, a diferencia de lo que ocurre en el adulto (**Cuadro 2**).⁶

Cuadro 1. Pautas de desarrollo de la piel en la vida intrauterina

Edad gestacional en semanas	Desarrollo y maduración estructural
3	Gastrulación y formación de tres láminas de desarrollo: ectodermo, mesodermo y endodermo
6	Estratificación de la epidermis. Expresión de K5, 14, 1 y 10
8	Melanocitos y células de Langerhans en la epidermis
8 a 10	Hemidesmosomas, filamentos de anclaje y fibrillas de anclaje completas
10	Primordios ungueales
12	Inicio de folículos pilosos
10 a 12	Glándulas sudoríparas ecrinas en palmas y plantas
11 a 12	Diferenciación de dermis papilar y reticular
15	Formación de tejido adiposo
15	Queratinización folicular
22 a 24	Queratinización interfolicular
24 a 26	Glándulas sudoríparas ecrinas en toda la superficie corporal
27 a 29	Maduración del estrato córneo: mayor número de capas de corneocitos, mayor impermeabilidad. Síntesis de vérnix caseosa
30 a 32	Barrera cutánea madura similar a la adulta

Fuentes: Flores V, et al. El periodo presomítico. Segmentación de la célula huevo y gastrulación, en: Flores V. Embriología humana. Bases moleculares y celulares de la histogénesis, la morfogénesis y las alteraciones del desarrollo. Orientada a la formación médica. México: Panamericana; 2015.³

Hoath SB, et al. Fetal skin development. Cap. 1. En: Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes EF, Zaenglein AL. Neonatal and infant dermatology. 3a. edición. Nueva York: Elsevier Saunders; 2015.⁴

Kusari A, et al. Evidence-based skin care in preterm infants. Pediatr Dermatol. 2019.⁵

En la semana 24 de la vida intrauterina en los seres humanos se diferencian algunas células pluripotenciales del epitelio de la glándula sudorípara, que está constituida por ducto y ovillo. El ducto tiene dos capas celulares con expresión diferenciada de queratinas. La capa basal contiene K5 y 14, la suprabasal, K8 y 18. Durante la maduración glandular, las células de la capa basal se diferencian a células mioepiteliales y las de la suprabasal, a células lumbinales; este cambio se señala por la pérdida de la expresión de K8/19.⁷ En este mismo periodo de desarrollo fetal tardío se diferencian los miofibroblastos y, mediante la participación de la vía Wnt-betacatenina, madura el folículo piloso gracias a la interacción de la dermis y la epidermis.⁸ El cambio en la curación de heridas, de regeneración a cicatrización, parece coincidir con la diferenciación terminal de las células pluripotenciales, tanto en las glándulas sudoríparas como en el folículo piloso.

Cuadro 2. Diferencias de los procesos de curación de heridas en el feto y el adulto

Moléculas y células involucradas	Heridas en el feto	Heridas en el adulto
Inflamación	Pocas o ninguna célula inflamatoria	Abundantes células inflamatorias
Ácido hialurónico	Niveles altos por periodos prolongados, alta movilidad celular	Niveles bajos, escasa movilidad celular
Colágena	Mayor proporción de colágena III	Mayor proporción de colágena I
Queratinas	K8 y K19 durante el desarrollo fetal	Sin K8 ni K19
Mastocitos	Escasos e inmaduros	Abundantes, maduros
Factor de crecimiento transformante beta 1 y 2	Escasa expresión	Alta expresión
Células tallo mesenquimatosas	Altas cantidades, con células acompañantes positivas para cadherina E	Bajas cantidades, sin células acompañantes positivas para cadherina E

Fuente: Moore AL, et al. Scarless wound healing: transitioning from fetal research to regenerative healing. WIREs Dev Biol. 2018.⁶

Fase inflamatoria en la curación de heridas en el feto

El feto humano se desarrolla en un ambiente estéril altamente protegido del ingreso de patógenos y, habitualmente, libre del ataque del sistema inmunológico de la madre. En estas circunstancias parecería innecesaria la presencia de células inmunes en el feto. Sin embargo, además de ser capaces de responder al contacto con patógenos desde la vida temprana, estas células participan de manera importante en procesos de histogénesis y maduración de los tejidos fetales.

En la fase inflamatoria de la curación de heridas del adulto, el sistema inmune reconoce y remueve el material extraño, tanto inerte como biológico, y convoca a distintas células para sellar los puntos de fuga de líquidos y de entrada de gérmenes. En cambio, durante el desarrollo intrauterino el sistema inmunológico de la piel participa en los cambios estructurales necesarios para la maduración de la función de barrera.⁹

El número de neutrófilos en las heridas fetales es menor que en las heridas en el adulto. Los neutrófilos fetales expresan niveles menores de moléculas de adhesión, lo que disminuye su capacidad migratoria. De la misma manera, los macrófagos migran al sitio de la herida en menor proporción que en el adulto, por lo que hay menor concentración de factores de crecimiento derivados de los macrófagos. Aun cuando el número

de macrófagos es menor, la proporción del subtipo M2 (antiinflamatorio) es mayor, por lo que se convoca a menos células inflamatorias, como las presentadoras de antígeno y los linfocitos T.¹⁰ En la cicatrización en el adulto, los mastocitos reclutan neutrófilos adicionales y favorecen la diferenciación de fibroblasto a miofibroblasto, lo que fomenta la inflamación, la contracción de la herida y la fibrosis. En el feto hay menos mastocitos y, por lo tanto, menos inflamación y fibrosis.¹¹ Probablemente se requiera el desarrollo completo de las glándulas sudoríparas y las unidades pilosebáceas, lo que ocurre alrededor de la semana 24, para que las células pluripotenciales y las inmunológicas tengan el nicho tisular necesario para sus funciones óptimas en la vida postnatal.⁹

Fase proliferativa en la curación de heridas en el feto

Los fibroblastos fetales son las células esenciales de esta fase; ya que migran más rápidamente al sitio de la herida, al mismo tiempo que proliferan y sintetizan colágeno; a diferencia de los fibroblastos adultos, que deben dividirse antes de producir colágeno, lo que retrasa la cicatrización.¹¹ El subtipo de fibroblastos predominante en el adulto es positivo para la proteína *Engrailed 1* (En1); en cambio, en el feto, los más comunes son los que no la expresan. La proporción de fibroblastos En1+ pasa de 1 % en la vida fetal a más de 75 % en la vida adulta,¹⁰ esta expresión paulatina conduce a fibrosis y cicatrización.¹² En los fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica, el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) reactiva e intensifica la expresión de En1, lo que conduce a fibrosis progresiva.¹³

La proporción de componentes de la matriz extracelular que sintetizan los fibroblastos difiere en la piel del feto de 24 semanas respecto del adulto. La relación de colágeno III a colágeno I es mayor en el feto. Además, los fibroblastos fetales responden con menor intensidad a los estímulos humorales que favorecen la síntesis de procolágeno I en periodos posteriores del desarrollo.¹⁴ El contenido de ácido hialurónico de alto peso molecular y de glucosaminoglicanos es mayor en el feto, lo que inhibe la angiogénesis y la inflamación. En la vida adulta el ácido hialurónico de bajo peso molecular favorece la fibrosis.¹⁰ El factor de crecimiento transformante beta 1 y Wnt inducen la expresión de sintasas de ácido hialurónico (HAS) 2 y 3 en los fibroblastos embrionarios, mientras que Il-1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa estimulan la síntesis de HAS 1. En los fibroblastos posnatales se favorece la expresión de la HAS 1 y de hialuronidasa. La suma de estas interacciones da como resultado una mayor proporción de ácido hialurónico durante más tiempo en los tejidos fetales, lo que permite mayor movilidad y proliferación de los fibroblastos, así como

menos diferenciación; de manera consecuente hay más regeneración tisular y menos fibrosis.¹⁴

En las heridas fetales se deposita fibronectina más tempranamente que en las heridas en la piel adulta. La fibronectina favorece la adhesión celular a la matriz extracelular y, junto con la tenascina, la migración celular.¹⁰

En la fase proliferativa de la curación de heridas en el feto prácticamente no hay contracción, puesto que los fibroblastos fetales no expresan actina de músculo liso a pesar de la estimulación por factor de crecimiento transformante beta y, por lo tanto, hay menos capacidad contráctil. En las heridas fetales, el defecto anatómico se llena por síntesis de matriz extracelular y proliferación de fibroblastos junto con reepitelización. El balance entre metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores tisulares favorece la fibrolisis y permite la regeneración tisular.^{11,12,14}

Regeneración de glándulas en la curación de heridas

En la curación de heridas en la vida adulta, el proceso de cicatrización no regenera las glándulas sudoríparas ni los folículos pilosebáceos. En el tejido cicatricial no hay control térmico mediado por sudoración o piloercción, ni producción suficiente de lípidos glandulares para mantener la integridad de la barrera cutánea.

En la formación de dichos anexos de la piel, y de la glándula mamaria, participan células tallo específicas cuya diferenciación ocurre alrededor de la semana 24 de gestación. Durante todo el proceso, las células de la epidermis y la dermis se comunican y desarrollan de manera conjunta e interdependiente, lo que determina el sitio de formación de los primordios glandulares y la función de cada grupo celular específico. Al inicio, las células tallo y los fibroblastos son pluripotenciales, pero en las glándulas adultas las células tallo son unipotenciales. En algunas investigaciones sobre el mecanismo de neogénesis folicular y de cicatrización de las glándulas sudoríparas se ha encontrado que algunas células tallo adultas pueden recuperar su capacidad pluripotencial si se trasplantan a un tejido distinto, lo que sugiere que el microambiente celular regula la capacidad de diferenciación de estas células.¹⁵

La neogénesis folicular inducida por heridas (WIHN, de *wound-induced hair follicle neogenesis*) es el proceso de formación de folículos nuevos que se describió en la cicatrización de heridas de la piel de espesor total y de gran tamaño (mayores de 1.5 x 1.5 cm) en ratones de laboratorio. Las heridas más pequeñas cicatrizan con pérdida de los folículos pilosos;

sin embargo, en el área central de las de mayor tamaño se forman folículos pilosos entre 14 y 19 días después de la herida.¹²

Este proceso involucra señales que también están presentes en la vida embrionaria; empero, no se trata de una recapitulación completa del desarrollo, ya que estos folículos nuevos se encuentran inmersos en una matriz de fibrosis y carecen de músculo erector y de melanocitos.¹² Algunos procesos moleculares y celulares se han aclarado, a saber: Wnt/catenina, *sonic hedgehog* (una proteína codificada por el gen *SHH*), vía de Il-6-STAT3-ácido retinoico, participación de linfocitos gamma delta y macrófagos. Aún se debe investigar la función de las células tallo de la prominencia del folículo piloso, de los distintos tipos de fibroblastos y la participación de los miofibroblastos¹⁶ Estudiar el mecanismo de neogénesis folicular puede orientar sobre vías y moléculas importantes para la regeneración tisular íntegra en las heridas.

Conclusiones

El objetivo de la cicatrización es reparar el tejido rápidamente, para disminuir la pérdida de líquidos y el ingreso de patógenos. Mediante la proliferación de fibroblastos se produce colágena que llena los defectos tisulares; sin embargo, no se regeneran la anatomía ni la fisiología originales. El estudio de la embriogénesis e histogénesis de la piel y sus anexos permite dilucidar la secuencia de participación de moléculas y células específicas que podrían ser útiles en la curación de heridas por regeneración, de manera que se restaure íntegramente la estructura original.

Referencias

1. Yin JL, Wu Y, Yuan ZW, Gao XH, Chen HD. Advances in scarless foetal wound healing and prospects for scar reduction in adults. *Cell Prolif*. 2020 Nov;53(11):e12916. doi: 10.1111/cpr.12916.
2. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaneimi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res*. 2019 Jun 5;8:F1000 Faculty Rev-787. doi: 10.12688/f1000research.18293.1.
3. Flores V, Fosser N. El periodo presomítico. Segmentación de la célula huevo y gastrulación, en: Flores V. *Embriología humana. Bases moleculares y celulares de la histogénesis, la morfogénesis y las alteraciones del desarrollo. Orientada a la formación médica*. México: Panamericana; 2015.
4. Hoath SB, Mauro T. Fetal skin development. Cap. 1. En: Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes EF, Zaenglein AL. *Neonatal and infant dermatology*. 3a. edición. Nueva York: Elsevier Saunders; 2015.
5. Kusari A, Han AM, Virgen CA, Matiz C, Rasmussen M, Friedlander SF, et al. Evidence-based skin care in preterm infants. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:16-23.
6. Moore AL, Marshall CD, Barnes LA, Murphy MP, Ransom RC, Longaker MT. Scarless wound healing: transitioning from fetal research to regenerative healing. *WIREs Dev Biol*. 2018;7:e309.
7. Liu S, Zhang H, Duan E. Epidermal development in mammals: key regulators, signals from beneath, and stem cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14:10869-10895. doi:10.3390/ijms140610869.
8. Lee YS, Wysocki A, Warburton D, Tuan TL. Wound healing in development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2012;96(3):213-22.
9. Botting RA, Haniffa M. The developing immune network in human prenatal skin. *Immunology*. 2020;160(2):149-56.
10. Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative scar-free skin wound healing. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019;25(4):294-311.
11. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019;99:665-706.
12. Jiang D, Rinkevich Y. Scars or regeneration? -dermal fibroblasts as drivers of diverse skin wound responses. *Int J Mol Sci*. 2020;21:617. doi:10.3390/ijms21020617.
13. Györfi AH, Matei AE, Fuchs M, Liang C, Rigau AR, Hong X, et al. Engrailed 1 coordinates cytoskeletal reorganization to induce myofibroblast differentiation. *J Exp Med*. 2021 Sep 6;218(9):e20201916. doi: 10.1084/jem.20201916.
14. Pratsinis H, Mavrogonatou E, Kletsas D. Scarless wound healing: from development to senescence. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;146:325-43.
15. Lin MJ, Lu CP. Glandular stem cells in the skin during development, homeostasis, wound repair and regeneration. *Exp Dermatol*. 2021 Apr;30(4):598-604.
16. Wier EM, Garza LA. Through the lens of hair follicle neogenesis, a new focus on mechanisms of skin regeneration after wounding. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;100:122-9.

Evaluación

1. **¿Cuándo cambia el proceso de curación de heridas, del modelo fetal al adulto?**
 - a) Al nacimiento
 - b) Después de la adolescencia
 - c) A las 24 semanas de gestación
 - d) Durante el embarazo
2. **La maduración del estrato córneo de la epidermis ocurre a las:**
 - a) 8 semanas
 - b) 12 semanas
 - c) 24 semanas
 - d) 28 semanas
3. **En la fase inflamatoria de la curación de heridas en el feto, en relación con la curación de heridas en el adulto, hay:**
 - a) Más mastocitos maduros y más macrófagos M1
 - b) Más ácido hialurónico y menos colágena III
 - c) Células tallo mesenquimatosas negativas para cadherina E
 - d) Maduración de las glándulas sudoríparas y folículos pilosebáceos
4. **En la fase proliferativa de la curación de heridas en el feto, en relación con la curación de heridas en el adulto, hay:**
 - a) Fibroblastos que no expresan proteína En1
 - b) Más angiogénesis y menos glucosaminoglicanos
 - c) Menos fibronectina y ácido hialurónico de bajo peso molecular
 - d) Más miofibroblastos y menos metaloproteinasas
5. **La curación de heridas en el feto ocurre antes de que se diferencien y maduren las siguientes estructuras:**
 - a) Músculo erector del pelo y melanocitos
 - b) Glándulas sudoríparas y folículos pilosebáceos
 - c) Mastocitos, neutrófilos y células presentadoras
 - d) Macrófagos M2



CELL PHARMA

