

# SAM<sup>®</sup>

Heridas y cicatrización



## Proceso normal de curación de heridas

Helena Vidaurri de la Cruz



## SAM® Heridas y cicatrización

### 1. Proceso normal de curación 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](mailto:info@cempro.org.mx)

#### Créditos

Cuidado de la edición: Dra. Magda Luz Atrián Salazar

Jefe de diseño: L.D.G. Edgar Romero Escobar

Formación de interiores: L.D.G. Marcela Solís Mendoza

Hecho en México/Made in Mexico

# Autora

## **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 Iberolatinoamericano 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

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción</b>                              | <b>6</b>  |
| <b>Estructura y funciones de la piel</b>         | <b>7</b>  |
| <b>Epidermis</b>                                 | <b>9</b>  |
| <i>El queratinocito como célula inmunológica</i> | <i>11</i> |
| <i>Péptidos antimicrobianos</i>                  | <i>13</i> |
| <b>Folículo piloso</b>                           | <b>15</b> |
| <b>Microbioma</b>                                | <b>15</b> |
| <b>Dermis papilar</b>                            | <b>17</b> |
| <b>Dermis reticular</b>                          | <b>18</b> |
| <b>Curación de las heridas</b>                   | <b>19</b> |
| <b>Fase inflamatoria</b>                         | <b>19</b> |
| <i>Hemostasia</i>                                | <i>20</i> |
| <i>Inflamación</i>                               | <i>23</i> |
| <b>Fase proliferativa</b>                        | <b>25</b> |
| <b>Fase de remodelación</b>                      | <b>27</b> |
| <b>Conclusiones</b>                              | <b>27</b> |
| <b>Referencias</b>                               | <b>28</b> |
| <b>Evaluación</b>                                | <b>30</b> |

# Introducción

El cuerpo humano es un organismo con funciones sofisticadas. Mediante sus distintos aparatos y sistemas, el ser humano interactúa con su ambiente para buscar, seleccionar, tomar y procesar los nutrimentos necesarios. Con la participación del sistema nervioso central, mediante sus múltiples sensores: visuales, auditivos, olfativos, táctiles, gustativos, propioceptivos, térmicos y nociceptivos, el individuo evalúa sus circunstancias y toma decisiones para mantenerse vivo. De esta manera, los seres humanos nos hemos adaptado a casi todos los ecosistemas terrestres e intentamos interactuar con algunos entornos fuera de la Tierra.

Durante los intercambios con el ambiente, de manera obligada y prácticamente a diario, sufrimos alguna lesión por trauma: desde las cortaduras con hojas de papel hasta el politrauma que pone en riesgo la vida. Gracias al proceso de curación de heridas, particularmente de la piel, es que los seres humanos sobrevivimos a la mayor parte estas lesiones. El objetivo de la curación de heridas es restaurar la integridad anatómica y funcional del tejido hasta las capacidades previas al trauma. Las fases de la curación de las heridas incluyen: vasoconstricción, hemostasia, proliferación y remodelación.

En el proceso de curación de las heridas participan: el microbioma de la piel, la piel misma, el endotelio, el sistema inmunológico y todos los órganos que hayan sufrido lesiones. Veremos el papel de cada uno de manera paulatina.

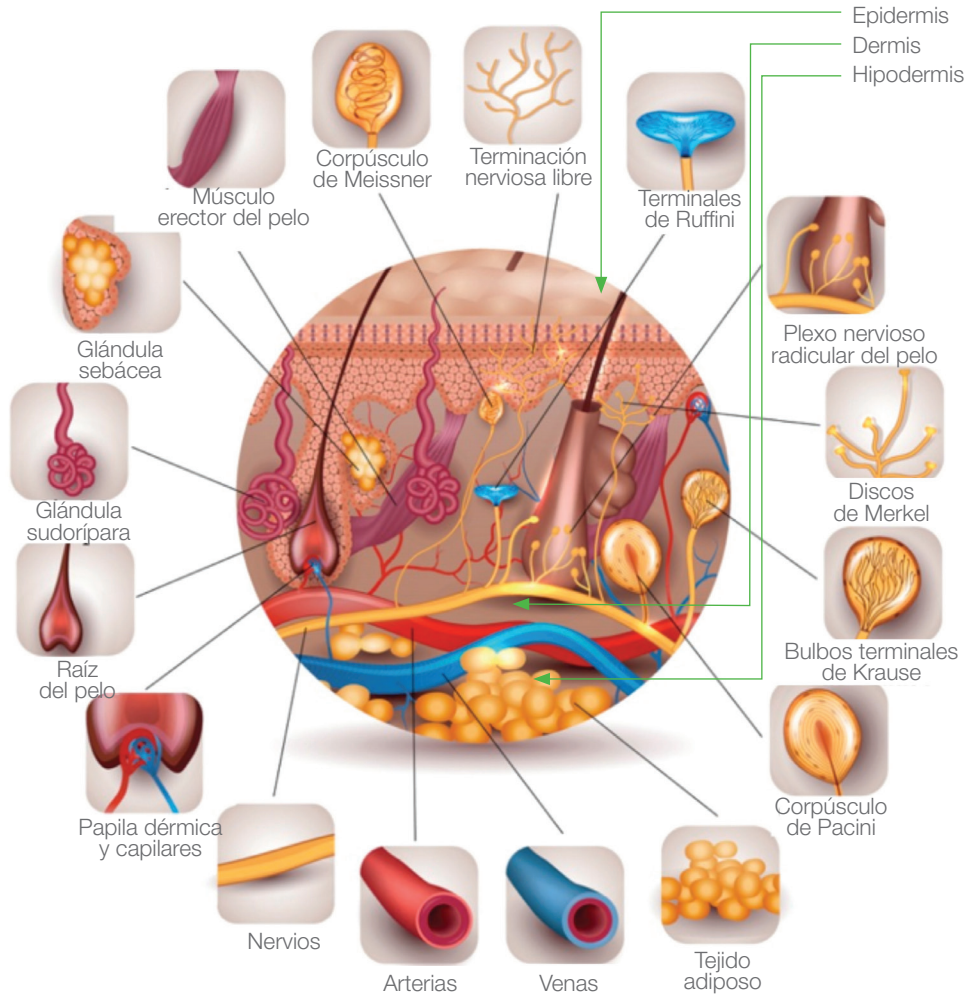
# Estructura y funciones de la piel

La piel es un órgano compuesto por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis, que provienen del ectodermo y mesodermo embrionarios. A partir del ectodermo superficial se forman la epidermis y sus anexos: el folículo pilosebáceo, la uña y la glándula sudorípara. El neuroectodermo produce los melanocitos, cuya misión es proteger el material genético de los queratinocitos de los efectos dañinos de la radiación solar, y las células nerviosas que permiten interactuar con el ambiente. El mesodermo origina la dermis, el músculo erector del pelo, la hipodermis, los vasos sanguíneos y linfáticos que nutren a la piel y las células inmunológicas residentes y migrantes de todas las capas **(Figura 1)**.

La estructura de la piel, constituida por capas y estratos, permite las siguientes funciones:

1. Limitar y contener al individuo con una cobertura especialmente adaptada a los contornos de los tejidos subyacentes, al mismo tiempo rígida y flexible para ser frontera y vehículo.
2. Comunicar, mediante el tacto, al ser humano con su entorno.
3. Contener los líquidos y electrolitos en el espacio corporal, permitiendo el intercambio con el ambiente. La epidermis es una membrana de permeabilidad selectiva para los líquidos y electrolitos, mientras la dermis funciona como un reservorio de agua y proteínas.
4. Regular la temperatura corporal mediante la evaporación del sudor y la piloerección, de manera que la temperatura del interior del cuerpo siempre se mantenga en el rango que permite las funciones vitales.
5. Proteger a las células del daño genético que produce la radiación solar mediante la producción y entrega de melanina por los melanocitos.

### Células y tejidos que conforman la piel



**Figura 1.**  
Anatomía de la piel

6. Reparar el daño oxidativo que produce la exposición a la luz solar mediante la producción de antioxidantes y captadores de radicales libres.
7. Proteger al individuo del ingreso de patógenos y alérgenos desde el ambiente. Aquí participan los componentes bioquímicos que mantienen un ambiente ácido antimicrobiano en la superficie, los agentes biológicos -bacterias, virus, hongos y artrópodos, que en conjunto se llaman microbiota- que colonizan nuestras superficies, y las células de vigilancia inmunológica que procesan y presentan antígenos al resto del sistema inmunológico.



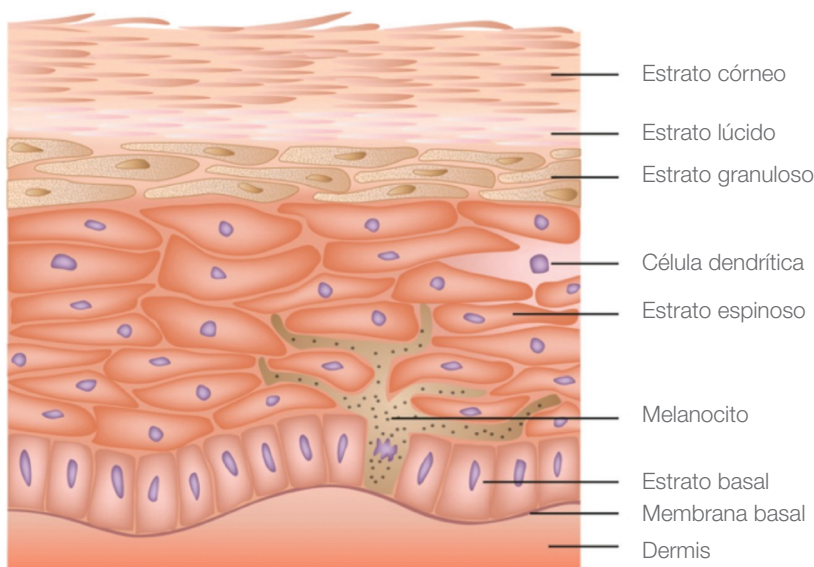
8. Sintetizar vitamina D a partir de la fotoexposición.
9. Producir hormonas reguladoras del balance energético en la hipodermis.

Todas estas funciones se alteran cuando se produce una herida, puesto que:

1. Se exponen los tejidos subyacentes a la epidermis.
2. El área lesionada duele, aun si no hay contacto con ella.
3. El individuo pierde líquidos y electrolitos.
4. De acuerdo con la gravedad del trauma, se pierde el control térmico.
5. En el sitio de la herida no hay fotoprotección.
6. En el sitio de la herida hay hipoxia y diversos procesos oxidativos.
7. Los gérmenes y materiales del exterior ingresan a los tejidos y generan daño por inflamación, infección o ambas.
8. El área lesionada ya no produce vitamina D.
9. Todas las capas de la piel producen mediadores de respuesta inflamatoria.

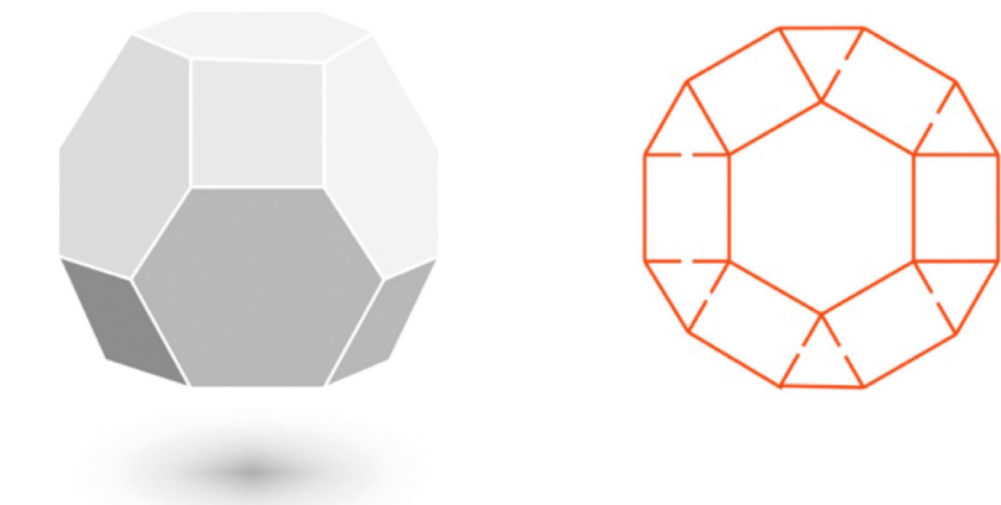
### Epidermis

La epidermis es un epitelio estratificado queratinizado, compuesto por queratinocitos, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. Los queratinocitos maduran a partir del estrato basal, pasando por los estratos espinoso, granuloso y lúcido -en las palmas y plantas- hasta llegar al estrato córneo (**Figura 2**).



**Figura 2.**  
Estructura celular de la epidermis





**Figura 3.**  
**Tetradecaedro u octaedro truncado. Forma óptima de los corneocitos que les permite apilarse de manera cohesiva para formar el estrato córneo, tolerar la presión, fricción y movimiento de los tejidos sin romperse**  
Fuente: Évora AS, et al. Skin Pharmacol Physiol. 2021.<sup>1</sup>

El estrato córneo es el producto terminal de la epidermis. Los corneocitos (queratinocitos del estrato córneo) son paquetes de proteínas que se disponen como células aplanadas con forma de tetradecaedro u octaedro truncado (**Figura 3**). Dicha estructura permite ocupar de manera eficiente todos los espacios y otorga al estrato córneo su resistencia física.<sup>1</sup>

Las funciones protectoras<sup>2</sup> del estrato córneo se muestran en el **Cuadro 1**.

Los corneocitos están rodeados por la envoltura lipídica, o matriz extracelular, formada por grasas provenientes de las glándulas sebáceas y de los propios queratinocitos: ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres en proporción equimolar. La estructura celular más externa es la envoltura

**Cuadro 1. Funciones protectoras del estrato córneo**

| Corneocito              | Matriz extracelular            | Por investigar       |
|-------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Resistencia mecánica    | Barrera permeable              | Interfase psicosenso |
| Hidratación             | Descamación oportuna           | Barrera térmica      |
| Fotoprotección          | Barrera antimicrobiana         |                      |
| Funciones inmunológicas | Exclusión antigénica y química |                      |
|                         | Absorción química selectiva    |                      |

Fuente: Elías PM. J Invest Dermatol. 2005.<sup>2</sup>

cornificada, compuesta por involucrina, loricrina, elafina, desmoplaquina, envoplaquina, citostatina y proteínas pequeñas ricas en prolina.

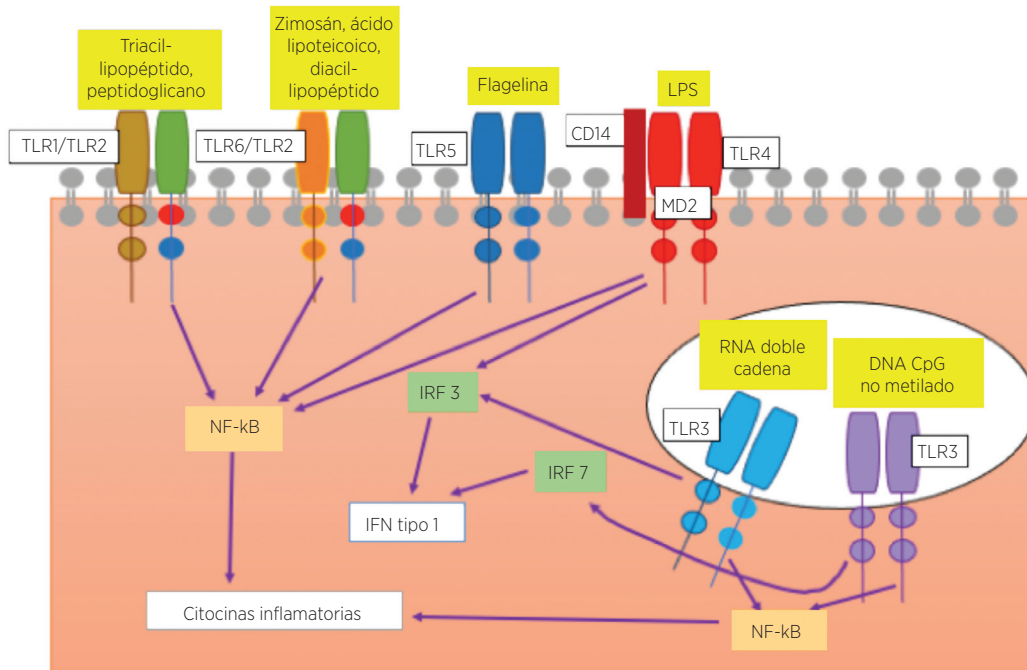
El citoplasma de los corneocitos está repleto de queratinas, sobre todo 1, 2e y 10, que se agregan con la proteína filagrina, por lo que es prácticamente sólido, pero mantiene cierta capacidad de deformación por las fuerzas del exterior e interior.<sup>2</sup> En el estrato córneo superficial, la filagrina se descompone en ácido urocánico y 5 pirrolidín carboxílico que contribuyen, junto con el ácido láctico del sudor, a mantener el pH de la piel entre 4.5 y 5.75 unidades, que es el rango antimicrobiano que permite las funciones óptimas de la epidermis y la colonización por el microbioma sano.

Las células humanas que están en contacto directo con el exterior son los queratinocitos. Además de las funciones de barrera física con permeabilidad selectiva, los queratinocitos se comportan como células inmunológicas. Así, la epidermis contribuye al proceso de curación de heridas produciendo *citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos* que permiten su interacción con otras células inmunológicas.

### ***El queratinocito como célula inmunológica***

Para comunicarse con el resto del sistema inmunológico, los queratinocitos registran, mediante sus receptores de reconocimiento de patrones, a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como lipopolisacáridos, endotoxinas o ácidos nucleicos virales. Los receptores incluyen los tipo *toll* (TLR), los de lectina tipo C, los de tipo de oligomerización que se unen a nucleótidos, y los similares a gen 1 inducible por ácido retinoico. Mediante estos receptores específicos, el queratinocito activa vías de señalización, producción de citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos que a continuación activan y reclutan células inmunológicas y residentes y circulantes para contribuir a la curación de la herida<sup>3</sup> (**Figura 4**).

Los queratinocitos tienen receptores para FNT $\alpha$  e IFN $\gamma$ . A partir del estímulo de dichos receptores, se produce IL-8, ICAM-1 y se incrementa la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, con lo que el queratinocito puede presentar antígenos a las células T. La epidermis contiene receptores de quimiocinas -CCR1, 3, 4, 6 y 10- y de motivos C-X-C -CXCR1, 2, 3 y 4-. Cuando estos receptores se unen a sus ligandos específicos, estimulan la migración y proliferación de los queratinocitos; es decir, la reepitelización. Dichas quimiocinas se secretan tanto por las células inmunológicas como por los queratinocitos, inmediatamente después de una herida.<sup>4</sup>



**Figura 4.**

### Receptores tipo *toll* (TLR) en el queratinocito

Los receptores 2, 4, 5 y 6 son transmembranales, los 3 y 9 permanecen en compartimientos intracelulares del queratinocito. Los TLR se estimulan con moléculas de patógenos (señaladas en amarillo), lo que activa la vía NF-kB para inducir la expresión de citocinas inflamatorias, la vía de factor regulador de interferón tipo 3 y 7 (IRF 3 y 7).

Fuente: Piipponen M, et al. Int J Mol Sci. 2020.<sup>3</sup>

Las células inmunológicas convocadas por los queratinocitos incluyen:

**Neutrófilos:** que permanecen en la herida por 2 a 5 días y sufren apoptosis cuando no hay infección, producen especies reactivas de oxígeno, péptidos antimicrobianos, proteasas, atraen más células inmunológicas y fagocitan patógenos. Al concluir sus funciones, expresan fosfatidilserina, anexina I y calreticulina, que permiten que los macrófagos los engullan para apagar paulatinamente la respuesta inflamatoria.

**Macrófagos:** tanto residentes como los que derivan de los monocitos circulantes activados al migrar al sitio de la herida. El fenotipo inicial es inflamatorio (M1) que remueve fragmentos de células, microbios y neutrófilos apoptóticos. Los macrófagos también producen óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno, IL-1, IL-6, FNT $\alpha$  y metaloproteinasas de la matriz. La IL-6 y el FNT $\alpha$  estimulan a los fibroblastos para que produzcan mitógenos de los queratinocitos. Una vez que los macrófagos M2

han engullido material apoptótico, su fenotipo cambia de inflamatorio a antiinflamatorio (M2); a partir de entonces se modula la fase inflamatoria y se inicia la fase proliferativa de la curación de heridas. Las citocinas reparadoras incluyen factor de crecimiento transformante beta, metaloproteinasas de la matriz, factor de crecimiento vascular endotelial y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los macrófagos asociados con el folículo piloso participan en el ciclo pilar al remodelar la matriz cercana a la papila dérmica folicular.

**Células de Langerhans:** migran al ganglio linfático y presentan antígenos a los linfocitos T a partir del estímulo de citocinas producidas por los queratinocitos (IL-1 $\beta$ , FNT $\alpha$  y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos). Así, las células T migran al sitio de la herida. Las células de Langerhans se sustituyen de manera transitoria por células derivadas de los monocitos y, posteriormente, por una población permanente de células de Langerhans.

**Células T CD8+ residentes de memoria:** se encuentran en la dermis y el epitelio del folículo piloso. Los queratinocitos interactúan con estas células mediante interleucinas y quimiocinas. A su vez, las células T residentes de memoria producen IFN $\gamma$  que modula la producción de quimiocinas del queratinocito. Ante el estímulo de *Staphylococcus epidermidis*, que forma parte de la microbiota normal, las células residentes expresan mitógenos de queratinocitos. Este es uno de los puntos en los que interactúan los gérmenes que conforman nuestra microbiota, las células epiteliales y las células inmunológicas.

Células T  $\gamma\delta$ , y  $\alpha\beta$ : producen factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, con lo que estimulan la curación de heridas.

### **Péptidos antimicrobianos**

Además de producir citocinas inflamatorias y de funcionar como células presentadoras de antígenos, los queratinocitos producen péptidos antimicrobianos (AMP), como defensinas, catelicidinas, proteínas S100 y ribonucleotidasa 7. La microbiota comensal también produce AMP que tienen efecto sobre los gérmenes patógenos y sobre los queratinocitos y células inmunológicas.

**Defensinas:** son péptidos anfipáticos catiónicos de 28 a 42 aminoácidos. Tienen actividad antimicrobiana contra Gram positivos, Gram negativos, hongos y virus. Los péptidos de neutrófilos humanos (HNP) y las defensinas humanas (HD) forman parte de la misma familia. Los primeros únicamente se producen en los neutrófilos y las defensinas en los queratinocitos y leucocitos. Los seres humanos contamos con los HNP 1 a 4 y las HD 5 y 6.<sup>4</sup>

## 1. Proceso normal de curación de heridas

**Catelicidinas:** son péptidos anfipáticos catiónicos de 23 a 37 aminoácidos. En los seres humanos solo hay una catelicidina, la LL-37, que se sintetiza en neutrófilos, macrófagos y células epiteliales. Tiene capacidades inmunorreguladoras y antimicrobianas contra bacterias, virus y hongos.<sup>4</sup>

**Péptidos de la familia S100:** estos forman parte del complejo de diferenciación epidérmica. Su expresión ocurre de manera constitutiva e inducible en cada estrato de la epidermis. Después de una herida los queratinocitos expresan S100A7, 8, 9 y 10.<sup>5</sup>

**RNAse 7:** es una proteína de 128 aminoácidos con actividad de ribonucleasa, que se expresa tanto de manera constitutiva como inducible, tiene actividad antibacteriana contra Gram positivos, Gram negativos y hongos.<sup>6</sup>

En el **Cuadro 2** se presentan las diferentes funciones que desempeñan los AMP de queratinocitos humanos en la curación de una herida. Al ser la epidermis el punto de contacto con el exterior requiere regeneración y reparación constantes. Para ello cuenta con células progenitoras dispersas en el estrato basal y en la base del folículo piloso.

**Cuadro 2. Participación de los péptidos antimicrobianos en la curación de heridas**

| AMP             | Fase inflamatoria  | Fase proliferativa  | Fase de remodelación   |
|-----------------|--|---|--|
| LL37            | Migración celular, reclutamiento de leucocitos, secreción de citocinas antiinflamatorias<br>Activación de p38 y vías ERK1/2 MAPK | Inducción de factores de crecimiento epidérmico y vascular endotelial, neovascularización | Polarización a macrófagos M1   |
| HD2, 3, 4       | Activación de p38 y vías ERK1/2 MAPK, activación de células dendríticas  | Migración de queratinocitos y proliferación   | Supresión de fosforilación de STAT1 y NFkB, disminución de la fosforilación de STAT6 |
| S100A7          | Aumento de señal de NFkB/p38MAPK/caspasa 1/II-1 a)   |   |  |
| Catelicidina WA |  |   | Suspensión de fosforilación de STAT1 y NFkB  |

Fuente: Petkovic M, et al. Biomolecules. 2021.<sup>4</sup>

### Folículo piloso

Las áreas pilosas cicatrizan más rápido que las áreas sin pelo. Durante la vida embrionaria, la epidermis es rica en unidades formadoras de colonias de queratinocitos (UFC). En la vida posnatal, el número de UFC disminuye paulatinamente; su reservorio es la prominencia del folículo piloso. En condiciones normales la epidermis interfolicular prolifera lo suficiente para autorrenovarse durante toda la vida del individuo. Sin embargo, cuando ocurre una herida, se pierden queratinocitos, por lo que las células del folículo piloso se movilizan para suplir dicha pérdida y proliferar. Los queratinocitos del folículo inician la reepitelización de una herida rápidamente, pero no contribuyen al cierre de la herida. Los queratinocitos del istmo superior o del infundíbulo pueden migrar hacia las heridas y permanecer de manera sostenida, a diferencia de los procedentes de la prominencia, que se reemplazan rápidamente por queratinocitos de la superficie.<sup>7</sup> A pesar de la participación de las UFC del folículo en la curación de heridas, en las cicatrices no se forman folículos pilosos, glándulas sudoríparas ni sebáceas nuevas.

### Microbioma

Todas nuestras superficies están cubiertas por gérmenes: bacterias, virus, hongos e incluso artrópodos. En conjunto se denominan microbiota; los productos de la expresión de sus genes: RNA, proteínas, péptidos, lípidos, carbohidratos complejos y otras moléculas, conforman el microbioma. En algunas ocasiones se intercambian ambos términos.

La microbiota de la piel se impronta al nacer. Los gérmenes del tracto genital femenino se instalan en la piel del recién nacido durante el parto. Cuando la vía de nacimiento es abdominal, vía cesárea, la microbiota de la piel de la madre es la que impronta al niño. La piel y el sistema inmunológico deben trabajar de manera coordinada para tolerar paulatinamente a la microbiota.

Las características físicas de la piel, que se modifican tanto por la topografía como por la edad-acidez, salinidad, humedad, cantidad de sustancias oleosas, número de folículos pilosos, entre otros- dan lugar a diferentes ecosistemas y, por lo tanto, a poblaciones específicas de microorganismos en cada uno. En este sentido interactúan el ambiente, los gérmenes y los genes del individuo para determinar la conformación de cada ecosistema. Cada una de estas poblaciones microbianas conforma un mapa metabólico propio que, además, interactúa con los ecosistemas vecinos y con las células inmunológicas.

## 1. Proceso normal de curación de heridas

Cuando ocurre una herida, los gérmenes de la superficie y del ambiente interactúan con las células de las capas profundas de la piel y de otros órganos. El sistema inmunológico reconoce a los patógenos y los remueve de los tejidos, pero los gérmenes de la microbiota pueden funcionar como patógenos o como comensales e incluso contribuir a la curación de las heridas.

Algunos de los metabolitos del microbioma son antimicrobianos y limitan la proliferación de patógenos, otros promueven la quimiotaxis y la migración de los queratinocitos para cerrar las heridas, unos más son biopelículas que permiten la adhesión de los gérmenes a los epitelios para evadir al sistema inmunológico.<sup>8</sup> Un ejemplo de este fenómeno es la interacción de estafilococo dorado con *Cutibacterium acnes* y estafilococo *hominis*. El estafilococo dorado, que es un patógeno común y un colonizador de las fosas nasales, compite por espacios con otros estafilococos y con *C. acnes*. Los estafilococos *hominis* y *lugdunensis* producen lugdunina y lantibióticos, que contienen la proliferación de *S. aureus*. Los queratinocitos y las células inmunológicas producen AMP y *C. acnes* produce coproporfirina, que fomenta la producción de biopelículas de *S. aureus*. Es decir, que los intercambios metabólicos en el ecosistema pueden permitir o inhibir la adhesión y proliferación de uno o más gérmenes, lo que es particularmente importante en las heridas crónicas.<sup>9</sup>

En el **Cuadro 3** se muestran algunos de los efectos de especies del microbioma que pueden promover la curación de heridas.<sup>10</sup>

**Cuadro 3.** Efectos promotores de la curación de heridas por parte del microbioma de la piel

| Especie  | Metabolito  | Efectos   |
|--|---|---|
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                  | Aminas traza<br>Ácidos grasos de cadena corta<br>Péptidos antimicrobianos<br>Toxina delta | Aceleran reepitelización al antagonizar al receptor beta adrenérgico<br>Inhiben crecimiento de <i>S. aureus</i> y <i>C. acnes</i><br>Bactericidas <i>vs. S. aureus</i> y sinergia con catelicidina<br>Coopera con AMP del hospedero |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i><br>y <i>reuteri</i> | Lisados   | Incrementa la proliferación de y migración de queratinocitos  |
| Estafilococos comensales                           | Ácido lipoteicoico  | Inhiben liberación de citocinas de los queratinocitos y la inflamación detonada por la herida mediante mecanismos dependiente de TLR2   |

Fuente: Luqman, et al. Int J Mol Sci. 2021.<sup>10</sup>



**Cuadro 4.** Efectos deletéreos del microbioma en la curación de heridas

| Especie  | Metabolito        | Efectos   |
|--|-------------------|---|
| <i>S. aureus</i> , <i>P aeruginosa</i> , <i>Peptoniphilus sp</i> , <i>Stenotrophomonas sp</i> , <i>Finegoldia sp</i> , <i>Serratia sp</i> , <i>Bacillus sp</i> , <i>Enterococcus sp</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>K pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Corynebacterium frankenforstense</i> , <i>C striatum</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> y <i>Acinetobacter sp</i> | Biopelículas      | Retraso en la curación de heridas                 |
| Estafilococos patógenos  | Factores diversos | Activan vía de fosfatidilinositol y suprimen NFkB |
| Hongos patógenos   |                   | Necrosis cutánea por oclusión vascular            |

Fuente: Luqman, et al. Int J Mol Sci. 2021.<sup>10</sup>

En el **Cuadro 4** se mencionan algunos de los efectos deletéreos para la curación de heridas que pueden tener las especies del microbioma cutáneo.

Los factores que influyen en el papel que tenga el microbioma en la evolución de una herida específica incluyen: tipo de herida, estado inmunológico del individuo, exposición previa a antibióticos, tamaño del inóculo, hábitos higiénicos, entre otros.

En suma, la epidermis es el puesto de avanzada del individuo, es el puerto a través del cual nos comunicamos mediante el tacto con nuestros semejantes y es el nicho de gérmenes cuya interacción marca al sistema inmunológico; el objetivo de la curación de heridas es mantener estas funciones.

La capa intermedia de la piel, es decir, la dermis, está constituida por fibroblastos, proteínas de la matriz extracelular, vasos sanguíneos y linfáticos. La dermis tiene dos capas, anatómica y funcionalmente distintas: la dermis papilar que se encuentra en contacto con la epidermis, y la dermis reticular que está en contacto con los tejidos profundos; el plexo vascular subpapilar separa estas dos capas. Algunas investigaciones recientes han permitido distinguir clases específicas de fibroblastos que participan de manera diferenciada en el proceso de regeneración y cicatrización de la dermis.<sup>11,12</sup>

### Dermis papilar

La dermis papilar, comparada con la reticular, es menos densa, contiene terminales nerviosas, mayor número de fibroblastos y mayor contenido de

proteoglicanos. Los fibroblastos de esta capa tienen forma ahusada, son menos contráctiles y la matriz extracelular que producen aumenta la viabilidad de los queratinocitos en cultivo. Los progenitores de los fibroblastos de la dermis papilar también dan lugar a las células mesenquimatosas de la papila dérmica asociada con el folículo piloso, y al músculo erector del pelo. Estas últimas células permiten la diferenciación de la epidermis hacia folículo piloso, participan de los procesos cambiantes de vascularización del folículo durante el ciclo pilar y permiten la regeneración de la piel sin fibrosis.<sup>11,12</sup>

### **Dermis reticular**

Los fibroblastos de la dermis reticular tienen forma estelar, son altamente móviles y contráctiles y se pueden diferenciar hacia miofibroblastos. Durante el proceso de cicatrización, los fibroblastos reticulares producen matriz extracelular con haces de colágena densos y bien organizados, con tendencia a la fibrosis; este proceso depende de beta catenina. Estos fibroblastos participan de manera importante en la cicatrización queloide. Las células progenitoras de los fibroblastos reticulares también dan lugar a los fibroblastos hipodérmicos. Tanto los reticulares como los hipodérmicos pueden diferenciarse hacia adipocitos del tejido adiposo blanco dérmico. Los adipocitos del tejido adiposo blanco dérmico son esenciales para la activación de las células progenitoras del folículo piloso y la regeneración de la dermis sin fibrosis.<sup>11,12</sup>

# Curación de las heridas

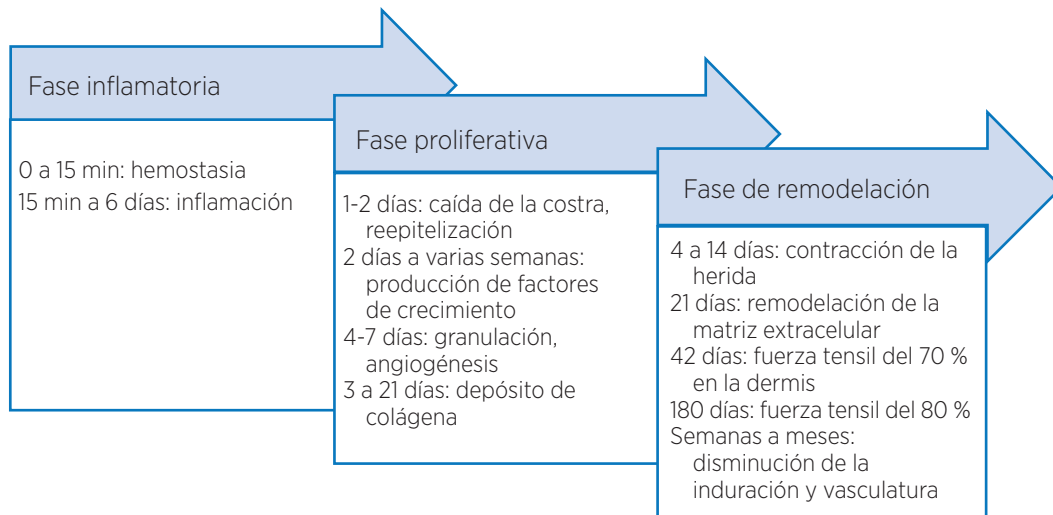
El proceso de curación de las heridas es una coreografía precisa de múltiples agentes celulares y humorales que inicia inmediatamente después de que se produce la herida. Es tan delicado este proceso que, ante cambios en el orden, tipo y duración de la participación de cada uno de estos agentes, no se restauran la integridad, anatomía o función del tejido. Al inicio de la vida la curación de heridas evoca procesos del desarrollo embrionario para regenerar los tejidos. Conforme el individuo envejece, el proceso pasa de la regeneración a la cicatrización, produciendo fibrosis en los tejidos.

Los procesos celulares y moleculares que curan las heridas se han agrupado en tres fases: inflamatoria, proliferativa y de remodelación. Algunos de estos procesos se sobreponen en el tiempo formando un continuo (**Figura 5**).

## Fase inflamatoria

Al producirse una herida, se rompe la barrera cutánea. Si la herida es superficial, como un raspón, los tejidos lesionados incluyen a la epidermis, la dermis e incluso la hipodermis. Si la herida es más profunda, también se lesionan la fascia, el músculo e incluso el hueso. En estos tejidos, salvo en la epidermis, se encuentran vasos sanguíneos (capilares, venosos, arteriales) y linfáticos, cuya ruptura conduce al escape de la sangre y la linfa, ricas en nutrientes. Desde el momento de la herida se desencadenan procesos cuyo objetivo es sellar el área por la que se pierden estos líquidos e ingresan patógenos. La fase inflamatoria incluye los mecanismos de hemostasia e inflamación multimodal.

## 1. Proceso normal de curación de heridas



**Figura 5.**

### Fases del proceso de cicatrización de heridas

Fuente: Baum CL, et al. Dermatol Surg. 2005.<sup>13</sup>

### Hemostasia

El endotelio es un órgano primordial para mantener la circulación sanguínea, para detonar la coagulación y detenerla una vez que se han conseguido sus objetivos. En condiciones normales, el endotelio forma una capa anticoagulante y antitrombogénica que de manera activa impide la adhesión y acumulación de plaquetas. Algunas de las moléculas involucradas son: óxido nítrico, prostaciclina, la difosfohidrolasa 1 de ectonucleósidos trifosfato, moléculas similares a heparina asociadas con antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular, trombomodulina, trombina, proteína C, plasminógeno, activador tisular de plasminógeno y activador tipo urocinasa. Cuando se produce una herida, el endotelio se transforma y pasa de un estado anticoagulante a uno procoagulante y protrombótico.<sup>14</sup>

Con el fin de limitar la pérdida sanguínea, los vasos dañados se contraen gracias a la acción de los mediadores liberados por las plaquetas sobre el músculo liso perivascular por 5 a 10 minutos. Después de la vasoconstricción inicial se produce vasodilatación para inundar la matriz extracelular provisional con plaquetas y leucocitos que liberan citocinas y factores de crecimiento<sup>15</sup> **(Cuadro 5)**.

Las funciones de las plaquetas incluyen: adhesión a la matriz subendotelial, agregación mutua, secreción de mediadores vasoactivos, inflamatorios y procoagulantes y amplificación de la formación de trombina.

**Cuadro 5. Factores de crecimiento y citocinas que participan en la fase inflamatoria de la curación de heridas**

| Citocinas y factores de crecimiento               | Funciones  |
|---|--|
| Il 1 $\alpha$ , Il 1 $\beta$ , Il 6, FNT $\alpha$ | Activan el proceso inflamatorio                            |
| FGF-2, IGF-1, TGF $\beta$                         | Estimulan la síntesis de colágena                          |
| TGF $\beta$                                       | Activa la transformación de fibroblastos a miofibroblastos |
| FGF-2, VEGF-A, HIF-1 $\alpha$ , TGF $\beta$       | Inician la angiogénesis                                    |
| EGF, FGF-2, IGF-1, TGF $\alpha$                   | Apoyan la reepitelización                                  |

Il 1 $\alpha$ : interleucina 1 a, Il 1 $\beta$ : interleucina 1 b, Il 6: interleucina 6, FNT $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa, FGF-2: factor de crecimiento de fibroblastos 2, IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1, TGF $\beta$ : factor de crecimiento transformante beta, VEGF-A: factor de crecimiento vascular endotelial alfa, HIF-1 $\alpha$ : factor de crecimiento inducible por hipoxia, EGF: factor de crecimiento epidérmico, TGF $\alpha$ : factor de crecimiento transformante alfa

Fuente: Reinke JM, *et al.* Eur Surg Res. 2012.<sup>15</sup>

Una vez que las plaquetas contactan con los factores tisulares perivasculares, se desencadenan las vías extrínseca e intrínseca de la cascada de la coagulación. El objetivo de la formación del coágulo es cerrar los espacios con una matriz extracelular inicial que funciona como estructura de sostén para las células que participan en el proceso inflamatorio. Esta cascada, descrita en la década de 1960, es la secuencia de reacciones químicas por las que se activan las enzimas plasmáticas que, junto con las plaquetas, catalizarán la formación del coágulo. En la vía extrínseca, el detonador del proceso proviene de moléculas presentes en los tejidos perivasculares; es decir, del factor tisular (FT) o tromboplastina tisular y participan los factores V, VII y X, así como protrombina y fibrinógeno. En la vía intrínseca el detonador proviene de sustancias ajenas a los tejidos corporales; por ejemplo: vidrio, arcilla o polvo; aquí participan los factores IX, XI, XII, prekalicreína plasmática, kalicreína y kininógeno de alto peso molecular.<sup>16</sup>

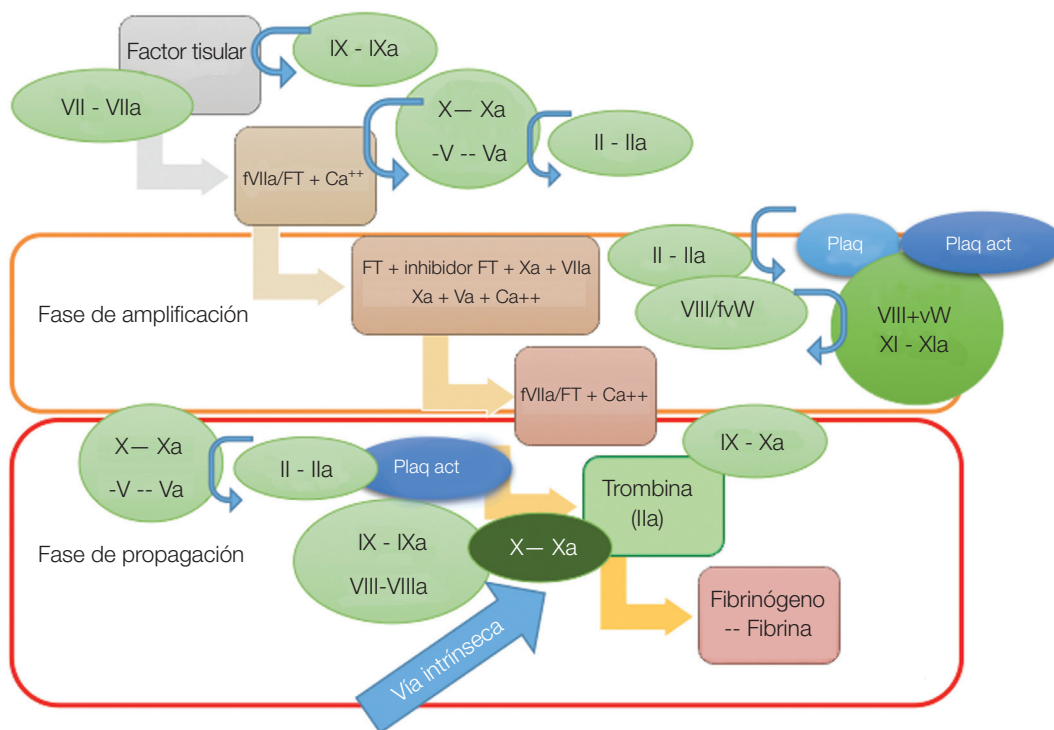
Se han descrito tres fases de la vía extrínseca: iniciación, amplificación y propagación.<sup>17</sup> En la fase de iniciación, al lesionarse los tejidos y los vasos, el factor VII se activa al contacto con el FT, que se encuentra anclado a la membrana de las células subendoteliales (VII activado). El complejo FVIIa:FT activa al factor X. El factor Xa desencadena la producción de pequeñas cantidades de trombina. En la fase de amplificación la trombina activa a los factores V, XI y a las plaquetas. En la fase de propagación el factor Xa activa, junto con el calcio, a los factores VIII y IX en la superficie de las plaquetas. Además, la trombina activa a las plaquetas y a los factores V y VIII, lo que incrementa las concentraciones de trombina. Al mismo tiempo, el complejo que se forma por la unión de factores VIIIa y IXa per-

## 1. Proceso normal de curación de heridas

mite que el factor Xa ahora se produzca a partir de la vía intrínseca, que es 50 veces más eficiente para sintetizarlo. La fase de propagación es tan importante que los pacientes portadores de trastornos genéticos de los factores que participan en ella, -VIII, IX y X- como la hemofilia, padecen hemorragias que comprometen su vida, aun cuando el resto de la vía de la coagulación se encuentre intacta<sup>16,17</sup> (Figura 6).

Una vez sellados los sitios de fuga sanguínea, es necesario detener el proceso de coagulación, de manera que solo permanezca la matriz de fibrina en el sitio afectado. Cuando la coagulación persiste se forman trombos en áreas extensas del sistema vascular, lo que conduce a fenómenos isquémicos locales y, al mismo tiempo, a sangrado por consumo de los factores séricos y las plaquetas involucrados.

Una vez que se ha formado el coágulo en el sitio lesionado, la trombina puede unirse a trombomodulina en el endotelio sano. Esta unión hace que la trombina tenga un cambio de conformación química, lo que la hace más



**Figura 6.**

**Cascada de la coagulación. Las fases de iniciación, amplificación y propagación corresponden a la vía extrínseca. La vía intrínseca confluye con la extrínseca en la fase de propagación, al activar progresivamente más factor X**

Fuente: AUTORES; FAVOR DE PROPORCIONAR LA FUENTE E INCLUIRLA EN CITACIÓN Y REFERENCIAS (¿es la 16 o la 17?)

afín por la proteína C, que actúa junto con la proteína S como anticoagulante e inactiva los factores Va a VIIIa. Al mismo tiempo, la trombina unida a trombomodulina es menos capaz de lisar el fibrinógeno a fibrina y de estimular la agregación plaquetaria. La proteína C activa se une al inhibidor de la actividad del plasminógeno I, producido por el endotelio. Así, se limita la tasa y extensión del proceso fibrinolítico. La deficiencia congénita o adquirida de proteína C y S produce enfermedades trombóticas. El endotelio también produce y libera activadores del plasminógeno, tanto tisular como tipo urocinasa, que activan la fibrinólisis mediante la lisis de plasminógeno a plasmina. La plasmina degrada los enlaces cruzados de la fibrina. De esta manera los activadores de plasminógeno conservan la permeabilidad vascular y rompen los acúmulos de fibrina intravascular.<sup>14</sup>

El coágulo permanece en el área de la lesión y constituye una matriz de proteínas estructurales que permite la migración de las células que repararán el defecto mediante depósito de colágenas en sustitución de la fibrina.

### **Inflamación**

La fase inflamatoria inicia con la liberación de factores quimiotácticos derivados de las plaquetas: factor plaquetario 4, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento de fibroblastos, de hepatocitos y factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1), que estimula la proliferación de queratinocitos y la remodelación y regeneración del epitelio. Las interleucinas 1b, 6 y el factor de necrosis tumoral estimulan la cascada del complemento que a su vez convoca a macrófagos, neutrófilos y mastocitos para permitir mayor permeabilidad vascular.<sup>18</sup>

Los queratinocitos inician la fase inflamatoria mediante la activación de los receptores tipo *toll* y el reconocimiento molecular de patrones de patógenos. Las células en la periferia de la herida producen radicales de oxígeno que funcionan como antisépticos y quimiotácticos. De esta manera se convoca a neutrófilos y macrófagos inflamatorios cuya función es fagocitar restos celulares y patógenos. Los basófilos también participan en esta fase produciendo IL-4 que permite la proliferación y quimiotaxis de fibroblastos, así como la producción de colágena y moléculas de la matriz extracelular. Los mastocitos estimulan a los monocitos para diferenciarse en fagocitos, reclutan neutrófilos, tienen actividad antibacteriana y antiviral, y pueden participar del proceso de fibrosis.<sup>18</sup>

Los neutrófilos migran al sitio de la herida a partir de las señales quimiotácticas de los queratinocitos y del complemento; permanecen ahí por



las primeras 24 horas y remueven a los gérmenes, eritrocitos dañados y restos celulares por fagocitosis, liberación de radicales de oxígeno y trampas extracelulares de neutrófilos. Además, amplifican la inflamación al liberar citocinas y quimiocinas, secretan factores de crecimiento e inducen la proliferación de fibroblastos, vasos sanguíneos y queratinocitos. Los neutrófilos también funcionan como células presentadoras de antígenos y producen catelicidina que detona la diferenciación de células T hacia Th17, que propicia la curación de las heridas. Posteriormente, los neutrófilos remueven los patrones moleculares de patógenos y producen mediadores antiinflamatorios como Il-10 y receptor 1 de Il-1a, lo que disminuye paulatinamente la inflamación y modula la transformación de macrófagos de inflamatorios (M1) a antiinflamatorios (M2).

Una vez que los neutrófilos han cumplido con su función se deben remover del sitio de la herida, lo que ocurre por la emisión de señales apoptóticas y fagocitosis por los macrófagos. Si los neutrófilos permanecen en las heridas, se retrasa el proceso de curación.<sup>18</sup>

Los macrófagos participan en todas las fases de la curación de heridas. En la fase inflamatoria funcionan como fagocitos proinflamatorios (M1) con capacidad de inducir quimiotaxis. En la fase proliferativa, su papel es pro-curativo; es decir, contribuyen a la angiogénesis, reepitelización y cierre de la herida.

Los macrófagos M2 tienen las siguientes funciones en dicha fase:<sup>19</sup>

- M2b: produce Il-10 y suprime la inflamación
- M2c: produce Il-10, suprime la inflamación, produce matriz extracelular y metaloproteinasas para la remodelación de la matriz y los vasos sanguíneos
- M2a: contribuye al depósito de matriz extracelular, cierre de la herida y angiogénesis
- M2d: produce factor de crecimiento vascular endotelial, clave para la angiogénesis

La depleción de macrófagos en la fase inflamatoria reduce la formación de tejido de granulación y la reepitelización; por otro lado, cuando se depletan los macrófagos en la fase proliferativa ocurren hemorragias en los sitios de herida.<sup>20</sup> En la fase de remodelación, cambian a prorrresolutivos; es decir, secretan metaloproteinasas de la matriz para remodelarla.

### Fase proliferativa

Los procesos de la fase proliferativa son:<sup>21</sup>

- Fibroplasia: proliferación de fibroblastos, diferenciación hacia miofibroblastos, depósito de matriz extracelular y contracción de la herida
- Reepitelización e interacción entre queratinocitos y fibroblastos
- Angiogénesis
- Reparación de los nervios periféricos

En la *fibroplasia*, los fibroblastos maduros migran hacia la matriz de fibrina del coágulo, ahí inician la síntesis de colágena que paulatinamente reemplaza a la fibrina, posteriormente se diferencian a miofibroblastos que, mediante su capacidad contráctil, acortan las dimensiones de la herida. Utilizando señales de mecanotransducción, los miofibroblastos modifican la expresión de genes y factores de crecimiento para modular la curación de la herida de acuerdo con los estímulos vectoriales que recibe el sitio afectado. En esta fase las moléculas de actina y miosina del miofibroblasto permiten que se contraiga el lecho de la herida en distintos sitios al mismo tiempo. La vimentina de los fibroblastos, que es una proteína de filamentos intermedios, desencadena la transición epitelio-mesénquima, controla la proliferación de fibroblastos y aumenta el depósito de colágena, lo que activa la diferenciación queratinocito-mesénquima y la reepitelización.<sup>21,22</sup>

La *reepitelización* de las heridas inicia entre 16 y 24 horas después de la lesión y continúa hasta la fase de remodelación. De manera temprana, los queratinocitos se diferencian y migran entre la matriz de fibrina del coágulo y la dermis. Los queratinocitos suprabasales cerca del borde de la herida, cambian de conformación y migran sobre los queratinocitos basales dirigiendo así la reepitelización. Es decir, que la reepitelización ocurre de arriba hacia abajo para sellar el lecho de la herida lo antes posible. En las etapas finales de este proceso las células líderes se dediferencian y permanecen ancladas a la membrana basal. Los queratinocitos migran sobre la matriz provisional del coágulo hasta cubrir la herida, gracias a las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular, a la producción de factores de crecimiento y citocinas. Los queratinocitos de los bordes de la herida proliferan y siguen a las células líderes para cerrar todo el espacio.<sup>21,22</sup> De manera similar a lo que ocurre en la vida embrionaria, la interacción bioquímica y física de los queratinocitos y los fibroblastos es indispensable para la cobertura adecuada de las heridas.<sup>23</sup>

En la *angiogénesis*, la formación de nuevos vasos se desencadena a partir de la hipoxia originada por la vasoconstricción inicial del sitio de

la herida. Inicialmente los queratinocitos, macrófagos, fibroblastos y endotelio liberan factor inducible por hipoxia 1, posteriormente se secretan factores de crecimiento proangiogénicos: vascular endotelial, derivado de plaquetas, transformante beta y de fibroblastos, lo que cambia el fenotipo del endotelio para formar nuevos vasos.<sup>21,22</sup>

En el proceso de angiogénesis participan tres tipos de células endoteliales:

- Células punta de los vasos, con alta capacidad migratoria, que dirigen el brote de crecimiento
- Células tallo que elongan el vaso, y
- Células de falange que forman el recubrimiento del vaso

Las células inmaduras del endotelio se anastomosan con los vasos preexistentes con la facilitación de los macrófagos. Posteriormente, se separan las células para formar tubos con luces y se agregan la membrana basal y los pericitos. Para dar estabilidad a los vasos los fibroblastos deben sintetizar matriz extracelular adicional. La suma de los vasos neoformados y la matriz extracelular (colágena I, glucoproteína, fibronectina y ácido hialurónico) en el lecho de la herida forma el tejido de granulación. Los vasos nuevos migran desde los vasos maduros hasta la periferia de la herida donde forman un anillo en toda la circunferencia del sitio. La angiogénesis sigue a la inflamación. En la cicatrización fetal hay menos angiogénesis y en la cicatrización queloide hay exceso de vasos neoformados.<sup>21,22</sup>

La *reparación* de los nervios periféricos incluye la reinervación colateral y la regeneración nerviosa. Después de la herida, la denervación del tejido lesionado estimula la formación de brotes de terminales aferentes nociceptivas desde los axones periféricos para reinervar el sitio de la lesión. En los adultos, este proceso permite la reparación mediante la fusión de los muñones nerviosos mielinizados gracias a la intervención de las células de Schwann que se desdiferencian para convertirse en células progenitoras una vez que pierden la vaina de mielina. Los fibroblastos del tejido de granulación guían a las nuevas terminales nerviosas mediante señales de efrina B que contactan a los receptores EphB2 en las células de Schwann. En esta fase nuevamente participan los macrófagos, al liberar factor de crecimiento vascular endotelial y factor de crecimiento hipóxico en respuesta a la hipoxia de la vasoconstricción de la fase inflamatoria. Las células de Schwann viajan siguiendo la neovascularización hasta encontrar al muñón del borde distal de la herida.<sup>21,22</sup>

### Fase de remodelación

En esta última fase del proceso de curación de las heridas el tejido de granulación involuciona de manera paulatina y se remodelan los vasos, nervios y fibras musculares para retomar las funciones originales del tejido.

Las metaloproteinasas, liberadas por los fibroblastos y los macrófagos prorrresolutivos, degradan la colágena tipo III, propia del tejido de granulación, y la sustituyen por colágena tipo I, que se organiza paulatinamente en fibras paralelas con escasos fibroblastos. El objetivo de los macrófagos prorrresolutivos es minimizar la fibrosis mediante la apoptosis de los miofibroblastos, la supresión de la proliferación de células T y la restauración del balance de metaloproteinasas e inhibidores de las metaloproteinasas.<sup>19</sup> Este es un proceso gradual que puede tomar hasta 1 año. Los actores de la remodelación son los macrófagos, los miofibroblastos, la matriz extracelular y las fuerzas mecánicas y tensiles a las que está sujeta la lesión. Los trastornos de la remodelación pueden ocurrir por alteraciones de la comunicación entre las células y la matriz extracelular.<sup>24</sup>

Cuando las heridas llegan hasta la dermis media, es posible recuperar los anexos de la piel: pelo, glándulas sudoríparas y sebáceas. Cuando la herida es más profunda, no se recuperan los anexos y la fuerza tensil de la cicatriz alcanza como máximo el 80 % de la original.<sup>20</sup>

### Conclusiones

Como hemos visto, el proceso de curación de una herida es complejo e incluye a diversos mediadores y actores celulares que contribuyen a reparar la herida. En condiciones óptimas este proceso regenera el tejido para recuperar las funciones iniciales de forma íntegra. Cuando esta regeneración no es posible, la curación ocurre por cicatrización y fibrosis, que recupera la fuerza tensil del tejido, pero no necesariamente las funciones originales. El delicado proceso de la curación de las heridas puede alterarse por factores como la edad, el estado nutricional e inmunológico, los estímulos hormonales, el estado de salud general del individuo, el tipo de trauma, la presencia de gérmenes, simbiontes y patógenos, los medicamentos, los hábitos higiénicos, el sitio en el que ocurre la herida, y otros. En la medida en que las investigaciones moleculares, clínicas, epidemiológicas y terapéuticas avanzan, mejora nuestra comprensión del proceso de curación de las heridas.

### Referencias

1. Évora AS, Adams MJ, Johnson SA, Zhang Z. Corneocytes: relationship between structural and biomechanical properties. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34:146-161.
2. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125:183-200.
3. Piipponen M, Li D, Xu Landén N. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8790. doi:10.3390/ijms21228790
4. Petkovic M, Mouritzen MV, Jenssen H. Immunomodulatory properties of host defence peptides in skin wound healing. *Biomolecules*. 2021;11:982. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11070982>
5. Eckert RL, Broome AM, Ruse M, Robinson N, Ryan D, Lee K. S100 proteins in the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2004;123:23-33.
6. Rademacher F, Gläser R, Harden J. Antimicrobial peptides and proteins: interaction with the skin microbiota. *Exp Dermatol*. 2021. doi:10.1111/exd.14433
7. Mayumi I, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol*. 2008;128:1059-61.
8. Swaney MH, Kalan LR. Living in your skin: microbes, molecules, and mechanisms. *Infect Immun*. 2021;89:e00695-20.
9. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Mar;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
10. Luqman A, Götz F. The Ambivalent Role of Skin Microbiota and Adrenaline in Wound Healing and the Interplay between Them. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4996. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22094996>
11. desJardins-Park HE, Chinta MS, Foster DS, Borrelli MR, Shen AH, Wan DC, Longaker MT. Fibroblast heterogeneity in and its implications for plastic and reconstructive surgery: a basic science review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8:e2927; doi:10.1097/GOX.0000000000002927
12. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of dermis: scarring and cells involved. *Cells*. 2019;8:607; doi:10.3390/cells8060607
13. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*. 2005;6:674-84.
14. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res*. 2021 <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>
15. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49:35-43.
16. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(4):326-336. doi:10.3109/10409238.2015.1050550.
17. Oprea AD. Hematologic disorders. En: Hines RL, Marschall KE, editors. *Stoelting's Anesthesia and co-existing disease*. 7ª ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: 488-490.
18. Razyieva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules* [Internet]. MDPI AG; 2021 May 8;11(5):700. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11050700>
19. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer, Berthiaume F. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro -wound healing phenotypes. *Front Physiol*. 2018;9:419. doi:10.3389/fphys.2018.00419
20. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(20):3861-3885. doi:10.1007/s00018-016-2268-0

## 1. Proceso normal de curación de heridas

21. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Acute wound healing: a comprehensive review. *Int J Inflamm.* 2019;3706315. doi: 10.1155/2019/3706315.
22. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58:81-94.
23. Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:2059-81.
24. Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biol.* 2018;68-69:81-93.

# Evaluación

**1. Las funciones de la piel son:**

- a. Sintetizar vitamina D, regular la temperatura corporal, contener los líquidos y electrolitos
- b. Eliminar toxinas y permitir el ingreso de nutrimentos de aplicación tópica
- c. Limitar y contener al individuo, impedir el ingreso de patógenos
- d. Comunicar mediante el tacto, sintetizar melanina fotoprotectora
- e. Todas las anteriores
- f. a, c y d

**2. Los queratinocitos funcionan como células inmunológicas mediante:**

- a. Presentación de antígenos
- b. Reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos
- c. Producción de citosinas y péptidos antimicrobianos quimiotácticos
- d. Activación de receptores *toll*
- e. Todas las anteriores

**3. El microbioma cutáneo se modifica por los siguientes factores:**

- a. Fotoprotección y dieta
- b. Ejercicio y aplicación de emolientes
- c. Acidez, salinidad, humedad
- d. Contacto con otras personas

**4. La curación de heridas incluye las siguientes fases:**

- a. Antiinflamatoria, fibrosis, isquemia
- b. Inflamatoria, proliferativa y de remodelación
- c. Neovascularización, migración, anastomosis
- d. Maduración, neurogénesis, repoblación pilosa



### 5. Las fases de la vía extrínseca de la coagulación son:

- a. Presentación, quimiotaxis, opsonización
- b. Anticoagulación, antitrombosis, procoagulación
- c. Fibrosis, reepitelización, apoptosis
- d. Iniciación, amplificación y propagación

### 6. Las moléculas que intervienen una vez que ha concluido la coagulación son:

- a. Trombomodulina, proteínas C y S
- b. Interleucina 1 a, factor transformante de crecimiento beta
- c. Factor X, trombina, factor VII
- d. Fibrinógeno, kalicreína, protrombina

### 7. Durante la fase inflamatoria de la curación de heridas participan las siguientes células:

- a. Linfocitos B, linfocitos T cooperadores, células dendríticas dérmicas
- b. Queratinocitos, basófilos, neutrófilos, macrófagos M1
- c. Macrófagos M2, eosinófilos, fibroblastos
- d. Adipocitos, células de la matriz del pelo, músculo liso

### 8. Durante la fase proliferativa ocurren los siguientes procesos:

- a. Desepitelización, anestesia, isquemia
- b. Profundización, colonización e infección
- c. Fibroplasia, reepitelización, angiogénesis y reparación nerviosa
- d. Glicación de proteínas de membrana, endurecimiento de los túbulos

### 9. La contracción de la herida ocurre por:

- a. Transformación de miofibroblastos en fibroblastos
- b. Viraje de macrófagos de M2 a M1
- c. Apoptosis de neutrófilos y reclutamiento de eosinófilos
- d. Degradación de colágena III a colágena I
- e. Transformación de fibroblastos a miofibroblastos

### 10. La remodelación de las heridas ocurre por:

- a. Viraje de macrófagos de M1 a M2
- b. Balance de mealoпротеinasas de la matriz y sus inhibidores
- c. Macrófagos, miofibroblastos, fuerzas mecánicas y tensiles
- d. Repoblación de folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas
- e. B y c



## CELL PHARMA

