

REGENERACION Y CICATRIZACION

Vargas Burgoa Oscar Alexandro¹

RESUMEN

En los diferentes tejidos y órganos del organismo existen mecanismos que se encargarán de la regulación de sus funciones, como sucede en el proceso de cicatrización, reparación y regeneración. Por lo tanto, luego de una lesión de carácter reversible, la restitución de las células lesionadas en el tejido agredido, se conoce con el término de *regeneración*, la cual mantiene las funciones y morfología normal del órgano y tejido, tal y como hubiesen permanecido estando intactas. Por su parte, la *cicatrización*, es la respuesta a la agresión severa de los tejidos, habiéndose perdido la capacidad de renovar células con las características previas a la lesión, dejando como secuela, tejido fibroso o laxo que no tiene la función celular del órgano o tejido afectado. Estos mecanismos serán mediados por una serie de señales químicas, responsables de la remodelación y migración de las células encargadas de la reparación o cicatrización de los tejidos lesionados.

PALABRAS CLAVES

Curación. Regeneración. Reparación tisular. Cicatrización. Fibrosis

ABSTRACT

In different tissues and organs of human body there are mechanisms that are responsible for the regulation of their functions, as in the process of healing, repair and regeneration. Therefore, after a reversible injury, the return of damaged cells in the tissue attacked is known by the term regeneration, which maintains the standard functions and morphology of organ and tissue, as had been being intact. Meanwhile, scarring the response to severe tissue aggression, having lost the ability to renew cells with pre-injury characteristics, leaving in its wake, or loose fibrous tissue that does not have cellular or organ function affected tissue. These mechanisms are mediated by a series of

chemical signals, responsible for remodeling and cell migration responsible for the repair or healing of injured tissues.

KEY WORDS

Healing. Regeneration. Tissue repair. Healing.Fibrosis

INTRODUCCION

La recuperación, regeneración y cicatrización tisular son eventos fisiológicos que tienen lugar en un tejido lesionado, el que responde con una serie de mecanismos para eliminar o contener al agente agresor, el cual una vez es eliminado se inicia el proceso de preparación de las células funcionales para la replicación. Estos eventos fisiológicos tienen el destino principal de devolver al tejido su funcionalidad y estado anatómico habitual, sin la presencia de secuelas o pérdida de función. Algunas veces este proceso fisiológico puede presentar algún tipo de alteración ocasionando pérdidas morfológicas y funcionales importantes, que atentarán contra la utilidad del órgano o tejido agredido.

TEJIDOS EN ESTADOS FISIOLÓGICOS

En todos los tejidos del organismo que se encuentran en estados fisiológicos normales existen mecanismos que controlarán el número y funcionalidad de las poblaciones celulares, como sucede con: la proliferación, diferenciación y muerte celular, que responden a una serie de estímulos fisiológicos hormonales que inhibirán o estimularán su acción.

En todos los organismos multicelulares la relación entre proliferación y muerte celular definirán el número de células que tiene un determinado tejido. Una anomalía en cualquiera de estos mecanismos provocarán serios problemas, por ejemplo, los trastornos por acumulación celular podrían causar enfermedades tales como: hiperplasias, cáncer, enfermedades auto inmunitarias, y por el contrario, en los trastornos en los que existe pérdida de células se podrían ocasionar cuadros como: atrofia, enfermedades degenerativas, SIDA, etc.

¹Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

De esta forma, los tejidos se clasifican en tres grupos de acuerdo a su capacidad proliferativa.

1. Continuo o lábil: Este tipo de población celular tiene un período de vida relativamente corto, por lo que su replicación será continua. En este grupo de células se mencionan a las células epiteliales y hematopoyéticas.^{1,2}
2. Estables o quiescentes: Estas poblaciones tienen una capacidad replicativa mínima en tejidos normales; sin embargo son capaces de proliferar en respuesta a una lesión tisular. En este grupo se mencionan a los fibroblastos, las fibras musculares lisas y células endoteliales.³
3. Permanentes o sin división: Son células que presentan una diferenciación terminal, por lo tanto, no demuestran ningún signo de proliferación después de la vida post natal debido a la ausencia de capacidad replicativa. Aunque estudios recientes han demostrado que existe la posibilidad de que las células neuronales del encéfalo adulto, células musculares estriadas esqueléticas y células del músculo cardíaco pueden regenerarse gracias a las células madres.^{1,2}

CELULAS TRONCO O CELULAS GUIAS

Las células guías, mal llamadas células madre, son células totipotenciales, que se van a distinguir de las células maduras por dos características fundamentales: La gran capacidad que tienen para reproducirse y formar nuevas células guías, y la potencialidad de originar, ya sea en condiciones fisiológicas, patológicas o inducidas en un laboratorio, células especializadas y diferenciadas, para los diferentes tipos de tejidos histológicos, como por ejemplo células musculares, neuronales, cardíacas, etc.

Estas células existen a lo largo del desarrollo embrionario y en el adulto se encuentran en menor cantidad diseminadas por todo el organismo. En el caso de células madres adultas, pierden de manera significativa su plasticidad celular, es decir que su capacidad de diferenciarse está limitada a un menor número de células. Por otro lado, también se

verán células multipotenciales, que tienen la misma función que las células totipotenciales y se encuentran en el organismo en mayor cantidad con relación a las ya mencionadas; sin embargo su diferenciación está limitada a un número menor de células. Actualmente, gracias a los avances en la medicina moderna se ha logrado obtener células indiferenciadas a partir de células adultas especializadas, este proceso es conocido como reprogramación.⁴

Como ya se mencionó, las células guías tienen como función principal generar células maduras y especializadas del órgano en el que habitan, con la finalidad de mantener una homeostasis tisular evitando que el órgano colapse por ausencia o pérdida celular en su estructura, desempeñando las siguientes funciones en la homeostasis tisular:⁵

- En el epitelio: el que es un tejido donde las células se hallan en constante lisis y renovación celular, debido a que las células maduras no se dividen, sino que simplemente se mudan de la porción basal del tejido a la más superficial para posteriormente descamar. En este tejido las células madre tendrán que producir de manera constante nuevas células epiteliales, para que de esta forma, se conserve la funcionalidad y morfología normal del tejido.
- En el hígado: Las células guías que se encuentran en los canales de Hering tendrán la capacidad de diferenciarse en hepatocitos y epitelio biliar. A diferencia del tejido epitelial, los hepatocitos tienen la capacidad de duplicarse y de esta manera las células guías en el hígado solo funcionan si existe algún problema con este mecanismo con el fin de mantener la funcionalidad y estructura del órgano afectado evitando el colapso del mismo.
- En el cerebro. Como ya se mencionó las neuronas son células que pertenecen al grupo de "células permanentes" y por lo tanto no poseen capacidad replicativa. En este caso las células madres neuronales tienen como función

reemplazar a las neuronas que sufrieron daño, integrándose a los circuitos neuronales.

- En el tejido muscular, los miocitos son células que pertenecen al grupo de células permanentes y por lo tanto no se replican. La regeneración de las células musculares está mediado por las células satélites, que son una forma de célula madre multipotencial en el musculo.¹⁻²

MEDIADORES DE LA REGENERACION

La diferenciación y crecimiento celular están determinados por mediadores químicos, siendo los más importantes, los factores de crecimiento polipeptídicos, que son responsables de la migración celular y remodelación del tejido. Entre los principales factores del crecimiento están los:

1. de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento transformador alfa (TGF- α) que son mitógenos para células epiteliales, hepatocitos y fibroblastos y son segregados por células presentes en una inflamación.
2. factor de crecimiento hepatocitario (HGF) que tiene efectos mitóticos sobre células epiteliales y los hepatocitos y promueve el desarrollo embrionario. En un organismo sano la pro- HGF se sintetiza por fibroblastos y células endoteliales y será activada por la serina proteasa al momento de existir una lesión.
3. de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que tiene su principal función en la vasculogénesis, en el periodo embrionario y la angiogénesis, en una lesión en un organismo adulto. También promoverá la angiogénesis en inflamaciones crónicas, cicatrización y tumores.
4. factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que juega un papel fundamental en la angiogénesis, son producidos por las plaquetas, células endoteliales, macrófagos y músculo liso y su función será inducir la migración y proliferación de fibroblastos, monocitos y células de músculo liso.

Los mediadores a su vez pueden ser originados por células adyacentes o distantes, por lo que se dividen en cuatro tipos de señales:

1. Señalización autocrina: El mediador actúa en la célula que lo secreta. Este tipo de secreción es de relevancia para la producción de citocinas en la respuesta inmunitaria y la hiperplasia epitelial compensadora.
2. Señalización paracrina: Los mediadores actúan solo a nivel de las células vecinas. Este mecanismo es importante en el reclutamiento de células inflamatorias y en el proceso de cicatrización normal.
3. Señalización sináptica: A través del tejido nervioso se secretan neurotransmisores en las células dianas que pueden ser musculares u otras neuronas.
4. Señalización endocrina: El mediador atraviesa por el torrente sanguíneo para poder recorrer grandes distancias y así llegar a su célula diana.^{1,2,6}

REPARACION TISULAR

La reparación tisular es un proceso por el cual nuevos tejidos remplazan a los tejidos que fueron lesionados, proceso que comienza durante la fase de inflamación activa, pero por la presencia de elementos desfavorables no puede cumplir su función. Un tejido puede repararse siempre y cuando su tejido conectivo o el mismo tejido puedan producir células que remplacen las pérdidas durante la lesión e inflamación. En la cicatrización el tejido tendrá una respuesta linfoproliferativa que se encargará de reemplazar a las células en los tejidos incapaces de regenerarse, mientras que en la reparación se lleva a cabo por el depósito continuo de matriz extra celular (MEC). Si la lesión persiste y la inflamación se vuelve crónica, la lesión y la reparación tisular se producirán de modo simultáneo provocando de esta forma un depósito anormal de MEC y consecuentemente una fibrosis.¹⁻²⁻⁵

FORMACION DE CICATRICES

Como ya se mencionó la cicatriz es producto del depósito de MEC en tejido lesionado, el cual no tendrá la capacidad de regenerarse por sí solo, en respuesta a inflamación

crónica, después de la cual existirá proliferación y migración de células parenquimatosas del tejido conectivo con la formación casi simultánea de nuevos vasos sanguíneos para luego remodelar el tejido depositado, contrayéndolo.^{7,8}

Es de este modo que en la formación de cicatrices se distinguen cuatro fases:

- Fase de inflamación: Cuando se produce una lesión existe una ruptura de los vasos sanguíneos de la zona lesionada y salida de los elementos formes de la sangre. Simultáneamente se produce vasodilatación que permitirá la llegada de células fagocíticas que eliminarán las células dañadas y además existirá una liberación de proteínas como la fibronectina, fibrinógeno y factores de crecimiento que permitirán el incremento y función de los fibroblastos.
- Fase de eliminación o lisis: En esta fase las células fagocitarias eliminan todas las células que ya no tengan función debido al daño tisular. Esta fase es retardada por el uso de corticoides, inmunosupresores y antibióticos.
- Deposición de MEC y formación de cicatriz: Los fibroblastos sintetizan y depositan elementos de la MEC reponiendo el tejido perdido, que posteriormente se convertirá en una cicatriz compuesta por fibroblastos y colágeno.
- Remodelación tisular: que tiene un periodo prolongado de 6 a 12 meses, en el cual se reorganizan las fibras colágenas desestructuradas y se reduce el número de vasos sanguíneos formados, lográndose reducir el tamaño de la cicatriz y contraer la herida para brindarle mayor resistencia.¹⁻⁴⁻⁶⁻⁷

FORMAS DE CICATRIZACION

Existen dos formas de cicatrización:

- Cicatrización por primera intención. En una lesión tisular con mínima muerte celular y con una mínima desestructuración en la membrana basal, donde el proceso de cicatrización es rápido y muy efectivo, logrando la reparación del tejido en un tiempo promedio de 1 a 2 meses.

- Cicatrización por segunda intención que se da en lesiones con mayor pérdida de tejido y estructura. La respuesta inflamatoria es mayor, existiendo además contracción de los miofibroblastos que intentan juntar los bordes de la herida produciendo un borde con aspecto redondeado.¹

ASPECTOS PATOLOGICOS DE LA REPARACION

La reparación de las heridas puede ser afectada por una variedad de factores provocando secuelas y la pérdida de función. Entre las variables más apreciables están las infecciones que es la causa aislada más importante para la prolongación de la inflamación aumentando de manera potencial la lesión del tejido local. Otro tipo de variables pueden ser el aumento de la presión local o la torsión que puede producir una dehiscencia en la herida, por otro lado una mala perfusión sanguínea y la presencia de elementos extraños dificultarán la cicatrización. Estos factores provocarán grandes cantidades de exudado el cual será metabolizado por las enzimas proteolíticas de los leucocitos, dando como resultado la resorción de exudado que en ausencia de necrosis celular permitirá que el tejido recupere su estructura normal; sin embargo, en acumulaciones mayores de exudado, el tejido empezará a organizarse, el tejido de granulación crecerá produciéndose la desestructuración del tejido en esa región al formarse una cicatriz fibrosa.^{9,10}

BIBLIOGRAFIA

1. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Capítulo: Renovación, reparación y regeneración tisular. España. 8^{va} edición Editorial Elsevier. 2010:79 – 110
2. Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Patología humana. Capítulo: regeneración de los tejidos regeneración celular y fibrosis. 7^{ma} edición. España. Editorial Elsevier. 2003: 61 – 78
3. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. Patología humana. Capítulo reparación tisular: regeneración, curación y fibrosis. 7^{ma} edición. España 2008:63 – 82

López Guerrero J. A. Células Madre: la madre de todas las células. Capítulo: ¿Que son las células madres? España. 2004: 32 - 34 URL disponible en: http://bibliotecadigitalhispanica.bne.es//eXlibris/dtl/d3_1/apache_media/L2V4bGlicmlzL2R0bC9kM18xL2FwYWNoZV9tZWRpYS8yMTUwNjg4.pdf. Fecha de acceso 6 de mayo del 2014.

Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case. Introducción a la microbiología. Capítulo: células madres. Buenos Aires – Argentina. 9^{na} edición. 2007 URL disponible en: http://redbiblio.unne.edu.ar/pdf/0603-002731_d.pdf Fecha de acceso 6 de mayo del 2014.

4. Robbins y Cotran. Compendio de patología estructural y funcional. Capítulo renovación y reparación tisular: regeneración, curación y fibrosis, 7^{ma} edición. Editorial Elsevier. España. 2007: 58 – 76
5. Patiño. J.F. Lecciones de cirugía. Capítulo: mecánica de la cicatrización. México. 2000:
6. Alonso Peña D. Atlas de dermatología del pie. Capítulo: cicatrices: forma de presentación, prevención y tratamiento. Madrid – España. 2007: 207 - 210
7. Ross M. H., Wojciech P. Histología. Capítulo: núcleocelular. Buenos Aires – Argentina 2007: 62 – 103
8. K. Abbas A., Tanley L. Robbins, .N. Fausto, R.N. Mitchell, patología humana, capítulo regeneración cicatrización y curación de los tejidos, Editorial Elsevier España 2008: 63–84