

La matriz extracelular en la curación de las heridas cutáneas. Aspectos físicos, químicos y biológicos

Dres Flavio M Sturla,^{1, 5} Hugo A Drago,³ Ricardo J Losardo,^{1, 4} Gustavo J Leiros,^{1, 2} Martín Cornut,¹ Alejandro D Beltrami,⁵ Rodrigo Jorrat⁵

¹ Facultad de Medicina, Universidad del Salvador (USAL).

² Fundación Pablo Cassará, Instituto de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein (CONICET).

³ Banco de Tejidos, Hospital de Quemados (GCBA).

⁴ Servicio de Cirugía Plástica, Hospital de Oncología "María Curie" (GCBA).

⁵ Servicio de Cirugía Plástica, Sanatorio Güemes.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se revisan los nuevos conocimientos sobre la matriz extracelular (MEC), que han permitido descubrir su importante rol en la cicatrización de las heridas cutáneas. Se describen sus características morfofisiológicas y cómo interviene en la curación de las heridas cutáneas. Se presentan cuatro casos clínicos en los que se aplicó este enfoque terapéutico: los sustitutos de piel y la "cura húmeda".

Palabras claves. Matriz extracelular, curación de heridas, medicina regenerativa, cirugía plástica, quemados, biología celular, biología molecular.

Extracellular matrix in healing of cutaneous wounds. Physical, chemical and biological aspects

Summary

We review the new knowledge about the extracellular matrix (ECM) that has allowed us to discover its important role in the healing of cutaneous wounds. The morphophysiological characteristics of ECM and its role in the healing of cutaneous wounds are described. Four clinical cases are presented where this therapeutic approach was applied: the skin substitutes and the "moist wound healing".

Key words. Extracellular matrix, wound healing, regenerative medicine, plastic surgery, burns, cell biology, molecular biology.

Introducción

La matriz extracelular (MEC) se estima que ocupa un 20% de nuestra masa corporal, lo que permite comprender su magnitud. Se trata de una red tridimensional que abarca todos los tejidos del cuerpo.

No se comporta – como antiguamente se creía – como un material inactivo o un tejido pasivo de sostén, sino como un componente activo, dinámico y con múltiples funciones, una verdadera "matriz viviente". Posee una parte sólida y una parte líquida, que son soporte y comunicación, respectivamente.

Correspondencia. Dr. Ricardo J. Losardo
Correo electrónico: ricardo.losardo@usal.edu.ar

Actualmente se sabe que sin MEC, las células no pueden organizarse en tejidos.

El concepto de la unidad mínima de un organismo vivo, en el siglo XIX, era la célula; actualmente, está dada por una tríada: célula-matriz extracelular-capilar, que representan los tres espacios: el celular, el vascular y el extra-celular/extra-vascular (Figura 1).¹

Figura 1. Los tres espacios (tríada). Estructura y funciones.

Célula	
Matriz extracelular (MEC)	Parte sólida: soporte (andamiaje)
	Parte líquida: comunicación
Espacio vascular (capilar)	

Se explica en este trabajo una serie de conceptos que nos permiten entender la importancia de la matriz extracelular en el proceso cicatrizal y en la curación de las heridas cutáneas.

Bases estructurales y funcionales

La MEC constituye un andamiaje en el cual están ubicadas las células. En general, se la describe como una *matriz sólida* formada por proteínas estructurales: fibras de colágeno (que proporciona resistencia) y elastina (que confiere elasticidad), a la manera de “celdas”; y una *matriz líquida* que contiene glicosaminoglicanos, proteoglicanos y otras glucoproteínas; y el líquido intersticial o tisular llamado líquido matricial. El colágeno es la proteína más abundante de la MEC.^{2,3}

Entre las células y la MEC hay una interfaz de comunicación que permite el “diálogo” entre ellas. Cada tipo de célula y cada MEC, según los tejidos, tienen un perfil propio de receptores y dominios para ellos.

La MEC demuestra a nivel histológico funciones de soporte y comunicación. Además, está encargada, por un lado, del transporte de O₂ y nutrientes del capilar a la célula; y por el otro, de la eliminación del CO₂ y toxinas de la célula al capilar.³

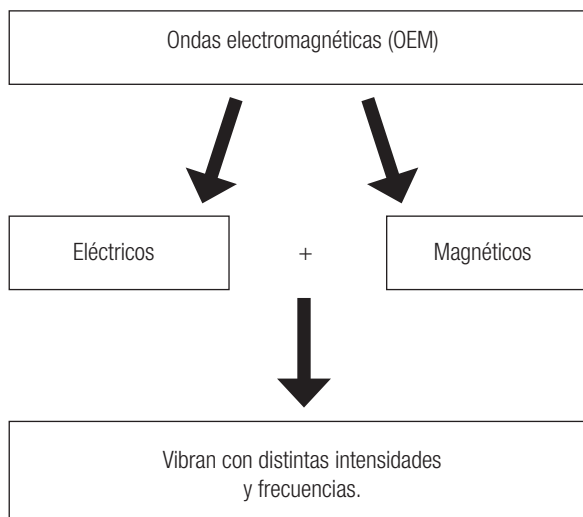
Autopistas de información y radiaciones electromagnéticas

En la unidad “célula-MEC-capilar”, la MEC actúa como una zona intermedia o de transición entre ambas (la celular y la vascular), cuya función principal es la “transmisión” de materia y energía, sustancias químicas e impulsos eléctricos, etcétera.^{1,3,4}

El antiguo concepto de “sustancia fundamen-

tal amorfa” es superado y reemplazado por los de “soporte” y “autopista”. La parte líquida de la MEC funciona como una “autopista de información” y las cadenas acuosas que la constituyen fueron descritas como súper carreteras de *cristales líquidos*. En estos carriles se desplazan, entre otros, las *ondas electromagnéticas* (OEM) como señales de información y que recorren largas distancias. De esta manera, todos los tejidos del organismo se comunican entre sí a una velocidad superior a la del sistema nervioso (que utiliza básicamente reacciones bioquímicas). Las ondas electromagnéticas – combinación de fenómenos eléctricos y magnéticos – vibran a una intensidad y frecuencia determinada, con patrones vibratorios propios, y se propagan por el organismo. Cada tejido tiene su propia secuencia de ondas (Figura 2).^{3,4,5} Esta radiación energética, mixta, denominada por uno de nosotros, Sturla, como “bola informática”, condiciona y precede la formación de la estructura morfológica de los tejidos.

Figura 2. Radiación energética: Ondas electromagnéticas.



Bioenergía y cargas eléctricas

Células y MEC tienen una carga eléctrica distinta que genera una energía (“bioeléctrica”) que es esencial para la vida. La vida es una forma de expresión de diferencias de energías.^{6,7,8,9}

En la membrana celular existe una marcada diferencia de potencial eléctrico entre su cara interna (intracelular) y su cara externa (extracelular). La intracelular es de carga negativa (-90mV) y la extracelular es de carga positiva (+30mV). Cuando la carga intracelular desciende a casi la mitad de su valor (-50mV), la célula entra en apoptosis. La célula muere primero eléctricamente y luego orgánicamente.²

Las células durante el proceso de mitosis emiten – desde su núcleo – una luz tenue, de baja intensidad y baja frecuencia, a la manera de emanaciones

o radiaciones lumínicas (biofotón). Se originan en los genes del ADN (genes morfogénicos). Así queda en evidencia que los tejidos vivos emiten luz, expresando su bioenergía. Este fenómeno fue descubierto en 1923 por el biólogo ruso Alexander Gurwitsch y lo denominó “radiaciones mitóticas”.^{5, 10, 11}

En la matriz líquida o líquido matricial existe también un flujo de electrones. Recordemos que electrón, protón y neutrón constituyen el átomo y tienen cargas eléctricas distintas (negativas, positivas y neutras, respectivamente). El electrón no es materia, no tiene prácticamente masa, es un manotaje de energía, salta continuamente de un lado a otro del espacio y al desplazarse crea alrededor de él un campo electromagnético con dibujo de sacacorchos o tirabuzón con orientación norte-sur. El electrón emite un *quanto* de luz cuando vuelve a su órbita de origen desde uno de mayor energía (fotón). El fotón es al mismo tiempo corpúsculo y onda electromagnética. El flujo de electrones junto al flujo de ondas electromagnéticas, se ubican en las autopistas de información.^{12, 13}

La MEC contiene los glicosaminoglicanos (GAGs), azúcares ácidos, que son sintetizados por la matriz sólida. También llamados muco-polisacáridos. Entre ellos, están el condroitin-sulfato y el ácido hialurónico (de mayor tamaño). Son polianiones con carga muy negativa; y se unen por electrovalencia a un elevado número de cationes, principalmente al sodio (Na⁺). Estos cationes, hidrófilos, a su vez atraen y conservan gran cantidad de moléculas de agua. Así, la MEC presenta un potencial eléctrico propio. Las variaciones de estas cargas eléctricas modifican las propiedades hidrófilas de la MEC. Este fenómeno osmolar contribuye a la turgencia de la MEC.^{3, 13}

Si bien el conjunto de la molécula de agua (H₂O) es neutro, dada la gran electronegatividad del átomo de oxígeno, esta molécula presenta un dipolo marcado (H⁺ y O⁻). Presenta entonces una parte o polo negativo y otra positiva. Así se entiende que haya una atracción mutua entre las moléculas de agua (puentes de hidrógeno) y que se aferren eléctricamente entre sí, formando las cadenas acuosas.

Finalmente, es interesante destacar que las ondas electromagnéticas de los organismos hacen un todo con las ondas electromagnéticas del medio circundante. Son sistemas abiertos que están en equilibrio entre sí. De esta manera, los principios físicos del entorno llegan a los seres vivos, influyendo energéticamente en ellos.^{4, 5, 13, 15}

No podemos de dejar de mencionar el fenómeno de la regeneración de extremidades en mamíferos a través de un esqueleto bioeléctrico guía para el esqueleto orgánico.^{6, 7, 8, 9}

Etapas de reparación

La cicatrización es el proceso biológico que desencadena el organismo para reparar sus heridas. Intervienen básicamente tres elementos: por un

lado, células (neutrófilos, monocitos, macrófagos, fibroblastos, células epidérmicas, miofibroblastos, células endoteliales, etc.) y matriz extracelular (enzimas, etc.); y por el otro, biomoléculas (que provienen de los dos anteriores elementos). Todos interactúan entre sí. Las biomoléculas (factores de crecimiento, citoquinas, interleuquinas, etc.) modulan – estimulando o inhibiendo – la actividad en el proceso de cicatrización.¹⁶

Pueden distinguirse normalmente tres etapas que, si bien son consecutivas, la finalización de una con el comienzo de la otra pueden superponerse y ocurrir simultáneamente. Ellas son: la inflamatoria (que incluye la hemostática), la proliferativa (formación del nuevo tejido: reconstrucción y epitelización) y la de maduración y remodelación (reorganización del tejido formado). La última etapa es la más prolongada de las tres. Todo el proceso lleva varios meses, entre 6 y 9 (Figura 3).

Figura 3. Etapas de cicatrización.

Inflamatorio	Proliferativa	Maduración y remodelación
--------------	---------------	---------------------------

La matriz extracelular y todos sus componentes se producen en la segunda etapa; y son los responsables de generar el tejido de granulación. En la tercera etapa, la matriz extracelular a través de ciertas enzimas (proteasas) colabora con la disminución gradual de la vascularización de la herida y también con el reemplazo gradual del tipo de colágeno.^{10, 13, 16, 17, 18}

Glicosaminoglicanos (GAGs) y Proteoglicanos (PG)

La mayoría de los GAGs en el cuerpo están unidos a proteínas centrales y así forman proteoglicanos (PG). Los PG al ser macromoléculas ocupan un gran volumen de la MEC. No pueden plegarse en estructuras compactas, por lo que presentan una configuración espacial helicoidal abierta de grandes dimensiones, con una marcada hidrofilia.³

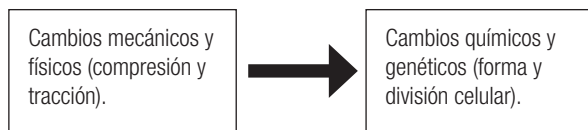
La síntesis de GAG y PG es sorprendentemente rápida, ya que son fundamentales para iniciar el proceso de reparación. Los fibroblastos, por ejemplo, son capaces de producir rápidamente estas estructuras. En condiciones normales las mismas se sustituyen después de 4 meses. Cuando el fibroblasto llega a la zona de la injuria, lo primero que hace es secretar ácido hialurónico (un GAG) enriqueciendo la MEC con el fin de ayudar a dirigir la cicatrización.¹⁹

Consecuencias de las fuerzas físicas. Mecanotransducción

La célula, frente al impacto mecánico, convierte los *cambios mecánicos* tales como la compresión y tracción en *cambios químicos y/o genéticos*, lo que se

conoce como “mecano-transducción”, generando los procesos de reorganización tisular (Figura 4).³

Figura 4. Mecano-transducción. Efectos de la fuerza mecánica.



El sistema de tensión integrada del que la célula dispone para mantener su morfología y su función recibe el nombre de tensegridad. Este mecanismo se basa en movimientos de compresión o de tensión de las células, que reciben el impacto mecánico a través de los elementos específicos diseñados para ello.³

Las fuerzas físicas no solo controlan el comportamiento de la célula, sino también la forma y la división celular. Por ejemplo, los fibroblastos sometidos a tensión oscilatoria tienen una mayor tasa de mitosis que los que no se encuentran forzados a esa tensión.^{3,20}

Dos ejemplos de consecuencia de fuerzas físicas son: a) la técnica de distracción osteogénica gradual para el tratamiento de las fracturas y que permite el crecimiento del hueso; y por el otro lado, b) la reabsorción ósea, por ejemplo, en el quiste dentígero en la mandíbula.

Fuerzas de tensión y elasticidad

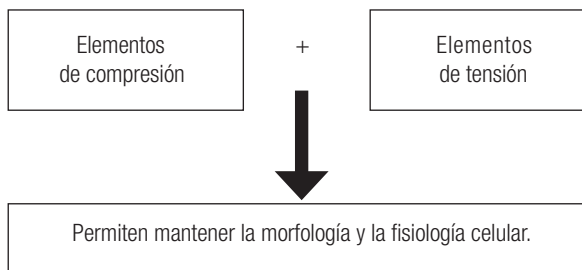
El sistema de tensión integrada que tiene la célula para mantener su morfología y su función se llama “tensegridad”. La mayor expresión de tensegridad la vemos reflejada, a mayor escala, en el sistema músculo-esquelético.^{3,18}

Los huesos constituyen la principal *estructura de compresión* de tensegridad del organismo. Pero ellos solo forman parte de un marco más complejo, en donde todo el sistema muscular, cartilaginoso, ligamentario y tendinoso conforman la *estructura de tensión* que los une. Gracias a una fina estabilización entre las fuerzas que unen este marco a través de puntos críticos como son las articulaciones, el organismo entero se sostiene y se mueve; y gracias al balance de los músculos en oposición, el sistema músculo-esquelético entero está sometido a una fuerza de tensión isométrica constituyendo una red estructural del tipo que los arquitectos conocen como “pre-estresados”. Esto es, una *fuerza mecánica balanceada* compuesta de *elementos de compresión*, que son los huesos; y *de tensión*, que son los músculos. Órganos como el corazón y el pulmón también son órganos “pre-estresados”, cuyas fuerzas de distensión son la fuerza hemodinámica y la presión del aire, respectivamente (Figura 5).^{3,21}

Los organismos vivos constituyen *estructuras holográficas*, es decir, sistemas dentro de sistemas, que repiten sus propiedades a diferentes escalas. Así, cuando bajamos a nivel microscópico, cada órga-

no está compuesto de elementos celulares, matriz extracelular y vasos, que repiten este fenómeno de compresión y tensión. Desde un punto de vista etimológico, deriva del idioma griego: *holos* y *graphia* o *graphos*, que significa, por un lado: todo, completo; y por el otro: dibujo; en síntesis, dibujo tridimensional de imágenes.

Figura 5. Tensegridad. Fuerza mecánica balanceada.



Integrinas, tenascina y fibronectina: unión celular-MEC

Las células han desarrollado un “mecanismo especial” que son los receptores de superficie, que les permite anclarse a las fibras de colágeno, elastina, glucoproteínas y proteoglicanos que constituyen, entre otras proteínas, la MEC. Esas estructuras son las *integrinas* (de la familia de las glucoproteínas), auténticos puentes moleculares de unión entre la MEC y el citoesqueleto.³

Otro “mecanismo especial” está dado por las moléculas de adhesión celular: la *tenascina* y la *fibronectina*. La primera facilita el movimiento celular; y la segunda, el anclaje celular en el área de la herida. Ambas trabajan juntas y son también de la familia de las glucoproteínas de la MEC (proteínas adhesivas).

La red molecular del citoesqueleto está constituida por microfilamentos de actina, microtúbulos de tubulina y filamentos que son específicos para cada tipo celular. En el interior de las células, los microtúbulos constituyen una *estructura de compresión*, mientras que los filamentos de actina, estrechamente asociados a los de miosina, constituyen las *estructuras de tensión*. De tal manera que la tensión mecánica generada por el movimiento músculo-esquelético se transmite por presión a las estructuras internas, que recogen el estímulo en la MEC, que confiere a través de las integrinas el movimiento al interior de la célula, que distribuye la fuerza tensional a través de su sistema de tensegridad al citoesqueleto. Este traduce en señales químicas y en estímulos mecánicos dichas fuerzas, que son conducidas hasta el núcleo, que igualmente dispone de su propio sistema de tensegridad, poniendo en marcha ahora la respuesta al estímulo recibido en forma de activación de genes y síntesis y liberación de proteínas. El circuito descrito pone en marcha a través de estímulos mecánicos o mecano-transducción: la proliferación, el metabolismo y la diferenciación celular, así como la apoptosis.³

Influencia en la diferenciación celular

La rigidez o elasticidad variable “in vitro” de la MEC es capaz de producir una diferenciación fenotípica absolutamente dispar en las mismas células madres mesenquimales.²⁴ Una MEC blanda, como la del cerebro, con una presión de 1 kilopascal producirá diferenciación neurogénica. Una MEC más firme, de 10 kilopascales, como la del músculo, inducirá diferenciación muscular. Mientras que una matriz rígida, como la del cartílago o el hueso, de 100 kilopascales, inducirá diferenciación condro u osteogénica. Todo ello a partir de las mismas células madres mesenquimales o mesenquimatosas.

Se ha demostrado que las células necesitan para crecer y desarrollarse de una matriz extracelular que les sirva de guía para mantener su morfología y función.³

PH local

Las diferentes etapas del proceso de curación de una herida requieren distintos pH. Es decir que, en la secuencia de los fenómenos biológicos de la cicatrización, cada uno de ellos tiene un pH propio. Estas diferencias de pH en la MEC garantizan la buena evolución de la herida. Se puede controlar o monitorear el pH de la herida cutánea por medio del pH metro de papel. Durante la cicatrización y en particular en la fase inflamatoria existe un aumento de la demanda de oxígeno que redundará en un descenso del pH en la zona injuriada.

Cuando existe un área de tejido poco oxigenado se dificulta el proceso de reparación tisular. Una disminución de la presión parcial de oxígeno debajo de los 20 mm Hg en las heridas cutáneas es capaz de inhibir los procesos fundamentales de cicatrización. Hipoxemias prolongadas llevan inevitablemente a la muerte celular y a la consecuente cronicidad de las heridas. El oxígeno es fundamental en la generación de la energía para la división celular y síntesis de proteínas. También para estimular la producción de distintos mediadores celulares necesarios para la reparación. Por eso el aporte de oxígeno hiperbárico mejora la evolución del proceso de cicatrización.²³ El pH ácido, resultado de la presencia del oxígeno en la superficie de las heridas, juega un papel importante en el inicio de los mecanismos de reparación. Por otra parte, las úlceras crónicas tienen una elevada alcalinidad.²⁴⁻²⁷ Sin embargo, para el “prendimiento” de un injerto de piel se requiere de un medio alcalino.²⁷

Temperatura e infección local

Existe una relación entre la temperatura de la herida cutánea y el estado de degradación tisular. El aumento de la temperatura y del pH de la herida son signos de infección relacionados con la presencia de microorganismos en la herida. Sin embargo, las células crecen aún en presencia de bacterias, siempre y

cuando la carga bacteriana sea baja. Es decir, el proceso de curación puede realizarse en un ambiente no estrictamente estéril. La contaminación de la superficie cruenta con bacterias no impide la formación de colágeno ni la migración epitelial. Sin embargo, la situación cambia cuando hay infección con carga bacteriana alta, cavidad abscedada o celulitis. En estos casos, el proceso de cicatrización está suspendido.^{15, 30, 31} Por otra parte, un aumento de la temperatura en un área de la piel puede ser una advertencia de un comienzo de úlcera, incluso una semana antes de producirse la misma.²⁹

Herida fetal

La experiencia lograda con la cirugía endoscópica fetal o intrauterina, en el tratamiento de malformaciones congénitas, refuerza este nuevo enfoque de la curación de las heridas. En estas cirugías realizadas durante el embarazo, antes del séptimo mes, observamos que cuando el niño nace lo hace con una cicatriz imperceptible en la zona operada. La herida fetal es reparada por los fibroblastos y con las fibras colágenas y demás elementos celulares y moleculares necesarios. Los buenos resultados se deben a que la herida fetal, entre otros fenómenos, es bañada permanentemente por el líquido amniótico rico en ácido hialurónico y proteoglicanos, sustancias de la matriz extracelular. Allí la herida no sufre evaporación, ya que el feto está sumergido en líquido. La herida se mantiene siempre húmeda. Los mensajes electro-químicos de información entre las células se realizan adecuadamente. La cicatrización es rápida y perfecta. El feto no tiene el problema que se observa en el adulto, donde la evaporación de las heridas cutáneas retarda o impide el óptimo proceso cicatrizal. Sin duda, líquido amniótico y líquido matricial (matriz extracelular líquida) tienen muchas características en común. Sin embargo, no debemos olvidar que el feto se encuentra en proceso de formación y crecimiento, situación diferente a la que ocurre en el adulto. Por ejemplo, las citoquinas expresadas en la reparación fetal son diferentes cuali y cuantitativamente a la reparación en el adulto.^{14, 30-32}

Sustitutos de piel

A partir de la segunda mitad del siglo XX los progresos en las curaciones de las heridas han sido muy importantes. Actualmente, cuando el autoinjerto de piel y los colgajos cutáneos no son posibles de utilizar en pacientes con heridas extensas y profundas, se emplean los distintos sustitutos de piel. Se debe señalar que antes de comercializarse, deben pasar primero por las etapas de investigación en el laboratorio y luego las pruebas clínicas. Aún no se ha logrado el sustituto de piel ideal, aunque se van mejorando día a día los productos aprobados y que se lanzan al mercado.^{33, 34}

Se los puede dividir en “biológicos nativos” y de “ingeniería tisular”. También en “celulares” y “acelulares”. Igualmente pueden ser “autólogos”, “allogénicos” (de cadáver o de membrana amniótica) y “xenogénicos” (frecuentemente porcinos o bovinos). Otros son “sintéticos” (biomateriales). Incluso hay de “primera” y de “segunda generación”. Además, pueden ser “unicapa” (epidérmicos o dérmicos) o “bicapa” (epidérmicos y dérmicos). En fin, las clasificaciones son muchas y permiten comprender la complejidad del tema.^{17, 18, 35, 36}

Concepto actual de curación de heridas

La palabra “trauma” deriva del idioma griego y significa “agujero”. Así se explica que el organismo tiene una pérdida de elementos sólidos y líquidos, una pérdida de temperatura corporal y una mayor posibilidad de infecciones. Cuando ese agujero es importante (extenso y profundo) y/o crónico, se pone en riesgo la vida del paciente. Por ello, la cobertura precoz de ese lecho cruento es fundamental. La conversión de una amplia “herida abierta y sucia” en una “herida cerrada y limpia” es una etapa primordial en estos pacientes.^{14, 36}

Actualmente se sabe que la cicatrización de estas heridas es un proceso complejo que implica la interacción orquestada de un sinnúmero de fenómenos biológicos (factores de crecimiento, etc.), químicos y físicos (electromagnéticos). Para que esto se lleve a cabo, se requiere de un microambiente favorable. Por lo tanto, se establece un nuevo concepto de curación de heridas, ya sean estas: simples o complejas (según su profundidad), y pequeñas o grandes (según su extensión), que se basa en los actuales conocimientos de la biología de los tejidos.

Ahora se sabe que la reparación es dirigida por la matriz extracelular del paciente (también llamada “tercer espacio”).³ La matriz “líquida” habita y baña las celdas tridimensionales de la matriz “sólida”. Por medio de estas estructuras, primero se transmite la “información” (a través de las señales) y luego se produce la “acción” reparadora. Así la correcta y completa información es previa a la acción.

El procedimiento denominado “cura húmeda” (en inglés: *moist wound healing*) gana adeptos y se fundamenta en estos nuevos conceptos celulares y moleculares; favorece con ella los mensajes electroquímicos entre célula y célula, jugando un importante papel en la aceleración del proceso de reparación de las heridas.²⁵

Frente a esta necesidad y como resultado de la ingeniería tisular, aparece la primera generación de productos: inicialmente, el colágeno bovino con cartilago de tiburón, y luego, la matriz dérmica acelular porcina (ADM), que remeda a la matriz extracelular humana y que se utiliza en las heridas profundas.

Este andamio tridimensional de celdas utilizado actúa como plan de orientación para que los propios tejidos del paciente reparen por ellos mismos el defecto faltante (neodermis). Actúa como precursor del

futuro tejido que fabricará el propio enfermo, ya que es una “matriz biodegradable”. También, en ellas, se utiliza el film de policloruro de vinilo (PCV), impermeable al agua y permeable a los gases (O_2 y CO_2), acompañando a la citada matriz. De esta manera, matriz porcina + PCV actúan como una “piel artificial” (bicapa). En las heridas superficiales, no infectadas, se utiliza solo el PCV, siendo su finalidad la de mantener la humedad del lecho cruento, evitando su desecación, actuando como un “epitelio transitorio” (unicapa).

Actualmente, la ingeniería tisular ya está desarrollando la segunda generación de estos productos para curar las heridas cutáneas con mejores resultados funcionales y estéticos.

Casos clínicos

Se presentan cuatro casos clínicos tratados con este nuevo concepto de curación de las heridas. Básicamente: 1) toilette quirúrgica o desbridamiento enzimático, 2) curaciones y lavado con solución fisiológica cada 8 horas estricto, 3) colocación y renovación de un epitelio transitorio en cada curación, 4) VAC (en inglés: *Vacuum Assisted Closure*; en castellano: cierre asistido por aspiración), 5) ADM (en inglés: *Acellular Dermis Matrix*; en castellano: matriz dérmica acelular); 6) injerto de piel autólogo. En todos ellos se observaron resultados estéticos y funcionales aceptables.

Caso 1: paciente femenino, 65 años, con lesión por aplastamiento de miembro inferior derecho, que abarca rodilla, pierna y pie (Figuras 6 A-H).

Caso 2: paciente masculino, 73 años, con una complicación de cirugía endoscópica vesicular (de la ligadura de la vía biliar). Pared abdominal abierta con contenido intestinal a la vista (Figuras 7 A-F).

Caso 3: paciente femenino, 15 años, con politraumatismo grave. Operada de hemoperitoneo por ruptura esplénica. Esplenectomía. Cicatriz mediana abdominal (supra e infra umbilical). Abdomen abierto y no contenido (flanco izquierdo), con intestino expuesto. En muslo derecho, lesiones tipo Morel-Lavallee. Miembro superior izquierdo también traumatizado y vendado (Figuras 8 A-L).

Caso 4: paciente masculino, 56 años, con quemaduras 25% AB-B por fuego (Figuras 9 A-D).

Conclusión

La medicina regenerativa y la ingeniería tisular, gracias a los nuevos conocimientos aportados por la biología celular y molecular, la biofísica y la bioquímica, se incorporan poco a poco en todas las especialidades médicas, incluyendo la cirugía plástica. Así se han abierto nuevos paradigmas en el tratamiento de algunas patologías de esta especialidad.

Con respecto al manejo de los traumatismos de partes blandas, extensos y/o profundos, su curación se ha beneficiado con la aplicación de estas investigaciones, a través de la utilización de los diversos co-

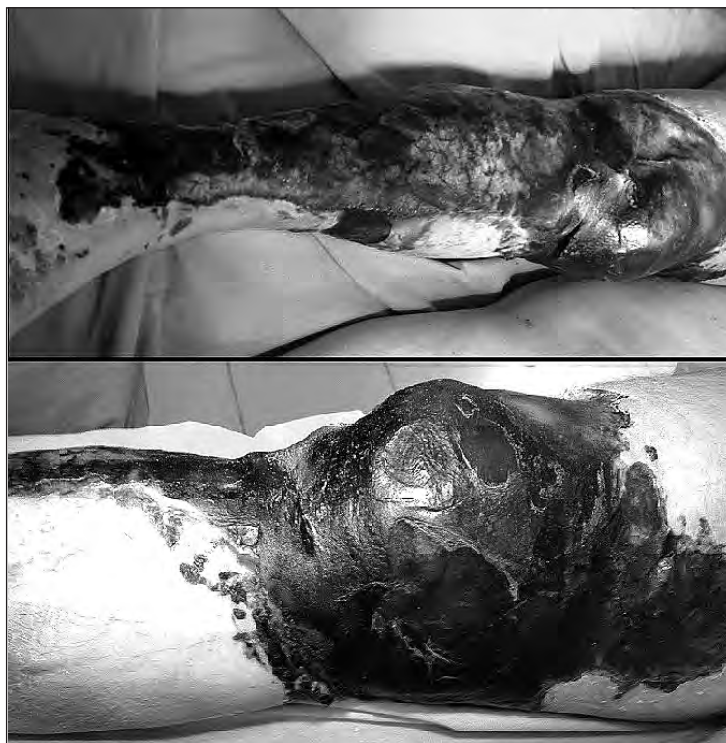


Figura 6-A. Paciente femenino de 65 años con lesión por aplastamiento de miembro inferior derecho, que abarca rodilla, pierna y pie.



Figura 6-B y 6-C. Se realizó toilette quirúrgica.



Figura 6-D. 2ª semana postoperatoria. Preparación del lecho cruento. Curación y lavado con solución fisiológica cada 8 h estrictas. Renovación del epitelio transitorio en cada curación.



Figura 6-E. 3ª semana postoperatoria: Integración dérmica + VAC.



Figura 6-F. 4ª semana. Una semana post colocación de ADM. Curaciones y lavados con solución fisiológica cada 8 h estrictas + epitelio transitorio.



Figura 6-G. 5ª semana: colocación de autoinjerto de piel.



Figura 6-H. 9º mes: resultado final. Se logró bicapa dermoepidérmica. Maniobra de pinzamiento de la piel que demuestra la calidad y plegabilidad de los tejidos reconstruidos, que permiten los movimientos de la rodilla.



Figura 7-A. Paciente masculino de 73 años. Abdomen abierto y contenido post resección intestinal + dehiscencia anastomótica. Pared abdominal abierta con contenido intestinal a la vista.

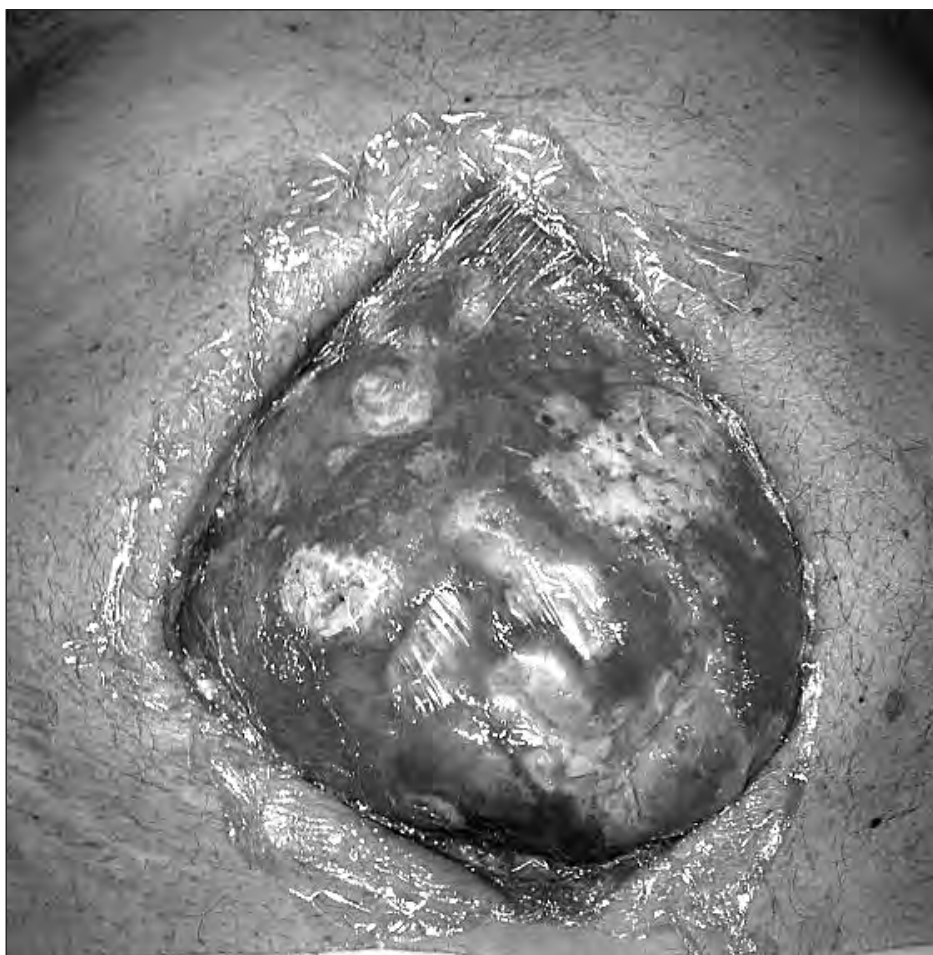


Figura 7-B. Curaciones y lavado con solución fisiológica cada 8 h estrictas. Colocación del epitelio transitorio en cada curación.



Figura 7-C. 7 días. Colocación de VAC + integración dérmica (ADM).

Figura 7-D. 3^a semana:
zona cruenta protegida
por epitelio transitorio.
Curaciones y lavados
con solución fisiológica
cada 8 h estrictas.



Figura 7-E. 1^{er} mes.
Vista panorámica.
Superficie cruenta
de menor tamaño.
Colostomía a la derecha.
Fístula + mucosa
a la izquierda.





Figura 7-F. 3^{er} mes: resultado final. Cicatriz mediana supraumbilical. Cierre de la pared abdominal utilizando malla + reconstrucción del tránsito intestinal.



Figura 8-A. Paciente femenino de 15 años, con politraumatismo grave. Laparotomía exploradora por hemoperitoneo. Esplenectomía por sangrado esplénico. Cicatriz mediana supra e infraumbilical. Abdomen (flanco izquierdo) abierto y contenido por bolsa de Bogotá. Lesiones tipo Morel-Lavallée en muslo derecho. Miembro superior izquierdo vendado.

Figura 8-B. Mayor detalle del trauma abdominal. Visceras abdominales expuestas.



Figura 8-C. Lesiones en muslo derecho y en flanco izquierdo. Toilette quirúrgica.

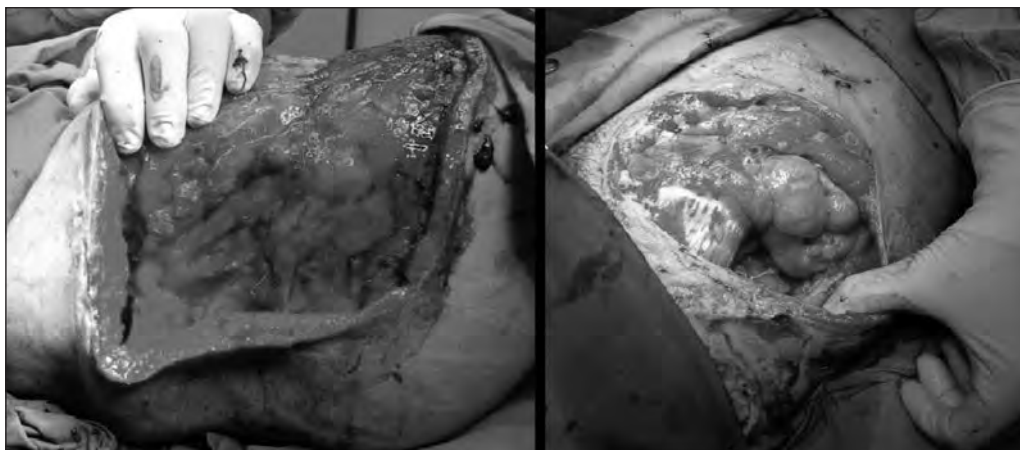


Figura 8-D. 1ª semana. Curaciones y lavados con solución fisiológica cada 8 h estrictas. Colocación de epitelio transitorio en cada curación. Mejoramiento de ambos lechos cruentos.



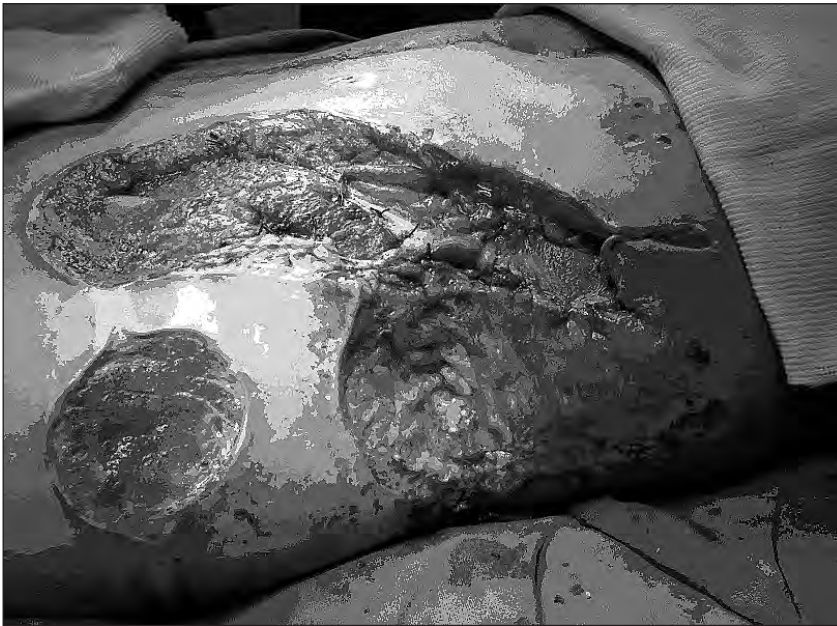


Figura 8-E. 15 días. Colgajos dermograsos y musculares de vecindad como intento de cobertura del gran defecto abdominal. Continúa con esquema de curaciones cada 8 h y recambio de epitelio transitorio.



Figura 8-F. 3ª semana. Obtención del colgajo de fascia-lata del muslo izquierdo (a pedículo proximal) para cubrir defecto abdominal de flanco izquierdo.



Figura 8-G. Colocación de colgajo de fascia-lata sobre defecto abdominal, cubriendo vísceras.



Figura 8-H. 1er mes. Colocación de A.D.M.



Figura 8-I. Curaciones y lavados con solución fisiológica cada 8 h estrictas. Colocación de epitelio transitorio en cada curación.

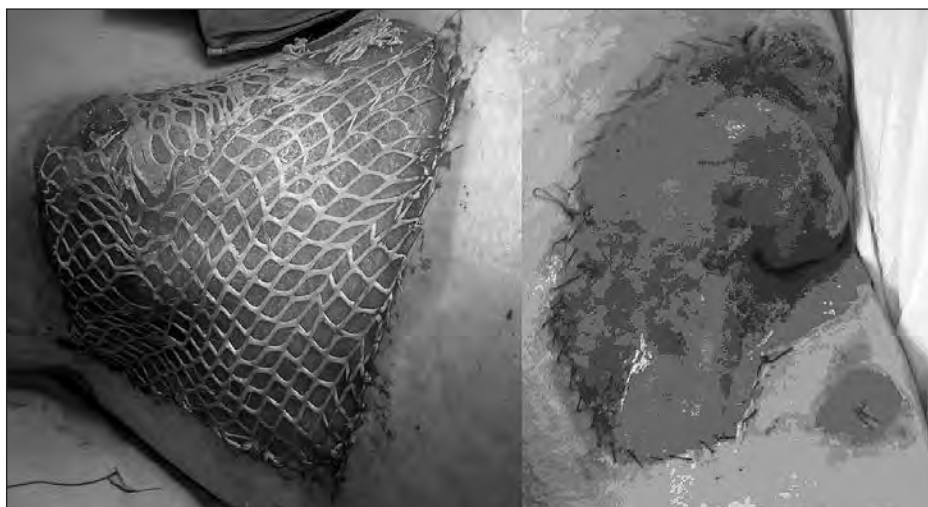


Figura 8-J. 2º mes. Injerto autólogo de piel en malla en flanco derecho + refuerzo matricial en flanco izquierdo (no se injertó este lado).



Figura 8-K. 4º mes.
Epitelización natural. Los
queratinocitos de los bordes de
la herida se deslizan sobre el
"tobogán" dérmico. (Sturla).

Figura 8-L. Antes y después (18º mes de tratamiento).





Figura 9-A. Paciente masculino de 56 años con quemaduras 25% AB-B por fuego.

Figura 9-B. Paciente envuelto en sábana de nylon de 70 micrones de espesor, que evita que el líquido matricial se evapore. El líquido matricial tiene la misma composición química que el líquido amniótico. El feto nada en líquido amniótico.



Figura 9-C. 2ª semana. Resultado de curaciones de quemaduras con desbridamiento enzimático secuencial con papaína iniciadas en hora 0.

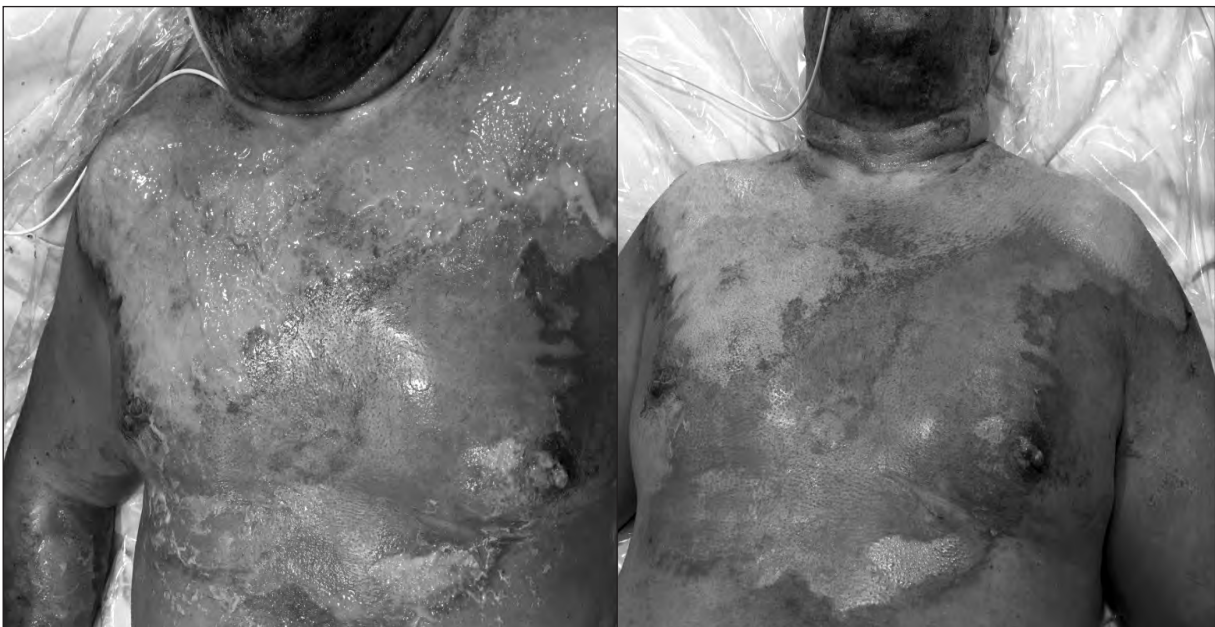


Figura 9-D. Antes y después (2° mes de tratamiento). Todo el tratamiento se realizó al pie de la cama. El paciente nunca ingresó al quirófano.



berturas temporarias o definitivas (sustitutos de piel) que evitan la evaporación de la superficie cruenta de la herida, acelerando el proceso de cicatrización, dis-

minuyendo el tiempo de hospitalización y mejorando los resultados funcionales y estéticos.

Bibliografía

1. Pischinger A. The extracellular matrix and ground regulation. Basis for a Holistic Biological Medicine. Hartmut Heine Editor 2006.
2. De Robertis EM. Hib, J: De Robertis - Biología celular y molecular. Ed Promed 2012.
3. Naranjo TA, Noguera-Salvá R, Fariñas-Guerrero F. La matriz extracelular. Morfología, función y biotensegridad. Revista Española de Patología 2009; 42 (4): 249-261.
4. Rubik B. The biofield hypothesis: its biophysical basis and role in medicine. Journal of Alternative and Complementary Medicine 2002; 8 (6): 703-717.
5. Teodorani M. Onde Elettromagnetiche. Macro Edizione 2008.
6. Becker RO, Spadaro JA. Electrical stimulation of partial limb regeneration in mammals. Bulletin New York Acad Med 1972; 48 (4): 627-641.
7. Choi Y, Meng F, Cox CS, Lally KP, Huard J, Li Y. Regeneration and regrowth potentials of digit tips in amphibians and mammals. Int J Cell Biol 2017.
8. Leppik LP, Froemel D, Slavici A, Ovadia ZN, Hudak L, Henrich D, Marzi I, Barker JH. Effects of electrical stimulation on rat limb regeneration. A new look at an old model. Sci Rep 2015.
9. Tyler SEB. Nature's electric potential: A systematic review of the role of bioelectricity in wound healing and regenerative processes in animals, human and plants. Front Physiol 2017.
10. Curtis H y col. Biología. Ed Médica Panamericana 2000.
11. Popp FA. Properties of biophotons and their theoretical implications. Indian Journal of Experimental Biology 2003; 41 (5): 391-402.
12. Mansilla E, Drago H, Sturla F y col. Matrix superhighway configurations. New concepts for complex organ regeneration. Transplant Proc 2007; 39 (7): 2431-2433.
13. Oschman JL. Charge transfer in the living matrix. Journal of Bodywork and Movement Therapies 2009; 13 (3): 215-228.
14. Sturla FM, Drago HA, Bossi S, Mansilla E y col. La curación de las heridas de gran superficie y la medicina regenerativa. Revista de la Asociación Médica Argentina 2013; 126 (4): 12-23.
15. Arroyo-Camejo S. Il bizzarro mondo dei quanti. Ed Springer 2008.
16. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999; 341 (10): 738-746.
17. Auger FA, Lacroix D; Germain L. Skin substitutes and wound healing. Skin Pharmacology and Physiology 2009; 22: 94-102.
18. Macri L, Clark RAF. Tissue engineering for cutaneous wounds: selecting the proper time and space for growth factors, cells and the extracellular matrix. Skin Pharmacol Physiol 2009; 22: 83-93.
19. Fantone JC, Ward PA. Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and tissue injury. Human Pathol. 1985; 16 (10): 973-978.

20. Engler AJ, Sen S, Lee Sweeney H, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006; 126: 677-689.
21. Ryan TJ. Biochemical consequences of mechanical forces generated by distention and distortion. *Journal of American Academy of Dermatology* 1989; 21 (1): 115-130.
22. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006; 126 (4): 677-689.
23. Berner JE, Vidal P, Will P, Castillo P. Uso del oxígeno hiperbárico para el manejo de las heridas: bases físicas, biológicas y evidencia disponible. *Revista Médica de Chile* 2014; 142 (12): 1575-1583.
24. Gethin G. The significance of surface pH in chronic wounds. *Wounds* 2007; 3 (3): 52-56.
25. Jones EM, Cochrane CA, Percival SL. The effect of pH on extracellular matrix and biofilms. *Advances in Wound Care* 2015; 4 (7): 431-439.
26. Nagoba B, Suryawanshi N, Wadher B, Selkar S. Acidic environment and wound healing: A review. *Wounds* 2015; 27 (1): 5-11.
27. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound healing: A new perspective for wound therapy? *Arch Dermatol Res* 2007; 298 (9): 413-420.
28. Archer HG y col. A controlled model of moist wound healing: comparison between semi-permeable film, antiseptics and sugar paste. *Journal of Experimental Pathology* 1990; 71 (2): 155-170.
29. Salvo P y col. Temperature and pH sensitive wearable materials for monitoring foot ulcers. *International Journal of Nanomedicine* 2017; 12: 949-954.
30. Purna Sai K, Babu M. Collagen based dressing. A review. *Burns* 2000; 26 (1): 54-62.
31. Siebert JW y col. Fetal wound healing: A biochemical study of scarless healing. *Plastic Reconstructive Surgery* 1990; 85 (4): 495-502.
32. Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing: current biology. *World J Surg* 2003; 27 (1): 54-61.
33. Shevchenko RV, James SL, James SE. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *JR Soc Interface* 2010; 7 (43): 229-258.
34. Auger FA, Lacroix D, Germain L. Skin substitutes and wound healing. *Skin Pharmacol. Physiol* 2009; 22 (2): 94-102.
35. Leiros GJ, Kusinsky AG, Drago H, Bossi S y col. Dermal papilla cells improve the wound healing process and generate hair bud-like structures in grafted skin substitutes using hair follicle stem cells. *Stem Cells Trans Med* 2014; 3 (1): 1-11.
36. Garcia Igarza HA, Losardo RJ. Sustituto de piel humana autógena. *Revista Argentina de Quemaduras* 1984; 2 (1): 15-21.