

Reparación tisular

La reparación tisular, que se sobrepone al proceso inflamatorio, es una respuesta a la lesión tisular y constituye un esfuerzo por mantener la estructura y la función normales del cuerpo. Puede darse a manera de regeneración, en que las células lesionadas son sustituidas por células del mismo tipo, lo que a veces no deja huella de lesión previa, o puede depender de la sustitución con tejido conectivo, lo que deja una cicatriz permanente. Tanto la regeneración como la reparación mediante sustitución con tejido conectivo dependen de mecanismos similares que incluyen la migración, la proliferación y la diferenciación celulares, así como la interacción con la MEC²⁷.

Regeneración tisular

Los órganos y los tejidos corporales están compuestos por 2 tipos de estructuras: parénquima y estroma. Los tejidos parenquimatosos contienen las células funcionales de un órgano o parte corporal (p. ej., hepatocitos, células del túbulo renal). Los tejidos del estroma están conformados por tejidos conectivos de soporte, vasos sanguíneos, la MEC y fibras nerviosas.

La regeneración tisular implica la restitución del tejido lesionado con células del mismo tipo, lo que deja escasa o nula evidencia de lesión previa. La capacidad de regeneración varía según el tejido y el tipo celular. Las células corporales se dividen en 3 tipos, de acuerdo con su capacidad para regenerarse: lábiles, estables o permanentes²⁸. Las *células lábiles* son aquellas que siguen dividiéndose y multiplicándose durante toda la vida, a fin de restituir a las células que se destruyen de

manera continua. Incluyen las células de la superficie epitelial de la piel, la cavidad oral, la vagina y el cuello uterino; el epitelio cilíndrico del tubo gastrointestinal, el útero y las trompas de Falopio; el epitelio transicional de las vías urinarias, y las células de la médula ósea. Las *células estables* son aquellas en las que es normal dejar de dividirse cuando termina el crecimiento. Sin embargo, son capaces de regenerarse cuando se les confronta a un estímulo apropiado y, por ende, pueden reconstituir el tejido original. Este grupo incluye a las células parenquimatosas del hígado y el riñón, a las células del músculo liso y a las del endotelio vascular. Las *células permanentes* o *fijas* no pueden sufrir división mitótica; incluyen a las neuronas, las células del músculo esquelético y las del músculo cardíaco. Por lo general, no se regeneran; una vez que se destruyen son sustituidas por tejido cicatricial fibroso que carece de las características funcionales del tejido destruido.

Reparación con tejido fibroso

La lesión intensa o persistente con daño tanto a las células parenquimatosas como a la MEC determina una situación en la que la reparación no puede lograrse tan solo con regeneración. En estas condiciones, la reparación se da mediante la restitución con tejido conectivo, un proceso que implica la generación de tejido de granulación y la formación de cicatriz.

El tejido de granulación es un tejido conectivo húmedo de color rojo brillante que contiene capilares de formación reciente, fibroblastos en proliferación y células inflamatorias residuales. El desarrollo del tejido de granulación implica el crecimiento de capilares nuevos (angiogénesis), fibrogénesis e involución hacia la formación de tejido cicatricial. La angiogénesis lleva implícita la generación y el brote de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Estos brotes capilares tienden a sobresalir de la superficie de la herida como gránulos rojos diminutos, de lo cual deriva el nombre del *tejido de granulación*. Finalmente, partes del lecho capilar nuevo se diferencian para constituir arteriolas y venas.

La fibrogénesis supone la llegada de fibroblastos activados, que secretan componentes de la MEC, como fibronectina, ácido hialurónico, proteoglucanos y colágeno. La fibronectina y el ácido hialurónico son los primeros que se depositan en la herida en cicatrización; los proteoglucanos aparecen después¹. Debido a que los proteoglucanos son hidrofílicos, su acumulación contribuye al aspecto edematoso de la herida. El inicio de la síntesis de colágeno contribuye a la formación subsiguiente de tejido cicatricial.

La formación de la cicatriz depende del bastidor de vasos nuevos y de MEC laxa del tejido de granulación. El proceso ocurre en 2 fases: (1) emigración y proliferación de fibroblastos hacia el sitio de la lesión y (2) depósito de MEC por la actividad de estas células. Al tiempo que la cicatrización avanza, el número de fibroblastos y vasos nuevos en proliferación disminuye, y aumenta la síntesis y el depósito de colágeno. La síntesis de colágeno es importante para el desarrollo de la resistencia en la zona de la herida. Por último, el andamiaje de tejido de granulación se convierte en una cicatriz compuesta por fibroblastos muy inactivos con forma ahusada, fibras densas de colágeno, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC. Al tiempo que la cicatriz madura, la degeneración vascular termina por transformar al tejido de granulación con gran vascularidad en una cicatriz pálida y en gran parte avascular.

Regulación del proceso de cicatrización

La cicatrización tisular se regula a partir de las acciones de mediadores químicos y factores de crecimiento que median este proceso y organizan las interacciones entre la matriz extracelular y la celular^{29 a 31}.

Mediadores químicos y factores de crecimiento. Un número considerable de investigaciones ha

contribuido al conocimiento sobre los mediadores químicos y los factores de crecimiento que orquestan el proceso de cicatrización¹. Éstos se liberan de manera ordenada a partir de muchas de las células que participan en la regeneración tisular y el proceso de cicatrización. Los mediadores químicos incluyen interleucinas, interferones, FNT- α y derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) que participan en la respuesta inflamatoria^{1, 11}. Los factores de crecimiento son moléculas similares a hormonas que interactúan con receptores específicos de la superficie celular para controlar los procesos involucrados en la reparación tisular y la cicatrización de las heridas^{32 a 36}. Pueden actuar sobre células adyacentes o sobre la célula que los sintetiza. Los factores de crecimiento se designan según su tejido de origen (p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas [FCDP], factor de crecimiento de fibroblastos [FCF]), su actividad biológica (p. ej., factor de crecimiento transformador [FCT]) o las células sobre las que actúan (p. ej., factor de crecimiento epitelial [FCE] o factor de crecimiento del tejido conectivo tipo β [FCT- β] o VEGF)³³. Los factores de crecimiento controlan la proliferación, diferenciación y metabolismo de las células durante el proceso de cicatrización de la herida. Por ejemplo, el VEGF estimula la cicatrización de las heridas por medio del depósito de colágeno, la angiogénesis y la epitelización³⁴. El complejo del factor de crecimiento o de la vitronectina mostró de manera específica permitir una cicatrización adecuada en las úlceras venosas, las úlceras por presión y las úlceras del pie diabético³⁵. Los factores de crecimiento ayudan en la regulación del proceso inflamatorio; fungen como quimioatrayentes para neutrófilos, monocitos (macrófagos), fibroblastos y células epiteliales, estimulan la angiogénesis y contribuyen a la regeneración de la MEC.

Matriz extracelular. El conocimiento sobre la regeneración y la reparación tisulares se amplió en las últimas décadas para incluir al ambiente complejo de la MEC. La MEC se secreta en el sitio y se constituye en una red de espacios que circundan a las células tisulares. Existen 3 componentes básicos en la MEC: proteínas fibrosas estructurales (p. ej., fibras de colágeno y de elastina), geles hidratados (p. ej., proteoglucanos y ácido hialurónico) que permiten la resiliencia y la lubricación, y glucoproteínas adhesivas (p. ej., fibronectina y laminina) que conectan a los elementos de la matriz entre sí y con las células. La MEC existe en 2 formas básicas: (1) la *membrana basal* que circunda a las células epiteliales, endoteliales y del músculo liso, y (2) la *matriz intersticial*, que se encuentra en los espacios entre las células en el tejido conectivo y entre el epitelio y las células de soporte de los vasos sanguíneos.