

CICATRIZACIÓN: PROCESO DE REPARACIÓN TISULAR. APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS

Carlos Valencia Basto*

Artículo de Revisión

Resumen

Introducción: *el proceso de cicatrización es una secuencia de eventos que depende de la dinámica celular del tejido celular lesionado y circundante. Estas células permiten la liberación de factores de crecimiento y citocinas para llevar a cabo la reparación en tres fases: aguda o inflamatoria, proliferación celular y remodelación tisular.*

Métodos: *se buscaron artículos en las principales bases de datos científicas como PubMed del NCBI, Science Direct, HINARI y JSTOR.*

Resultados: *los estudios relacionados en la presente revisión, intentan mejorar y optimizar el fenómeno de la cicatrización en adultos, con el fin de acelerar el tiempo de reparación y evitar la aparición de procesos infecciosos secundarios, al restaurar el transcurso normal en la reparación de heridas crónicas.*

Conclusiones: *es evidente que los extractos crudos procedentes de hojas, cáscaras, flores y corteza de raíz, tienen potencial para acelerar los eventos de la cicatrización. Sin embargo, se desconocen en la mayoría de los casos los metabolitos activos y sus mecanismos de acción sobre las células y los factores de crecimiento que intervienen en el proceso, por lo que se requerirán más estudios para profundizar en este aspecto.*

Palabras clave: cicatrización, factores de crecimiento, plantas, terapia.

* Médico Veterinario y Zootecnista. Docente Ciencias Básicas FUNANDI - Docente Líder Semillero SCIRE. Candidato al título de Magíster en Biología Molecular y Biotecnología.

WOUND HEALING: PROCESS OF TISSUE REPAIR THERAPEUTIC APPROACHES

Abstract

Introduction: *the wound healing process is a sequence of events depends on the cellular dynamics of the injured and surrounding tissue, allowing the release of growth factors and cytokines to carry out the repair in three phases: acute or inflammatory, cell proliferation and tissue remodeling.*

Methods: *we searched for articles in major scientific databases as PubMed of NCBI, Science Direct, HINARI and JSTOR.*

Results: *related studies in this review, trying to improve and optimize the phenomenon of scarring in adult, in order to seep up the repair time and avoid the occurrence of secondary infectious processes and restoring normal process in the repair of chronic wounds.*

Conclusions: *it is clear that the crude extracts from leaves, shells, flowers and root bark have the potential to accelerate healing events. However, it is unknown in most cases, the active metabolites and their mechanisms of action on cells and growth factors involved in the process, so further studies are required to investigate this aspect.*

Keywords: wound healing, growth factors, plants, drugs therapy.

CICATRIZAÇÃO: PROCESSO DE REPARAÇÃO TISULAR. APROXIMAÇÕES TERAPÊUTICAS

Resumo

Introdução: o processo de cicatrização é uma sequência de eventos dependentes da dinâmica do tecido celular lesionado e circundante. Estas células permitem a liberação de fatores de crescimento e citocinas para levar a cabo a reparação em três fases: aguda ou inflamatória, proliferação celular e remodelação tisular.

Métodos: pesquisaram-se artigos nas principais bases de dados científicos, como PubMed del NCBI, Science Direct, HINARI e JSTOR.

Resultados: os estudos relacionados com a presente revisão tentam melhorar e otimizar o fenômeno da cicatrização em adultos, com o fim de acelerar o tempo de reparação e evitar, assim, a aparição de processos infecciosos secundários e restaurar o processo normal da reparação das feridas crônicas.

Conclusões: a busca de estratégias para a eleição de uma terapia ideal, que garanta a aceleração dos eventos e evite, ao mesmo tempo, a inflamação e a proliferação de microorganismos.

Palavras chave: cicatrização, fatores de crescimento, plantas, terapia.

Introducción

La cicatrización es un proceso dinámico mediado por proteínas solubles (citocinas y factores de crecimiento) y células encargadas de la proliferación celular para el restablecimiento del tejido lesionado (1). Hay dos tipos de cicatrización, de primera intención, que ocurre durante las primeras 12-24 horas después de haber sido cerrada la herida, al aproximar sus bordes con suturas, cintas, o algún dispositivo mecánico. El segundo tipo, de segunda intención, el cual se caracteriza porque no se alcanza a regenerar la arquitectura normal de la piel, debido a la pérdida extensiva de tejido por un trauma severo o una quemadura, y cuyo tiempo de resolución dependerá de la extensión de la herida (2).

Normalmente la cascada de eventos que producen la reparación del tejido lesionado, se conduce por factores de crecimiento generados por las células implicadas en el proceso como queratinocitos, fibroblastos y células inflamatorias. Estos factores de crecimiento regulan la proliferación y la diferenciación celular, y son importantes en el desarrollo embrionario, la regeneración tisular (a nivel fetal) y la reparación (2). Muchos de estos factores actúan en cada una de las etapas del proceso de cicatrización. En la fase aguda o inflamatoria, se destacan por su actividad el Factor de Crecimiento Transformante *beta* (TGF β), Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF), y Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), junto con interleucinas implicadas en la inflamación. Durante la fase de proliferación celular y formación del tejido de granulación, sobresalen el Factor de Crecimiento Epidermal

(EGF), Factor de Crecimiento de los Queratinocitos (KGF), Factor de Crecimiento de los Fibroblastos básico (bFGF), Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) e IGF (Factor de Crecimiento Insulínico). Finalmente, la etapa de remodelación es conducida por factores como: Factor de Crecimiento de los Hepatocitos (HGF), KGF, EGF, bFGF, TGF β y PDGF (7,8).

La presente revisión pretende recapitular las diferentes formas en las cuales pueden tratarse las heridas de la piel. Una de ellas se basa en modelos *in vivo* como heridas incisionales, excisionales o de espacio muerto (3), y quemaduras de la piel (4, 5). Otra manera de hacerlo es a través de modelos *in vitro* con cultivos y cocultivos celulares de queratinocitos y fibroblastos, o en interfases líquido-aire (6). Las aproximaciones terapéuticas incluirán algunos fármacos novedosos, extractos naturales de tipo animal o vegetal y la aplicación de factores de crecimiento exógenos.

Métodos

La búsqueda de artículos para la revisión se llevó a cabo en las bases de datos: NCBI (National Center for Biotechnology Information), a la cual pertenecen PubMed, MEDLINE y el National Institute of Health. Igualmente se hicieron búsquedas en Hinari, Science Direct y JSTOR. La búsqueda en PubMed se realizó con base en los títulos de términos médicos (Medical Subjects Headings) MESH, con la utilización de los vocablos “wound healing” y los subencabezados “drug therapy”, “physiology” y “pharmacology”. Para

ello se empleó el conector booleano AND. Esta búsqueda arrojó 73643 artículos, de los cuales 8060 fueron revisiones de literatura y 6420 trabajos originales de texto libre completo (free full text). La búsqueda en HINARI fue más específica, ya que se encontraron artículos definidos previamente en la revista Nature. Para la búsqueda en la base de datos de Science Direct se utilizaron las palabras clave “wound healing” AND “plants” las cuales arrojaron como resultado 9119 artículos. Los artículos finalmente seleccionados fueron aquellos que estuvieron acordes con los objetivos del presente artículo.

Finalmente se determinó el impacto de las revistas y artículos seleccionados para la revisión; se efectuó un análisis en el “Journal Metrics” de la base de datos Scopus (<http://info.scopus.com/journalmetrics/?url=journalmetrics>) y la base de datos del freemedicaljournals (<http://www.freemedicaljournals.com/fmj/QV.HTM>). Una vez establecidos los impactos de cada revista seleccionada, se encontraron 8 revistas de alto impacto, entre ellos Nature, New England Journal of Medicine, Biomaterials, Acta Biomaterialia, Infection and Immunity, Journal Investigation of Dermatology, FASEBJ, American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. Igualmente se encontraron 6 revistas de bajo impacto, entre ellas están: Pharmacology Research, Current of Science, American Journal of Surgery, Phytomedicine, Surgery, Wound Repair and Regeneration, Burns. Las demás consultadas no aparecieron en estas bases de datos, pero estuvieron relacionadas con los temas y los objetivos de la presente revisión.

Resultados

Proceso de cicatrización

La cicatrización es un mecanismo que depende de la hemostasis y de un estado inflamatorio inicial, causado por la lesión (7, 8). Esta etapa se conoce como fase aguda (9). Posteriormente entra en una fase proliferativa (9, 8) de células epidermales, endoteliales y de fibroblastos, que generarán un tejido de granulación inicial (10). Luego sobreviene una fase inflamatoria tardía, caracterizada por neovascularización y dependiente de factores regulatorios como: el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), diferentes neurotrofinas que estimulan la proliferación, la actividad quimiotáctica y la supervivencia de diferentes poblaciones celulares en piel (11), encargados de generar una nueva matriz de colágeno (1, 10, 13). Finalmente se forma una escara (9) y se produce el remodelamiento del tejido de granulación, con la generación de nuevas fibras de colágeno y la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos, que aumentan la fuerza tensil y permiten la aproximación de los bordes de la lesión (1, 7, 10, 12). Un elemento estructural importante de la matriz extracelular son los proteoglicanos (PGs), los cuales además de cumplir una función estructural, al absorber agua y llenar los espacios entre el colágeno y las fibras de elastina, tiene funciones regulatorias al influenciar la proliferación, la migración y la adhesión celular (13).

Aproximaciones terapéuticas

A. Fármacos

Los fármacos empleados para reepitelización o aumento de la fuerza tensil de

las heridas, pueden clasificarse bajo el criterio de su aplicación, generalmente tópica para aquellos que se utilizan en ungüentos o cremas. Igualmente hay fármacos de uso parenteral, que incluyen vía oral, intramuscular e inyecciones directas en los sitios o alrededor de las heridas.

En aplicaciones tópicas se emplean fármacos como el ácido lisofosfatídico en un modelo *in vivo*, el cual promueve un acelerado cierre de la herida, aumenta el grosor neopitelial y la migración de células macrófago-histiocito (15). Normalmente los tratamientos para quemaduras en piel, utilizan productos de uso tópico basados en plata como la sulfadiazina de plata, las sales de plata (AgCl , AgNO_3 , AgSO_4), sistemas de liberación de plata sostenida (Acticoat-7, Actisorb Silver 220, Aquacel-Ag hydrofiber, Arglaes, Silvasorb, Silveron) y soluciones coloidales de plata. Sin embargo, estos tratamientos a pesar de controlar efectivamente las infecciones por microorganismos, retrasan la cicatrización debido a su citotoxicidad (16).

En un intento por determinar el poder de cicatrización de algunos vendajes tópicos basados en plata, se encuentra que retrasan el proceso e inhiben la reepitelización de las heridas *in vitro* e *in vivo* (21). De igual forma se utilizan biomateriales como TG-NF (Tegaderm-Nanofiber), el cual es un copolímero de poli- ϵ Caprolactona (PCL)/gelatina tipo A/2,2,2-Trifluoroetanol (TFE) preparado en un mezcla al 10% (peso/volumen) PCL/TFE y 10% (p/v) gelatina/TFE en proporciones de 50:50, el cual permitió la reconstrucción del estrato dérmico poblado por fibroblastos (22). Oros autores emplearon suturas recubiertas

con triclosán para compararlas con suturas estándar y encontraron que hubo alta tasa de dehiscencia en las heridas con suturas recubiertas con triclosán. Para ello emplearon pacientes humanos a quienes se les practicó reducción de mama, por lo que cada paciente fue su propio control, debido a que utilizaron en un seno la sutura estándar y en el otro la sutura recubierta (23).

Recientemente se utilizó trombina en una aproximación parenteral (con inyecciones directas en las heridas) con un modelo animal (*in vivo*) y herida incisional. La trombina se empleó unida a nanopartículas de maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), y se encontró que mejoraba la fuerza tensil en dichas heridas, en comparación con el grupo control (17). Por otro lado, en estudios en ratones desnudos con heridas excisionales en la cabeza, fueron tratados con vesículas lipídicas unilamelares, con un contenido de Magnesio-Adenosintrifosfato (Mg-ATP), a una concentración de 25 mM. Hallaron que los ratones tratados, presentaron diferencias significativas en el tiempo de cicatrización respecto del control (12 días Vs. 16 días). Igualmente, observaron que la expresión de VEGF en el desarrollo del tejido de granulación y la reepitalización fue más alta en el grupo que recibió el tratamiento con las vesículas lipídicas con Mg-ATP (18). Se determina que la furosemida, aminofilina y ácido ascórbico, pueden aumentar o disminuir el flujo de iones, que generan corrientes eléctricas en las heridas, al acelerar o retrasar su cicatrización (14).

Uno de los hallazgos más extraños tiene como sustrato activo la estreptolisina O, conocida exotoxina del estreptococo (24), que cuando se modifica por oxidación (ML-05) acelera el proceso de cicatrización e induce la proliferación y la

migración de los queratinocitos durante la reepitelización en modelos *in vitro* (25).

B. Extractos naturales

En un meta-análisis (26), llegaron a la conclusión que el *Aloe vera* puede ser una alternativa efectiva para el tratamiento de cicatrizaciones por quemaduras de primero y segundo grado. Otro producto empleado en los tratamientos por quemaduras es el ungüento de quemaduras expuesto a humedad, conocido como MEBO (Moist Exposed Burn Ointment). Este es un extracto de 6 hierbas (no referenciadas por los autores) que tiene como ingrediente activo β -sitosterol en una base de cera y aceite de sésamo. Dicho ungüento disminuyó la pérdida de agua transepitelial y aumentó transitoriamente la producción de algunos factores de crecimiento como bFGF, TGF- β 1 y NGF, en comparación con pacientes tratados con sulfadiazina de plata (27). También se emplea el jugo de la pulpa de la hoja de dos plantas de aloe, *Aloe ferox* Miller y *Aloe arborescens* Miller. Para el estudio utilizaron modelos de heridas incisionales en ratas y conejos blancos de nueva Zelanda. En ambos casos y para uno y otro modelo hubo diferencias significativas en favor de los extractos acuosos de las plantas, ya que exhibieron propiedades terapéuticas en términos de inhibición antimicrobiana y facilitación del proceso de cicatrización, en comparación con los grupos de control (28).

Por otro lado, se encuentra que la utilización de dosis subcutáneas (0.03 – 0.1 y 0.18 mg / kg) de *Aloe barbadensis* mejora significativamente la cicatrización ósea *in vivo* (29). Los extractos hidrofílicos (a partir de metanol) de las glándulas rectales de grillos europeos (*Gryllotalpa*

gryllotalpa) y Chinos (*Gryllotalpa africana*), promueven la rápida reepitelización y neovascularización en heridas incisionales de ratón. Además determinaron que el compuesto activo de esos extractos era ácido linoleico metil-éster (30).

La utilización de extractos etanólicos de la corteza de la raíz de algodón de seda (*Calotropis gigantea*), en modelos de heridas excisionales, insicionales y modelo de espacio muerto, con el empleo como base de 100 g de ungüento BP (“Be Prepared”), al cual le añadieron 5 g del extracto etanólico, aceleró la progresión de la cicatrización en 12 días; aumentó el porcentaje de contracción y aceleró la reepitelización (22 a 18 días) de las heridas excisionales. En las heridas incisionales, el tratamiento aumentó la resistencia a la ruptura de las heridas, y en heridas de espacio muerto aumentó la resistencia a la ruptura del granuloma (3). Igualmente, distintos autores (31) intentan llevar a cabo ensayos con otras plantas. Aislaron de un extracto acuoso de la corteza de *Mimosa tenuiflora* (100 μ g / mL), en el cual identificaron arabinogalactanos, y encontraron (en un modelo *in vitro* de cultivo de tejidos) una aparente interacción entre el arabinogalactano y un aumento en la proliferación de los fibroblastos. El uso de extractos metanólicos y acuosos totales de la raíz de la planta *Mimosa púdica*, fue evaluado en un modelo de herida excisional e incisional de ratas albinas. Prepararon un ungüento con ambos extractos al 0,5%, 1% y 2%. La última concentración funcionó en la actividad cicatrizal de ambos modelos y aumentó en la fuerza tensil en el modelo incisional. Aparentemente los extractos contienen un 11% (p/p) de fenoles para el extracto metanólico y un 17% (p/p) para el extracto acuoso (32).

Otros investigadores intentan no sólo con soluciones tópicas, sino con extractos proporcionados en dosis orales. Por ejemplo, determinaron que el extracto alcohólico de *Echinacea pallida* acelera el proceso de cicatrización en ratones estresados, a través de dosis orales (130 mg / kg de peso corporal) 3 días antes y 4 días después de producir la herida (excisional). Sin embargo, dichos extractos no mejoraron las heridas en ratones no estresados. Adicionalmente, se evaluaron las concentraciones sanguíneas de corticosteroides, para determinar si había alguna correlación entre la cicatrización en ratones estresados y los niveles sanguíneos de los mismos. Al parecer, los mecanismos de modulación de la cicatrización por parte de estos extractos etanólicos son diferentes, porque los niveles encontrados de corticosteroides no presentaron diferencias significativas entre el grupo tratado y el control (33).

Otros ensayos más amplios, con extractos acuosos (etanólicos) de 12 plantas brasileras, conocidas popularmente por su capacidad de reparación tisular, produjeron resultados positivos en términos del tiempo de cicatrización. Las plantas que generaron mejores efectos fueron *Galinsoga parviflora*, *Petiveria alliacea*, *Schinus molle*, *Waltheria douradinha* y *Xanthium cavanillesii*. Además, encontraron resultados positivos en la cicatrización con la utilización de extractos oleosos de *Waltheria douradinha*. Los estudios sugieren que estas plantas inhiben proteínas como la p38alfa (proteína cinasa, activada por mitógenos la cual desencadena apoptosis). Otras inhibieron la unión de la proteína NFκB (Factor Nuclear kappa B) (34), importante en la activación de factores de crecimiento relacionados con el proceso de cicatrización,

principalmente genes de respuesta a la inflamación aguda o crónica (35,36). Igualmente, los extractos presentaron actividad inhibitoria de la liberación de TNFalfa (Factor de Necrosis Tumoral alfa), el cual estimula la activación de los receptores NFκB. Todos los extractos presentaron en mayor o menor cuantía, proliferación y movilización de fibroblastos. Por último, los extractos etanólicos utilizados mostraron muy baja o ligera citotoxicidad, mientras que los extractos oleosos exhibieron efectos citotóxicos a altas concentraciones (100 µg / mL). Recientemente se utilizaron modelos incisionales y excisionales para ensayar extractos oleosos y acuosos de hipérico (*Hipericum perforatum*) y encontraron actividad cicatrizante y antiinflamatoria, principalmente en los extractos acuosos. Incluso una fracción de estos extractos etanólicos, fue aislada con acetato de etilo y produjo los mejores resultados (37). La composición química principal de dicho subextracto era de flavonoides y naftoquinonas, antioxidantes especializados en el barrido de radicales libres en las heridas (38).

El uso de un ungüento de propóleos en ratas macho adultas albinas, con un modelo de herida excisional, estimuló la proliferación de queratinocitos (con una mejora de la reepitelización), alta reducción del área afectada, en comparación con el control. Además, determinaron que la penetración del mismo ungüento en la herida era profunda, lo cual permitió llegar a la mayoría de las células implicadas en el proceso de cicatrización (39).

C. Factores de crecimiento exógenos

Estos factores pueden ser introducidos en las heridas en el proceso de cicatrización,

a partir de proteínas recombinantes, empleadas de manera directa en las heridas, a través de dispositivos de liberación lenta de los mismos o de células transformadas que producen elevados niveles de uno o varios factores de crecimiento (40,41,42). Es el caso de la utilización de una formulación de 10 µL de un dispositivo de PLAD (PolyLactic Acid Depot) con 10 µg de VEGF, aplicada en el sitio de una fractura femoral en ratones, lo que mejoró la formación neovascular, la osificación, la maduración del callo óseo *in vivo* y adicionalmente aumentó la actividad de los osteoblastos *in vitro* (40). Un ejemplo importante es la combinación de un novedoso biomaterial como la seda con EGF, los resultados fueron promisorios en cuanto al tiempo de cicatrización y su uso en heridas crónicas no cicatrizadas (42).

La aplicación tópica de 10 µg de EGF rhesus (rhEGF)/g de ungüento en un modelo *in vivo*, promovió la cicatrización al aumentar la tasa de proliferación epidermal, además aceleró la contracción de la herida por la proliferación de miofibroblastos y la síntesis de colágeno (43). En un ensayo *in vivo* con pacientes humanos con úlceras crónicas por diabetes, emplearon EGF de origen humano (hEGF) (0,04% p/p) en combinación con actovegin en crema (2 mg de derivado de sangre de ternero, 0,2 mg de cloruro de benzalconio). Observaron que los pacientes tratados tuvieron una tasa de cicatrización del 95% en comparación con el 42 y el 57% para el tratamiento con actovegin en crema al 5% y actovegin más 0,02% (p/p) de hEGF, respectivamente (44).

A través de inyecciones intradérmicas se trataron ratones con heridas

incisionales con 10 µg de cDNA (ADN complementario) de HGF/cm de la herida; se encontró supresión de la apoptosis, cicatrización bien organizada con la formación de una escara pequeña debido a su efecto antifibrótico y la regeneración dérmica (45). Heridas excisionales en ratones fueron tratadas con aplicaciones tópicas de colágeno con NGF (1µg / 1,2 mg de colágeno / cm²), lo que acortó el tiempo de duración de la cicatrización e incrementó la tasa de contracción de la herida (46).

El uso de inyecciones subcutáneas de VEGF (1 µg/mL) en un modelo de heridas isquémicas, mejoró la neoangiogénesis y la fuerza tensil de las heridas cicatrizadas, en comparación con el grupo control sin tratamiento (47). Alternativamente, la transfección liposomal de KGF en un modelo de quemadura cutánea en ratas, mejoró la regeneración epidermal en un 170% y la deposición del tejido de granulación. En un modelo similar, generaron un aumento en la concentración de los factores IGF I, IGF-BP3, FGF y colágeno IV, además de la disminución de TGF-β, lo que aceleró el proceso de cicatrización, sin el aumento del colágeno I o III (48,49).

En pacientes con quemaduras de un 15 a un 35% de extensión en la piel, emplearon 30 µg de bFGF recombinante/6 cm² de área por día, de manera atomizada. Observaron el mejoramiento de la calidad cutánea al menos en términos de dureza (50). Mientras que el uso de un extracto mitogénico de suero de la leche bovina, es correlacionado con el cierre rápido de las heridas, en un modelo de explantes fetales *in vitro* y de heridas incisionales *in vivo* (51). Dichos extractos de suero de leche bovino generalmente contienen factores de crecimiento como el IGF-I, IGF-II, TGF-β1, TGF-β2, EGF, bFGF y

PDGF, los cuales son fundamentales en el proceso de cicatrización (52).

Discusión

La cicatrización es un fenómeno complejo que depende de la interrelación de los elementos celulares que producen las proteínas necesarias para la reacción inflamatoria y la reparación del tejido. Es imprescindible aclarar que se trata de un proceso reparativo más no regenerativo como ocurre en el feto de cualquier mamífero. Esto genera una diferencia fundamental entre uno y otro, porque la regeneración estructural y funcional total del tejido se presenta solo durante la cicatrización fetal. En el caso de la cicatrización en tejido adulto se muestra una reparación, en la cual no hay una regeneración tisular completa; en este caso, el organismo intenta reponer parte del tejido perdido por una imitación de la estructura y funcionalidad original, por lo que no son regeneradas (2).

Con base en esto, los estudios intentan mejorar y optimizar el fenómeno de la cicatrización en adultos, con el fin de acelerar el tiempo de reparación y evitar la aparición de procesos infecciosos secundarios o la cicatrización de las heridas crónicas (10), sobre todo en pacientes con diabetes mellitus (53, 54, 55), cuyo proceso se ralentiza por esta patología metabólica. De tal modo que los ensayos previamente mencionados, desde diferentes aproximaciones terapéuticas son muy valiosos, en la búsqueda de un fármaco ideal para acelerar los eventos y evitar al mismo tiempo la inflamación y la proliferación de microorganismos.

En algunos de estos estudios se identifican los metabolitos secundarios activos,

que influyen directamente y de manera positiva en la estabilización y aceleración del proceso de cicatrización. Es el caso de metabolitos como el arabionolactano (32), flavonoides y naftoquinonas (38), ácido linoleico metil-éster (30) y β -sitosterol (27). Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones aleatorizadas emplearon solo extractos crudos (etanólicos o metanólicos), como inicios de un proceso de identificación del compuesto activo, que podrían ser aislados para la fabricación de potenciales fármacos.

La ventaja de los estudios analizados para la presente revisión, fue el uso de modelos animales (ratas) (28,32,39,48,49), los cuales permitieron conocer el proceso de cicatrización en heridas incisionales (3, 28, 30, 37, 45, 51), excisionales (3, 18, 37 y 46) y de espacio muerto (3). Esto admite determinar un nivel de evidencia elevado (1a), porque los ensayos son aleatorizados y homogéneos (68), por lo que la actividad de los extractos *in vivo* garantiza la calidad de la evidencia científica, directamente aplicada en seres vivos.

El uso de extractos de plantas medicinales utilizadas permanentemente por la cultura popular (56, 57, 58), son el primer paso para el desarrollo de nuevas tecnologías farmacéuticas; la utilización de vendajes o dispositivos con este tipo de sustancias o con factores de crecimiento (43, 59, 60, 61), los ensayos con trasplantes alogénicos y autólogos de células como queratinocitos o fibroblastos (62, 63, 64), el uso de células madre (65, 66) y la controvertida fototerapia (67), son posibles soluciones para reparar el tejido lesionado y quizás regenerar parte de la estructura y la funcionalidad del mismo. Son estrategias que aumentarán progresivamente su utilización en

quemaduras, lesiones abrasivas abiertas por trauma e incluso heridas incisionales después de intervenciones quirúrgicas. Lo que a la postre mejorará la calidad y los tiempos de recuperación de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Singer, A.J; Clark, R.A. *Cutaneous Wound Healing*. N. Eng. J. Med. 1999; 341: 738 – 746.
2. Enoch S y Leaper, DJ. *Basic Science of Wound Healing*. Surgery 2007; 26: 31 – 37.
3. Dehmukh, PT; Fernandes, J; Atul, A y Toppo, E. Wound healing activity of *Calotropis gigantea* root bark in rats. J. Etnopharmacol. 2009; 125: 178 – 181.
4. Breetveld M, Richters CD, Rustemeyer T, Scheper RJ, Gibbs S. *Comparison of Wound Closure after Burn and Cold Injury in Human Skin Equivalents* J. Invest. Dermatol. 2006; 126: 1918 – 1921.
5. Wang, JF; Jiao, H; Stewart, TL; Shankowsky, HA; Scott, PG; Tredget, EE. *Fibrocytes from burn patients regulate the activities of fibroblasts*. Wound Rep. Reg. 2007; 15: 113 – 121.
6. Korja, P and Andreadis, ST. *Epidermal Morphogenesis: The Transcriptional Program of Human Keratinocytes during Stratification*. J. Invest. Dermatol. 2006; 126: 1834 – 1841.
7. Bates, D.O; Jones, R.O.P. *The Role of Vascular Endotelial Growth Factor in Wound Healing*. Int. J. Low. Extrem. Wounds. 2003; 2: 107 – 120.
8. Gurtner, GC; Werner, S; Barrandon, Y and Longaker, MT. *Wound Repair and Regeneration*. Nature 2008; 453: 314 – 321.
9. Wilgus, Traci A. *Immune Cells in the healing skin wound: Influential players at each stage of repair*. Pharmacol. Res. 2008; 58: 112 – 116.
10. Diegelmann, R.F; Evans, M.C. *Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing*. Front. Biosci. 2004; 9: 283 – 289.
11. Botchkarev, VA; Yaar, M; Peters, EMJ; Raychaudhuri, SP; Botchkareva, NV; Marconi, A; Raychaudhuri, SK; Paus, R and Pincelli, C. *Neurotrophins in Skin Biology and Pathology*. J. Invest. Dermatol. 2006; 126: 1719 – 1727.
12. Kumar, S; Wong, P.F; Leaper, D.J. *What is New in Wound Healing?*. Turk J Med Sci 2004; 34: 147-160.
13. Prathiba, V and Gupta, PD. *Cutaneous wound healing: Significance of proteoglycans in scar formation*. Curr. Sci. 2000; 78: 1 – 5.
14. Reid, B; Song, B; McCaig, CD and Zhao, M. *Wound healing in rat cornea: the role of electric currents*. FASEB J. 2005; 19: 379 – 386.
15. Balazs, L; Okolicany, J; Ferrebee, M; Tolley, B and Tigyí, G. *Topical application of the phospholipid growth factor Lysophosphatidic acid promotes wound healing in vivo*. Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol. 2001; 280: R466 – R472.
16. Atiyeh, BS; Costagliola, M; Hayek, SN and Dibo, SA. *Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature*. Burns 2007; 33: 139 – 148.
17. Ziv-Polat, o; Topaz, M; Brosh, T y Margel, S. *Enhancement of incisional wound healing by thrombin conjugated iron oxide nanoparticles*. Biomaterials 2010; 31: 741 – 747.
18. Chiang, B; Essick, E; Ehringer, W; Murphee, S; Hauck, MA; Li, M y Chien, S. *Enhancing skin wound healing by direct delivery of intracellular adenosine triphosphate*. Am. J. Surg. 2007; 193: 213 – 218.
19. Wang, L; Bassiri, M; Najafi, R; Najafi, K; Yang, J; Khosrovi, B; Hwong, W; Barati, E; Belisle, B; Celeri, C and Robson, MC. *Hypochlorous Acid as a potential wound care agent: part I. Stabilized hypochlorous Acid: a component*

- of the inorganic armamentarium of innate immunity. *J Burns Wounds*. 2007 ; 11: e5.
20. Robson MC, Payne WG, Ko F, Mentis M, Shafii SM, Culverhouse S, Wang L, Khosrovi B, Najafi R, Cooper DM, Bassiri M. Hypochlorous Acid as a Potential Wound Care Agent: Part II. Stabilized Hypochlorous Acid: Its Role in Decreasing Tissue Bacterial Bioburden and Overcoming the Inhibition of Infection on Wound Healing. *J. Burns Wounds*. 2007; 11: e6.
 21. Burd, A; Kwok, CH; Hung, SC; Chan, HS; Gu, H; Lam, WK; Huang, L. *A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in monolayer cell, tissue explant, and animal models*. *Wound Rep Reg* 2007; 15: 94 – 104.
 22. Chong, EJ; Phan, TT; Lim, IJ; Zhang, JZ; Bay, BJ; Ramakrishna, S; Lim, CT. *Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution*. *Acta Biomater*. 2007; 3: 321 – 330.
 23. Deliaert, AE; Van den Kerchove, E; Tuinder, S; Fieuws, S; Sawor, JH; Meesters-Caberg, M and Van der Hulst, R. *The effect of triclosan-coated sutures in wound healing*. A double blind randomized prospective pilot study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. 2009; 62: 771 – 773.
 24. Stassen, M; Müller, C; Richter, C; Neudörfl, C; Hültner, L; Bhakdi, S; Walev, I and Schmidt, E. The streptococcal exotoxin streptolysin O activates mast cells to produce tumor necrosis factor alpha by p38 mitogen-activated protein kinase- and protein kinase C- dependent pathways. *Infect. Immun*. 2003; 71: 6171 – 6177.
 25. Tomic-Canic, M; Mamber, SW; Stojadinovic, O; Lee, B; Radoja, N; McMichael, J. *Streptolysin O enhances keratinocyte migration and proliferation and promotes skin organ culture wound healing in vitro*. *Wound Rep. Reg*. 2007; 15: 71 – 79.
 26. Maenthaisong, R; Chaiyakunapruk, N; Niruntraporn, S; Kongkaew, C. *The efficacy of Aloe vera used for burn wound healing: A systematic review*. *Burns* 2007; 33: 713 – 718.
 27. Jurjus, A; Atiyeh, BS; Abdallah, IM; Jurjus, RA; Hayek, SN; Jaoude, MA; Gerges, A; Tomeh, R. *Pharmacological modulation of wound healing in experimental burns*. *Burns* 2007; 33: 892 – 907.
 28. Jia, Y; Zhao, G y Jia, J. *Preliminary evaluation: The effects of Aloe ferox Miller and Aloe arborescens Miller on wound healing*. *J. Ethnopharmacol*. 2008; 120: 181 – 189.
 29. González-Quevedo, M; Sotolongo, M; Batista, M. *Extracto de Aloe barbadensis inyectable en fracturas experimentales*. *Rev. Cubana Plant. Med*. 2002; 7: 14 – 17.
 30. Zimmer, MM; Frank, J; Barker, JH and Becker, H. *Effect of extracts from the Chinese and European mole cricket on wound epithelialization and neovascularization: in vivo studies in the hairless mouse ear wound model*. *Wound Rep. Reg*. 2006; 14: 142 – 151.
 31. Zippel, J; Deters, A y Hensel, A. *Arabinogalactans from Mimosa tenuiflora (Willd.) poiret bark as active principles for wound-healing properties: Specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes*. *J. Ethnopharmacol*. 2009; 124: 391 – 396.
 32. Kokane, DD; More, RY; Kale, MB; Nehete, MN; Mehendale, PC and Gadgoli, CH. *Evaluation of wound healing activity of root of Mimosa pudica*. *J. Ethnopharmacol*. 2009; 124: 311 – 315.
 33. Zhai, Z; Haney, DM; Wu, L; Solco, AK; Murphy, PA; Wurtele, ES; Kohut, ML; y Cunnick, JE. *Alcohol extract of Echinacea pallida reverses stress-delayed wound healing in mice*. *Phytomedicine* 2009; 16: 669 – 678.
 34. Schmidt, C; Fronza, M; Goetttert, M; Geller, F; Luik, S; Flores, EMM; Bittencourt, CF; Zanetti, GD; Heinzmann, BM; Laufer, S y Merfort, I. *Biological studies on Brazilian plants used in wound healing*. *J. Ethnopharmacol*. 2009; 122: 523 – 532.
 35. Egan, LJ; de Lecea, A; Lehrman, ED; Myhre, GM; Eckmann, L and Kagnoff, MF. *Nuclear factor-κB activation promotes restitution of wounded intestinal epithelial monolayers*. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2003; 285: C1208 – C1035.

36. Liu, SF and Malik, AB. NF- κ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 290: L622 – L645.
37. Süntar, IP; Akkol, EK; Yilmazer, D; Baykal, T; Kirmizibekmez, H; Alper, M and Yeşilada, E. Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hipericum perforatum* L. *J. Ethnopharmacol.* 2010; 127: 468 – 477.
38. Havsteen, BH. *The Biochemistry and Medical Significance of the Flavonoids.* *Pharmacol. Ther.* 2002; 96: 67 – 202.
39. Shen, E; Hernandez, L; Franco, SL; Gonçalves, CCM y Baesso, ML. *Dynamics of reepithelialisation and penetretion rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing.* *Anal. Chim. Acta.* 2009; 635: 115 – 120.
40. Street, J; Bao, M; deGuzman, L; Bunting, S; Peale, FVJr.; Ferrara, N; Steinmetz, H; Hoeffel, J; Cleland, JL; Daugherty, A; van Bruggen, N; Redmond, HP; Carano, RAD and Filvaroff, EH. *Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover.* *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 2002; 99: 9656 – 9661.
41. Cheng, B; Liu, HW; Fu, XB; Sun, TZ and Sheng, ZY. *Recombinant human platelet-derived growth factor enhanced dermal wound healing by a pathway involving ERK and c-fos in diabetic rats.* *J. Dermatol. Sci.* 2007; 45: 193 – 201.
42. Schneider, A; Wang, XY; Kaplan, DL; Garlick, JA and Egles, C. *Biofunctionalized electrospun silk mats as a topical bioactive dressing for accelerated wound healing.* *Acta Biomater.* 2009; 5: 2570 – 2578.
43. Kwon, Y-B; Kim, H-W; Roh, DH; Yoon, S-Y; Baek, R-M; Kim, J-Y; Kweon, HY; Lee, K-G; Park, Y-H; Lee, J-H. *Topical application of epidermal growth factor accelerates wound healing by myofibroblast proliferation and collagen synthesis in rat.* *J. Vet. Sci.* 2006; 7: 105 – 109.
44. Tsang, MW; Wong, WK; Hung, CS; Lai, K-M; Tang, W; Cheung, EYN; Kam, G; Leung, L; Chan, CW; Chu, CM; Lam, EKH. *Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers.* *Diabetes Care* 2003; 26:1856 – 1861.
45. Ono I, Yamashita T, Hida T, Jin HJ, Ito Y, Hamada H, Akasaka Y, Ishii T, y Jimbow K. *Local Administration of Hepatocyte Growth Factor Gene Enhances the Regeneration of Dermis in Acute Incisional Wounds.* *J. Surgical Res.* 2004; 120: 47 – 55.
46. Nithya, M; Suguna, L and Rose, C. *The effect of nerve growth factor on the early responses during the process of wound healing.* *Biochim. Biophys. Acta* 2003; 1620: 25 – 31.
47. Zhang, F; Leia, MP; Oswald, TM; Pang, Y; Blain, B; Cai, ZW and Lineaweaver, WC. *The effect of vascular endothelial growth factor on the healing of ischaemic skin wounds.* *The British Association of Plastic Surgeons* 2003; 56: 334 – 341.
48. Jeschke MG, Richter G, Höfstädter F, Herndon DN, Perez-Polo J-R and Jauch K-W. *Non-viral liposomal keratinocyte growth factor (KGF) cDNA gene transfer improves dermal and epidermal regeneration through stimulation of epithelial and mesenchymal factors.* *Gene Ther.* 2002; 9: 1065 – 1074.
49. Pereira CT, Herndon DN, Rocker R, y Jeschke MG. *Liposomal Gene Transfer of Keratinocyte Growth Factor Improves Wound Healing by Altering Growth Factor and Collagen Expression.* *J. Surg. Res.* 2007; 139: 222 – 228.
50. Akita, S; Akino, K; Imaizumi, T and Hirano, A. *A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients.* *Burns* 2005; 31: 855 – 858.
51. Rayner, T; Cowin, AJ; Robertson, JG; Cooter, RD; Harries, RC; Register, GO; Smithers, GW; Goddard, C and Belford, DA. *Mitogenic whey extract stimulates wound repair activity in vitro and promotes healing of rat incisional wounds.* *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2000; 278: R1651 – R1660.
52. Pouliot, Y y Gauthier, SF. *Milk growth factors as health products: Some technological aspects.* *Int. Dairy J.* 2006; 16: 1415 – 1420.
53. Greenhalgh, DG. *Wound Healing and Diabetes mellitus.* *Clin. Plast. Surg.* 2003; 30: 37 – 45.

54. Monami, M; Longo, R; Desideri, CM; Masotti, G; Marchionni, N and Mannucci, E. *The diabetic person beyond a foot ulcer: Healing, Recurrence, and Depressive Symptoms*. J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2008; 98: 130 – 136.
55. Bloomgarden, ZT. The diabetic foot. Diabetes Care 2008; 31: 372 – 376.
56. Davis, SC and Perez, R. *Cosmeceuticals and Natural products: wound healing*. Clin. Dermatol. 2009; 27: 502 – 506.
57. da Silva, G; de Oliveira, G; Rebelo, LM; da Rocha, A; Martins, JG; Cardoso, AH and Rolim, A. Healing potential of Pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm.) fruit pulp oil. Phytochem. Lett. 2009; 2: 179 – 183.
58. Gurung, S and Skalko-Basnet, N. Wound healing properties of *Carica papaya* latex: *In vivo* evaluation in mice burn model. J. Ethnopharmacol. 2009; 121: 338 – 341.
59. Hori, K; Sotozono, C; Hamuro, J; Yamasaki, K; kimura, Y; Ozeki, M; Tabata, Y and Kinoshita, S. Controlled-release of epidermal growth factor from cationized gelatin hydrogel enhances corneal epithelial wound healing. J. Control. Release 2007; 118: 169 – 176.
60. Hardwicke, J; Schmaljohann, D; Boyce, D and Thomas, D. *Epidermal growth factor therapy and wound healing – past, present and future perspectives*. Surgeon 2008; 6: 172 – 177.
61. Chiu, CT; Lee, JS; Chu, CS; Chang, YP and Wang, YJ. *Development of two alginate-based wound dressings*. J. Mater. Sci: Mater. Med. 2008; 19: 2503 – 2513.
62. Moll, I; Houdek, P; Schmidt, H and Moll, R. *Characterization of Epidermal Wound Healing in Human Skin Organ Culture Model: Acceleration by Transplanted Keratinocytes*. J. Invest. Dermatol. 1998; 111: 251 – 258.
63. Aldini, NN; Fini, M and Giardino, R. *From Hippocrates to tissue engineering: Surgical Strategies in wound treatment*. World J. Surg. 2008; 32: 2114 – 2121.
64. Velandar, P; Theopold, C; Bleiziffer, O; Bergmann, J; Svensson, H; Feng, Y and Eriksson, E. *Cell suspensions of autologous keratinocytes or autologous fibroblasts accelerate the healing of full thickness skin wounds in a diabetic porcine wound healing model*. J. Surg. Res. 2009; 157: 14 – 20.
65. Cha, J and Falanga, V. Stem cells in cutaneous wound healing. Clin. Dermatol. 2007; 25: 73 – 78.
66. Branski, LK; Gauglitz, GG; Herndon, DN and Jeschke, MG. *A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing*. Burns 2009; 35: 171 – 180.
67. Whinfield, AL and Aitkenhead, I. *The light revival: Does phototherapy promote wound healing? A review*. Foot 2009; 19: 117 – 124.
68. Primo, J. *Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II)*. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día 2003; 2: 39 – 42.