

## Cicatrización y su relación con la nutrición; un enfoque necesario

### Healing and its relationship with nutrition; a necessary approach

Luz Marina Miquet Romero<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1924-7092>

Jesús Barreto Penié<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2767-3235>

Rafael Rodríguez Garcell<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2589-8721>

Olga Rodríguez Sánchez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5042-3851>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Medicina Interna. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [lmiquet@infomed.sld.cu](mailto:lmiquet@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento de las heridas extensas y profundas continúa siendo un reto en la asistencia médica. La condición de desnutrido complica el proceso de cicatrización y es causa de fracaso en las intervenciones quirúrgicas. La relación entre cicatrización y desnutrición es poco abordada en la literatura con insuficiencias en la práctica asistencial.

**Objetivo:** Actualizar sobre el proceso de cicatrización de las heridas enfocado hacia los elementos nutricionales de los cuales depende.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos indexados en las Bases de Datos PubMed, Scielo y Medline, fundamentalmente de los últimos cinco años. Se resumieron los aspectos fundamentales de cada fase del proceso de cicatrización normal y se justificó la importancia de los nutrientes específicos en el proceso.

**Conclusiones:** La cicatrización es un proceso complejo, íntimamente relacionada con las actividades metabólicas y el estado nutricional, por lo que requiere energía, nutrientes y

estímulo anabólico. Es preciso realizar una adecuada evaluación nutricional e instaurar un tratamiento nutricional óptimo debe formar parte del tratamiento de las heridas.

**Palabras clave:** herida; quemadura; cicatrización; nutrientes.

## ABSTRACT

**Introduction:** The management of extensive and deep wounds continues to be a challenge in medical care. Malnutrition complicates the healing process and is a cause of failure in surgical interventions. The relationship between wound healing and malnutrition is poorly addressed in the literature, also with inadequacies in health care practice.

**Objective:** To provide an update on the wound healing process focusing on the nutritional elements on which it depends.

**Methods:** A bibliographic search of articles indexed in the PubMed, Scielo and Medline databases was carried out, mainly from the last five years. The fundamental aspects of each phase of the normal healing process were summarized and the importance of specific nutrients in the process was justified.

**Conclusions:** Healing is a complex process, intimately related to metabolic activities and nutritional status; therefore, it requires energy, nutrients and anabolic stimuli. Adequate nutritional assessment and optimal nutritional management should be part of wound management.

**Keywords:** wound; burn; healing; nutrients.

Recibido: 17/06/2022

Aprobado: 04/07/2022

## Introducción

Durante la evolución filogenética, el hombre perdió la capacidad de regenerar miembros o tejidos, propiedad de la que se exceptúa únicamente a los dientes. El humano solo conserva la posibilidad de reparar las lesiones tisulares mediante el proceso de cicatrización, del que resulta un tejido similar, pero nunca igual al original. El resultado de una agresión tisular

(herida) es la pérdida de su arquitectura y función. La respuesta orgánica es inmediata a través de un proceso de autoreparación que evita que el medio interno se exteriorice hasta hacer incompatible la vida. A este proceso se le conoce como cicatrización.<sup>(1)</sup>

La cicatrización es un proceso dinámico y altamente regulado de acontecimientos celulares y moleculares que se activan en el momento de la lesión aguda. Consta de varias fases que se superponen hasta finalizar en un tejido reparado (cicatriz). Se caracteriza por la regeneración del epitelio y el remplazo de la dermis por un tejido fibroso, constituido por colágeno, con características diferentes (fibras cortas y desorganizadas) que hacen que la cicatriz carezca de la fuerza tensora característica de la piel normal. La cicatrización como proceso depende del tiempo, es predecible y ordenada.<sup>(2)</sup>

Debido a las funciones vitales de las cuales está encargada la piel, la cicatrización de heridas extensas se convierte en una meta para la supervivencia.<sup>(3)</sup> En el lesionado por quemaduras y en otros traumas graves, tanto la activación de la respuesta al estrés como el estado de desnutrición complican el proceso de cicatrización. Estas dos condiciones coexisten durante la evolución e inciden en el resultado del tratamiento.<sup>(4)</sup>

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las entidades que producen pérdida de la continuidad de la piel y de las innovaciones tecnológicas, el tratamiento de las heridas que no cicatrizan continúan siendo un reto asistencial. El abordaje terapéutico de las heridas extensas y crónicas debe realizarse con un carácter integrador para garantizar el éxito. En este contexto el aspecto nutricional constituye un pilar fundamental. Las evidencias han estimulado la mirada hacia los efectos moleculares y bioquímicos de varios nutrientes en la cicatrización.

Por lo antes expuesto, el colectivo de autores se propuso proporcionar una actualización sobre el proceso de cicatrización de las heridas con un enfoque hacia los elementos nutricionales de los cuales depende.

## Métodos

Se realizó una búsqueda sobre los artículos indexados en idioma español e inglés relacionados con el proceso de cicatrización y los nutrientes de los cuales depende en sus diferentes fases. Las palabras clave (probadas para los términos MeSH) relacionadas con la

lesión tisular y su reparación (herida, quemadura, cicatrización) se combinaron con las relacionadas con la nutrición (desnutrición, nutrientes, complicaciones) utilizando el operador booleano “AND” y la función “OR”.

Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas: MEDLINE, Pubmed y Registro Cochrane de Ensayos Controlados. Además, se revisaron las referencias de algunos artículos seleccionados para encontrar artículos no identificados en la búsqueda principal y que pudieran resultar de interés. Para elegir los trabajos cuya información sería útil para desarrollar el artículo, los autores buscaron artículos de revisión, revisión sistemática y ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años, con énfasis en los últimos cinco años de los cuales se revisó primero el título y el resumen (Total 84 trabajos). Posteriormente se evaluaron los textos completos, si aportaba información relacionada con el objetivo de la revisión se consideraron elegibles para ser referenciados. Finalmente, fueron aceptados para su lectura y análisis 42 artículos.

## **La cicatrización y su relación con la nutrición**

### **Aspectos básicos de la cicatrización**

El desarrollo de los diferentes procesos que ocurren durante la cicatrización se explica en varias fases que se superponen e interconectan entre sí, y que son dependientes de la activación y acción celular.<sup>(5)</sup> La lesión aguda o herida produce un daño estructural inmediato sobre los vasos sanguíneos.<sup>(6)</sup> La primera fase (inflamatoria) incluye la cascada de la coagulación, la respuesta inflamatoria e involucra al sistema inmunológico.<sup>(7)</sup>

La respuesta inicial a la agresión es la hemostasia que tiene como objetivo evitar la pérdida del contenido intravascular y ocurre en tres pasos: vasoconstricción, hemostasia primaria (caracterizada por agregación plaquetaria y formación del tapón plaquetario secundario a la exposición del colágeno dentro de la matriz subendotelial) y hemostasia secundaria (donde el fibrinógeno soluble se convierte en hebras insolubles que forman la malla fibrosa).<sup>(8)</sup>

Las plaquetas liberan factores inflamatorios y factores de crecimiento, y se adhieren unas a otras por la participación de las glicoproteínas de las membranas celulares. La fibrina y la fibronectina se enlazan y forman un coágulo que atrapa proteínas y se convierte en el principal soporte estructural para la herida hasta que se deposite el colágeno. Así el coágulo

formado cumple funciones de activación celular y de mediación y armazón o andamiaje para las células que promueven las fases siguientes.

El proceso de inflamación se evidencia a los 15 min de ocurrido el daño, y puede persistir hasta seis días o más. Los factores proinflamatorios como serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e histamina, secretados por las plaquetas, incrementan la proliferación celular y la migración al área a reparar, y a la vez, producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad.<sup>(9)</sup> En determinadas situaciones como heridas extensas y quemadura la respuesta inflamatoria puede hacerse sistémica con consecuencias sobre la hemodinamia y la inmunidad.

La fase inflamatoria tiene como objetivo eliminar bacterias, restos celulares y tejido desvitalizado así como producir señales que guíen la neo-formación del tejido dañado.<sup>(10)</sup> Desde el punto de vista celular la fase inflamatoria se caracteriza por la migración, una hora después del trauma, de polimorfonucleares (neutrófilos/macrófagos), atraídos por la fibronectina, los factores de crecimiento y sustancias como neuropéptidos y cininas. El objetivo es fagocitar el tejido desvitalizado, bacterias y cuerpos extraños y lo cumple al liberar radicales libres y secretar proteasas que rompen el tejido dañado.<sup>(11)</sup> Los neutrófilos actúan como amplificadores de la respuesta inflamatoria al secretar muchas citocinas proinflamatorias, también ocurre el mecanismo de atracción de otras células conocido como quimiotaxis. Los leucocitos que arriban al sitio incluyen a las células T auxiliaadoras que secretan citoquinas para hacer que más células T se dividan y para incrementar la inflamación, la vasodilatación y la permeabilidad capilar. También incrementan la actividad de los macrófagos.<sup>(12)</sup>

En ausencia de infección, la cantidad de leucocitos es máxima a las 24 h posteriores a la agresión y asciende en la medida en que arriban los monocitos circulantes a la herida. Pueden controlar o amplificar la respuesta inflamatoria convirtiéndose en macrófagos para destruir bacterias, limpiar el tejido necrótico y secretar citocinas y factores de crecimiento. Así mismo, modulan la acción de los queratinocitos para la epitelización, los fibroblastos para la formación de la matriz celular y de las células musculares lisas y células endoteliales para la angiogénesis. Participan también en esta fase las células plasmáticas y los mastocitos.

La creación de una nueva vasculatura es esencial en el proceso de cicatrización. Ello sucede a través de la angiogénesis, característica de la fase proliferativa en la que además ocurre el

depósito de colágeno, formación de tejido de granulación, epitelización y contracción de la herida.<sup>(13)</sup> Se inicia hacia el segundo o tercer día y dura de 15 a 20 días. El objetivo de esta fase es generar una barrera protectora, con el fin de aumentar los procesos regenerativos y evitar el ingreso de agentes nocivos. En esta fase se produce la matriz extracelular (MEC) provisional (constituida por fibrina, fibronectina y proteoglicanos) que proporciona un andamiaje para la migración celular y que luego es degradada y es sustituida por una matriz madura formada por colágeno. A este proceso se le conoce como fibroplasia.

El colágeno proporciona la fuerza tensil y es sintetizado principalmente por fibrocitos, aunque participan las células musculares y epiteliales. En un proceso normal, la producción del colágeno depende de la polimerización de los protocólagos derivados de hidroxilación de los aminoácidos prolina y lisina y su degradación se mantienen en equilibrio. Inicialmente la producción de colágeno es excesiva y luego se degrada por las colagenasas producidas por leucocitos y macrófagos para mantener el equilibrio.

Los fibroblastos son células de origen mesenquimatoso y como indica su sufijo blasto se tratan de células precursoras de fibrocitos que se encuentran normalmente presentes en la dermis y son las células más importantes en el proceso de cicatrización. Las primeras utilizan como nutriente fundamental la glutamina, mientras que las células hijas utilizan la glucosa para la síntesis del colágeno.<sup>(14)</sup> Aproximadamente, 48 h después de una lesión estas células emigran dentro de la herida para aumentar su número por proliferación, llegando a ser el principal tipo de célula en el tejido de granulación al alcanzarse el 4to. día. La emigración y proliferación fibroblástica también depende de mediadores inflamatorios y de factores de crecimiento y su fin es aumentar las proteínas dérmicas y de la matriz. En esta fase los queratinocitos emigran sobre la herida para ayudar en el cierre y restablecimiento de la red vascular.

La proliferación se caracteriza por disminución en el número de macrófagos y por la síntesis de factores de crecimiento a partir de los fibroblastos, los queratinocitos y las células endoteliales. Con ello se estimula la proliferación, la síntesis de la matriz extracelular y la angiogénesis.<sup>(15)</sup>

Los restos de tejido desvitalizado, la fibrina y los leucocitos forman “la costra” por debajo de la cual ocurre la epitelización. La misma comienza de forma inmediata a la agresión con la migración y proliferación de los queratinocitos y células madre provenientes de la dermis

folicular y apéndices dérmicos que migran a la superficie, se dividen y diferencian formando una capa protectora.<sup>(16,17)</sup>

La angiogénesis se inicia junto con la fibroplasia. Consiste en el crecimiento de nuevos vasos dentro del lecho de la herida, a partir de vasos adyacentes a la misma. Las células endoteliales se encargan de promover la angiogénesis, lo que garantizará el flujo de sangre rica en oxígeno y nutrientes a la herida en proceso de cicatrización.<sup>(18)</sup>

En las heridas resultantes de quemaduras hipodérmicas o en aquellas en las que con independencia de la causa, se ha dañado todo el espesor de la piel en una extensión considerable, el proceso de fibroplasia y formación del tejido de granulación es de suma importancia ya que en este tipo de lesiones será imposible la epitelización espontánea y, por tanto, requiere de injertos o colgajos para su solución final, intervención que se realiza cuando se obtiene un tejido de granulación útil.

Para el momento de la remodelación se ha logrado el equilibrio entre la actividad colagenolítica y la síntesis de colágeno. La fuerza tensil aumenta por la modificación en la estructura del colágeno depositado.<sup>(19,20)</sup> Una vez establecido el flujo vascular desaparece un número de capilares mientras otros se diferencian en arterias y venas. Este proceso de maduración de la cicatriz puede durar de meses a años, a pesar de lo cual nunca adquiere las características de la piel sana.<sup>(17)</sup>

El proceso de contracción ocurre fundamentalmente en heridas avulsivas comienza 3-5 días posterior al trauma. El área de la superficie cruenta disminuye por acción de los miofibroblastos, fibroblasto especializado que en su citoplasma contiene proteínas contráctiles de actina y miocina. La conversión de fibroblastos en miofibroblastos controla el delicado equilibrio entre contracción y reepitelización que, en parte, determina la plasticidad de la herida reparada. Solo se logra la total cicatrización en heridas de menos de 1,5-2 cm, de lo contrario es necesario la aplicación de técnicas quirúrgicas (colgajos o injertos autólogos).

Según se ha demostrado, la piel tiene sus propias células madre y son bastante heterogéneas. Se pueden dividir en varios subtipos: células epidérmicas, foliculares, hematopoyéticas, melanocíticas y de glándulas sebáceas, mesenquimatosas parecidas a las células madre y células progenitoras neuronales.<sup>(21,22)</sup>

Otros tejidos como las mucosas del tracto digestivo, genitourinario y la matriz ósea presentan procesos de cicatrización con etapas y mecanismos muy similares.

### **Fracaso en el proceso de cicatrización**

El fracaso en la cicatrización o reparación de una herida se produce cuando existe una alteración en el funcionamiento o en la duración de los mecanismos que participan en las diferentes etapas de la reparación del tejido. El antecedente de enfermedades crónicas como la diabetes o la insuficiencia renal, así como el envejecimiento, el tratamiento con esteroides, quimioterapia, radiación u otras sustancias, pueden inhibir la cicatrización. La hemostasia inadecuada, ya sea por problemas en la técnica quirúrgica, por disfunción de las plaquetas o de alguno de los elementos que intervienen en la coagulación, produce ineludiblemente un hematoma que provoca alteración en la formación de la matriz.<sup>(23)</sup>

Una respuesta inflamatoria ineficiente favorece el desarrollo de infección en la herida y con eso transgrede la fase proliferativa. Cuando la fase inflamatoria se prolonga ya sea por la presencia de material extraño, o por factores fisiopatogénicos sistémicos (ejemplo quemaduras), el proceso de cicatrización demorará por su efecto sobre la fase fibroproliferativa. La demora de los fibroblastos impide el establecimiento de una matriz provisional. Esto favorece la dehiscencia de la herida (lo mismo en piel que en órganos sobre los que se realizó una intervención quirúrgica).

El resultado final de la falla en alguno de los procesos de cicatrización puede favorecer la aparición de otras complicaciones. Las aberraciones en la formación del tejido de granulación, por ejemplo, dan como resultado heridas crónicas que no cicatrizan<sup>(24)</sup> y pueden evolucionar hacia la malignización del tejido (Úlcera de Marjolin)<sup>(25)</sup> o conducir a cicatrices excesivas. La infección bajo determinadas condiciones puede progresar a la sepsis colocando al paciente en riesgo para la vida. Otras formas de complicación clínica es la aparición de evisceración, presencia de cicatrices hipertróficas, las hernias, pérdida de anastomosis o fístulas, entre otras.

### **Relación nutrición-cicatrización**

La desnutrición prolonga la fase inflamatoria, disminuye la proliferación de fibroblastos, su transformación en fibrocitos y la formación de colágeno de calidad y produce una



angiogénesis ineficiente. La nutrición influye en todas las fases de la cicatrización de las heridas. Nutrientes específicos como aminoácidos, minerales y vitaminas se dirigen a los factores de transcripción que regulan el ADN. Las citocinas, las proteínas de la matriz extracelular y los glicosaminoglicanos, están específicamente involucrados en el proceso de cicatrización de heridas.<sup>(26)</sup> La cicatrización como actividad celular necesaria para la reparación tisular es demandante de energía y de un estímulo anabólico. La reparación tisular involucra a mecanismos dependientes de sustratos energéticos y no energéticos.

Muchas condiciones clínicas conducen a alteraciones en el proceso de cicatrización (las quemaduras) o producen pérdida de la continuidad de la piel con evolución hacia úlceras.<sup>(27)</sup> Con frecuencia las heridas extensas transcurren con alteraciones metabólicas que impactan en el estado nutricional, con consecuencias adversas para la reparación tisular y es causa de herida crónica. Aunque no está bien definido, la herida crónica se diferencia de las heridas agudas en que no tienen un proceso ordenado para lograr la integridad anatómica y funcional. En ella pueden encontrarse áreas en diferentes fase del proceso al mismo momento y no cicatriza en 21 días.<sup>(28,29)</sup>

Los carbohidratos son la fuente principal de energía para casi todas las células y un componente clave de las glucoproteínas en la actividad de las enzimas hexoquinasas y citrato-sintetasa empleadas en la reparación de la herida. Las funciones de adhesión, migración y proliferación están reguladas por los carbohidratos. Siempre que las concentraciones de glucosa sean adecuadas, los requerimientos energéticos para fibroblastos y leucocitos serán suplidos. Sin embargo, niveles elevados de glicemia también afectan la cicatrización. La hiperglicemia interfiere con el transporte celular del ácido ascórbico hacia fibroblastos y leucocitos, conduciendo a una inadecuada respuesta inflamatoria y a un aumento en la susceptibilidad a infecciones. La deficiencia o la insuficiencia insulínica puede tener un efecto negativo sobre la cicatrización.<sup>(26,30)</sup>

Los lípidos tienen una participación importante en el proceso de cicatrización, no solo porque suministran energía sino porque funcionan como moléculas de señalización. Además, la membrana celular está compuesta por fosfolípidos y colesterol lo cual es necesario para la replicación celular. Las grasas son importantes en el desarrollo de la membrana celular y en la modulación de la señalización.<sup>(31)</sup> Durante el estado hipermetabólico hay un aumento de la beta-oxidación de las grasas y eso proporciona combustible. Sin embargo, en los pacientes

quemados se reduce el uso de lípidos como fuente de energía, en ellos solo el 30 % de los ácidos grasos libres se degradan. Los ácidos grasos libres restantes pasan por un proceso de reesterificación y se acumulan en el hígado.<sup>(32)</sup>

El proceso de peroxidación lipídica producida por el estrés oxidativo altera la función de las células que deben participar de la cicatrización y aceleran la apoptosis. Tanto los ácidos grasos polinsaturados de la serie omega 3 como los omega 6 se convierten en prostanoïdes, eicosanoides, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos. Estos desempeñan un papel importante en la génesis y modulación de la respuesta inflamatoria, desempeño vascular, función plaquetaria e inmunidad de los lesionados críticos. Estos ácidos grasos se concentran en la membrana celular de todos los tejidos del cuerpo.

El estado de estrés metabólico y el hipermetabolismo grave provocan que el hígado sintetice glucosa a partir de fuentes distintas de los carbohidratos y las grasas (gluconeogénesis). En pacientes con quemaduras es evidente el autocanibalismo de la masa magra provocada por esta causa, observándose una pérdida importante de peso durante las tres primeras semanas de evolución aún en presencia de terapia nutricional. Independientemente de la causa, cuando se pierde el 20 % de la masa corporal magra, la velocidad de cicatrización disminuye, pero cuando la pérdida es mayor del 30 % el organismo, cumpliendo con el principio de prioridad biológica, detiene el suministro de sustratos de este tipo a la herida y comienza a priorizar otras funciones dejando de ser privilegiado el proceso de reparación tisular. Esta situación se mantendrá hasta que se restablezca, al menos parcialmente, la masa magra, compartimiento donador en estas condiciones de aminoácidos.<sup>(32)</sup>

La albúmina es una proteína que disminuye en los estados de desnutrición crónica, pero, en situaciones como heridas o quemaduras extensas existe una disminución sérica inmediata influida por los factores fisiopatológicos que acompañan a esta enfermedad. La reducción en los valores séricos de esta proteína se asocia con el retraso en la cicatrización de las heridas y con el aumento en la frecuencia de las reintervenciones quirúrgicas. Se ha señalado que, un déficit de albúmina mayor de 2,4 g ocasionará edema postural y retardará la cicatrización.<sup>(33)</sup>

Recientemente se ha planteado el hecho de que la albúmina y la prealbúmina séricas no son componentes de las definiciones de desnutrición actualmente aceptadas, pues no sirven como medidas sustitutivas válidas de la proteína corporal total o de la masa muscular total y no deben utilizarse como marcadores de nutrición. Las concentraciones séricas de albúmina y

prealbúmina disminuyen en presencia de inflamación, independientemente del estado nutricional subyacente. Los descensos de estas proteínas de síntesis hepática deben reconocerse como marcadores inflamatorios (reactantes de fase aguda negativos) asociados al “riesgo nutricional” en el contexto de la evaluación nutricional, más que a la desnutrición *per se*. Del mismo modo que el nivel de albúmina sérica está influido por los fenómenos mencionados, también lo están las demás proteínas hepáticas (incluida los colágenos), lo que las convierten en marcadores dudosos del estado nutricional cuando se utilizan solas. Es importante recordar que la albúmina no juega ningún papel en el proceso de cicatrización ya descrito, por lo que su empleo endovenoso no tiene efecto alguno en evitar o mejorar el cierre de una herida o lesión.<sup>(34)</sup>

Existen micronutrientes indispensables para la cicatrización de las heridas, sin embargo, muy deficientes en pacientes con heridas extensas como se constató recientemente por los autores de este trabajo.<sup>(34)</sup> Como parte de las alteraciones fisiopatológicas posterior a un trauma mayor, una quemadura o una condición clínicamente crítica, se produce el desplazamiento y consumo exagerado de vitaminas y oligoelementos. Estos, unidos a los antioxidantes y las vitaminas solubles en agua se consumen en este proceso y rápidamente son deficientes. Los suplementos de antioxidantes, vitaminas y oligoelementos ayudan a modular esta respuesta.<sup>(32,35)</sup>

La glutamina y otros aminoácidos se convierten en aminoácidos condicionalmente esenciales en situaciones de elevada demanda de nutrientes. Los pacientes en estado crítico y los quemados tienen una elevada demanda de este y otros aminoácidos por varias razones (el estrés metabólico, la necesidad de reparar tejidos y la función inmunológica). Cuando existe un desequilibrio entre el aporte y la utilización de energía, la función del fibroblasto y sus productos queda particularmente afectada.<sup>(36)</sup>

A diferencia de la mayoría de las células, los fibroblastos, así como macrófagos, linfocitos y neutrófilos (células del sistema inmune con participación en la respuesta inflamatoria) tienen como sustrato energético preferencial a la glutamina. Así mismo, se ha documentado mejoría en el proceso de cicatrización luego de la administración de arginina en pacientes con quemaduras y heridas extensas.<sup>(32,36)</sup>

Grandes dosis de arginina (aminoácido semiesencial) parecen aumentar el contenido de colágeno en el tejido ya que puede producir ornitina, cuyo producto final (prolina) participa

en la síntesis del colágeno, básico para la cicatrización de las heridas. Por otra parte, las poliaminas intervienen en la replicación celular.<sup>(37)</sup> En cuanto a la glucosamina y el sulfato de condroitina, ambos son nutrimentos fundamentales para la formación y mantenimiento de la matriz extracelular (MEC).<sup>(38)</sup>

### **Otros nutrientes indispensables en la cicatrización. Micronutrientes**

Al tratarse de un proceso de gran actividad metabólica, tanto el oxígeno como el agua son extremadamente necesarios. Situaciones como la hipoxia o anoxia tisular (ya sea de origen sistémico o por factores locales) afectarán el cumplimiento adecuado de la misión defensiva de los polimorfonucleares en el sitio de la lesión. Esto provocará infección en los tejidos y profundización de las heridas, con excesiva inflamación y liberación de especies reactivas de oxígeno. La neovascularización como proceso regenerativo depende de concentraciones óptimas de oxígeno, al igual que las células epiteliales para la proliferación y contracción de la herida.<sup>(39)</sup>

El agua es otro elemento involucrado en la cicatrización. El adecuado estado de hidratación mejora la proliferación y migración con diferenciación de los queratinocitos. También es necesario para la proliferación de los fibroblastos y para la síntesis de matriz y colágeno en la fase de fibroplasia. Además, ayuda a la proliferación de células endoteliales y a la formación de nuevos vasos (angiogénesis).<sup>(39)</sup>

El zinc es el oligoelemento más abundante en el cuerpo humano. Participa en casi 300 reacciones enzimáticas y se sabe desde hace varias décadas que es necesario para la cicatrización de heridas. Después de producirse una herida, el zinc es redistribuido, sus niveles aumentan en la herida y disminuyen en la piel sana. En situaciones de estrés aumenta su excreción urinaria. Al existir una deficiencia de zinc se debe esperar disminución en la velocidad de cicatrización y una mala calidad en el colágeno depositado con disminución en la fortaleza de la cicatriz. Su deficiencia retrasa la epitelización, la formación de colágeno, las funciones inmunológicas y del equilibrio redox. Desempeña un papel importante como antioxidante al ser cofactor de la superóxido dismutasa. En la fase inflamatoria el zinc promueve la respuesta inmunitaria activando la producción de anticuerpos.<sup>(40)</sup>

El cobre es necesario para el funcionamiento de la lisil-oxigenasa que actúa en la formación del colágeno. Otros micronutrientes como el magnesio funcionan como cofactores de varias

enzimas indispensables para la producción energética, la síntesis de proteínas y la síntesis de colágeno. La deficiencia de hierro puede alterar la hidroxilación de prolina y lisina por tanto, puede afectar la producción de colágeno. Al transportar el oxígeno a los tejidos es esencial para garantizar la perfusión tisular.<sup>(41,42)</sup>

Las vitaminas han sido elementos más estudiados, dentro de ellas las del complejo B y la vitamina C son las más destacadas en el proceso de reparación tisular. Las vitaminas del complejo B son cofactores de las reacciones enzimáticas que participan en la formación de leucocitos y en los procesos anabólicos de la cicatrización. Su deficiencia afecta la producción de anticuerpos con riesgo de complicaciones. La falta de vitamina C, un cofactor necesario para la hidroxilación del protocógeno, conlleva una alteración en la reparación tisular y la dehiscencia de heridas por afectarse la migración y transformación celular, la síntesis de colágeno, la respuesta antioxidante y la angiogénesis. Se requiere de vitamina C para la formación de glucosaminoglucanos (GAG). Su deficiencia ha sido constatada en pacientes con quemaduras.<sup>(34)</sup> La vitamina A es un cofactor para la síntesis de colágeno y es importante para la epitelización, la síntesis de glucoproteínas y proteoglicanos. Su deficiencia disminuye la síntesis de colágeno y el desarrollo del tejido de granulación.<sup>(35,36)</sup>

## Conclusiones

La cicatrización es un proceso complejo que involucra un número significativo de actividades metabólicas. Todas las fases requieren energía, proteínas, micronutrientes y un estímulo anabólico. Un estado nutricional y metabólico adecuado es un factor importante y determinante para una cicatrización normal. La pérdida de masa corporal magra retarda o impide el proceso de cicatrización. Los pacientes con pérdida de peso involuntaria presentarán falla en la cicatrización y úlceras por presión.

Realizar una evaluación del estado nutricional debería ser un paso obligado para instaurar una adecuada terapia nutricional y metabólica a pacientes con heridas extensas y crónicas, todo lo cual garantizaría el éxito de la cicatrización y disminuirían las complicaciones y los costos del tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):735. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
2. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res*. 2017;58(1-2):81-94. DOI: <https://doi.org/10.1159/000454919>
3. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018;7(7):209-31. DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0761>
4. Demling HR. Nutrition, anabolism and the wound healing process: an overview. *Epasty*. 2009 [acceso: 13/05/2021];9:e9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2642618>
5. Vernal T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):152842. DOI:10.1177/147323000903700531
6. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, *et al*. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care*. 2015;19(1):243. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0961-2>
7. Adib Y, Bensussan A, Michel L. Cutaneous Wound Healing: A Review about Innate Immune Response and Current Therapeutic Applications. *Media Inflamm*. 2022;25:5344085. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5344085>
8. Zupancic L. Comprender la comunicación intercelular en el proceso de cicatrización de heridas. *Rev Arg Quemadura*. 2021 [acceso: 18/01/2022];31(1):1-14. Disponible en: <http://raq.fundacionbenaim.org.ar/vol-31-Abr-2021/RAQ1-Comprender-la-comunicacion-intercelular.pdf>
9. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 1998 [acceso: 18/01/2022];176(2):26S-38S. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(98\)00183-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(98)00183-4)
10. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Curr Dermatol Rep*. 2018;7:350-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>

11. Alhajj M, Goyal A. Physiology, granulation tissue. Stat Pearls. 2021 [acceso: 18/01/2022];30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554402/>
12. Rajiv Kumar. Emerging Role of Neutrophils in Wound Healing and Tissue Repair: The Routes of Healing. Biomed J Sci & Tech Res. 2021;36(4)-2021. DOI: <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2021.36.005877>
13. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. J Leukoc Biol. 2016;100(5):979-84. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0316-102R>
14. Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative scar-free skin wound healing. Tissue Eng Part B Rev. 2019;25(4):294-311. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0350>
15. Wang P, Huang B, Horng H, Yeh C, Chen Y. Wound healing. J Chin Med Assoc. 2018;81(2):94-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
16. Potter DA, Veitch D, Johnston G. Scarring and wound healing. Br J Hosp. Med. 2019;80(11):166-71. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.C166>
17. Karppinen S, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. F1000research. 2019;8:787. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.18293.1>
18. Vernal T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. J Int Med Res. 2009;37:1528-42. DOI: <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
19. Shaw T, Martin J. Wound repair at a glance. J Cell Sci. 2009;122:3209-13. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.031187>
- 20- Cambronero UP, Cerdas FA, Chang CV. Pathophysiology of pathological scarring. Rev Med Sinergia. 2022 [acceso: 18/01/2022];7(05). Disponible en: <http://revistamedicasinergia.com>
21. Chu GY, Chen YF, Chen HY, Chan MH, Gau CS, Weng SM. Stem cell therapy on skin: mechanisms, recent advances and drug reviewing issues. J Food Drug Anal. 2017;26(1):14-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.10.004>
22. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov A, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, *et al.* Skin tissue regeneration for burn injury. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1203-3>

23. Beyene RT, Derryberry SL Jr, Barbul A. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *Surg Clin North Am.* 2020;100(4):695-705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.05.002>
24. Correa Gallegos D, Jiang D, Chris S, Ramesh P, Ye H, Wannemacher J, *et al.* Patch repair of deep wounds by mobilized fascia. *Nature.* 2019;576(7786):287-92. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1794-y>
25. Miquet Romero LM, Orozco Jaramillo MA, Posada Ruiz DA, Chávez Mondragón MA. Úlcera de Marjolin. *Rev Acta Med.* 2019 [acceso: 18/01/2022];20(3):e17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2019/acm193f.pdf>
26. Palmieri B, Vadala M, Laurino C. Nutrition in wound healing: investigation of the molecular mechanisms, a narrative review. *J Wound Care.* 2019;28(10):683-93. DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.10.683>
27. Saghaleini SH, Dehghan K, Shadvar K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Ostadi Z. Pressure ulcer and nutrition. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22:283-9. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_277\\_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_277_17)
28. Martinengo I, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, *et al.* Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2019;29:8-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>
29. Munoz N, Posthauer ME, Cereda E, Schols JM, Haesler E. The role of nutrition for pressure injury prevention and healing: The 2019 international clinical practice guideline recommendations. *Adv Skin Wound Care.* 2020;33(3):123-36. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000653144.90739.ad>
30. Wang J, Xu J. Effects of topical insulin on wound healing: a review of animal and human evidences. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:719-27. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S237294>
31. Quain AM, Khardori NM. Nutrition in wound care management: a comprehensive overview. *Wounds.* 2015;27(12):327-35. DOI: <https://doi.org/10.27447105>
32. Natarajan M. Recent concepts in nutritional therapy in critically ill burn patients. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2019 [acceso: 18/01/2022];9:4-36. Disponible en: [https://www.ijnpnd.com/temp/IntJNutrPharmacolNeurolDis914-5372808\\_145528.pdf](https://www.ijnpnd.com/temp/IntJNutrPharmacolNeurolDis914-5372808_145528.pdf)



33. Mazzaferro EM, Edwards T. Update on albumin therapy in critical illness. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020;50(6):1289-305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.005>
34. David C, Mark R, Ainsley Malone, Sarah Miller, Kris M, Peggi Guenter, *et al.* The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract.* 2021;36:22-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ncp.10588>
35. Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R, Chávez Mondragón MA, Orozco Jaramillo MA, Delgado Roche L. Niveles de ascorbato en pacientes quemados durante la fase aguda. *Cir Plast Iberolatinoam.* 2021 [acceso: 18/01/2022];47(2):227-34. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/cpil/v47n2/1989-2055-cpil-47-02-0227.pdf>
36. Santana PS. Metabolismo tisular y de los sustratos. En: Arenas A (editor). *Nutrición enteral y parenteral.* 2de ed. DF Mexico: Mc Graw Hill; 2012. pp34-45.
37. Arribas López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine. *Nutrients.* 2021;13(8):2498. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082498>
38. Hayashi Y. D-Glucosamine contributes to cell membrane stability and regenerative medicine. *Environ Chem Lett.* 2020 [acceso: 18/01/2022];18:75-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10311-019-00916-7>
39. Sen CK. Wound healing essentials: Let there be oxygen. *Wound Repair Regen.* 2009;17(1):1-18. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475x.2008.00436.x>
40. Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Experimental observations in the rat on the influence of cadmium on skin wound repair. *Int J Exp Pathol.* 2001;82(1):35-41. DOI: <https://doi.org/10.1046%2Fj.1365-2613.2001.00180.x>
41. Cucci LM, Satriano C, Marzo T, La Mendola D. Angiogenin and copper crossing in wound healing. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10704. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910704>
42. Wlaschek M, Singh K, Sindrilaru A, Crisan D, Scharffetter-Kochanek K. Iron and iron-dependent reactive oxygen species in the regulation of macrophages and fibroblasts in non-healing chronic wounds. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:262-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.036>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.