

# El uso del colágeno en la cicatrización de las heridas

## Joan-Enric Torra i Bou

Diplomado en Enfermería.  
Responsable de la Unidad Interdisciplinaria de Heridas Crónicas del Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa, Barcelona.

## Fernando Martínez Cuervo

Diplomado en Enfermería.  
Residencia mixta de la tercera edad de Oviedo, ERA. Principado de Asturias.

## J. Javier Soldevilla Agreda

Diplomado en Enfermería.  
Hospital de La Rioja, Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de La Rioja. Logroño.

## Ricardo P. Casaroli-Marano

Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular Interino.  
Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

## Manuel Reina

Doctor en Biología, Profesor Titular.  
Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

## Senen Vilaró

Doctor en Biología, Catedrático.  
Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

La progresiva importancia de la atención a las heridas crónicas y los continuos avances en el conocimiento del proceso de cicatrización han facilitado el desarrollo de nuevos productos con capacidad de incrementar la velocidad de la cicatrización de las heridas. La investigación de nuevos materiales biocompatibles, las técnicas de cura en ambiente húmedo, o el desarrollo de productos basados en la ingeniería de tejidos, son los ejemplos más recientes.

La utilización clínica del colágeno como material coadyuvante en el proceso de cicatrización no es algo nuevo. Existen experiencias anteriores de la aplicación de colágeno autólogo, procedente de la dermis o la fascia lata del propio paciente, en el tratamiento de heridas agudas y crónicas. En la década de los 50, Prudden [1] observó un efecto acelerador en la cicatrización producido en presencia de extractos de cartílago traqueal bovino, atribuyéndose dicho efecto a la acción del colágeno. Estas observaciones iniciales han propiciado otras líneas de investigación que se han

continuado hasta nuestros días, traduciendo en el desarrollo de productos a base de colágeno para el tratamiento de heridas.

Aunque las propiedades del colágeno son bien conocidas desde hace tiempo, en este artículo se presenta una revisión acerca de la utilización de colágeno en la cicatrización de heridas, y para ello se describen, en resumen, algunos aspectos de la biología del colágeno, su función en la hemostasia y en el proceso de cicatrización, y la utilización de colágeno heterólogo en la cicatrización de heridas crónicas.

## La curación de las heridas cutáneas

Combina los procesos de *regeneración* (la sustitución de las células destruidas por otras del mismo tipo) y *reparación* (la sustitución del tejido lesionado por tejido conjuntivo), a través de la formación de un tejido de granulación y la producción de una *cicatriz*. En el proceso de cicatrización se pueden diferenciar las heridas limpias con bordes próximos y suturados (*unión primaria o cicatrización por primera intención*) de aquellas heridas con gran destrucción tisular y con bordes más separados (*unión secundaria o cicatrización por segunda intención*). En el primer grupo podemos mencionar como ejemplo las heridas quirúrgicas no complicadas y las cortantes, mien-

## RESUMEN

Se presenta una revisión sobre la utilización del colágeno en la cicatrización de las heridas, analizando en qué consiste este proceso y sus fases de regeneración y reparación. También se resumen algunos aspectos fundamentales de la biología del colágeno, sus funciones en la hemostasia y en la cicatrización y se desarrolla la utilización del colágeno heterólogo en el proceso cicatricial. Todo ello acompañado de significativas ilustraciones y de unas seleccionadas referencias bibliográficas.

## The Use of Collagen in the Cicatrization of Wounds

### SUMMARY

The authors review the use of collagen in the cicatrization of wounds, analyzing what this process consists of and what its regeneration and reparation phases are. The authors also summarize some fundamental biological aspects collagen has, their functions in hemostasia and in cicatrization; they develop the use of heterologous collagen in the cicatrization process.

Expressive illustrations and a selection of bibliographical references accompany this article.



ral: a) la reacción inflamatoria es más intensa y prolongada, debido a la necesidad de eliminar mayor cantidad de tejido destruido; b) el tejido de granulación es más abundante, y se produce una contracción más intensa de la herida, principalmente por la acción de los miofibroblastos; c) las cicatrices tienen mayores dimensiones, generalmente con pérdidas de anexos cutáneos (folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas), originando todo ello una reparación tisular irregular [2, 3].

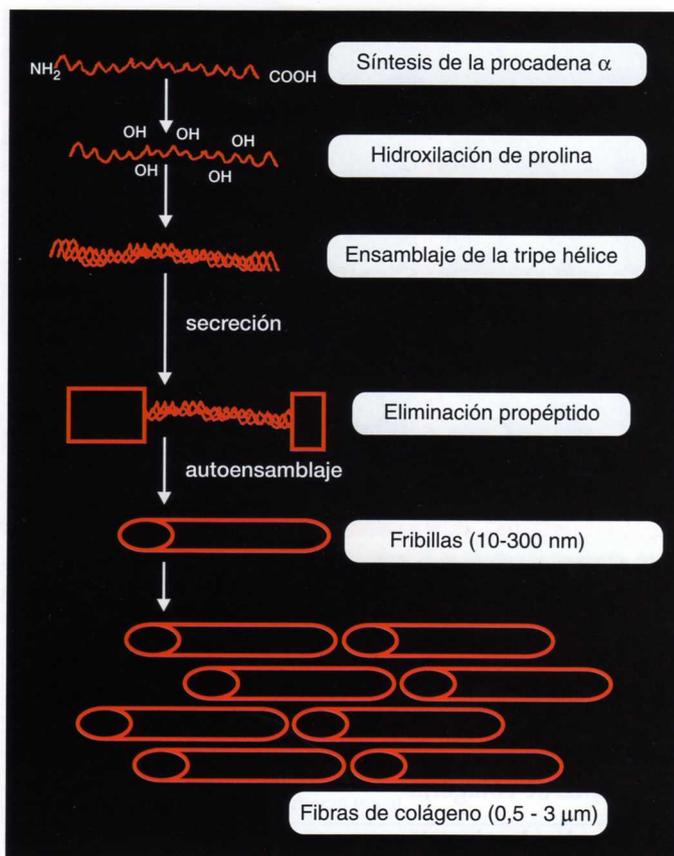
## Biología del colágeno

De entre los diferentes tipos de tejidos que constituyen el organismo destacan los de tipo conjuntivo, que poseen una función muy importante como estructura de soporte para las células y otros tejidos.

El tejido conjuntivo está compuesto por un componente fibroso y otro no fibroso. El colágeno y las fibras elásticas constituyen su componente fibroso. El colágeno es la proteína más abundante que se puede encontrar en el cuerpo humano, siendo su principal cometido proporcionar fuerza y estructura mediante la contención, el soporte y la interconexión de los tejidos del organismo. Se encuentra en una gran cantidad de ellos (piel, tendones, cartílagos, vasos, vísceras, etc.) con diferentes funciones.

La función y la configuración del colágeno presente en el organismo varía según el tipo de tejido en el que se encuentra. En el caso de los *tejidos duros*, como los huesos, el colágeno actúa de soporte para el depósito de minerales. En los *blandos*, como la piel, forma una matriz que engloba a las células y otras sustancias dando forma e integridad al tejido. Finalmente en los tejidos del sistema cardiovascular, como en los vasos sanguíneos y las válvulas, el colágeno aporta características de elasticidad, expansibilidad y flexibilidad [4-7]. En el caso de la piel, el colágeno es el más abundante componente de la matriz extracelular llegando a representar entre un 60 y un 80% del peso del tejido en seco.

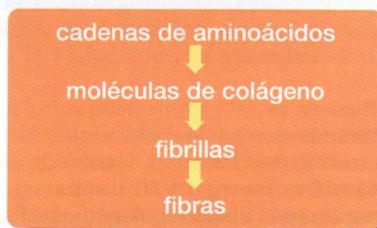
Hasta la fecha se conocen 12 tipos diferentes de colágeno cuya composición está determinada por las dife-



**Figura 1.** Esquema donde se representa la síntesis, ensamblaje y la formación de las fibras de colágeno en el tejido conjuntivo. Según Alberts et al. [4].

rentes secuencias de aminoácidos presentes en su estructura. El colágeno de tipo I es el más abundante en los tejidos de tipo conectivo (Cuadro I).

El rasgo más característico de las moléculas de colágeno es su rígida estructura helicoidal de tres hebras (figura 1). No obstante, hasta llegar a la constitución de las fibras, las moléculas pasan por diferentes etapas y configuraciones [4]:



### Cadenas de aminoácidos

Los aminoácidos que constituyen las moléculas de colágeno presentan una secuencia característica que se repite: *prolina-hidroxiprolina-glicina*, aminoácidos importantes para la formación de la hélice de tres hebras. La prolina estabiliza la conformación helicoidal de las cadenas, mientras que la distribución regular de la glicina, un aminoácido más pequeño, permite que las tres cadenas se empaqueten de forma apretada formando la superhélice de colágeno (figura 1). Cada cadena individual contie-



otros materiales coloidales que forman una matriz con consistencia gelatinosa que se agrega a la red de colágeno fibrilar [6-10]. La edad parece ser un factor determinante para la disponibilidad de colágeno en el proceso de cicatrización [11]. Se ha visto en modelos experimentales que la edad reduce la cantidad de colágeno en las lesiones y, por lo tanto, dificulta la cicatrización.

En el Cuadro II, se resumen las funciones del colágeno en las diferentes fases del proceso de cicatrización [8-14].

### Utilización de colágeno heterólogo en la cicatrización

Los productos compuestos por colágeno de origen animal bajo las presentaciones de geles, fibras, membranas, soluciones, esponjas o tubos, se utilizan desde hace dos décadas en diferentes especialidades médicas y quirúrgicas (dermatología, odontología, cirugía general, neurocirugía, cirugía ortopédica, oftalmología, cirugía plástica, urología, cirugía vascular, etc.). Hoy en día constituyen una excelente opción terapéutica para acelerar la fase de granulación en el proceso de cicatrización [12-14].

Basándose en los trabajos de Lattes [15], Prudden [1, 16] estudió el efecto de la utilización tópica del extracto crudo de cartílago traqueal bovino en el proceso de cicatrización de las heridas. Tras la aplicación de dicha sustancia en modelos animales, observó que la fuerza tensil de las cicatrices se incrementaba en un 20% respecto al grupo control. En 1961, Inoue [17] sugirió que el cartílago contiene algún tipo de sustancia específica que acelera la reparación tisular. En la misma época, Houck [18] demostró que la aplicación tópica de colágeno micronizado disminuía la respuesta inflamatoria local. Sabo [19] contrastó los resultados anteriores, observando que un apósito compuesto de colágeno heterólogo micronizado aceleraba la cicatrización de heridas abiertas facilitando su granulación. Posteriormente se demostró en voluntarios a quienes se les practicaban dos heridas, que la aplicación tópica de colágeno

## CUADRO II. Participación del colágeno en el proceso de cicatrización

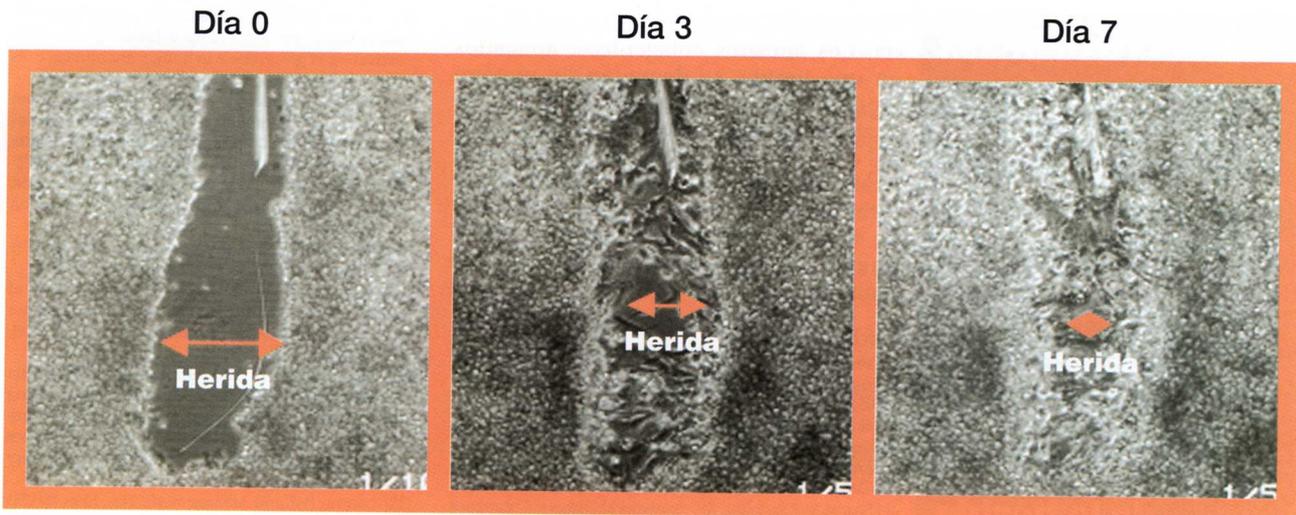
Fases del proceso de cicatrización	Acciones del colágeno
<p><b>Fase inflamatoria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hemostasia</b> para detener la pérdida de sangre.</li> <li>• <b>Vasodilatación</b> que permite la migración de los <b>neutrófilos</b> hasta el lecho de la herida.</li> <li>• Los neutrófilos atraen a los <b>macrófagos</b> para eliminar el tejido muerto.</li> <li>• Los neutrófilos atraen a los fibroblastos para iniciar la síntesis de colágeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colabora en la <b>hemostasia</b>.</li> <li>• Actúa como soporte para la <b>adhesión</b> de macrófagos.</li> <li>• Contribuye en la «<b>limpieza</b>» de la herida facilitando la <b>infiltración inflamatoria</b>.</li> </ul>
<p><b>Fase proliferativa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empieza la actuación de los fibroblastos en el lecho de la herida para iniciar la <b>síntesis de colágeno</b>.</li> <li>• Empieza la formación de <b>tejido de granulación</b> (red vascular estructurada en base a una malla de fibras colagénicas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actúa como <b>soporte estructural</b> para los fibroblastos.</li> <li>• Atrae más fibroblastos al lecho de la herida.</li> <li>• Facilita la implantación de <b>fibroblastos</b> (estructura matricial).</li> </ul>
<p><b>Fase de remodelación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La <b>matriz de tejido conectivo</b> se reorganiza para empezar a dar lugar al tejido definitivo.</li> <li>• Las <b>fibrillas de colágeno</b> se hacen más densas y se convierten en <b>fibras</b>.</li> <li>• Las células adquieren <b>mayor fuerza tensil</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aporta fuerza <b>tensional</b> al tejido neoformado.</li> <li>• Estimula la fijación de <b>fibras colagénicas</b> orientadas (fase de remodelado).</li> </ul>

aumentaba la fuerza de tensión de las cicatrices y la actividad fibroblástica, así como también la cantidad de colágeno en las heridas [20].

En las décadas de los 70 y 80, diferentes autores [21-24] profundizaron, mediante investigación experimental en modelos animales, sobre el efecto del colágeno heterólogo en diferentes aspectos relacionados con la cicatrización de heridas en diversos tipos de tejidos. Su mecanismo de acción en la cicatrización de las heridas se basa, probablemente, en [25]: *a*) su efecto desbridante; *b*) su capacidad de reducción de la carga bacteriana; *c*) su «reconocimiento» por parte del tejido de reparación con el consiguiente incremento de tejido conectivo; *d*) facilitando la activación de las células inflamatorias fagocitarias; y *e*) induciendo la vascularización en el tejido reparado.

En investigaciones posteriores [26], se identificó y se estudió el efecto clave de un posible factor de crecimiento derivado del cartílago (CDGF, *Cartilage Derived Growth Factor*), la sustancia específica que aceleraría la reparación tisular, intuida por Inoue [16]. Dichas investigaciones demostraron *in vitro* el efecto del CDGF en el incremento de la actividad mitogénica en fibroblastos y en células endoteliales de capilares, sin que hubiera una respuesta inflamatoria asociada. Los resultados sugerían más un efecto directo en el tejido de granulación que no un efecto mediado por células inflamatorias. El CDGF es un polipéptido catiónico con un peso molecular aproximado de 18 kDa, que se puede obtener a partir de homogenados de cartílago articular, escapular o costal de origen humano o bovino. Entre otras acciones, el CDGF estimula la proliferación de fibroblastos, condrocitos y células endoteliales, lo que implica una labor relevante en el proceso de cicatrización. Reciente-





**Figura 4.** Experimento de cicatrización de herida en un modelo *in vitro* de piel artificial reconstituida con queratinocitos epidérmicos humanos en presencia de ECTBM. Microscopio de contraste de fases.

re a la categoría de «apósitos de colágeno» en los siguientes términos [33]: «Los apósitos de colágeno se presentan en forma de polvos, geles, apósitos y cintas. El colágeno es una proteína fibrosa insoluble que se encuentra en los tejidos conectivos, incluyendo entre ellos la piel, huesos, ligamentos y cartílagos, representando alrededor del 30% del total de proteínas presentes en el cuerpo. El colágeno promueve el desarrollo de nuevos tejidos y el desbridamiento». En la actualidad, existen seis grandes categorías de apósitos basados en colágeno de los cuales uno se puede encontrar comercializado en nuestro

país en forma de colágeno bovino en polvo (Cuadro III). Éstos se consideran una opción terapéutica válida para activar la fase de granulación en todo tipo de heridas, ya sea en situaciones normales de cicatrización, ya sea en heridas en las que se ha producido un estancamiento de dicho proceso. En el primer caso el colágeno permite acelerar la cicatrización, mientras que en el segundo posibilita conseguir la cicatrización de las heridas. Con relación al uso y eficacia de los apósitos colagénicos en cicatrización, se puede encontrar abundante bibliografía con trabajos relativos a heridas de diferentes tipos, donde se destacan las úlceras venosas, úlceras por presión, heridas por radiación, heridas quirúrgicas cronicadas, heridas crónicas de diferentes etiologías que no cicatrizan, quemaduras y pie diabético [34-48].

En el campo concreto de las heridas crónicas los apósitos con colágeno representan una importante aportación biotecnológica con el objeto de responder a las demandas que este



**Fecha: 30/6/98**

**Fecha: 20/8/98**

**Figura 5.** Pacientes con varias úlceras de gran tamaño en la parte baja de la pierna. La lesión afectaba todo el tejido blando y penetraba hasta la tibia. Después de 8 semanas de tratamiento con polvo de colágeno bovino, la lesión había curado. En este caso se observó regeneración del tejido óseo.

[57]

**En el caso de las heridas que cicatrizan por segunda intención (úlceras por presión, úlceras vasculares, pie diabético, etc.) en el lecho de la herida se deposita tejido de granulación, compuesto por colágeno y proteoglicanos**

tipo de heridas plantean en la clínica diaria. Los apósitos colagénicos, aplicados en una herida, se degradan de manera natural con el tiempo bajo la acción de enzimas locales, pasando a formar parte del componente colagénico del huésped. Posteriormente, son degradados por otras enzimas implicadas en el proceso de cicatrización que los convierten en fragmentos de péptidos y residuos de aminoácidos [29].

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] Prudden JF, Nishihara G, Baker L. The acceleration of wound healing with cartilage. *Surg Gynecol Obst* 1957; 105: 283.
- [2] Solé M. Curación de las lesiones tisulares. En: Ordi J, Cardesa A. Anatomía Patológica General. Colección UB, Barcelona: Ediciones de la Universidad de Barcelona; 1998, p. 167-176.
- [3] Singer AJ, Clark RAF. Mechanisms of Disease: Cutaneous wound healing. *New Engl J Med* 1999; 341:738.
- [4] Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Biología molecular de la célula. Segunda Edición. Barcelona: Ediciones Omega; 1992. Cap. 14, p. 862-867.
- [5] Parra Juez JL, Pons Gimier L. Ciencia Cosmética. Bases fisiológicas y criterios prácticos. Madrid: Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1995.
- [6] Cherry GW, Hughes MNA, Kingsnorth AN, Arnold FW. Wound Healing. En: Morris PJ, Malt RA ed. Oxford Textbook of Surgery. Oxford: Oxford University Press; 1994.
- [7] Witte MB. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 509.
- [8] Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 575.
- [9] Torra i Bou, JE. Manual de sugerencias sobre cicatrización y cura en ambiente húmedo. Madrid: Jarpoy; 1997.
- [10] Carrico TJ, Mehrhof AI, Cohen IK. Biology of wound healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 721.
- [11] Ashcroft GS, Hora MA, Ferguson WJ. Aging is associated with reduced deposition of specific extracellular matrix components, an upregulation of angiogenesis, and an altered inflammatory response in a murine incisional wound healing model. *J Investig Dermatol* 1997; 108:430.
- [12] Thomas S. Wound management and dressings. London: The Pharmaceutical Press; 1990.
- [13] Iocono JA, Ehrlich HP, Gottrup F, Leaper DJ. The biology of healing. En: Leaper DJ, Harding KG ed. Wounds Biology and Management. Oxford: Oxford University Press; 1998.
- [14] Raher ET. Collagen and the pases of wound healing. *Wound Caring* 1998; 5:2.
- [15] Lattes R, Martin JR, Meyer K, Ragan C. Effect of cartilage and other tissue suspensions on reparative process of cortisone-treated animals. *Am J Pathol* 1956; 32:979.
- [16] Paulette R, Prudden JF. Studies on the acceleration of wound healing with cartilage: Histologic considerations. *Surg Gynecol Obst* 1958; 108:466.
- [17] Inoue T. The cartilage effect on healing wounds. A study of the specificity of the phenomenon. *Arch Surg* 1961; 82:432.
- [18] Houck JC, Jacob RA, DeAngelo I, Vickers K. The inhibition of inflammation and the acceleration of tissue repair by cartilage powder. *Surgery* 1962; 51:632.
- [19] Sabo JC, Oberlander L, Enquist IF. Acceleration of open wound healing by cartilage. *Arch Surg* 1965; 90:414.
- [20] Allen J, Prudden JF. Histologic response to a cartilage powder preparation in a controlled human study. *Am J Surg* 1966; 112:888.
- [21] Chvapil M. Collagen sponge: Theory and practice of medical application. *J Biomater Res* 1977; 11: 721.
- [22] Chvapil M, Kronenthal R. Medical and surgical application of collagen. *Int Rev Connect Tiss Res* 1973; 6: 1-7.
- [23] Mian E, Corsi C, Borreani B, Cangioti I, Cavallesco NG, De Donato G et al. Il collagene eterologo liofilizzato. Un approccio farmacologico al trattamento di lesioni ulcerative degli arti inferiore. *Min Angiol* 1991; 16: 307.
- [24] Motta G, Ratto GB, De Barbieri A, Corte G, Zardi L, Sacco A, Castagnola M. Can heterologous collagen enhance the granulation tissue growth? An experimental study. *Ital J Surg Sci* 1983; 13:101.
- [25] Mian E, Mian M, Beghè F. Lyophilized type I collagen and chronic leg ulcers. *Int J Tiss Reaction* 1991; 12: 257.
- [26] Davidson JM, Klagsbrun M, Hill KE, Buckley A, Sullivan R, Brewer PS, Woodward SC. Accelerated wound repair, cell proliferation, and collagen accumulation are produced by a cartilage-derived growth factor. *J Cell Biol* 1985; 100:1219.
- [27] Nguyen M, Arkell J, Jackson CJ. Three-dimensional collagen matrices induce delayed but sustained activation of gelatinase A in human endothelial cells via MT1-MMP. *Int J Bioch Cell Biol* 2000; 32:621.
- [28] Beghè F, Zampieri A, Zampieri F, Bigini C, Mian M, Rossi M. Heterologous collagen. Pharmacological Update. En: *Collagene e Cicatrizzazione. Realtà e Prospettive Terapeutiche*. Pisa: ETS Editrice; 1991.
- [29] Pachench JM. Collagen-based Devices for Soft Tissue Repair. Arlington: Johnson & Johnson Medical Inc.;1994.
- [30] Prudden JF, et al. Wound healing produced by cartilage preparations. *Arch Surg* 1964; 89: 1046.
- [31] Casaroli-Marano RP, Reina M, Vilaró S. Role of collagen and cytokines in the treatment of pressure ulcers. 4<sup>th</sup> European Pressure Ulcer Advisory Panel, Pisa, 2000.
- [32] Torra i Bou JE, Martínez Cuervo F, Soldevilla Agreda JJ. Clinical evaluation of a collagen dressing in the treatment of pressure ulcers. Preliminary results of an evaluation in nursing home and home care patients. 4<sup>th</sup> European Pressure Ulcer Advisory Panel, Pisa, 2000.
- [33] Ostomy/Wound Management. The 1999 O/WM Buyers Guide. Ostomy Wound Manage 1999; 45:19.
- [34] Morris EJ, Dowlen S, Cullen B. Early clinical experience with topical collagen in vascular wound care. *J-WOCN* 1994; 21:247.
- [35] Perri S, Amendolara M, Gallo G, Breda E, Valenti G, Menhegini G et al. Il trattamento ambulatorio delle ulcere postflebitiche degli arti inferiore. Basi fisiopatologiche e risultati clinici. *Giorn Chir* 1994; 15:371.
- [36] Inoue T. The cartilage effect on healing wounds. *Arch Surg* 1961; 82:432.
- [37] Brenner MA. Collagen's constant role in wound repair. Understanding key concepts about topically placed collagen wound management. *Wound Caring* 1998; 5:1.
- [38] Mian E, Beghe R, Mian M. Collagen as a pharmacological approach in wound healing. *Int J Tiss Reaction* 1992; 14:1.
- [39] Plamieri H. Heterologous collagen in wound healing: A clinical study. *Int J Tiss Reaction* 1992; 14: 21.
- [40] Krasner D. Dressing decisions for the twenty-first century: On the cusp of a paradigm shift. En: Krasner D, Kane D. ed. Chronic wound care: A clinical source book for healthcare professionals. Health Management Publications Inc, 2<sup>nd</sup> edition; 1998.
- [41] Sakiel S, Grzybowski J. Clinical application of new bovine collagen membranes as a partial-thickness burn wound dressing. *Polim Med* 1995; 25:19.
- [42] Yamada N, Uchinuma E, Kuroyanagi Y. Clinical evaluation of an allogenic cultured dermal substitute composed of fibroblasts within a spongy collagen matrix. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1999; 33:147.
- [43] Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI, Giurni JM, Habershaw GM, Veves A. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care* 1998; 11:114.
- [44] Sibbald RG. Apligraf trade mark living skin equivalent for healing venous and chronic wounds. *J Cutan Med Surg* 1998; 1(Suppl):24.
- [45] Mian E, Mian M, Beghe R. Lyophilized type-I collagen and chronic leg ulcers. *Int J Tissue Reaction* 1991; 13:257.
- [46] Hansbrough JF, Boyce ST, Cooper ML, Foreman TJ. Burn wound closure with cultured autologous keratinocytes and fibroblasts attached to a collagen-gag substrate. *JAMA* 1989; 262:2125.
- [47] Yang JY. Clinical application of collagen sheet, YCWM, as a burn wound dressing. *Burns* 1990; 16:457.
- [48] Abramo AC, Viola JC. Heterologous collagen matrix sponge: histologic and clinical response to its implementation in third degree burn injuries. *Br J Plast Surg* 1992; 45:117.