

TRIONIC*

BIOfiber®

Estimulante Bioactivo de la Cicatrización



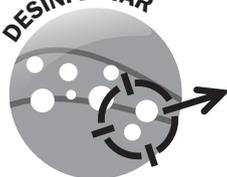
MONOGRAFÍA



CLEAN

CLOSE

DESINFECTAR



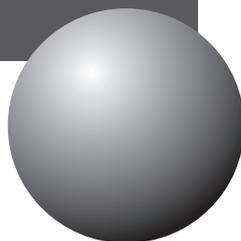
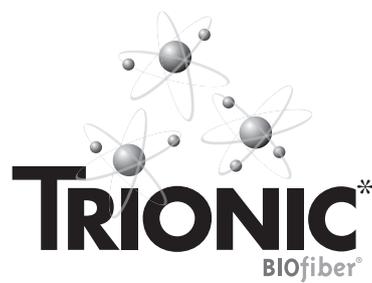
RETIRAR



ACELERAR



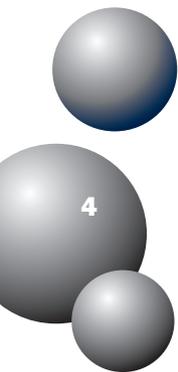
PROTEGER



ÍNDICE

1. HERIDAS Y FASES DE LA CICATRIZACIÓN	5
2. PAPEL DE LOS OLIGOELEMENTOS EN LA CICATRIZACIÓN	13
3. MECANISMO DE ACCIÓN DE TRIONIC	15
4. ESTUDIOS CLÍNICOS CON TRIONIC	19
5. BIBLIOGRAFÍA	21





1. HERIDAS Y FASES DE LA CICATRIZACIÓN



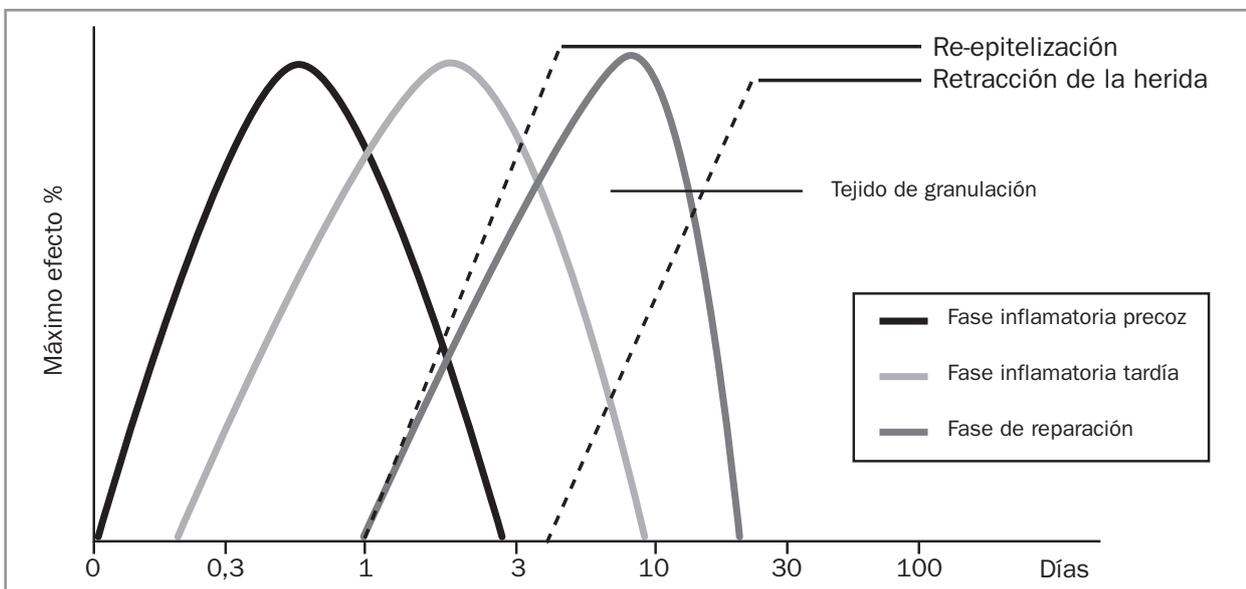
Las heridas agudas cicatrizan de forma ordenada, madurando a través de unas fases definidas artificialmente como:

- Fase de coagulación
- Fase inflamatoria
- Fase proliferativa
- Fase de maduración o remodelación

Efectos inmediatos	Hemostasia Se generan estímulos para la inflamación
Inflamación	Vasodilatación Aumento de la permeabilidad vascular Infiltración de leucocitos Muerte de bacterias Los macrófagos estimulan la proliferación celular y la síntesis de proteínas
Proliferación y migración celular	Fibroblastos Endotelio (angiogénesis) Epitelio
Síntesis molecular	Colágeno Proteoglicanos
Polimerización y uniones cruzadas del colágeno	Aporta fortaleza física
Remodelación	Colagenolisis Cambio en características mecánicas Remodelaje vascular
Retracción (heridas abiertas)	

Howes y sus colaboradores definieron este proceso como las tres fases clásicas de la cicatrización de heridas - **inflamatoria, fibroplasia y maduración.**

Estas fases se solapan en el tiempo y ocurren de forma simultánea.



• FASE INFLAMATORIA

La lesión tisular inicia una respuesta celular y vascular que limpia la herida de tejido desvitalizado y material extraño, y establece el paso a la cicatrización y regeneración del tejido. Esta respuesta inflamatoria está formada por dos componentes principales:

- (1) Respuesta vasomotora - vasopermeabilidad que conduce a una vasodilatación regional e incrementa la permeabilidad capilar
- (2) Infiltrado leucocitario en respuesta a factores quimiotáxicos específicos generados en la herida.

La respuesta vascular inicial incluye un periodo transitorio de 5 a 10 minutos de intensa vasoconstricción que ayuda a la hemostasia. A continuación se produce una vasodilatación activa que normalmente es más pronunciada a los 20 minutos de la lesión y se acompaña de un aumento en la permeabilidad capilar. Se cree que la histamina es un mediador clave en la respuesta a la vasodilatación y a los cambios de permeabilidad vascular. Al poco tiempo de la lesión se produce la adhesión plaquetaria en el área del traumatismo. Las plaquetas actúan iniciando la formación del coágulo que ayuda en la hemostasia. Además las plaquetas almacenan miles de factores de crecimiento y sustancias vasoactivas como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformador β (TGF- β), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), tromboglobulina- β , factor 4 plaquetario (PF4), factor angiogénico derivado de plaquetas (PDAF), serotonina, bradikinina, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e histamina. La degranulación plaquetaria también inicia la cascada del complemento con la formación de C3a y C5a, que son anafilatoxinas potentes que favorecen la liberación de histamina de basófilos y mastocitos. El metabolismo estrictamente regulado y la liberación de estas sustancias establece el estadiaje de una serie de eventos ordenados que conducen finalmente a una cicatrización sin complicaciones.

Además del incremento en la permeabilidad de los vasos del área de la lesión, influyen una variedad de poblaciones celulares que incluyen leucocitos polimorfonucleares (PMN) y leucocitos mononucleares, que maduran a macrófagos y después a linfocitos. El incremento de la permeabilidad capilar permite al exudado sérico rico en proteínas, entrar en el espacio intersticial. El depósito de fibronectina crea un andamiaje por el que los fibroblastos pueden migrar en la herida. La fibronectina se produce fundamentalmente en las primeras 24 - 48 horas de la lesión. La población de fibroblastos se vuelve dominante en la cicatrización después de que termina la fase inflamatoria.

Los PMN son generalmente los primeros en llegar a la herida, seguidos de los leucocitos mononucleares. Algunos estudios sugieren que la cicatrización normal puede producirse en ausencia de PMN y leucocitos, pero los monocitos deben estar presentes para conseguir una correcta cicatrización de la herida. Los monocitos se consideran los componentes celulares más importantes en las fases tempranas de la cicatrización normal. En cambio los PMN son importantes protegiendo a la herida de la infección, al eliminar bacterias y colaborar en la retirada de fragmentos tisulares desvitalizados. Los neutrófilos activados liberan radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales, incluyendo proteasas neutras, colagenasas, elastasas que ayudan en la lucha contra la infección y limpian la herida. Para una adecuada eliminación de bacterias por parte de los PMN (mecanismos oxidativos intracelulares) es importante la tensión de oxígeno tisular. Se cree que el papel de los PMN en las 3 primeras horas de la lesión es decisivo, ya que puede establecerse una colonización bacteriana y se potencia significativamente la infección.

Después de la llegada de PMN a la herida aguda, empiezan a aparecer linfocitos en gran número. Aunque no se ha definido su papel en el proceso de reparación, los linfocitos segregan citocinas que son mitógenos y quimiotáxicos para fibroblastos, a la vez que eliminan viejos neutrófilos de la herida.

La vida de los PMN es relativamente corta en las heridas agudas y son reemplazados por macrófagos que se han diferenciado de los monocitos circulantes. Los macrófagos son el tipo celular predominante en la población leucocitaria de la herida y juegan un papel central en la función regulatoria de quimiotaxis de fibroblastos, proliferación, síntesis y degradación de colágeno. Los factores de crecimiento derivados de macrófago, como PDGF, TGF- β , interleukinas (IL) y factor de necrosis tumoral (TNF), juegan papeles claves en la migración y activación de fibroblastos de la herida.

• FASE PROLIFERATIVA DE FIBROBLASTOS

Los fibroblastos aparecen en la herida en 2 ó 3 días y predominan en la población celular en la primera semana. La mayoría de la matriz extracelular inicial consiste en fibronectina y hialuronato, que sirve como andamiaje al que los fibroblastos pueden migrar y adherirse. El origen de estos fibroblastos parece ser de fibrocitos del tejido conectivo regional y de la adventicia perivascular. Los fibroblastos producen diversas sustancias esenciales en la reparación de la herida, incluyendo glicosaminglicanos (GAG) y colágeno. Los proteoglicanos son proteínas con polisacáridos anclados a intervalos regulares. Los cuatro principales glicosaminglicanos incluyen ácido hialurónico, condroitín-4-sulfato, dermatán sulfato y heparín sulfato. Forman un gel amorfo denominado “sustancia base” que es importante para el depósito y agregación de fibras de colágeno. Durante este periodo de proliferación de fibroblastos, se crea colágeno y aumentan los niveles de colágeno constantemente durante aproximadamente 3 semanas hasta alcanzar la hemostasia, y a partir de entonces el ritmo de degradación de colágeno iguala al de la síntesis. El mayor contenido de colágeno en la herida durante la fase fibroblástica se correlaciona con un incremento en la fuerza tensil de la herida.

La angiogénesis acompaña a esta fase fibroblástica y es esencial para la formación de cicatriz, ya que los nuevos capilares deben suministrar las necesidades metabólicas a los fibroblastos. Si falla la angiogénesis, se detiene la migración fibroblástica y falla el proceso de cicatrización. La úlcera isquémica de la arteriosclerosis ocliterante es un claro ejemplo de este fenómeno. Se han identificado varios estímulos de la angiogénesis y parece originarse desde macrófagos y plaquetas. Los lechos capilares endoteliales en crecimiento producen agentes degradantes, activador de plasminógeno y colagenasa, invadiendo literalmente la herida con enzimas que degradan el coágulo de fibrina y nuevo tejido cicatricial.

Durante los 2 ó 3 primeros días después de la herida, la actividad de fibroblastos es principalmente la replicación celular y migración más que la síntesis de colágeno. En este periodo se gana muy poco en resistencia de la herida, llamándose anteriormente “fase de revestir”. Este término se ha abandonado porque ahora está claro que hay un enorme metabolismo celular y actividad fibroblástica durante este periodo. Hacia el segundo o tercer día de la lesión, la masa de fibroblastos empieza a sintetizar y segregar cantidades considerables de colágeno extracelular. La síntesis de colágeno es un rasgo primordial de la fibroplasia. Los fibroblastos son la principal fuente de colágeno y de tejido conectivo de la herida. La síntesis de colágeno empieza como un proceso intracelular como monómero, el cual se segrega activamente al medio extracelular de la herida y se produce la polimerización en fibras de colágeno. Estas fibras de colágeno tienen uniones cruzadas covalentes que aumentan su fuerza tensil. La señal que estimula la producción de colágeno parece ser una combinación de factores de crecimiento estimulados por la hipoxia y por productos del metabolismo anaerobio como el ácido láctico.

A la semana de la lesión, la actividad de síntesis de colágeno alcanza su máximo ritmo, y las fibras de colágeno inmaduras son histológicamente patentes en la herida.

El colágeno es el principal elemento en la construcción del tejido conectivo y está formado por tres cadenas polipeptídicas, cada cadena gira sobre sí misma en una hélice de rotación izquierda. Las tres cadenas se enrollan en sentido derecho para formar la unidad básica de colágeno, denominada tropocolágeno. Los filamentos de colágeno están hechos de unidades de tropocolágeno dispuestos de forma regular. Estos filamentos de colágeno se combinan para formar fibrillas de colágeno, que se agregan en fibras de colágeno. El colágeno contiene hidroxiprolina e hidroxilisina. Los aminoácidos hidroxilados son exclusivos del colágeno y de algunas proteínas corporales. Además, el colágeno está casi desprovisto de aminoácidos con sulfuro como cisteína y triptófano.

Se han identificado en humanos al menos 13 tipos de colágeno; los principales y su distribución aparecen en la **Tabla II**.

Tabla II. Tipos y distribución más frecuente de colágeno

Tipo	Estructura	Distribución
I	Híbrido de 2 cadenas; pobre en hidroxilisina e hidroxilisina glicosilada	Hueso, tendón, piel, dentina, ligamento, fascia, arterias, útero
II	Relativamente alto en hidroxilisina e hidroxilisina glicosilada	Cartílago hialino, tejido ocular
III	Alto en hidroxiprolina y bajo en hidroxilisina; contiene uniones disulfida entre cadenas	Piel, arteria, útero, pared intestinal
IV	Alto en hidroxilisina e hidroxilisina glicosilada; puede contener regiones globulares extensas	Membrana basal
V	Similar al tipo IV	Membrana basal y quizá otros tejidos

La mayoría de la fuerza tensil depende de fibrillas de **tipo I a III**. El colágeno tipo I predomina en piel, tendón y hueso y constituye más del 90% del colágeno corporal.

El tipo I de colágeno tiene un bajo contenido en hidroxilisina.

El colágeno tipo II se encuentra principalmente en el cartílago hialino y tejidos oculares y tiene una concentración relativamente alta de hidroxilisina.

El colágeno tipo III se encuentra en piel, arterias y pared intestinal, tiene mucha hidroxiprolina y escasa hidroxilisina.

El tipo IV aparece fundamentalmente en membranas basales y contiene altas cantidades de hidroxilisina.

El colágeno tipo V es similar al IV y se localiza en membranas basales y otros tejidos.

En la piel normal el colágeno tipo I y III se encuentra en una proporción aproximada de 4:1.

En cicatrices hipertróficas e inmaduras, el porcentaje de tipo III de colágeno puede ser tan alto como un 33%, alterándose la proporción tipo I a tipo III a 2:1. La síntesis normal de colágeno se desarrolla intracelularmente y continúa en el espacio extracelular. La inhibición de la síntesis de colágeno puede ocurrir en varios puntos del camino metabólico. El contenido neto de colágeno de una herida en un momento determinado está controlado por el equilibrio entre producción y degradación de colágeno por colagenasas. La actividad de la colagenasa está controlada por numerosos factores, incluyendo hormona paratiroidea, esteroides adrenocorticales y colchicina. La inhibición de la síntesis de colagenasa es secundaria al aumento de los niveles de α -macroglobulina, cisteína y progesterona. El conocimiento y control de estos procesos puede ofrecer oportunidades terapéuticas para intervenir en la cicatrización anómala.

• FASE DE MADURACIÓN

A las **3 semanas** de la lesión se alcanza la homeostasis entre síntesis y degradación de colágeno y empieza la remodelación de la herida. Este proceso se prolonga **hasta 2 años** y aunque no hay un incremento en el contenido neto de colágeno, se reorganizan las fibras de colágeno en una estructura enrejada más organizada determinada por factores mecánicos.

Durante esta fase, la herida continúa aumentando progresivamente su fuerza tensil. La mayoría de las fibras de colágeno tipo III depositadas en las fases precoces de la cicatrización son reemplazadas por colágeno tipo I. Los glicosaminoglicanos son degradados de forma constante hasta alcanzar las concentraciones encontradas en la dermis normal. La cicatriz continúa madurando aumentando las uniones cruzadas hasta una proporción estable de piel normal de colágeno tipo I a tipo III 4:1. La duración de la fase de maduración depende de múltiples variables incluyendo la constitución genética del paciente, edad, localización de la herida, tipo de lesión y duración de la inflamación.

Hay una fase de revestimiento de 10 a 14 días en la resistencia tensil de la herida reciente. A partir de este momento hay un rápido incremento en la fuerza tensil de la herida durante las siguientes 4 semanas, después de la cual la herida ha alcanzado aproximadamente el 70% de la resistencia del tejido no dañado. A continuación se llega a un plató de alrededor del 80% de la resistencia normal, pero la herida cicatrizada nunca excede este valor.

• EPITELIZACIÓN

La re-epitelización es el sello de una curación exitosa y representa una secuencia de pasos que incluyen movilización, migración, mitosis y diferenciación de células epiteliales. Las células epiteliales adyacentes a la herida son estimuladas para empezar la migración al perderse la inhibición por contacto. Como resultado, su crecimiento se dirige lejos de las células epiteliales adyacentes intactas. Este avance de células epiteliales del borde empieza a aumentar así como el ritmo de mitosis y continúa cubriendo la herida hasta que los márgenes se encuentran. En este punto cesa la migración celular debido al fenómeno de inhibición por contacto.

• RETRACCIÓN DE LA HERIDA

Un rasgo único de la cicatrización de heridas crónicas es el fenómeno de retracción de la herida. Aunque la retracción juega un papel importante reduciendo el tamaño de la herida y eventualmente cerrando el defecto, es un **proceso indiscriminado** y puede **desorganizar** la integridad estructural, perderse la función y dejar una **deformidad estética**.

La retracción de la herida generalmente comienza a la semana de la lesión. En este momento, parte de los fibroblastos sufren una transformación en células especializadas que contienen actina muscular lisa α (los fibroblastos normales contienen actina β - y γ). Estas células especializadas se denominan miofibroblastos. Los miofibroblastos forman uniones intercelulares seguras vía desmosomas y maculae adherens. Como los miofibroblastos se adhieren a otros así como a los márgenes de la herida, el lecho entero se contrae, aproximando los márgenes de la herida.

Simultáneamente se sintetiza colágeno, se deposita y se entrecruza para formar un andamiaje rígido que sujeta a la herida. Hay, sin embargo, un debate sobre el papel exacto del miofibroblasto en la retracción de la herida. Varios estudios han demostrado que el miofibroblasto está presente en heridas con retracción en las más altas concentraciones y con gran expresión de actina muscular lisa α - cuando la retracción de la herida ha finalizado. Este suceso ocurre típicamente entre los días 12 y 15 de la lesión.

También se ha encontrado expresión de actina muscular lisa α coincidiendo con el inicio de la apoptosis celular (muerte celular programada), y puede reflejar una diferenciación terminal. La matriz extracelular por ella misma se retrae en ausencia de miofibroblastos, especialmente cuando el contenido de colágeno tipo III es alto y está presente una adecuada concentración de factores de crecimiento (tales como TGF- β , PDGF y moléculas como la decorina). No está clara la traducción de estos resultados a sistemas in vivo.

La transformación de fibroblastos en miofibroblastos se inicia con señales como el TGF- β_1 , así como estímulos mecánicos generados de fuerzas resistentes a la retracción de la herida. Cuando las fuerzas que resisten la retracción se relajan, se libera fibronectina de la superficie celular y los receptores superficiales de miofibroblastos se desensibilizan a factores de crecimiento, tales como PDGF y EFG, y vuelven al estado no estimulado.

El mecanismo exacto se desconoce, pero la regulación del miofibroblasto implica probablemente la activación de la adenosina cíclica monofosfato / proteína quinasa A. Muchos de los fibroblastos de la herida sufren apoptosis cuando la retracción de la herida se detiene. Una vez que se liberan las fuerzas de estrés de la herida, la apoptosis de los miofibroblastos ocurre aunque se añadan factores de crecimiento a la herida.

La retracción de la herida es una fuerza poderosa implacable que continúa incluso después de que la herida haya cicatrizado. La reepitelización no es suficiente para detener el proceso de retracción de la herida. Los injertos cutáneos colocados en un lecho en granulación inhibirán la retracción en proporción a la cantidad de dermis transferida a la herida y no el espesor absoluto del injerto. Cuando se empieza a formar una retracción en un área que amenaza con afectar la funcionalidad por su localización, un método para detener el proceso es colocar un injerto cutáneo de espesor total en la herida. Incluso con el mejor cuidado y la más meticulosa atención a los detalles, algunas heridas evolucionarán a una **cicatriz hipertrófica** o un **queloide**.

• PRODUCCIÓN DE TEJIDO DE GRANULACIÓN

Además de la retracción de la herida, las heridas crónicas se diferencian de las agudas por el volumen de tejido de granulación presente. El tejido de granulación está compuesto por numerosos capilares y una matriz rica en fibroblastos, células inflamatorias, células endoteliales, pericitos y miofibroblastos. El estímulo principal para la neovascularización del tejido de granulación es el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y factor de crecimiento fibroblástico 2- (FGF2, también conocido como factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF)). Cuando experimentalmente se retira VEGF de las heridas, hay una ausencia casi completa de tejido de granulación. Además, cuando las integrinas superficiales de células endoteliales (α_n y β_3) se bloquean con péptidos inhibidores específicos o anticuerpos anti-integrinas, se detiene la angiogénesis y la cicatrización normal no progresa.

Durante la cicatrización, el tejido de granulación rico en células y altamente vascularizado se convierte en una matriz de colágeno relativamente avascular y acelular. Se cree que el mecanismo mediante el cual desaparecen las células presentes en el tejido de granulación es la apoptosis. Según cicatriza la herida, más y más células se encuentran en distintos estadios de apoptosis. Si este proceso no ocurre en un momento determinado, se produce una herida crónica con un alto grado de celularidad que eventualmente cicatrizará con un abundante tejido cicatricial. Este fenómeno se observa con frecuencia en quemaduras que permanecen abiertas más de 3 semanas y desarrollan una cicatriz retráctil o hipertrófica. Los miofibroblastos también desaparecen con la maduración de la herida y sufren una progresiva fragmentación del DNA. La diferenciación del fibroblasto al miofibroblasto puede representar una diferenciación terminal de la que estas células no pueden desdiferenciarse. El mecanismo exacto que desencadena la apoptosis se desconoce. Las heridas con granulación cubiertas con un injerto cutáneo muestran una rápida reabsorción de los elementos celulares del tejido de granulación.

Un posible mecanismo responsable es la interacción de factores de crecimiento, como TNF, TGF- β , TGF- α y PDGF, que son liberados por plaquetas y células inflamatorias de la herida.

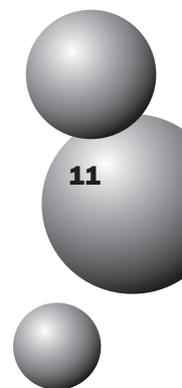
El resultado final de una cicatrización sin complicaciones es una cicatriz fina con escasa fibrosis, mínima retracción de la herida y un retorno casi normal a la arquitectura tisular y a la función del órgano. Si la herida no cicatriza de forma organizada, o si la cicatrización no conduce a la integridad estructural, la herida se considera crónica. Las úlceras cutáneas son probablemente las heridas crónicas más frecuentes. Estas heridas pueden crearse o perpetuarse por muchos factores, incluyendo insuficiencia vascular, venosa o arterial, inflamación prolongada, necrosis por presión, agentes físicos, infección y cáncer (**Tabla III**).

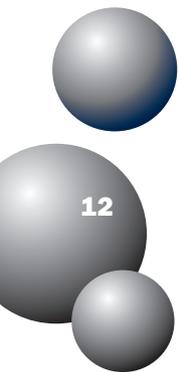
El setenta por ciento de las heridas cutáneas, sin embargo, se deben a úlceras por presión, úlceras de pie diabético y úlceras venosas. La cicatrización de heridas crónicas sufre el mismo proceso que las heridas agudas: inflamación, fibroplasia, y epitelización.

Tabla III. Etiología de las heridas crónicas

Obstrucción vascular	Insuficiencia venosa, aterosclerosis, síndrome antifosfolípidos, criofibrinogenemia / crioglobulinemia, enfermedad de células falciformes, embolia de colesterol
Inflamación	Pioderma gangrenoso, necrobiosis lipoidica del diabético, paniculitis, disproteinemias, vasculitis leucocitoclástica idiopática, periarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, granulomatosis linfomatoide, eritema elevatum diutinum
Necrosis por presión	Úlceras por decúbito, úlceras neuropáticas
Agentes físicos	Radiación, calor, congelación, químicos, facticia
Infección	Bacteriana, fúngica, micobacterias, sífilis terciaria
Tumores	Linfomas, metástasis, tumores primarios de piel

Las heridas crónicas sin embargo, difieren de las agudas en que la cicatrización ocurre con la formación de abundante tejido de granulación y a menudo con excesiva fibrosis, conduciendo a retracción de la cicatriz y pérdida de función.





2. PAPEL DE LOS OLIGOELEMENTOS EN LA CICATRIZACIÓN



• ZINC, MANGANESO

El Zn y Mn actúan fisiológicamente sobre distintos procesos metabólicos celulares. El uso empírico del Zn y en menor medida del Mn en la curación de heridas ha puesto de manifiesto la efectividad clínica de estos elementos.

Se ha demostrado la **activación de macrófagos**, células clave en el proceso de reparación de tejido, por parte del alginato de **calcio**. El **Zn** en concentraciones fisiológicas activan las proteín quinasa y refuerzan localmente la viabilidad de los **macrófagos** y el **quimiotactismo**.

Zn y Mn están involucrados en la **adhesión celular**. El Mn facilita la adhesión celular al fibrinógeno, probablemente al estimular la expresión de integrina; mientras que el Zn mejora la **movilidad celular** al facilitar la adhesión a las proteínas en la matriz extracelular - fibronectina, laminina, vitronectina, colágeno.

Ambos iones influyen sobre la **estructura de la matriz extracelular**: el Zn a nivel cuantitativo aumenta la síntesis de proteínas y a nivel cualitativo es necesario para el metabolismo glicosaminglicano. El Mn, que es el único cofactor de prolidasa, permite la maduración de la matriz de colágeno.

Durante el proceso de reparación del tejido se crean radicales libres. Algunas terapias químicas o de radiación también generan grandes cantidades de radicales. Es por tanto muy importante proteger a las células viables contra el estrés oxidante:

- El Zn tiene una función antioxidante indirecta derivada de dos mecanismos:
 - i. Efecto estabilizador sobre la membrana celular debido a la activación de ATPs (trifosfatos de adenosina), A2 fosfolipasas y a la inducción de metalotioneina.
 - ii. Efecto estabilizador de la SOD (superóxido dismutasa) citosólica que protege a la célula de radicales libres de origen enzimático.
- El Mn estimula la actividad y biosíntesis de SOD mitocondrial, que le permite reducir la fibrosis autoinducida y aumentar el nivel de supervivencia de colgajo.

• ZINC Y REPARACIÓN TISULAR

El uso del Zn en la curación de heridas ha sido objeto de numerosos estudios, que han demostrado su efectividad cuando se administra tópicamente a las lesiones de piel en animales y humanos.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que a menudo existe un déficit de Zn ante la presencia de patologías como la cirrosis, cánceres y síndromes de baja absorción en pacientes que están hospitalizados por enfermedad o con heridas crónicas.

Niveles reducidos de Zn también se han demostrado en pacientes con múltiples traumas, quemaduras y después de procedimientos quirúrgicos. Estos niveles de Zn derivan de la pérdida de grandes superficies de piel – la piel almacena un 20% del Zn del cuerpo – de pérdidas de proteínas séricas por hemorragia o exudado, o de secuestro de Zn por parte del hígado.

La síntesis de proteína, especialmente la de colágeno, disminuye cuando existe un déficit en el nivel de Zn e incluso en pacientes normales, la suplementación aumenta esta síntesis y la proliferación fibroblástica. En general, el Zn es necesario para la metabolización de glicosaminglicanos que constituyen la matriz extracelular.

El Zn activa la lipoxigenasa que media la respuesta de la célula endotelial a β FGF, desempeñando un papel en la angiogénesis. El Zn es un inmunoestimulante general y algunos estudios in vitro han demostrado su acción local: un déficit reduce la viabilidad macrofágica y el quimiotactismo, además de reducir la extensión de PMNs y la secreción de citoquinas. Esta activación metabólica sigue la ruta bioquímica normal de las proteín quinasa.

Su función antioxidante es el resultado indirecto de dos mecanismos:

- Efecto estabilizador sobre la membrana celular al activar los ATPs (trifosfatos de adenosina), A2 fosfolipasas y metalotioneína.
- Efecto estabilizador de la SOD citosólica que defiende la célula contra los radicales libres de origen enzimático.

El Zn ayuda en la migración de las células epidérmicas y fibroblastos al estimular la expresión de las integrinas implicadas en la movilidad celular y la interacción con las proteínas de la matriz extracelular.

Finalmente al estimular la expresión de las integrinas implicadas en la movilidad celular y la interacción con las proteínas de la matriz extracelular – fibronectina, laminina, vitronectina, colágeno – el Zn ayuda en la migración de las células epidérmicas y los fibroblastos.

El uso empírico y validado del Zn en el tratamiento de heridas se basa en su importancia bioquímica. Como cofactor y estabilizador de muchas moléculas, de las cuales 70 son enzimas, el Zn modula el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Por lo tanto, el ion Zn es especialmente importante de manera activa, en el crecimiento y metabolismo celular, respuesta inmune e inflamatoria y la reparación de tejidos.

• LA IMPORTANCIA DEL MN EN LA REPARACIÓN TISULAR

El Mn es el cofactor de dos enzimas que son especialmente en el proceso de reparación del tejido: la prolidasa y la superóxido dismutasa (SOD). La prolidasas es responsable de la maduración de colágeno y por tanto de la matriz extracelular. In vivo, la administración del Mn corrige las deficiencias de prolidasa de origen genético asociadas a las lesiones de piel. In vitro, el Mn parece actuar estabilizando la enzima: en presencia de 1 mM de Mn las concentraciones intracelulares de células deficientes van desde 0.014 hasta 2.04 $\mu\text{g} / \text{ml}$ y la actividad enzimática desde 5 a 159 μmol de glicina – L – prolina hidrolizada / h / ml.

Las deficiencias adquiridas de Mn (que ocurren en el 80% de pacientes mayores) causan problemas de piel relacionados con una reducción en la biosíntesis y actividad de la SOD. Durante el proceso de reparación tisular, las secreciones macrofágicas incluyen TNF e IL – 1 (interleuquina), cuya citotoxicidad es inhibida fisiológicamente por Mn – SOD, cuya cantidad se multiplica así por entre 30 y 40. Una fuente local de Mn en heridas agudas o crónicas es por tanto especialmente importante en la limitación de la inflamación y la resultante fibrosis. In vivo, la aplicación local de Mn – SOD redujo la fibrosis radioinducida en un 80% en 12 semanas.

Además el Mn tiene un efecto antioxidante directo en sus sales orgánicas. En concentraciones fisiológicas, esta actividad es equivalente a catalasa y SOD. Este efecto se cuantificó in vivo, basándose en la supervivencia del colgajo.

El efecto del cofactor enzimático también existe con el lactato deshidrogenasa o el succinodeshidrogenasa. Las enzimas del ciclo de Krebs aportan energía celular en forma de ATP. Las repercusiones metabólicas son directas. Cuando existe un déficit de manganeso se produce una reducción en la biosíntesis de proteoglicanos en hueso y glicosaminoglicanos en tejidos blandos.

El Mn también está directamente relacionado con los fenómenos de adhesión celular. Facilita la expresión de vitronectina y es un cofactor de glicosiltransferasa. Lampugnani demostró el papel del Mn en la adhesión celular a fibrinógeno y el factor de Von Willebrand, y Rabinovitch demostró su importancia en la adhesión macrofágica. También se demostró recientemente que el Mn es el único ion divalente que causa la expresión de integrinas activas durante las fases de migración celular (granulación – epidermización).

Para concluir, el Mn es un elemento trazo esencial en varias fases simultáneas de la reparación del tejido: citoprotección durante el proceso inflamatorio (limpiador – de granulación), inducción de fenómenos de adhesión celular y de migración (granulación – epidermización), y la biosíntesis de la matriz extracelular (granulación – maduración).



3. MECANISMO DE ACCIÓN DE TRIONIC



Los iones Ca, Zn, Mn tienen un papel fundamental en el proceso de cicatrización dada su acción universal como cofactores de muchos de los enzimas implicados en el metabolismo y la homeostasis celular. Se ha descrito que Zn y Mn activan:

- **La proliferación y migración de fibroblastos.**
- **La síntesis de colágeno.**
- **La proliferación y migración de queratinocitos.**
- **La actividad metabólica de todas las células implicadas en el proceso de cicatrización.**
- **La adhesión de las células con la matriz extracelular.**

¿Cómo actúa TRIONIC?

TRIONIC es un reservorio de iones Zn, Ca y Mn almacenados en una matriz de alginato. TRIONIC atrapa el Sodio contenido en el exudado y libera Zn, Ca, Mn en el lecho de la lesión.

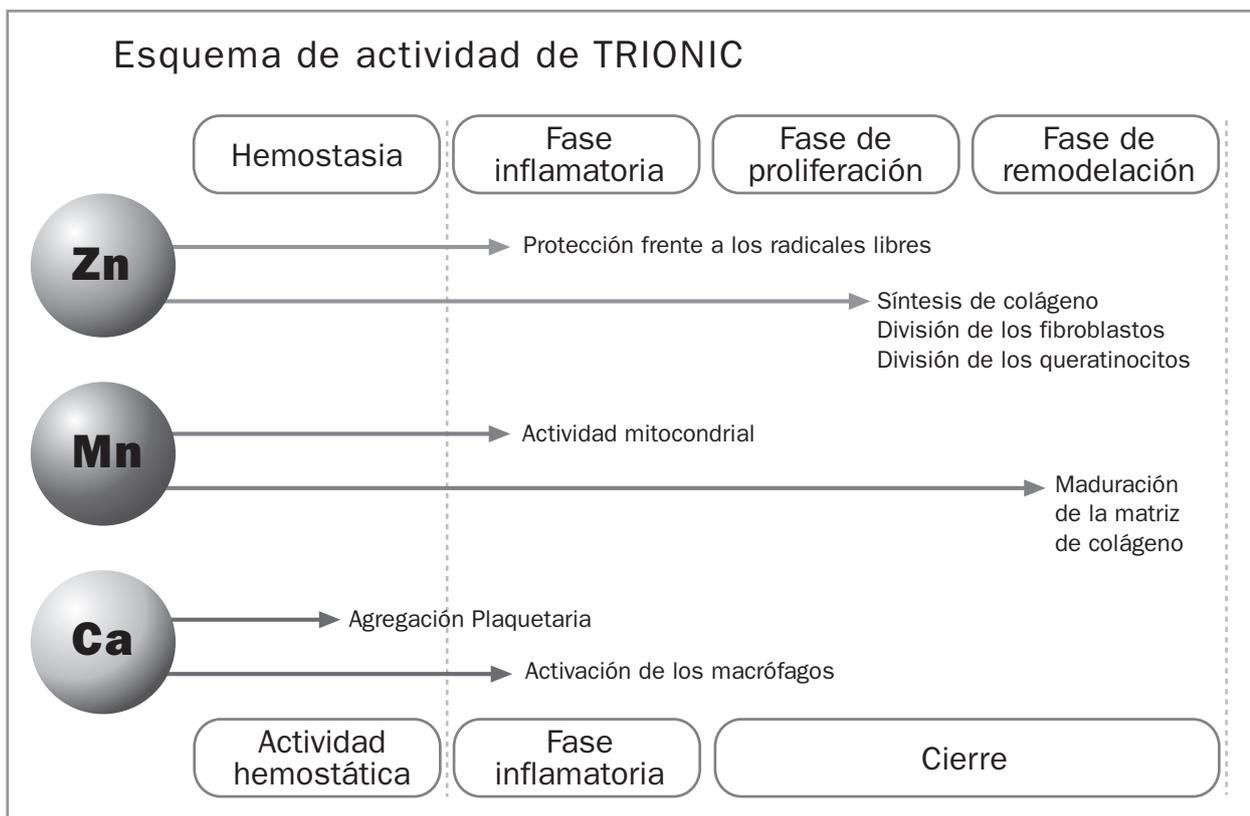
El Zn actúa sobre la lisina pro-oxidasa para:

- **Estimular la síntesis de colágeno.**
- **Activar la proliferación de fibroblastos.**
- **Promover la mitosis de los queratinocitos.**

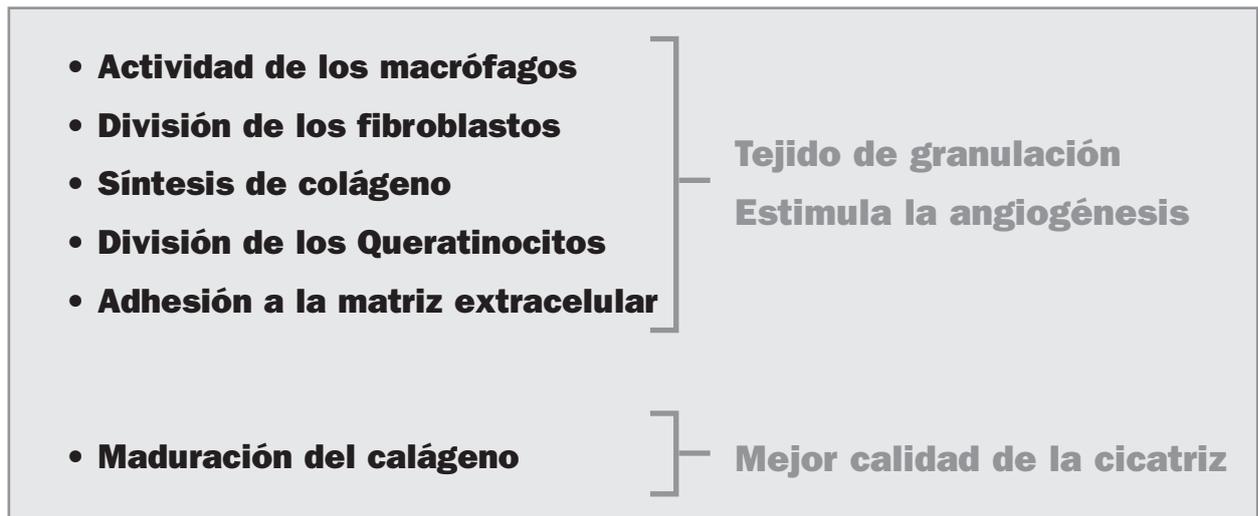
El Mn es el único cofactor de la enzima prolidasa, que facilita la maduración de colágeno mediante hidrólisis de prolina. De este modo es posible obtener un tejido cicatricial funcional.

Zn y Mn tienen una acción simultánea y enérgica en la reducción del estrés celular por oxidación, de hecho estos elementos actúan sobre la SOD, enzima que protege a las células frente a la acción oxidante de los radicales libres.

Esquema de actividad de TRIONIC



Características y beneficios



En Advancell (Advanced in vitro cell technologies, s.l) se desarrolló un proyecto de investigación (Junio 2002) sobre el mecanismo de acción de Trionic en el proceso celular de la cicatrización. Ha sido desarrollado para una microdosificación fisiológica de estos iones en el lecho de la herida durante la **fase proliferativa** del proceso de cicatrización. Se determinó el efecto de los elementos contenidos en el apósito sobre el comportamiento de los fibroblastos dérmicos humanos, estudiándose:

- **Proliferación celular**
- **Migración celular**
- **Síntesis de colágeno I y III de matriz extracelular.**

RESULTADOS

Efecto de TRIONIC sobre la proliferación y viabilidad de los fibroblastos

A las 72 h se incrementa la proliferación de fibroblastos de forma significativa respecto al control. El efecto estimulante del crecimiento se observa rápidamente con el tiempo de incubación y se mantiene hasta las 60h. Este dato podría indicar que los productos liberados al medio son activos y estables por lo menos hasta las 60h.

A las 72h los elementos liberados por TRIONIC no tienen efectos citotóxicos para las células e inducen de forma rápida un incremento en la proliferación de fibroblastos del 30 – 50%.

Como conclusiones:

- Los elementos liberados por TRIONIC inducen de forma rápida y sostenida en el tiempo la proliferación de los fibroblastos cuando se comparan con su respectivo control a tiempo cero.
- En los ensayos de citotoxicidad los elementos liberados por TRIONIC en el medio no tienen efecto citotóxico cuando se comparan con el control.
- En este sistema a las 72h se confirma que TRIONIC induce de forma rápida la proliferación de **fibroblastos, superando al grupo control en un 30-50%.**

Efecto de TRIONIC sobre la síntesis de proteínas de matriz extracelular

Los factores liberados por TRIONIC inducen unas 3 veces la síntesis de colágeno I en los fibroblastos. Este efecto es máximo a las 24 h.

También TRIONIC induce la síntesis de colágeno tipo III de forma rápida y sostenida en el tiempo, siendo los efectos máximos a las 24h y se estabilizan a las 60h. . TRIONIC induce un incremento de unas 4 veces respecto al control.

Las imágenes de fluorescencia sobre las uniones célula – matriz muestran un claro incremento en la expresión de vinculina respecto al control sin apósito.

Como conclusiones:

- Los elementos liberados por TRIONIC durante 24 h inducen un incremento de 3 veces en la capacidad de los fibroblastos térmicos humanos para sintetizar colágeno I y de 4 veces en la de sintetizar colágeno III.
- Para el colágeno III el aumento es muy rápido, se inicia a los 15-30 minutos y va incrementándose con el tiempo hasta alcanzar el máximo entre las 14 y 24 h.
- La intensidad de la fluorescencia debida a la vinculina es mayor en las células tratadas con TRIONIC que en el control, indicando de nuevo que los elementos liberados de este apósito favorecen la síntesis de diversas proteínas de la matriz y del contacto célula-matriz.

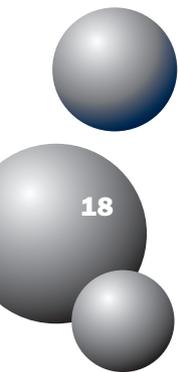
Efecto de TRIONIC sobre la migración de los fibroblastos

Después de realizar una herida experimental sobre células concluyentes se añadió medio condicionado con TRIONIC obtenido a las 2 y 60 horas y se incubó con los fibroblastos durante 48 h.

La migración de los fibroblastos fue mayor y más rápida con el medio condicionado de TRIONIC de 2h. El cierre de la herida es casi total a las 36h.

Como conclusión: Los factores liberados por TRIONIC antes de las 60h incrementan la capacidad de migración de los fibroblastos.







4. ESTUDIOS CLÍNICOS CON TRIONIC

A continuación se comentan algunos de los trabajos más recientes realizados sobre TRIONIC.

“La función activadora de un apósito bioactivo con carga iónica sobre los fibroblastos humanos”. Estudio “in vitro” .

Metas de Enfermería, Vol.8, nº 7 Sept 05.

Advancell, SL. Dr. Senén Vilaró. Dpto. Biología Celular. Univ. BCN

Resumen / Abstract

La cicatrización de las heridas es un proceso complejo que implica diferentes fases que se solapan entre sí, incluyendo la inflamación, la epitelización, la angiogénesis y la síntesis y deposición de matriz extracelular. Los fibroblastos dérmicos tienen una función esencial en la formación del tejido de granulación. Migran hasta la lesión en respuesta a citoquinas, proliferan y sintetizan las proteínas de la matriz extracelular, las cuales son la base del proceso de reparación futuro. Los oligoelementos tales como el zinc y el manganeso son necesarios para muchas funciones celulares y, por consiguiente, pueden potencialmente estimular los procesos de reparación de las heridas. En el presente estudio hemos investigado el efecto de un apósito que contiene zinc, calcio y manganeso (TRIONIC) sobre la proliferación, el crecimiento, la síntesis de colágeno I y III y la migración de los fibroblastos. Los resultados obtenidos indican que los oligoelementos solubles presentes en TRIONIC actúan estimulando la proliferación, el crecimiento, la biosíntesis de colágeno y la migración de los fibroblastos. Dada la participación crucial que estas funciones celulares tienen sobre el comportamiento de los fibroblastos durante el proceso de formación del tejido de granulación, concluimos que los iones Ca, Zn y Mn contenidos en TRIONIC pueden proporcionar potenciales beneficios en el tratamiento de las heridas crónicas y durante la fase reparativa del proceso de cicatrización.

“Estudio de la efectividad de un tratamiento fisiológico con carga iónica en heridas postquirúrgicas de sinus pilonidal que cierran por segunda intención”. Estudio in vivo.

Sensus Monografía Febr. 2006.

Carmen Cosano, Paula Baños, Covadonga Ferreriro, Carlos Cabello, Concha Velez. Enf. U.C.A.M.I. H. Duque del Infantado. HHUU Virgen del Rocío (Sevilla).

El sinus pilonidal es un problema de salud frecuente que afecta mayoritariamente a adultos jóvenes de entre 15 y 40 años de edad. Su incidencia varía entre el 1,3% de los varones y el 0,11% de las mujeres.

En más del 85% de los casos, tras la resolución del proceso agudo, será necesario tratamiento quirúrgico adicional.

Aunque no existen muchos datos publicados acerca de resultados obtenidos en la evaluación del tiempo medio de cicatrización de este tipo de heridas, algunos de ellos sugieren que con tratamientos convencionales las lesiones cicatrizaron en torno a los 72 días.

El resultado obtenido en nuestra serie (24 pacientes) ofrece una significativa reducción (entre el 30 - 40%) del tiempo medio de cicatrización.

“Efectividad de un apósito bioactivo con carga iónica en la reducción del tiempo de cicatrización en heridas crónicas.” Estudio in vivo.

Metas de Enfermería, vol. 9, nº 1, febr. 2006.

Juan José Tarín Sáez (1), Carlos Ibáñez Esquembre, Ismael Sifre Artal (3), Eduardo Ramírez Domínguez (4), Ruth Campo Ferrandiz (5), Sergio José Sanz Espla (6)

- (1) Presidente de la Soc. Esp.de Enf. Sociosanitaria
- (2) Director de enfermería del Hospital Dr. Moliner Serra (Valencia)
- (3) Coord.de la Residencia 3ª Edad de Torrevieja
- (4) Coord.de la Residencia 3ª Edad de Elche
- (5) y (6) Diplomado en Enfermería Hospital San Vicente del Raspeig (Alicante)

Se cuantifica la aceleración del proceso de cicatrización de heridas crónicas con el uso de un apósito bioactivo con carga iónica frente a su no utilización.

Está realizado con 122 pacientes. Todos se trataron del mismo modo con la única diferencia de la aplicación o no del apósito bioactivo con carga iónica. El seguimiento fue de un mes con registros los días 0, 15 y 30. Las variables resultado fueron la superficie, el volumen y la cicatrización de la lesión. Ambos grupos eran homogéneos.

Al final del seguimiento:

- La superficie se redujo en un 39% en el grupo control frente a un **71,2%** en el grupo de actuación.
- El volumen se redujo en un 37,1% en el grupo control frente a un **75,3%** en el grupo de actuación.
- **Cerraron 14 heridas** en el grupo de actuación frente a 4 del grupo control.

Las diferencias en superficie y volumen son **estadísticamente significativas** en la evaluación del los días 15 y 30.

Las heridas tratadas con apósito bioactivo con carga iónica **han duplicado la velocidad** con que se estaba desarrollando el proceso de cicatrización.

Los resultados arrojados por el presente estudio evidencian claramente que el apósito bioactivo con carga iónica, en heridas con un alto porcentaje de tejido de granulación, favorece la proliferación, el crecimiento, la síntesis de matriz extracelular, la migración y la adhesión de los fibroblastos y la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que permite afirmar que estimula la formación del tejido de granulación y, por consiguiente, **acelera el proceso de cicatrización de las heridas**, acortando el tiempo de curación de las mismas.



5. BIBLIOGRAFÍA



AÑO	TÍTULO	AUTORES	REVISTA
2006	EFFECTIVIDAD DE UN APÓSITO BIOACTIVO CON CARGA IÓNICA EN LA REDUCCIÓN DEL TIEMPO DE CICATRIZACIÓN EN HERIDAS CRÓNICAS	Juan Jose Tarín Sáez, Carlos Ibáñez Esquembre, Ismael Sifre Artal, Eduardo Ramírez Domínguez, Ruth Campo Ferrandiz, Sergio José Sanz Espla	METAS, Vol.9, nº 1
2006	ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE UN TRATAMIENTO FISIOLÓGICO CON UN APÓSITO BIOACTIVO CON CARGA IÓNICA EN HERIDAS POSTQUIRÚRGICAS DE SINUS PILONIDAL QUE CIERRAN POR SEGUNDA INTENCIÓN	Carmen Cosano Rojo, Paula Baños Martín, Covadonga Ferreriro Fernández, Carlos Cabello Hidalgo, Concha Vélez Guzón	SENSUS, Monografía nº 15
2005	LA FUNCIÓN ACTIVADORA DE UN APÓSITO BIOACTIVO CON CARGA IÓNICA SOBRE LOS FIBROBLASTOS HUMANOS	BCN (Conxita Castellarnau, Mercè Martín, Anna Marcos, Ricardo Casaroli-Marano, Manuel Reina, Senén Vilaró)	
	Advancell y Dpto. Biología Molecular de	METAS, Vol.8, nº 7	
2004	OLD AGE, MALNUTRITION, AND PRESSURE SORES: AN ILL-FATED ALLIANCE	Mathus - Vliegen EM	J Gerontol A Biol Sci. 59 (4): 355-60
2003	TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS WITH AN ALGINATE DRESSING CONTAINING CALCIUM ZINC AND MANGANESE	Seguimiento Post- MKT(Alemania),1.285 pac. Ziegler UE, Schmidt K, Keller HP, Thiede A.	Fortschr Med Orig. 2003; 121 (1): 19-26
2002	MECANISMO DE ACCIÓN DE TRIONIC EN EL PROCESO CELULAR DE CICATRIZACIÓN	Advancell	Proyecto de investigación CT-158
	SEGUIMIENTO POST-MARKETING (ALEMANIA)	500 investigadores, 1.285 pac	Datos J&J
2001	ESTUDIO SOBRE LA LIBERACIÓN CINÉTICA DE CALCIO, ZINC Y MANGANESO EN UNA SOLUCIÓN SALINA	Lab. Biovaleur	Datos J&J, nº BR02579/P
2001	ESTUDIO DE CITOTOXICIDAD APLICANDO EL MÉTODO ISO SOBRE LA PARTIDA M1 C2 DE TRIONIC	Biomatech	Datos J&J, nº 3783
1999	ESTUDIO DE LA DISOLUCIÓN DE LA CLOROFILA DE TRIONIC EN CONTACTO CON SOLUCIÓN SALINA, GLICEROL Y ETANOL	Lab. Brothier	Datos J&J, nº 99-200

AÑO	TÍTULO	AUTORES	REVISTA
1999	ESTUDIO SOBRE LA COMPATIBILIDAD DE CLOROFILA EN UN APÓSITO DE ALGINATO DE CALCIO CON SOLUCIÓN SALINA, GLICEROL Y ETANOL	Lab. Brothier	Datos J&J, nº 99-180
1998	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA DIVISIÓN CELULAR DE FIBROBLASTOS Y QUERATINOCITOS	Lab. Biovaleur	Datos J&J, Nº 21097357-89
1998	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD SOBRE LA SÍNTESIS DE COLÁGENO	Lab. Biovaleur Datos J&J, Nº	21097357-89
1997	EFFECTS OF DIVALENT METAL IONS ON THE BINDING TISSUE FACTOR AND ACTIVATED FACTOR VII	Head D.M.et al	Thrombosis research.1997, 85 pp327-339
1997	THE INFLUENCE OF ZINC IONS ON FIBRIN STRUCTURE Hessel B.et al	Thrombosis and Haemostasis.1997, Jun	pp156-156
1995	CLINICAL ASPECTS OF TRACE ELEMENTS: ZINC IN HUMAN NUTRITION - A BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL PERSPECTIVE	M. M. Pluhator, A. Br. Thomson, R. N. Fedorak	Can J Gastroenterol Vol. 9, nº 5
1993	ZINC, FIBRINOGEN AND FACTOR XIII IN PLATELET A-GRANULES Marx G.et al	Thrombosis and Haemostasis.1993, 69 pp697-697	
1992	PREVALENCE OF MAGNESIUM AND ZINC DEFICIENCIES IN NURSING HOME RESIDENTS IN GERMANY	M. Wörwag, H-G Classen, E. Schumacher	Magnesium Reseach 12, 3: 181-189
1992	EFFECTS OF ZINC ON COLLAGEN SYNTHESIS AND WOUND HEALING IN RATS	Gheg Yiyong	Acta Nutrimenta Sinica 14 (1), 1992, 69-74
1992	ETUDE IN VITRO DU POTENTIEL CICATRISANT DU CUIVRE ET DU MANGANÈSE	Deffuant C	23p Mémoire pour le DEA de Biologie Cutanée et Cosmétologie, Univ.Nantes
1991	ENHANCEMENT OF RE-EPITHELIZATION WITH TOPICAL ZINC OXIDE IN PORCINE PARTIAL-THICKNESS WOUNDS	Magnus S.Agren	Journal of surgical Research 50, 101-105
1991	EFFECT OF ZINC DEFICIENCY ON CONNECTIVE TISSUE REPAIR IN THE PERFORATED RAT MESENTERY	Lennart Franzen, Magnus S.Agren The Journal of Trace	Elements in Experimental Medicine 4: 37-49
1991	COLLAGEN SYNTHESIS IN CONNECTIVE TISSUE OF WOUNDED RAT MESENTERY: EFFECT OF DIETARY ZINC DEFICIENCY	Magnus S.Agren	Eur J Surg 157:453-455
1991	EVIDENCE OF CELLULAR ZINC DEPLETION IN HOSPITALIZED BUT NOT IN HEALTHY ELDERLY SUBJECTS	Helen F. Goode, N.D. Penn, J. Kelleher, B.E. Walker	Age and Ageing; 20: 345-348
1986	SELENIUM, ZINC, IRON, AND COPPER LEVELS IN SERUM OF PATIENTS WITH ARTERIAL AND VENOUS LEG ULCERS	M. S. Agren, H-E Strömberg, A. Rindby, G. Hallmans	Acta Derm Venereol (Stockh); 66: 237-240

AÑO	TÍTULO	AUTORES	REVISTA
1985	ZINC INDUCED PLATELET AGGREGATION IS MEDIATED BY THE FIBRINOGEN RECEPTOR AND IS NOT ACCOMPANIED BY RELEASE OR BY THOMBOXANE SYNTHESIS	Heyns A.du P.et al	Blood, 1985, 66, pp213-219
1985	THE EFFECT OF TOPICAL ZINC ABSORPTION FROM WOUNDS ON GROWTH AND THE WOUNDS HEALING PROCESS IN ZINC-DEFICIENCY RATS	Goran Hallmans, Jerzy Lasek	Scan J Plast Reconstr Surg 19: 119-125
1985	PRESENCE IN HUMAN CELLS AND TISSUES OF TWO PROLIDASES AND THEIR ALTERATION IN PROLIDASE DEFICIENCY	Butterworth J., Priestman D.A J.	Inher. Metab. Sis., 1985, 8: 193-197
1985	DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIVALENT CATIONS ON FIBRIN STRUCTURE	Carr M.E et al Blood, 1985, 66, pp213-	219
1973	EFFECT OF ZINC DEFICIENCY ON NUCLEIC ACIDS, COLLAGEN, AND NON COLLAGENOUS PROTEIN OF THE CONNECTIVE TISSUE	Félix Fernández, Anandas S.Prasad, Donalds Oberleas	J. Lab. Clin. Med, 82 (6), 951-961



CLEAN

CLOSE



Tel: +34 918 843 665
Fax: +34 918 844 591
Móvil: +34 649 444 848
info@actiniolantano.com
*CeRio es una marca registrada de:
Actinio & Lantano S.L.
Ctra. Torrejón-Ajalvir, Km. 5,200
28864 Ajalvir (Madrid)

www.actiniolantano.com