

ESPECIFICIDADES DE LA PIEL EN INGENIERÍA TISULAR

Alejandro Vela Romera¹, Eduardo Fernández Segura², Juan José Correa Gámez³, Cristina Garrido Colmenero⁴.

1. Diplomado en Podología y Enfermería, licenciado en Medicina. Master en Ortopodología y Master en Ingeniería tisular.
2. Doctor en Medicina. Profesor titular del departamento de Histología de Medicina de la Universidad de Granada.
3. Licenciado en Medicina. Residente de Traumatología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Master en Ingeniería tisular.
4. Licenciada en Medicina. Residente de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Master en Ingeniería tisular.

CORRESPONDENCIA

Alejandro Vela Romera
C/ Goya, 7. Bajo C
18002 Granada
E-mail: velapodo@hotmail.com

RESUMEN

En las últimas décadas se han producido importantes avances en la producción artificial de tejidos gracias a la ingeniería tisular (IT). Son varios los tejidos en los que se investigan y se producen cada vez mejores aproximaciones a la realidad, como cartilago, hueso, nervios, vasos, músculo, córnea y piel.

La piel constituye uno de los tejidos mejor estudiado por la IT, pero siempre haciendo referencia a la piel fina, no a la palmo-plantar. Están documentados los problemas que se dan cuando se produce una falta de piel plantar y sería de gran interés tener un buen sustituto de piel gruesa en nuestro arsenal terapéutico.

Puesto que la piel plantar es muy específica y tiene grandes diferencias con el resto de piel corporal, el primer paso para su posible construcción, sería examinar minuciosamente las características que la hacen única, para poder imitarlas por medio de la IT.

Aún se está lejos de un sustituto perfecto de la piel plantar y para su síntesis sería necesario tener en cuenta características propias tales como: grosor, citoqueratinas, estrato lúcido, unión dermoepidérmica, terminaciones nerviosas, glándulas sudoríparas, compartimentalización de adipocitos en la hipodermis...

PALABRAS CLAVE

piel, ingeniería tisular, piel plantar, piel gruesa, pie.

ABSTRACT

In recent decades there have been major advances in the production of artificial tissues by tissue engineering (TE). Several tissues which are investigated, producing increasingly better approximations to reality, such as cartilage, bone, nerves, vessels, muscle, skin and cornea.

The skin is one of the best studied tissues by TE, but always with reference to the thin skin and not the palmar-plantar skin. The problems that occur are documented when there is a lack of plantar skin and would be of great interest to have a good thick skin substitute in our therapeutic arsenal.

Since plantar skin is very specific and has great differences with the rest of body skin, the first step for possible construction would be to thoroughly examine the characteristics that make it unique, for imitate through TE.

We are still far from a perfect substitute for plantar skin and for its synthesis it would be necessary to take into account characteristics such as thickness, cytokeratins, stratum lucidum, dermoepidermal junction, nerve endings, sweat glands, compartmentalization of adipocytes in the hypodermis.

KEY WORDS

skin, tissue engineering, plantar skin, glabrous skin, foot.

INTRODUCCIÓN

La piel palmo-plantar (también llamada gruesa, lampiña o glabra) es descrita por numerosos autores como una piel especial, por su estructura, función y propiedades^{1,2,3}. Se pueden apreciar diferencias tanto a simple vista, como histológicas y ecográficas⁴. Es tal su especificidad que su daño, pérdida o intento de reconstrucción es una gran fuente de problemas^{1,5,6,7,8}. El principal problema viene dado cuando hay una pérdida de ésta y se busca una cubierta que supla las necesidades propias de la planta del pie. Los injertos de piel fina que habitualmente se hacen con el resto de piel, están contraindicados^{9,10}, pues esta piel no está preparada para sustentar la presión que soporta la piel lampiña con total facilidad¹¹. Por tanto, tenemos una zona corporal, que cuando se pierde gran parte de su piel, numerosas veces se tiene que recurrir a la amputación (como apuntó el Dr. Pedro Cavadas en el 42 Congreso Nacional de Podología) por falta de recursos para cubrirla de una forma efectiva (definitiva, a largo plazo y sin secuelas), aunque las demás estructuras músculo-esqueléticas y neuro-vasculares permanezcan indemnes. Es tal la especificidad de esta piel para soportar presiones, que siempre que es posible, se utiliza para cubrir el muñón de la amputación en el pie¹.

En la actualidad, las técnicas utilizadas consisten en realizar colgajos e injertos de la propia piel plantar, pero los resultados de esta cirugía con frecuencia no es la esperada y no siempre es posible^{10,12}. Aquí juega un papel primordial la extensión (tanto de superficie como de profundidad) y la localización.

Desde hace varias décadas se sintetiza piel fina artificial por medio de ingeniería tisular, como por ejemplo Dermagraft y Apligraf^{13,14,15,11}, dejando a un lado la piel gruesa propia de las palmas de las manos y plantas de los pies. Pero al ser de piel fina, no es el sustituto ideal para recubrir la zona plantar. Con la intención de generar una piel artificial capaz de reproducir eficazmente las propiedades, función y estructura de la piel plantar, se ha realizado una revisión bibliográfica para conocer las diferencias con la piel fina y el porqué de la especificidad de esta piel. No obstante, son escasos los datos encontrados sobre las especificidades de la piel plantar, a pesar de que este tipo de piel tiene varias características que la hacen única y que no se encuentran en el resto de otras áreas corporales⁴.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de este artículo se ha hecho una búsqueda bibliográfica utilizando el material disponible en la biblioteca biosanitaria de la Universidad de Granada en las áreas de histología, anatomía, dermatología, cirugía plástica, traumatología y cirugía. Se ha realizado una búsqueda hasta la fecha de Julio de 2011 en pubmed y scopus utilizando las siguientes palabras claves: skin, tissue engineering, plantar skin, glabrous skin, foot skin.

ESTRUCTURA GENERAL DE LA PIEL

La piel es un órgano complejo, que recubre la superficie corporal y nos permite una adecuada relación e intercambio con el ambiente que nos rodea. No se puede hablar de la piel como un todo homogéneo, ya que cada parte corporal tiene unas peculiaridades que las hace únicas (cuero cabelludo, cara, palmas, plantas, genitales). Pero tradicionalmente, de una forma didáctica, suele describirse de una única forma.

La nomenclatura anatómica solo hace referencia a las dos capas más superficiales: epidermis y dermis. Pero desde la práctica clínica, se consideran 3 capas en la piel: epidermis, dermis e hipodermis¹⁶. La piel incluye unas estructuras propias, unas con función muy específica y otras que parecen vestigios de la evolución animal, éstos son los anejos cutáneos (folículos pilosos, uñas y glándulas).

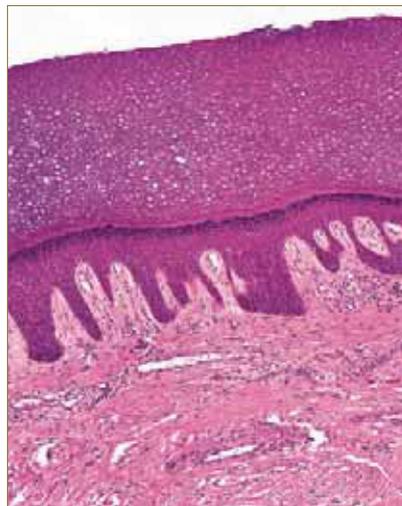


Figura 1: Corte histológico de piel gruesa teñido con hematoxilina y eosina en el que se aprecian los 5 estratos de la epidermis, unión dermoepidérmica, dermis e hipodermis.

1. Epidermis (origen ectodérmico):

Epitelio de revestimiento formado por 5 estratos donde la célula que predomina en número es el queratinocito. Además, se encuentran los melanocitos (secretan melanina y la inyectan dentro de los queratinocitos), célula de Langerhans (protección inmunológica) y célula de Merkel (mecanorreceptor del tacto superficial)¹⁷.

1.1 Estrato basal o germinativo: El estrato germinativo se compone de una capa de células cilíndricas bajas o cúbicas con núcleos ovoides, citosol basófilo que muestra la presencia de tonofibrillas. Las células de dicho estrato se relacionan por la unión desmosómica, además de anclarse a la membrana basal por uniones hemidesmosómicas. Es donde las células se dividen y renuevan la epidermis¹⁶.

1.2 Estrato espinoso: El estrato espinoso se conforma por células con forma poligonal, con ligero aplanamiento horizontal en las capas superiores, los núcleos centrales son redondos y el citosol es de características basofílicas. Tiene un mayor contenido de tonofibrillas que las del estrato germinativo. El citosol tiene prolongaciones donde los tonofilamentos son más numerosos. Estas prolongaciones tienen forma de espigas, dando nombre a este estrato.

1.3 Estrato granuloso: El estrato granuloso se compone de 3 a 5 capas de células aplanadas, el citosol contiene gránulos basófilos denominados gránulos de queratohialina. La queratohialina es una sustancia precursora de la queratina. Cuando los queratinocitos llegan a la última capa de este estrato las células epidérmicas mueren y al morir vierten su contenido al espacio intercelular.

1.4 Estrato lúcido: El estrato lúcido se distingue por tener una zona muy delgada de características eosinófilas, escasas capas de células aplanadas densamente empaquetadas, los núcleos comienzan a degenerar en las células externas del estrato granuloso y desaparecen en el estrato lúcido.

1.5 Estrato córneo: Células planas, queratinizadas y anucleadas. Esta capa se distingue por ser la más gruesa y eosinófila. El estrato córneo está formado por hileras de células aplanadas y muertas que son los corneocitos donde no se diferencian las células. Los corneocitos están compuestos mayormente por queratina y todos los días se eliminan adheridos en grupos. Tanto el estrato lúcido como el córneo esta compuesto por células muertas¹⁶.

2. Dermis (origen mesodérmico):

Capa de tejido conjuntivo en la que abundan fibras de colágeno y elastina, compuesta por dos estratos¹⁷.

2.1 Estrato papilar: compuesto por tejido conectivo laxo, fibras de colágeno tipo III, y asas capilares.

2.2 Estrato reticular: compuesto por tejido conectivo denso, fibras gruesas de colágeno tipo I dispuestas en grandes haces, fibras elásticas que forman un retináculo rodeando a las de colágeno, en donde se encuentran mastocitos, reticulocitos y macrófagos.

3. Hipodermis o tejido subcutáneo:

Formado por tejido conjuntivo laxo y adiposo cuyas funciones principales son las de protección mecánica (ante golpes y presiones externas para que no dañen planos más profundos), el aislamiento térmico y de reserva energética mediante el almacenaje lipídico.

Estas tres capas que conforman la piel están separadas del resto de estructuras internas (músculo y hueso principalmente) por una densa capa de tejido conjuntivo, la fascia profunda .

PIEL PLANTAR

1. Zonas de la planta del pie.

La superficie plantar no es homogénea en su totalidad. A simple vista y al tacto se pueden distinguir dos zonas bien diferenciadas¹⁸, (Figura 2):

1. La zona que recibe presión (pulpejos de los dedos, apoyo de las cabezas metatarsales, arco longitudinal externo y talón).
2. La zona que no recibe presión (el arco longitudinal interno). Esta área es una zona de transición entre piel fina y gruesa.

Funcionalmente varían de un individuo a otro dependiendo del tipo de apoyo del pie, pero tome-

mos como ejemplo un apoyo dentro de la normalidad. La mayoría de las referencias encontradas sobre injertos y colgajos cutáneos plantares se hacen sobre las zona que no soportan presión, dejando sin aclarar como tratar las zonas que si la soportan.



Figura 2: A) muestra la superficie de la piel plantar en su totalidad y B) diferencia la zona que recibe presión en amarillo y la que queda libre de carga en rojo.

2. Función de la piel plantar:

Además de poseer las mismas funciones que tiene el resto de la piel (defensiva, termoreguladora, intercambio con el medio, excretora ...). La función principal de la piel plantar es la de soportar la presión que ejerce el peso de nuestro cuerpo al permanecer en bipedestación, tanto en estática como dinámica. Esta resistencia a la presión, es la propiedad que la hace única.

COMPARATIVA	
PIEL GRUESA	PIEL FINA
	
Ausencia de folículos pilosos y glándulas sebáceas.	Presencia de folículos pilosos y glándulas sebáceas.
Coloración más clara.	Coloración más oscura.
Epidermis más gruesa	Epidermis más fina
Presencia de estrato lúcido.	Ausencia de estrato lúcido.
Queratinocitos desorganizados.	Queratinocitos apilados en vertical.
Citoqueratinas K9 y K19.	Citoqueratinas propias de la piel.
Unión dermoepidérmica irregular.	Unión dermoepidérmica simple.
Crestas papilares en paralelo	Crestas papilares poligonales.
Mayor número de terminaciones nerviosas y glan. sudorípara.	Menos número de terminaciones nerviosas y glan. sudorípara
Dermis más gruesa.	Dermis más delgada.
Hipodermis compartimentalizada.	Hipodermis más difusa

Tabla 1: comparativa general de las diferencias entre piel gruesa y fina

3. Diferencias entre piel gruesa y fina:

Los factores externos pueden condicionar el grosor final y pequeñas alteraciones estructurales, pero las características principales vienen dadas genéticamente, ya que las crestas dérmicas se forman en el tercer mes de vida fetal¹⁹ y son para toda la vida. Ya en el feto la piel lampiña es más gruesa^{17, 4}. Determinadas enfermedades cromosómicas producen alteración de éstas (Down, Turner y Klinefelter)²⁰. Si hacemos un injerto de piel plantar en otra parte del cuerpo seguirá manteniendo las características de la piel plantar²¹.

3.1 Ausencia de pelos y glándulas sebáceas.

Es la diferencia más obvia de todas, la ausencia de todo el folículo piloso y sus estructuras asociadas. Esto supondría una ventaja a la hora de reproducir esta piel, pues esta falta, sería un motivo de simplicidad (Figura 3).



Figura 3: Comparativa externa entre piel fina y gruesa del mismo individuo. Se aprecian disposición de las crestas papilares en paralelo en A y poligonales en B, ausencia de folículos pilosos en A y diferencias en la pigmentación.

3.2 Coloración:

El color de la piel se debe a tres pigmentos. La hemoglobina le proporciona un color rojizo, los carotenos que ingerimos en la dieta aportan un color amarillento y la melanina que da una tonalidad parduzca¹⁷. Está claro que la piel palmo-plantar es de coloración más clara (Figura 3), esto, se hace más evidente en individuos de raza negra. No se ha encontrado explicación en la bibliografía revisada, pero esto podría venir dado por dos motivos. Diferencias del lecho vascular²⁰ y por una menor actividad melanocítica de estas áreas cutáneas, como ocurre con las diferencias entre razas negras y caucásicas.

3.3 Epidermis más gruesa.

Diferencia simple que se aprecia con visualización de microscopía óptica, sobretudo a expensas de la capa córnea (Figura 4, B). Los grosores medios de la epidermis en piel fina son de unos 0,1 mm y en piel gruesa varían entre 1 mm¹⁷ y 1,4 mm o más⁴. El grosor total de la epidermis es mayor debido a que todos los estratos epidérmicos tienen más número de capas¹⁷. Este aumento en el número de capas de los estratos viene asociado a que las células suprabasales de la piel lampiña también tienen capacidad de división²⁰. La característica más llamativa de las imágenes ecográfica de la piel palmoplantar son unas estructuras muy ecogénicas dentro de la epidermis, paralelas a el eco de entrada. Estas estructuras son visibles en las imágenes de la piel del talón, los metatarsos y las yemas de los dedos⁴.

3.4 Estrato lúcido:

Sólo se encuentra en la piel gruesa, es muy birrefringente y se trata de células eosinófilas en las que el proceso de queratinización está bastante avanzado. El núcleo y organelas se destruyen y desaparecen según se llenan de queratina²² (Figura 4, B).

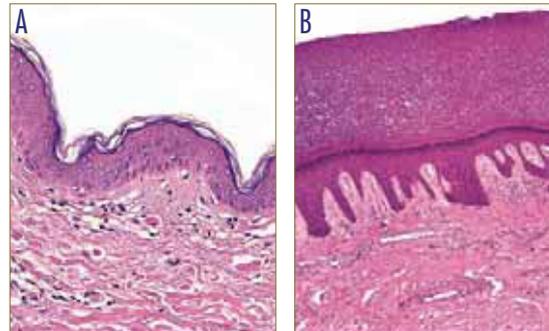


Figura 4: Cortes histológicos de H-E que comparan las diferencias histológicas entre piel fina (A) y gruesa (B). Obsérvese el aumento de grosor, el claro estrato lúcido y la irregularidad de la unión dermoepidérmica de la piel gruesa (B).

3.5 Disposición de los queratinocitos.

Los queratinocitos están más desorganizados²⁰, ya que en la piel fina se disponen formando columnas más o menos lineales, las llamadas unidades proliferativas epidérmicas (EPU). Esta organización se deshace en la piel plantar (Figura 5).

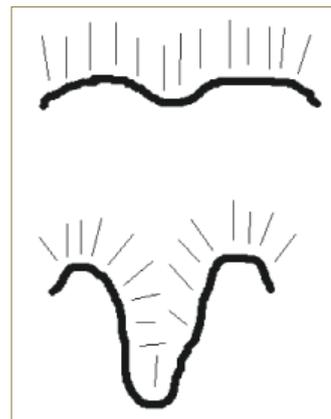


Figura 5: Esquema gráfico de las direcciones de crecimiento de las EPU en piel fina en superior y piel gruesa en inferior, en las que por su forma más irregular, unas columnas convergen (valles) y otras divergen (crestas).

3.6 Citoqueratina

Las queratinas son monómeros ácidos y bases que se unen entre ellos en proporción 1/1 (ácido/base) para formar un filamento de queratina, estos se unen en haces y forman el tonofilamento¹⁶. Los filamentos de queratina (tonofilamentos) son unos filamentos intermedios con espesor de unos 10 nm y son un componente del citoesqueleto celular que le proporciona características mecánicas. Estos filamentos se unen desde los desmosomas y hemidesmosomas al resto del citoesqueleto, proporcionando una conexión mecánica entre todas las células epidérmicas y la propia dermis. Existen diferencias de expresión de filamentos de queratina, en células basales se expresan la K5 y K14 (asociadas a proliferación, su alteración genética produce la epidermolisis ampollar simple) y en las espinosa K1 y K10¹⁷.

La K19 se localiza en epidermis palmoplantares, el adenómero de la glándula sudorípara ecrina y neumocito tipo II¹⁶.

La K9 se encuentra en los estratos granular y córneo palmoplantar y su alteración produce la queratoderma epidermolítica palmoplantar²³.

3.7 Diferencias de unión dermoepidérmica.

Cuanto más fina es la piel, más simple es la unión dermoepidérmica. Al ser más irregular en la piel lampiña, se ofrece más superficie de contacto, lo que requiere más nutrición por difusión y mayor demanda vascular¹⁷. En condiciones normales, los vasos no atraviesan la unión dermoepidérmica y se aprecian diferencias en el lecho vascular²⁰. Las crestas dérmicas hacen aumentar la superficie de contacto, por lo que aumenta el número celular por unidad de superficie corporal, lo que lleva a un aumento del grosor de la piel²².

Las papilas son más largas, más finas y más numerosas²⁴, (Figura 4 y 6). La organización papilar es en paralelo al contrario que la piel fina que lo hace de forma poligonal (Figura 3). Esta distribución en paralelo forma los dermatoglifos, (Figura 3, A) que sólo se encuentran en simios superiores y humanos, encontrándose diferencias comunes entre sexo y razas²⁰.

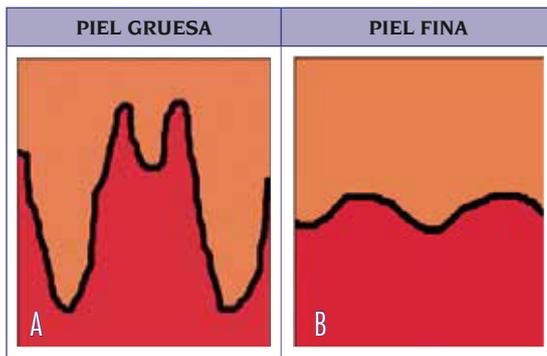


Figura 6: Esquema comparativo de un corte transversal de la unión dermoepidérmica en la que se aprecian las diferencias entre crestas papilares entre piel gruesa A y piel fina B.

Las papilas dérmicas están dispuestas en filas regulares, vistas superficialmente como surcos en la piel. Las aberturas de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas se localizan en la ranura entre dos filas de papilas dérmica²⁵.

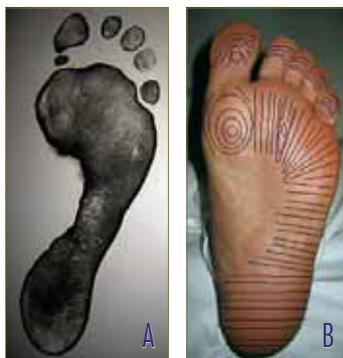


Figura 7: A) Distribución de las líneas dermatoglifos en un fotopodograma y B) esquema general aproximado de distribución de estas.

3.8 Aumento de terminaciones nerviosas y glándulas sudoríparas ecrinas.

a) Terminaciones nerviosas:

La principal diferencia respecto a las termi-

naciones nerviosas en la piel gruesa es el aumento de su número y su forma encapsulada²⁰ rodeadas de tejido conjuntivo²².

- **Corpúsculos de Pacini:** Se encuentran en hipodermis y dermis profunda. Captan la presión y la vibración y miden aproximadamente 1 mm de diámetro.
- **Corpúsculos de Meissner:** Se encuentran en las papilas dérmicas y en dermis superficial. Captan el tacto y son muy abundantes en los pulpejos de los dedos.
- **Corpúsculos de Ruffini:** Mecanoceptores, que por el contrario, se encuentran en la dermis de la piel fina. Además de las terminaciones encapsuladas, también se encuentran como en el resto de la piel, las terminaciones nerviosas libres, que frecuentemente finalizan en el estrato granuloso epidérmico y captan el tacto y temperatura.

b) Glándulas sudoríparas:

Aparecen en mayor número. Se les aprecia un engrosamiento de la epidermis alrededor de las glándulas sudoríparas ecrinas en el punto donde penetran a través de la dermis, es probablemente un mecanismo para proteger las glándulas sudoríparas ecrinas de fuerzas tangenciales⁴.

En las glándulas sudoríparas se encuentran células madre para la epidermis (además de la capa basal epidérmica y el folículo piloso)²⁶.

3.9 Diferencias de la dermis:

La dermis plantar es más gruesa, unos 3 mm aproximadamente². En el pie, el tejido graso penetra en la dermis, mientras que en la piel delgada este no ocurre⁴. Las propiedades mecánicas de la piel dependen principalmente de las fibras de colágeno y elastina²⁰. Las fibras de colágeno son de gran importancia en las estructuras que reciben peso y tracciones, se implantan sobre superficies óseas, ayudando a la dispersión de fuerzas²⁷.

3.10 Diferencias de la hipodermis²⁸:

Es de destacar en esta capa, la gran capacidad de amortiguación, disipación y absorción de presiones entre dos planos duros (suelo y hueso). La separación entre la dermis y la capa subcutánea está mal definida en comparación con la piel delgada⁴.

Poseen septos fibrosos que unen la piel con los tejidos profundos y que compartimentan la grasa plantar. Estas celdillas fibrosas permiten que la grasa quede encerrada y no se disperse por acción de la presión^{2,18}. La dermis está firmemente unida a la fascia profunda subyacente por bandas fibrosas verticales de colágeno y elastina de la hipodermis^{4,18}. La grasa plantar correctamente empaquetada, hace de almohadilla que amortigua y disipa las altas presiones plantares. Cuando ésta se pierde, desplaza o deteriora, se predispone la aparición de dolor, lesiones cutáneas e incluso úlceras²⁹.

INGENIERÍA TISULAR DE LA PIEL

1. Generalidades de la ingeniería tisular:

Mediante la IT se pretende fabricar artificialmente tejidos que imiten en estructura y función a los origi-

nales con avanzadas técnicas de laboratorio y utilizando como materiales de construcción los siguientes tres elementos³⁰:

- a) Células con suficiente capacidad proliferativa.
- b) Estructura de soporte formado de biomaterial sintético o natural (andamiaje), que puede ser en 2 o 3 dimensiones.
- c) Factores de crecimiento y demás mediadores que favorezcan el crecimiento, desarrollo, diferenciación y viabilidad celular y tisular. Ejemplos de éstos para la piel son: factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de queratinocito (KGF), factor de crecimiento insulínico (IGF).

2. Piel en la ingeniería tisular:

Estas técnicas permitirían una alternativa al auto y alotrasplante con la obtención de sustitutos de piel. Las características óptimas de un sustituto de la piel son³¹:

- 1 Estructura bicapa, dermis y epidermis que permitan una rápida vascularización e inervación.
- 2 Una capa dérmica que proporcione una reparación más rápida y fisiológica de la herida.
- 3 Una capa epidérmica funcional que rápidamente recupere su barrera y función de protección.
- 4 La plena integración y permanencia total en el lecho de la herida.

Desde hace 25 años se viene trabajando en la fabricación de piel por ingeniería tisular. Diversos materiales biológicos y sintéticos se combinan con células cultivadas in vitro para generar tejidos funcionales. La piel fabricada tiene dos destinos³⁰:

- a) Aplicación in vivo, en heridas que lo requieren por su tamaño (extensión y profundidad) y evolución, tales como quemaduras y úlceras en las que se afectan todo el grosor de la piel (epidermis y dermis completa) y más de 1 cm de diámetro.
- b) Estudios in vitro de fármacos y enfermedades cutáneas tales como melanomas, psoriasis, heridas e infecciones.

La piel de bioingeniería surgió principalmente en respuesta a una necesidad de cobertura permanente de quemaduras extensas. Más tarde, esta tecnología también se aplicó al tratamiento de las úlceras crónicas. El equivalente cutáneo ideal debería ser fácil de manipular, resistente y barato, además de ser capaz de recrear la fisiología de la piel normal y no inducir rechazo inmunológico en el receptor. En general, los tres conceptos clave para la bioingeniería cutánea son:

- a) la fuente de células.
- b) la capacidad de regeneración de las mismas.
- c) la matriz o andamiaje empleado.

3. Clasificación:

Hay varios tipos de piel artificial según se clasifiquen sus características³².

3.1 Contenido celular:

- a) Acelulares, cuando no poseen ningún tipo celular, se usa solo el andamiaje para que las propias células circundantes colonicen esta estructura. Se utilizan generalmente para el tratamiento de heridas de espesor parcial a modo de apósito. Biobrane® (Dow Hicka Bertek Pharmaceuticals, EE.UU).
- b) Celulares, cuando se usan células viables.

3.2 Origen celular.

- a) Alogénico: Se usan células de otro individuo, suelen ser fibroblastos utilizados en la dermis. Son generalmente para uso temporal y no permanente. Los injertos con células alogénicas sirven como cobertura de la herida y promueven la cicatrización de la herida, pero no sobreviven en el paciente después del proceso de curación. Appligraf® (Organogénesis Inc., y Novartis Pharmaceuticals Co., EE.UU.), Dermagraft® (Avanzado Ciencias tejido, Inc., EE.UU).
- b) Autogénico: Cuando se usan células del propio paciente. Se obtienen a partir de biopsias y se cultivan como láminas. Se consideran sustitutos permanentes en la piel. Epicel® (Genzyme, EE.UU.) fue el primer comercial sustituto de la piel autóloga.

3.3 Estructuras que reproducen.

- a) Monocapa:
 - a-1 Epidérmicas: por lo general no incluyen un soporte material, principalmente son de queratinocitos autólogos cultivados in Vitro. Se obtiene una capa epidérmica y luego se aplica como una hoja sobre la herida. Como principales inconvenientes encontramos la baja adhesión, difícil manipulación de estas hojas de células finas y frágiles, el procedimiento de preparación requiere un largo tiempo y tiene un alto coste.
 - a-2 Dérmicas: proporcionar soporte mecánico de espesor total en quemaduras y heridas. Deben ser aplicarse conjuntamente con las epidérmicas para proporcionar ambiente curativo óptimo para la herida.
- b) Bicapa: dermo-epidérmicas:

Es lo ideal, ya que reproduce la histoarquitectura fisiológica de la piel.

3.4 Durabilidad: temporales o permanentes. Esta característica suele coincidir dependiendo si se trata de células alogénicas que sólo permanecen sobre el lecho de la herida un poco más de dos meses o si son autólogas, donde su durabilidad podría ser permanente.

3.5 Biomateriales utilizados (andamiajes): Usados en la dermis para imitar la matriz extracelular (MEC).

- a) Naturales: colágeno, fibrina y otros polipéptidos y GAGs como ácido hialurónico, fibronectina, quitosano y alginato. También se han usado MEC descelularizada de cadáver. Una nueva tendencia es la de hacerla usando varias capas de cultivos de fibroblastos en 2D que se superponen, ya que se ha demostrado que los fibroblastos cultivados in Vitro tienen la capacidad de formar MEC (30). Por ser materiales propios de nuestro organismo, producen bajo riesgo de toxicidad para el cuerpo, pero pueden transmitir enfermedades infecciosas.
- b) Sintéticos son de la PGA, PLA, PLGA, PCL, politetrafluoroetileno (PTFE), poliuretano (PU) y polietileno tereftalato. Aunque los biomateriales sintéticos carecen de señales celulares de reconocimiento, es posible añadirseles y no tienen el riesgo de transmisión de enfermedades.

Estos andamiajes son de gran interés, porque son los que proporciona la tridimensionalidad necesaria para una correcta relación entre MEC-célula y célula-célula.

Las células cultivadas sobre sustratos en 2D, como las placas de cultivo, pierden gran cantidad de señales, reguladores clave y fenotipos de tejidos³³. Las células que crecen en una estructura 3D se ven favorecidas en la expresión del receptor, la capacidad proliferativa, síntesis de la matriz extracelular, densidad celular y funciones metabólicas.

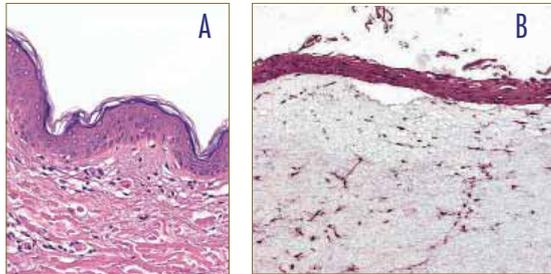


Figura 8: Comparativa entre cortes histológicos H&E entre A) piel fina natural, B) sustituto artificial de piel total fina elaborado en el departamento de Histología de la UGR (fibrina y agarosa).

4. Tipos de piel artificial:

4.1 Sustitutos epidérmicos:

Se toma una biopsia del paciente, se separan los queratinocitos de forma enzimática y se cultivan mitóticamente inactivados por fibroblastos. No se adhieren bien al tejido subyacente y se forman ampollas con frecuencia, son temporales. Los queratinocitos deben ser siempre autólogos³⁰.

4.2 Sustitutos dérmicos:

Cuando la lesión daña hasta la dermis, antes de usar los sustitutos epidérmicos hay que colocar las construcciones dérmicas, ya que previenen la contracción de la herida y propor-

cionan una mayor estabilidad mecánica. Hay una amplia variedad de comercializado construcciones dérmicos; tanto naturales como sintéticos, con componentes celulares como Dermagraft® (fibroblastos de prepucio humano, cultivadas en una malla de poliglactina biodegradable) o sin componentes celulares (AlloDerm®)³⁰.

4.3 Sustitutos dermoepidérmicos:

Se componen de células de la piel autólogas y alogénicas (queratinocitos y fibroblastos), que se incorporan a un sistema de andamiaje. Aunque imitan la histoarquitectura de la piel normal, debe ser considerado como un apósito activo biológico temporal. Este proporciona los factores de crecimiento, citocinas y matriz extracelular para las células huésped e inician y regulan la cicatrización de la herida contribuyendo a un alivio eficaz del dolor (30). Los principales problemas son los altos costos y su fracaso para cerrar la herida de forma permanente debido al rechazo de tejido alogénico. Por esto, el sustituto ideal es el que combina queratinocitos y fibrocitos autólogos.

Para la fabricación de un sustituto bicapa, los queratinocitos se aíslan de una biopsia y se cultivan. Se depositan sobre un sustituto dérmico en un biorreactor que le permite una interfase aire-líquido durante dos semanas aproximadamente. Esta interfase, le permite diferenciación y desarrollo en capas estratificadas permitiendo la formación del más alto estrato, el córneo³³.

De momento no es posible la fabricación de una piel completa y permanente. La mala vascularización de injertos de piel, junto con la incorporación de pelos y glándulas sudoríparas y sebáceas siguen siendo un problema sin resolver.

	PRODUCTO COMERCIAL	BIOMATERIAL	TIPO CELULAR
EPIDÉRMICO	CellSpray® (Clinical Cell Culture) Epichel® (Genzyme Biosurgery) EpiDex® (Euroderm GmbH) EPIBASE® (Lab. Genevrier) MySkin® (CellTran) Laserskin® o Vivoderm (Fidia A. B.) Bioseed-S® (BioTissue Tech GmbH)	- - - - Soporte de silicona Recombinante (HAM) Sellador de fibrina alogénica	Queratinocito autólogo Queratinocito autólogo Queratinocito autólogo Queratinocito autólogo Queratinocito autólogo Queratinocito autólogo Queratinocito autólogo
DÉRMICO	AlloDerm® (Life Cell) Biobrane® (Bertek Pharma.) Dermagraft® (Advanced Biohealing) Integra® (Integra LifeSciences) Matriderm® (Dr. Suwelack Skin & Health Care AG) Karoderm® (KaroCell Tissue Eng.) Hyalograft® 3D (Fidia A. B.)	Dermis alógena humana Malla de nailon recubierto de colágeno, membrana de silicona Malla de poliglactina Matriz de colágeno-condroitina-6-sulfato recubierto de silicona Colágeno dérmico bovino I, III, V y elastina Dermis humana Alogéneo (HAM)	Acelular Acelular Fibroblastos neonatales alogénicos Acelular Acelular Acelular Fibroblastos autólogos
DERMOEPIDÉRMICO	Apligraf® (Organogenesis) OrCel® (Forticell Bioscience) PolyActive® (HC implants BV)	Colágeno bovino tipo I Esponja de colágeno bovino PEO/PBTa (Oxido de polietileno/polibutileno tereftalato)	Fibroblastos y queratinocitos alogénicos neonatales humanos Fibroblastos y queratinocitos alogénicos neonatales humanos Fibroblastos y queratinocitos autólogos

Tabla 2: Resumen de los principales sustitutos comerciales de piel fina^{30,32}.

CONCLUSIONES

Mediante la ingeniería tisular se podrían evitar amputaciones y mejorar la calidad de vida de pacientes que por diversos motivos han perdido la piel plantar.

El primer paso para la construcción de una estructura es saber lo que queremos hacer, tener un prototipo a imitar. Puesto que la síntesis artificial de piel está bastante avanzada, debemos conocer las diferencias entre piel fina y gruesa para así hacer una buena aproximación. En este trabajo, se intenta aclarar las características que hacen de la piel plantar única respecto a la de otras zonas corporales.

Son numerosos los autores que citan en sus artículos la especificidad de la piel plantar, pero muy pocos son los que se centran en ellas y analizan sus posibles causas. La mayoría de los trabajos científicos revisados aportan datos sobre colgajos, injertos y pieles artificiales aplicados sobre el pie, pero ninguno analiza seriamente la estructura y función de la piel plantar en profundidad. Son varias las especialidades que trabajan con este tipo de piel destacando por su importancia, cirujanos vasculares, anatómo-patólogos, dermatólogos, histólogos, cirujanos plásticos, traumatólogos y podólogos. Sin embargo, ninguna especialidad mencionada la estudia en profundidad desde una perspectiva histológica. La falta de documentación bibliográfica así lo demuestra.

No se puede decir que exista una única diferencia que hace la piel glabra exclusiva, pues se han encontrado diferencias importantes no sólo en las tres capas que forman la piel, si no también en sus uniones y anejos. A modo de resumen, las diferencias revisadas y analizadas son:

- 1) Epidermis: Grosor, disposición de queratino-citos, estrato lúcido y citoqueratinas.
- 2) Dermis: Grosor, distribución y forma de las papilas.
- 3) Hipodermis: Distribución en septos de la grasa plantar.
- 4) Anejos cutáneos: Falta de folículos pilosos, ausencia de glándulas sebáceas, aumento de glándulas sudoríparas y terminaciones nerviosas.

Esta es una mera descripción de las diferencias entre pieles encontrada en la bibliografía actual, pero no se encuentran el porqué ni las repercusiones de estas diferencias.

A pesar de la claras diferencias estructurales y funcionales, no se las conoce bien. Todavía faltan estudios más complejos que permitan la fabricación de una piel perfecta. Sin embargo, para diseñar y fabricar una piel plantar nos encontraríamos con una limitación importante a considerar, el grosor de la piel plantar; ya que dicho grosor supera los 250 µm, límite aproximado actual para la fabricación artificial de tejidos mediante IT. Asimismo, es recomendable utilizar queratinocitos y fibroblastos autólogos de piel plantar (35), ya que varias de sus especificidades residen en su expresión genética. También, es necesario, en nuestra opinión, estudiar la posibilidad de utilizar queratinocitos y fibroblastos de otras regiones corporales que puedan ser manipulados y utilizados en la construcción artificial de este tipo de piel. Finalmente, es necesario realizar estudios que analicen a fondo la estructura, desde una perspectiva histológica, de la piel plantar con el objetivo de analizar las peculiaridades de la misma y permitan su posterior diseño y construcción mediante técnicas de Ingeniería Tisular.

En nuestra opinión, el mejor sustituto, según extensión (superficial y profundidad) y localización de cada caso, sería:

- 1º Piel plantar (colgajos e injertos).
- 2º Sustituto de piel plantar.
- 3º Piel fina plantar.
- 4º Sustituto de piel fina.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Miguel Alaminos Mingorance por la cesión de imágenes microscópicas.
Al personal de biblioteca de ciencias de la salud de la UGR.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Moore JC, Jolly GP. Soft tissue considerations in partial foot amputations. *Clin Podiatr Med Surg.* 2000 Oct;17(4):631-48.
- 2 Oh SJ, Moon M, Cha J, Koh SH, Chung CH. Weight-bearing plantar reconstruction using versatile medial plantar sensate flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Feb;64(2):248-54.
- 3 Ledoux WR, Blevins JJ. The compressive material properties of the plantar soft tissue. *J Biomech.* 2007;40(13):2975-81.
- 4 Thoolen ML, Ryan TJ, Bristow I. A study of the skin of the sole of the foot using high-frequency ultrasonography and histology. *Foot.* 2000;10(1):14-17.
- 5 Clark N, Sherman R. Soft-tissue reconstruction of the foot and ankle. *Orthop Clin North Am.* 1993 Jul;24(3):489-503.
- 6 Jolly GP, Zgonis T, Blume P. Soft tissue reconstruction of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2003 Oct;20(4):757-81.
- 7 Park EY, Elliott ED, Giacomelli JA, Granoff DP, Salm RJ. The use of transpositional skin flaps in closing plantar defects: a case report. *J Foot Ankle Surg.* 1997 Jul-Aug;36(4):315-21; discussion 329.
- 8 Cohen BK, Zabel DD, Newton ED, Catanzariti AR. Soft-tissue reconstruction for recalcitrant diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg.* 1999 Nov-Dec;38(6):388-93.
- 9 Banis JC. Glabrous skin grafts for plantar defects. *Foot Ankle Clin.* 2001 Dec;6(4):827-37.
- 10 Uroskie T, Colen L. Soft tissue reconstruction for the heel and plantar foot. *Foot Ankle Clin.* 2001 Dec;6(4):801-26.
- 11 Donato MC, Novicki DC, Blume PA. Skin grafting. Historic and practical approaches. *Clin Podiatr Med Surg.* 2000 Oct;17(4):561-98.
- 12 Takahashi A, Tamura A, Ishikawa O. Use of a reverse-flow plantar marginal septum cutaneous island flap for repair of a forefoot defect. *J Foot Ankle Surg.* 2002 Jul-Aug;41(4):247-50.
- 13 Sorensen JC. Living skin equivalents and their application in wound healing. *Clin Podiatr Med Surg.* 1998 Jan;15(1):129-37.
- 14 Kim PJ, Heilala M, Steinberg JS, Weinraub GM. Bioengineered alternative tissues and hyperbaric oxygen in lower extremity wound healing. *Clin Podiatr Med Surg.* 2007 Jul;24(3):529-46.
- 15 Williams RL, Armstrong DG. Wound healing. New modalities for a new millennium. *Clin Podiatr Med Surg.* 1998 Jan;15(1):17-28.
- 16 Sobotta Welsch. *Histología.* Panamericana, 2ª ed. 2009, 549.
- 17 Finn Geneser. *Histología, sobre bases biomoleculares.* Panamericana: Madrid, 3 ed. 2000, 447-450
- 18 Sarrafian SK. *Anatomy of the foot and ankle.* 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 19 .Poirier. *Histología Humana.* Masson, Barcelona, 2002, 559.
- 20 Arthur Rook. *Tratado de Dermatología* Barcelona: Dayma, 1988.
- 21 Samitz, M.H. *Afecciones cutáneas de las extremidades inferiores* Barcelona: Toray, 1974.
- 22 M.H. Ross et al. *Histología: texto y atlas.* Williams and Wilkins, 4 ed. 2004, 405.
- 23 A. Kierszenbaum. *Histología y biología celular.* Elsevier España. Madrid, 2ª ed. 2008.
- 24 D.w. Fawcett. *Tratado De Histología.* McGraw-Hill Interamericana: Madrid, 11 ed. 1995, 578.
- 25 Sangiorgi S, Manelli A, Protasoni M, Ronga M, Raspanti M. The collagenic structure of human digital skin seen by scanning electron microscopy after Ohtani maceration technique. *Ann Anat.* 2005 Mar;187(1):13-22.
- 26 Biedermann T, Pontiggia L, Böttcher-Haberzeth S, Tharakan S, Brazilius E, Schiestl C, Meuli M, Reichmann E. Human eccrine sweat gland cells can reconstitute a stratified epidermis. *J Invest Dermatol.* 2010 Aug;130(8):1996-2009.
- 27 Landsman A, Taft D, Riemer K. The role of collagen bioscaffolds, foamed collagen, and living skin equivalents in wound healing. *Clin Podiatr Med Surg.* 2009 Oct;26(4):525-33.
- 28 Bressler RS, Bressler CH. Skin and superficial fascia of the foot. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1991 Jul;81(7):379-83.
- 29 Rocchio TM. Augmentation of atrophic plantar soft tissue with an acellular dermal allograft: a series review. *Clin Podiatr Med Surg.* 2009 Oct;26(4):545-57.
- 30 Groeber F, Hailer M, Hampel M, Hinderer S, Schenke-Layland K *Clin Plast Surg.* Skin tissue engineering-in vivo and in vitro applications. 2012 Jan;39(1):33-58.
- 31 Auger FA, Berthod F, Moulin V, Pouliot R, Germain L. Tissue-engineered skin substitutes: from in vitro constructs to in vivo applications. *Biotechnol Appl Biochem.* 2004 Jun;39(Pt 3):263-75.
- 32 Demirbag B, Huri PY, Kose GT, Buyuksungur A, Hascivi V. Advanced cell therapies with and without scaffolds. *Biotechnol J.* 2011 Dec;6(12):1437-53.
- 33 Martínez-Santamaría L, Guerrero-Aspizua S, Del Río M. *Bioingeniería cutánea: aplicaciones preclínicas y clínicas.* *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Jan-Feb;103(1):5-11.
- 34 Rader A, Barry T. The cone flap: a fasciocutaneous flap option for plantar heel ulcers. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008 Jan;25(1):123-6.
- 35 Brohem CA, Cardeal LB, Tiago M, Soengas MS, Barros SB, Maria-Engler SS. Artificial skin in perspective: concepts and applications. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011 Feb;24(1):35-50