



# Fisiología de la Cicatrización

A. KURZER, MD.

**Palabras claves:** Cicatrización, Inflamación, Epitelización, Colágeno, Contracción, Degradación.

*La capacidad de cicatrizar mediante la formación de tejido fibroso es vital para la supervivencia de todas las especies animales superiores. Las heridas pueden poner en peligro la vida, alterar el funcionamiento y comprometer la apariencia del individuo. Durante los últimos 5 años ha aumentado el interés por conocer los aspectos fisiológicos básicos del proceso reparativo y las relaciones que presentan entre sí. El cirujano, más que cualquier otro especialista, debe entender estos fenómenos, si quiere tratar adecuadamente sus pacientes. Este artículo actualiza los conceptos sobre los siguientes temas: la inflamación, la epitelización, la contracción, la fibroplasia, la colagenólisis y la remodelación.*

## INTRODUCCION

La cicatrización es un proceso reparativo complejo que, en el caso de las heridas cutáneas, conduce a la regeneración del epitelio y al remplazo de la dermis por un tejido fibroso, constituido fundamentalmente por colágeno con características diferentes al normal (1). Las nuevas fibras son más cortas y desorganizadas y menos solubles (Tabla 1), por lo que la cicatriz nunca va a tener la fuerza tensil de la piel sana (2).

Esta respuesta biológica posee diferentes fases o etapas que discutiremos por separado pero que en realidad actúan simultáneamente y se influyen entre sí, de tal manera que las alteraciones en una pueden beneficiar o perjudicar a las otras.

La fibroplasia coincide en parte con la inflamación; la remodelación (maduración) puede empezar antes de que cese la producción de colágeno y la epitelización se superpone a la contracción (3).

---

*Doctor Alberto Kurzer Schall, Jefe de la Sección de Cirugía Plástica, Maxilofacial y de la Mano, U. de Antioquia, Hosp. Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.*

**Tabla 1.** Comparación entre colágeno normal y cicatrizal.

Características	Normal	Cicatriz
Organización	Tridimensional	Una dimensión
Tamaño de la fibra	12 a 30 micras	2 a 10 micras
Densidad	Flojo	Compacto
Fibrillas	Organizadas	Desorganizadas
Birrefringencia	Presente	Ausente
Solubilidad	Muy soluble	Poco soluble

## INFLAMACION

La solución de continuidad en la superficie corporal favorece la penetración de cuerpos extraños y bacterias. La inflamación es una reacción vascular y celular inespecífica, que se produce con cualquier trauma (físico, químico o biológico) y que sirve para destruir algunos microorganismos contaminantes y el material foráneo y necrótico, preparando la herida para su reparación posterior.

Inicialmente se observa una vasoconstricción capilar local transitoria (durante 5 a 10 minutos), mediada por la norepinefrina, que facilita la hemostasia y permite la adherencia de leucocitos, eritrocitos y plaquetas al endotelio. Este trombo inicial carece de fibrina por lo que se puede disolver fácilmente (2). Los trombocitos al contacto con los tejidos subendoteliales expuestos, liberan fosfolípidos que desencadenan el mecanismo intrínseco de la coagulación (4). Al mismo tiempo, algunas células afectadas por el trauma, permiten la salida de tromboplastina, la que activa el sistema extrínseco. De esta manera se obtiene un coágulo más estable, que contiene fibrina. Esta ayuda, además, a adherir los bordes de la herida inicialmente (5).

Las plaquetas, estimuladas por la acumulación de trombina, elaboran glucoproteínas que aceleran las mitosis de los fibroblastos y de las células musculares lisas (6) y segregan enzimas proteolíticas que inician la cascada del complemento, responsable de producir diferentes opsoni-

nas y sustancias quimiotácticas (7). El factor de crecimiento plaquetario atrae y favorece las mitosis de los fibroblastos; el de angiogénesis estimula la formación de nuevos capilares; el de crecimiento epidérmico favorece la epitelización; el de crecimiento transformante-beta facilita la migración de monocitos, inhibe la multiplicación endotelial y acelera la producción de colágeno y glucosaminoglicanos, y el factor 4 atrae los neutrófilos (8). La ausencia de estos mediadores explica los trastornos cicatrizales que pueden presentarse en pacientes trombocitopénicos (6).

La liberación de enzimas intracelulares rápidamente cambia la respuesta vascular y, concomitantemente con la vasodilatación, se produce un aumento de la permeabilidad, principalmente en el lado venoso del asa capilar (vasos entre 20 y 30 micras de diámetro).

Este nuevo fenómeno se debe, en la primera  $1/2$  hora, a la histamina y, en menor grado en el humano, a la serotonina, producidas por los mastocitos, las plaquetas y los polimorfonucleares basófilos (2). Estas sustancias causan contracción de las células endoteliales y remueven los diafragmas que cubren las fenestraciones intercelulares, abriendo brechas que permiten el escape de albúmina, globulina, fibrinógeno, etc. (9).

Posteriormente entra en acción el sistema calicreína-kinina que se origina en la activación del factor Hageman sanguíneo por la presencia en la circulación de fragmentos del colágeno destruido o por la acumulación local de enzimas lisosomales y metabolitos del oxígeno que escapan de los fagocitos (10). A esto también contribuye la liberación de la calicreína contenida en el interior de los basófilos (11).

El trauma estimula la fosfolipasa de las membranas celulares para que hidrolicen los fosfolípidos de la pared, formando ácido araquidónico, que en presencia del complemento, es transformado en prostaglandinas y leucotrienos que empiezan a actuar 1 ó 2 horas después de la lesión y se encargan de prolongar durante varios días las alteraciones vasculares. Estos actúan sobre las enzimas responsables de la síntesis del AMP cíclico a partir de la ATP adenilciclasa y desplazan el calcio adherido a la membrana celular, alternando la permeabilidad capilar (2). La síntesis y el tipo de prostaglandinas que se producen en los tejidos es influenciada por la acumulación local de restos tisulares, el glutatión, la norepinefrina, el cobre y el zinc (9).

Los polimorfonucleares migran activamente a través del endotelio, gracias a las colagenasas que producen (10), en un mecanismo conocido como diapédesis, y se dirigen a la herida en donde cumplen la importante función de fagocitar bacterias y algunos cuerpos extraños. Estos son atraídos por la prostaglandina  $E_2$ , la fracción  $C_{5a}$  del complemento, los factores de permeabilidad ganglionar y plaquetario 4 y la interleukina-1 (2, 8, 12). Este proceso de marginación y migración está alterado en: síndrome de los "leucocitos perezosos", la diabetes *mellitus* descompensada, el alcoholismo crónico, algunos estados sépticos, los síndromes hiperosmolares, las deficiencias adquiridas del complemento, la sarcoidosis y cuando se administran corticosteroides (13).

La muerte leucocitaria permite la liberación de sustancias quimiotácticas que atraen otras células y, junto con la acumulación de tejido desvitalizado y la inflamación originada por la acción de las proteasas (colagenasa, elastasa, catepsinas G y D), explican la formación de pus que se observa en algunos pacientes, a pesar de no existir infección (3).

Los mononucleares son poco frecuentes durante el período agudo debido a que se encuentran en menor número en la circulación, pero su vida media es mayor que la del neutrófilo, por lo que predominan en la herida después del 5º día y, en las inflamaciones crónicas, se pueden transformar en histiocitos y células gigantes multinucleadas que atraen fibroblastos y forman un granuloma.

La administración experimental de suero antineutrófilo ha demostrado que los polimorfonucleares no son necesarios para la cicatrización normal excepto cuando existe infección (14). Durante mucho tiempo se pensó que los linfocitos tampoco eran importantes (2); sin embargo, recientemente se comprobó que los de la serie T producen numerosas monoquinas y linfoquinas, interferón gama y factor de crecimiento transformante-beta que regulan el crecimiento y la función de los fibroblastos y las células endoteliales (15); de tal manera que su depleción antes y hasta 1 semana después de producida una lesión tisular, se asocia con alteraciones en la síntesis y el depósito de colágeno (16). Los macrófagos también son indispensables para una respuesta adecuada ya que favorecen la actividad de las enzimas lisosómicas y la colagenasa (para destruir los tejidos desvitalizados); ayudan a liberar el complemento, la tromboplastina y las prostaglandinas; procesan macromoléculas convirtiéndolas en aminoácidos y azúcares simples utilizables por otras células; influyen en la proliferación y la migración de los fibroblastos; facilitan la colagenólisis y secretan monoquinas (especialmente interleukina-1, factor alfa de crecimiento tumoral/caquectina y varios factores de crecimiento) que poseen efecto quimiotáctico (5, 15, 17). Los mononucleares son atraídos por múltiples factores como: fragmentos del colágeno y la elastina lesionados, suero, plasma, derivados del complemento (fracción  $C_{3b}$ ), endotoxinas, linfoquinas y fibronectina (18-21). La vitamina A, por razones no bien conocidas, favorece su migración (7).

La localización y la adherencia celular en un área determinada, son fomentados por la plasmina y un fragmento del clivaje del factor B del complemento (Bb) que actúan como inductores de propagación (22). Al llegar, los macrófagos se adhieren, mediante receptores específicos, a la superficie de las fibras de colágeno traumatizadas y a los coágulos que contienen fibrina (ambos recubiertos por fibronectina). Esta unión facilita la diferenciación y la célula puede fagocitar más efectivamente las partículas opsonizadas. La interacción con este recubrimiento glucoproteico también constituye la primera etapa necesaria para la secreción de proteasas neutras y produce un monocito capaz de desbridar restos necróticos y destruir bacterias contaminantes y coágulos, permitiendo la reconstrucción tisular (23).

Este período se caracteriza clínicamente por calor, rubor, tumor y dolor. Los dos primeros se deben a la apertura de los capilares locales, lo que asegura un adecuado suministro de anticuerpos, nutrientes, oxígeno y células al área lesionada; el tumor se produce por la extravasación, y el dolor, por el aumento de la presión intersticial, secundario a la acumulación de edema y a la estimulación de terminales nerviosas por sustancias derivadas de las kininas (24). La inflamación es favorecida por la isquemia y la presencia de material necrótico, bacterias y coágulos y puede disminuirse mediante técnicas atraumáticas, hemostasia meticulosa, y asepsia adecuada y no estrangulando los tejidos con los puntos de sutura. La elevación de la región afectada reduce la presión hidrostática capilar y retarda el escape de líquidos, al igual que el hielo, que produce vasoconstricción. Los vendajes compresivos, aunque disminuyen la extravasación ya que aumentan la presión extracelular, son perjudiciales pues pueden conducir a isquemia distal. Los ejercicios musculares suaves promueven el retorno linfático y venoso y aceleran la reabsorción de los fluidos acumulados en el espacio intersticial (1). Algunos autores consideran que las enzimas proteolíticas orales favorecen la destrucción de coágulos y mejoran la circulación linfática (24). La sutura adecuada de la herida en la primera hora después del trauma acorta la reacción inflamatoria; si aquella se deja abierta más de 3 horas, se aumenta la permeabilidad vascular y se forma una capa exudativa gruesa que protege las bacterias de la acción de los antibióticos (25).

Los esteroides especialmente el cortisol, aumentan la resistencia de la membrana lisosómica, retardando la liberación de enzimas y la aparición de la inflamación; sin embargo, poseen otros efectos perjudiciales para la cicatrización. La acción antiinflamatoria de la aspirina y la indometacina se debe a que inhiben la ciclo-oxigenasa (sintetasa) necesaria para la formación de prostaglandinas, pero las dosis terapéuticas usuales no parecen alterar la reparación (2).

En la mayor parte de las heridas no contaminadas esta reacción desaparece entre 3 y 5 días después de la lesión. A la resolución del proceso contribuye el eosinófilo, organismo que fagocita leucotrininas, complejos inmunes y kininas y que produce histaminasa, fosfolipasa y prostaglandinas con acción contraria a las que iniciaron la inflamación (10, 26). Aquel es atraído por la histamina y un factor quimiotáctico liberado por los mastocitos y los basófilos.

## EPITELIZACION

Las capas externas de la piel están expuestas a un traumatismo mínimo constante que las obliga a regenerarse. La respuesta tisular a las lesiones no es más que una exageración de este fenómeno normal. Las heridas epidérmicas sanan por migración y multiplicación de las células situadas en áreas aledañas, en los folículos pilosos y las glándulas anexas (27). Los restos tisulares junto con el exudado de fibrina y leucocitos forman un coágulo, que por deshidratación se convierte en costra, por debajo de la cual ocurre la epitelización. Algunas horas después del trauma se observa aplanamiento de la unión dermo-epidé-

mica y las células basales, en un perímetro aproximado de 2 mm, se agrandan, adquieren forma redondeada y aflojan las uniones desmosómicas que las adhieren a la dermis. De este modo un menor número de ellas logra cubrir una mayor área. Las mitosis se observan en los sitios más distantes, creando un exceso lateral de células que empuja las del borde y las obliga a moverse por debajo de la costra, en contacto con tejido viable. Los organismos epiteliales en migración desarrollan filamentos contráctiles de miosina y actina (mioepitelio) que desaparecen después de terminada la cicatrización (28). Este movimiento se observa antes de que se regeneren los componentes permanentes de la lámina basal (laminina y colágeno tipo IV) y probablemente ocurre sobre una base de fibrina y fibronectina unidas entre sí por el factor XIII de la coagulación (29). Las células basales se unen a estas sustancias mediante unos receptores llamados integrinas o citoadhesinas que crean una especie de puente entre la matriz proteica extracelular y el citoesqueleto interno (21).

Las mitosis alcanzan su máximo alrededor del tercer día (30, 31). Si una célula se encuentra con otra idéntica, cambia la dirección de su movimiento, pero no queda en reposo hasta que está rodeada de similares por todos lados (inhibición por contacto). Este fenómeno parece deberse a la estimulación de receptores en la membrana celular, por la fibronectina que recubre la superficie (32). La migración es estimulada por una glucoproteína plasmática: la epibolina (33). En el borde de la herida se observa inicialmente una sola capa celular y la estratificación no empieza hasta que se cubre toda el área cruenta (3). Una vez termina la reepitelización y la neovascularización, desaparece la fibronectina depositada en las zonas basales de los capilares y la epidermis y se restablece una auténtica membrana basal (29).

El tiempo necesario para completar el cierre epitelial depende de la técnica de sutura: cuando se obtiene una ligera eversión de los bordes, tarda 18 a 24 horas; si la aproximación es horizontal, ocurre un retardo de 12 horas y si se produce inversión, puede demorarse 72 horas (25).

Las células epidérmicas maduras elaboran unas glucoproteínas denominadas chalonas que inhiben las mitosis, interfiriendo con la síntesis de ADN previa a la profase. Al producirse una destrucción superficial de la piel, disminuye su concentración local, lo cual inicia la multiplicación (34). Otros autores sugieren que la estimulación ocurre cuando quedan al descubierto (por el trauma) los antígenos del estrato córneo, que normalmente se encuentran protegidos por lipoglicoproteínas; la reacción antígeno-anticuerpo activa el complemento e inicia la cicatrización epitelial (35).

No existen estudios en humanos que demuestren regeneración de las estructuras anexas, pero en animales sí se ha comprobado la aparición tardía de nuevos folículos pilosos y glándulas sebáceas (36).

El *shock* y otras situaciones de estrés interfieren la epitelización porque la epinefrina potencia las chalonas (2). Los

vendajes húmedos, la vitamina A sistémica o tópica y el factor de crecimiento epidérmico, aceleran el proceso (37-39). Este último parece ser idéntico a la urogastrona humana y actúa estimulando receptores específicos situados en la membrana celular (40), lo que desencadena cambios en los potenciales y en la concentración intracitoplásmica de nucleótidos cíclicos (41); estudios experimentales han demostrado su utilidad para el tratamiento de áreas donantes de injertos y quemaduras de espesor parcial en animales (39, 42) y humanos (43).

La aplicación tópica de rojo escarlata aumenta la actividad mitótica en lesiones superficiales pero no disminuye el tiempo requerido para la reparación completa (44). El agua oxigenada sin diluir, los detergentes, el yodo-povidona y los antisépticos poseen efectos citotóxicos o alteran las defensas locales, interfiriendo la cicatrización (45-47). El consejo de "no colocar en la herida sustancias que no puedan aplicarse en la conjuntiva", debe estar en la mente de todo médico (48).

Los vendajes oclusivos o semiocclusivos durante las primeras 24 horas promueven la epitelización (30 a 45% más rápida), probablemente por evitar la desecación (35, 49), aunque también es posible que faciliten la migración, aumenten la presión parcial del oxígeno, incrementen la concentración de factores de crecimiento o mantengan un potencial eléctrico favorable entre la piel y el medio ambiente (49). Las heridas expuestas obligan a las células epidérmicas a profundizarse buscando tejido viable con un gran gasto metabólico inútil (50).

En quemaduras de segundo grado se ha demostrado la utilidad de conservar el epitelio de las ampollas como apósito biológico (51). De esta manera se acelera la regeneración epitelial (52), se evita la profundización de la lesión (53) y se disminuye la evaporación de agua (54). Microscópicamente se observa que la costra formada después de desbridar, compromete áreas que anteriormente estaban viables; la nueva epidermis es de peor calidad y la dermis reparada es edematosa y posee menos colágeno (55).

### NEOVASCULARIZACION (ANGIOGENESIS)

La formación de nuevos vasos sanguíneos es uno de los aspectos menos apreciados. Es el responsable de la producción de un buen tejido de granulación y de la recanalización de los plexos capilares, ayudando así a suplir las grandes necesidades metabólicas locales (5). El estímulo para este fenómeno proviene de la hipoxia, de los macrófagos y de las plaquetas (6, 7). El factor de angiogénesis es una sustancia secretada por los mononucleares hipóxicos en el borde de la herida, de peso molecular entre 2.000 y 20.000, que inicia la neovascularización (56, 57). El factor de crecimiento derivado de las plaquetas ejerce un efecto muy similar (6).

En laceraciones suturadas adecuadamente, es posible que la fibrinolisisina contenida en el endotelio de los vasos trombosados, ayude a abrir paso entre la fibrina que une los bordes, creando un sendero para el desplazamiento de

las células endoteliales que adquieren pseudópodos. La fibronectina o sus fragmentos favorecen esta migración (58, 59) y se acumula debido a la extravasación de sangre y a su producción por las plaquetas (21). No se sabe si la estimulación del movimiento es secundaria a una verdadera quimiotaxia (atracción en respuesta a un gradiente químico en la solución) o una haptotaxia (atracción en respuesta a un gradiente químico sobre la superficie) (21).

La depleción local de histamina, la radioterapia, algunos citostáticos y los corticosteroides frenan este paso, mientras que la progesterona lo favorece (7). También algunos antisépticos locales (clorhexidina, cloramina, yodo-povidona, nitrato de plata) disminuyen la producción de tejido de granulación (60).

Los nuevos capilares que se forman, probablemente requieren de fibronectina para poder continuar su proceso proliferativo y lentamente desaparecen al remodelarse la cicatriz (5).

### CONTRACCION

Entre 3 y 5 días después de producida una avulsión que se deja cerrar por segunda intención, la superficie cruenta empieza a disminuir de tamaño y los márgenes se aproximan hacia el centro. Este desplazamiento tisular centrípeta se denomina contracción y no debe confundirse con contractura, que es la deformidad que puede resultar después de terminada la cicatrización de una herida adyacente a una articulación o un pliegue de flexión (1). El fenómeno se observa únicamente cuando los tejidos cercanos son móviles y pueden estirarse; es más aparente en la espalda, la nuca, las nalgas y el abdomen; es menor en los miembros superiores e inferiores y la superficie anterior del tórax y no se presenta en lesiones circunferenciales de las extremidades ni cuando existe material necrótico o infección local (2). Es importante tener en cuenta que representa movimiento de los bordes y no formación de tejido nuevo. En la piel avanza con una velocidad entre 0.6 y 0.75 mm diarios y cesa cuando la herida cierra completamente (inhibición por contacto) o cuando la tensión en la periferia excede a la fuerza centrípeta.

Este proceso se debe a los miofibroblastos, organismos similares a los fibroblastos, pero que poseen en su citoplasma haces contráctiles de actina y miosina (61) y que se originan a partir de células mesenquimales, de mononucleares circulantes o de fibrocitos situados alrededor de la adventicia de vasos sanguíneos locales (62). Se desconoce el estímulo para esta transformación (2) pero se ha demostrado que se adhieren por un extremo al borde de la dermis y por el otro, conectan sus elementos contráctiles citoplásmicos con filamentos de fibronectina (fibras de anclaje), que se unen a fragmentos cercanos de colágeno, transmitiendo así la fuerza intracelular y aproximando los márgenes de la herida hacia el centro (63).

Puesto que la contracción puede ser perjudicial se ha buscado la manera de manipularla (64). La aplicación tópica de relajantes de la musculatura lisa (papaverina, prosta-

glandina E<sub>1</sub>, trocinato) frena el proceso, pero éste reaparece al suspender las drogas (65). Las altas dosis de esteroides y las sustancias antimicrotubulares (colchicina, vinblastina, citocalasina B) controlan el movimiento (7), pero poseen otros efectos perjudiciales sobre la cicatrización, por los que no son de utilidad clínica (2). Existe, sin embargo, la posibilidad de contrarrestar la mayor parte de los efectos nocivos de los primeros, administrando vitamina A. La colocación inmediata de un injerto de piel de espesor total acelera la desaparición del miofibroblasto, pero la aplicación tardía demora varios días en inhibir su función; los de espesor parcial son de poca utilidad, a no ser que se asocien con férulas durante varias semanas (66).

Durante mucho tiempo se postuló que la presencia de dermis profunda era el factor necesario para controlar la contracción (67) pero la utilización de algunas membranas sintéticas ha demostrado un efecto semejante (68). Es posible que otras propiedades físicas como la pérdida acuosa a través de la piel, el gradiente de temperatura o los cambios de potenciales eléctricos sean responsables de la diferente acción de las distintas clases de injertos (69).

El uso prolongado de vendajes con gradiente de presión (aproximadamente 25 mm Hg) ayuda a controlar parcialmente la deformidad pero no ejercen efecto directo sobre los miofibroblastos (70).

Algunos autores consideran que el epitelio contráctil del borde de la herida también contribuye a la contracción en los períodos iniciales. Estas células mioepiteliales, de forma fusiforme, probablemente se originan en el estrato de Malpighi (71).

En lesiones que cicatrizan por segunda intención aparecen grandes cantidades de mastocitos que producen mucopolisacáridos, histamina y condroitin-sulfato A. A medida que se disminuye la superficie cruenta, el depósito de estas sustancias fundamentales fija las fibras de colágeno, favoreciendo la aparición de contracturas (72).

**FIBROPLASIA**

Se refiere al proceso de producción de colágeno y al aumento de la fuerza tensil de la cicatriz. Además se ha demostrado la formación tardía (después de 60 días) de nuevas fibras elásticas (73). Los fibroblastos y, en menor grado, las células musculares y epiteliales, son los encargados de sintetizar el colágeno necesario para la reparación cutánea (37). Los primeros se originan en fibrocitos y células mesenquimales perivasculares (74) y aparecen entre el 3º y 5º día después del trauma, atraídos por sustancias quimiotácticas producidas por los macrófagos activados (75), linfoquinas (76) y algunos metabolitos de la degradación del colágeno lesionado (77) y su proliferación es favorecida por el depósito local de histamina (78). Es posible que algunas de las prostaglandinas también posean poder de atracción (25).

A medida que los mononucleares desbridan la herida, liberan factores químicos que atraen a los fibroblastos. Esta

acción es potenciada por la trombina y los activadores del plasminógeno del suero (7). La migración es dirigida por la fibronectina que recubre los filamentos de fibrina depositados durante la fase inicial de la coagulación, por lo que los hematomas se asocian con una fibroplasia exagerada (78, 79). La actividad celular también es influenciada por múltiples factores séricos y plaquetarios (Tablas 2 y 3) que podrían actuar aisladamente o en conjunto, como un mecanismo de cascada (41, 80-82). Estos pueden ser de competencia o de progresión; los primeros (factor fibroblástico o de crecimiento derivado de las plaquetas, fibronectina extracelular) actúan en la fase G<sub>1</sub> del ciclo y preparan la célula para que responda a los segundos (insulina, somatomedina, factor de crecimiento derivado de los macrófagos alveolares) y se complete la mitosis (83).

**Tabla 2. Linfoquinas que regulan actividad fibroblástica.**

<b>Función</b>	<b>Linfoquina</b>
Estimulación migración	Factor de crecimiento transformante beta
Inhibición migración	Factor inhibitorio de la migración
Estimulación proliferación	Factor activador de fibroblastos Interferón gama Linfotoxina
Inhibición proliferación	Factor inhibidor de la proliferación Interferón gama
Estimulación síntesis del colágeno	Factor de producción de colágeno Factor de crecimiento transformante beta Factor activador de fibroblastos Linfotoxina
Inhibición síntesis del colágeno	Interferón alfa y gama

Los fibroblastos requieren la cercanía de capilares (a menos de 50 micras de distancia) para asegurar un buen suplemento de oxígeno (85) y por mecanismos aún no esclarecidos, estimulan la neoformación de vasos sanguíneos, cuyo endotelio contiene activadores del plasminógeno que se encargan de destruir la fibrina depositada, evitando la llegada de nuevas células a un área que se está reparando adecuadamente (7). La elaboración de colágeno se paraliza si el pO<sub>2</sub> local cae por debajo de 20 mmHg (86). Se desconoce el estímulo para iniciar la producción proteica pero existen evidencias de un factor extracelular difusible que bloquea una sustancia represora que normalmente existe en los tejidos (2). El proceso bioquímico es complejo y consta de aproximadamente 220 reacciones que pueden agruparse en 6 fases (87), a saber:

**Tabla 3. Monoquinas que regulan actividad fibroblástica.**

<b>Función</b>	<b>Monoquina</b>
Estimulación quimiotaxis	Fibronectina Factor de crecimiento derivado de los macrófagos
Estimulación proliferación	Interleuquina-1 Factor de crecimiento derivado de los macrófagos alveolares Factor de crecimiento derivado de los macrófagos Factor activador de fibroblastos Factor de crecimiento derivado de las plaquetas Factor de necrosis tumoral alfa
Inhibición proliferación	Interferón beta
Estimulación síntesis del colágeno	Interleuquina-1 Factor de necrosis tumoral alfa
Inhibición síntesis del colágeno	Interleuquina-1 Factor de necrosis tumoral alfa

1. Se estimula el gen estructural para la producción de las moléculas pro-alfa<sub>1</sub> (I) y pro-alfa<sub>2</sub> (I), situado en el cromosoma 7.

2. El molde, con la secuencia adecuada de aminoácidos, que se encuentra en el ADN nuclear es "copiado" formando un hnARN.

3. El hnARN se transforma en mARN (mensajero) que pasa a los ribosomas en el retículo-endoplasma rugoso.

4. La secuencia química del ARN es utilizada para producir cadenas de prepro-alfa<sub>1</sub> (I) y prepro-alfa<sub>2</sub> (I). Los elementos necesarios para el proceso son llevados al "área de producción" por un ARN transportador.

5. Se forma un monómero denominado procolágeno. En este paso intervienen 11 enzimas (87) y se necesita la presencia de otros factores como oxígeno, hierro, ácido ascórbico y alfacetoglutarato (1). Esto explica los defectos en la cicatrización que se observan en el escorbuto, los tejidos isquémicos y las personas con depleción proteica, por deficiencia dietética o insuficiencia renal. El compuesto es excretado activamente hacia el exterior de la célula, paso que es inhibido por la vinblastina, la citocalasina B y la colchicina, drogas que taponan los microtúbulos y producen lo que algunos autores denominan "constipación celular" (88).

6. Para que las moléculas puedan agregarse y formar fibras, deben ser modificadas por algunas proteasas y peptidasas, que están ausentes en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos tipo VII, por lo que su piel es hiperextensible y frágil y son frecuentes las dislocaciones articulares

(89). El péptido terminal, liberado por acción de estas enzimas, participa en el control de la síntesis de colágeno por un mecanismo de retroalimentación (90). Para obtener una mayor fuerza tensil es necesaria la formación de puentes inter e intramoleculares y existen dos entidades clínicas caracterizadas por interferencia en este proceso: personas con Ehlers-Danlos tipo V, carecen de lisil-oxidasa, por lo que su colágeno es débil, son frecuentes las hernias y las insuficiencias valvulares, fácilmente se producen equimosis y las heridas cicatrizan como "papel de cigarrillo"; en el tipo VI no existe lisilhidroxilasa y se manifiesta por escoliosis severa, hiperextensibilidad cutánea, luxaciones recurrentes y equimosis espontáneas (2, 13).

La producción proteica alcanza su máximo hacia el final de la primera semana y continúa de por vida (5). La alta concentración local de lactato, por la insuficiencia vascular inicial en los tejidos, favorece la producción de colágeno, ayuda a retardar el crecimiento bacteriano y facilita la angiogénesis (7). La vitamina C también posee una acción estimulante, independiente del efecto que ejerce como cofactor para la hidroxilación de la prolina (91). La tensión exagerada en los bordes de la lesión estimula la excreción de colágeno, favoreciendo la formación de cicatrices hipertróficas y queloides (92).

Puesto que la fibrosis exagerada es responsable de numerosos estados patológicos (esclerodermia, colagenoma cutáneo familiar, cirrosis, adherencias intestinales y tendinosas, fibrosis retroperitoneal y pulmonar, etc.) se ha tratado de inhibir cada una de las etapas bioquímicas mencionadas (93) pero la evidencia de utilidad clínica en humanos aún es escasa (94-96).

Los radicales oxigenados (superóxido, peróxido, hidroxilo, etc.) producidos por los neutrófilos y que pueden quedar libres en el espacio extracelular, contribuyen a hidroxilar la prolina y la lisina de manera no enzimática y han sido implicados en la fisiopatología de la fibroplasia retrolental, la enfermedad de Peyronie, la alveolitis pulmonar y las úlceras varicosas (97).

Es interesante anotar que las heridas abiertas permanecen en fase inflamatoria con poca producción de colágeno hasta que se obtiene una adecuada epitelización. Una vez reconstituida la cubierta externa empieza una fibroplasia efectiva (98).

La producción local de interleuquina-1 por células mononucleares activadas atrae fibroblastos y parece ser la responsable de la fibrosis observada en la enfermedad injerto *versus* huésped (84).

## COLAGENOLISIS

La cicatrización normal es un proceso balanceado entre producción y destrucción constantes de colágeno, de lo contrario todos formaríamos queloides. Las colagenasas, en presencia del calcio, parten la molécula dejando dos fragmentos que pueden ser atacados por proteasas y peptidasas (99); son producidas por los leucocitos, los ma-

crófaos activados y las células epiteliales en migración (7) y se acumulan en la dermis superficial, el tejido de granulación y alrededor de la herida, por lo que las suturas no deben colocarse muy cerca del borde (85). Los esteroides, la hormona paratiroidea, la infección, la interleuquina-1 y la colchicina favorecen el proceso (88, 100); mientras que la cisteína, la progesterona y la alfa-2-macroglobulina sérica lo inhiben (2). Estas últimas evitan la colagenólisis en tejidos sanos (7).

En la piel denervada y en los injertos en remodelación se observa una actividad exagerada de las colagenasas. Otras entidades clínicas relacionadas con reabsorción excesiva de colágeno, son: las úlceras corneales por quemaduras con álcalis, la epidermólisis vesiculosa, el colesteatoma, la enfermedad periodontal crónica, la artritis reumatoidea y la psoriásica y la sinovitis vellonodular pigmentada (101).

También se ha descubierto un mecanismo intrafibroblástico de degradación que sirve de "control de calidad", que destruye las moléculas defectuosas y que puede ayudar a determinar la cantidad de colágeno producido en respuesta a ciertos mediadores extracelulares (102).

Experimentalmente en animales se ha demostrado que la fuerza tensil de las heridas disminuye en las primeras 24 horas, a pesar de estar sostenidas por suturas. Es probable que el daño tisular inicial estimule la producción de colagenasas y active la calicreína y la plasmina que, a su vez, convierten la procolagenasa inactiva en colagenasa, destruyendo el remanente de colágeno local (103). La administración de inhibidores de las proteinasas evita la pérdida de capacidad de retención de las suturas y podría ser de utilidad para evitar dehiscencias. La acumulación de radicales oxigenados libres, también contribuye a este fenómeno y es objeto de estudio en la actualidad (97).

## REMODELACION (MADURACION)

El contenido de colágeno aumenta rápidamente durante las 3 primeras semanas y al acumularse 7 mg/mL debe obtenerse un equilibrio entre producción y destrucción (104). A medida que madure la cicatriz, se van reponiendo fibras y éstas son sometidas a movimiento, presión y otros fac-

tores mecánicos que ayudan a orientarlas siguiendo las líneas de tensión de la piel (2). Con el transcurso del tiempo se observa disminución celular y se atrofian los capilares neoformados, por lo que el área palidece (35). En el espacio extracelular decrece la concentración de ácido hialurónico que es remplazado por proteoglicanos más elásticos, como el condroitin-4-sulfato; se reabsorbe el agua y las fibras se juntan, con lo cual se aplanan la región. El colágeno tipo III gradualmente es remplazado por el I, hasta obtener el promedio normal de 1: 4.

No está bien establecido el papel que desempeñan las glucoproteínas y los mucopolisacáridos o proteoglicanos, pero es posible que ayuden a organizar el colágeno y que determinen (según sea el que predomine) el tamaño, la rigidez y otras cualidades físicas de las nuevas moléculas (7, 105). También es probable que las fuerzas que se ejercen sobre los tejidos produzcan cargas eléctricas que facilitan la orientación, especialmente cuando se interdigitan con proteoglicanos (5). La colagenólisis juega un papel fundamental durante la remodelación ya que elimina las fibras iniciales depositadas de manera desorganizada, facilitando su remplazo por otras mejor orientadas y más resistentes, ayudando a formar una cicatriz más estable (5). Durante este período se ha demostrado fagocitosis de colágeno por los fibroblastos (106). Al momento de retirar las suturas, la herida sólo posee el 3% de la fuerza tensil normal; a las 4 semanas aumenta a un 30%, pero nunca sobrepasa el 80% (107).

## ABSTRACT

*The ability to heal wounds by forming scar tissue is essential for the survival of all higher species. Wounds can be life-threatening, commonly affect functional ability, and virtually always compromise appearance. Over the past five years there has been renewed interest in the basic components of wound healing and how they interact with each other. The surgeon, perhaps more than any other physician, should have an in-depth knowledge of this processes if he or she is to wisely treat his or her patients. This article updates present knowledge of the mechanisms involved in tissue repair, such as: inflammation, epithelization, contraction, neovascular growth, collagen production and lysis and maturation.*

## REFERENCIAS

1. Kurzer A: Cicatrización. En: Olarte F, Aristizábal H, Botero M, Restrepo J: Cirugía. Vol 1. Medellín U. de Antioquia, 1983; 19-46
2. Peacock E E Jr: Wound repair. 3a ed Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1984; 1-140
3. Bryant W M: Wound healing. Clinical Symposia 1977; 29:2
4. Bensusan H B, Koh T L, Henry K G: Evidence that fibronectine is the collagen receptor on platelet membranes. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75:5864
5. Berlinger N T: Wound healing. Otolaryngol Clin North Am 1982; 15:29
6. Knighton D R, Hunt T K, Thakral K K, Goodson W H III: Role of platelets and fibrin in the healing sequence. An in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. Ann Surg 1982; 196: 379
7. Hunt T K, Van Winkle W Jr: Normal repair. In: Hunt T K, Dunphy J E: Fundamentals of wound management. New York, Appleton-Century-Crofts, 1979; 1-30
8. Knighton D R, Ciresi K F, Fiegel V D et al: Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors. Ann Surg 1986; 204: 322
9. Boucek R J: Factors affecting wound healing. Otolaryngol Clin North Am 1984; 17: 243
10. Rojas W: Inmunología. 5a ed. Bogotá, Fondo Educativo Interamericano S. A., 1983; 66-67

11. Lichtenstein L M, Marone G, Thomas L L, Malueaux F J: The role of basophile in inflammatory reactions. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 65
12. McGrath M H: Peptide growth factors and wound healing. *Clin Plast* 1990; 17: 421
13. Hunt T K: Disorders of repair and their management. In: Hunt T K, Dunphy J E: *Fundamentals of wound management*. New York Appleton-Century-Crofts, 1979; 30-110
14. Simpson D M, Ross R: The neutrophilic leukocyte in wound repair. A study with antineutrophil serum. *J Clin Invest* 1972; 51: 2009
15. Barbul A: Immune aspects of wounds repair. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 433
16. Peterson J M, Barbul A, Breslin R J et al: Significance of T lymphocytes in wound healing. *Surgery* 1987; 102: 300
17. Diegelmann R F, Cohen I K, Kaplan A M: The role of macrophages in wound repair: A review. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68: 107
18. Postlethwaite A E, Kang A H: Collagen and collagen peptide induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med* 1976; 143: 1299
19. Snyderman R, Shin H S, Hansman M S: A chemotactic factor for mononuclear leukocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138: 387
20. Word P A, Remold H G, Davis J: Leukotactic factor produced by sensitized lymphocytes. *Science* 1989; 163: 1079
21. Clark R A F: Potencial roles of fibronectin in cutaneous wound repair. *Arch Dermatol* 1988; 124: 201
22. Goetze O, Blanco C, Cohn Z A: The induction of macrophage spreading by factor B of the properdin system. *J Exp Med* 1979; 149: 372
23. Bianco C: Fibrin, fibronectine, and macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 408: 602
24. Kurzer A: Fisiología de la cicatrización. *Medicina U P B* 1984; 3: 131
25. Edlich R F, Friedman H I, Haines P C, Rodeheaver G T: Biology of wound repair. Its influence on surgical decision. *Facial Plast Surg* 1984; 1: 169
26. Zucker-Franklin D: Eosinophil function related to cutaneous disorders. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 100
27. Van Winkle W Jr: The epithelium in wound healing. *Surg Gynec Obstet* 1968; 127: 1089
28. Pollack S V: Systemic medications and wound healing. *Int J Dermatol* 1982; 21: 489
29. Clark R A F, Lanigan J M, DellaPelle P et al: Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound re-epithelialization. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 270
30. Fourtanier A, Medaisko C, Charles N, Carreiro S: Development of a quantitative method for assessing epidermal regeneration. *Brit J Dermatol* 1984; 3 (Suppl 27): 174
31. Ordman L J, Gillman T: Studies in the healing of cutaneous wounds. I. The healing of incisions through the skin of pigs. *Arch Surg* 1966; 93: 857
32. Kleinman H K, Murray J C, McGoodwin E B, Martin G R: Connective tissue structure. Cell binding to collagen. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 9
33. Stenn K S: Epibolin: A protein of human plasma that supports epithelial cell movement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 71: 6907
34. Yamaguchi T, Hirobe T, Kinjo Y, Manaka K: The effect of chalone on the cell cycle in the epidermis during wound healing. *Exp Cell Res* 1974; 89: 247
35. Zitelli J: Wound healing for the clinician. *Adv Dermatol* 1987; 2: 243
36. Breedis C: Regeneration of hair follicles and sebaceous glands from the epithelium of scars in rabbits. *Cancer Res* 1954; 14: 575
37. Cohen I K, McCoy B J, Diegelmann R F: Ann update on wound healing. *Ann Plast Surg* 1979; 3: 264
38. Franklin J D, Lynch J B: Effect of topical applications of epidermal growth factor on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64: 766
39. Brown G I, Curtsinger L, Brightwell J R, Ackerman D M: Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *J Exp Med* 1986; 163: 1319
40. O'Keefe E, Barrub T, Payne R Jr: Epidermal growth factor receptor in human epidermal cells: Direct demonstration in cultured cells. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 482
41. Ristow H J, Holley R W, Messmer T O: Regulation of growth of fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 18
42. Brown G L, Schultz G, Brightwen J R, Tobin G R: Epidermal growth factor enhances epithelialization. *Surg Forum* 1984; 35: 565
43. Brown G L, Nanney L B, Griffen J et al: Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989; 321: 76
44. Salomon J C, Diegelmann R F, Cohen I K: Effect of dressings on donor site epithelialization. *Surg Forum* 1974; 25: 516
45. Ninnemann J L: Suppressor cell induction by povidoneiodine: In vitro demonstration of a consequence of clinical burn treatment with betadine. *J Immunol* 1981; 126: 1905
46. Branemark P I, Albrektsson B, Lindstrom J, Lundborg G: Local tissue effects of wound disinfectants. *Acta Chir Scand (Suppl)* 1966; 357: 166
47. Theogaraj S D: Complications of traumatic wounds of the face. In: Greenfield L J: *Complications in surgery and trauma*. Philadelphia, J B. Lippincott Co., 1984
48. Peacock E E Jr: Wound healing and wound care. In: Schwartz S I: *Principles of surgery*. New York McGraw-Hill Co., 1989
49. Eaglstein W H, Davis S C, Mehle A L, Mertz P M: Optimal use of an occlusive dressing to enhance healing. *Arch Dermatol* 1988; 124: 392
50. Eaglstein W H: Experiences with biosynthetic dressings. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 434
51. Saranto J R, Rubayi S, Zawacki B E: Blisters, cooling, antithromboxanes, and healing in experimental zone-of stasis burns. *J Trauma* 1983; 23: 927
52. Gimbel N S, Kapetansky D I, Weissman F, Pinkus R K: A study of epithelialization in blistered burns. *Arch Surg* 1957; 74: 800
53. Zawacki B E: Reversal of capillary stasis and prevention of necrosis in burns. *Ann Surg* 1974; 180: 98
54. Wheeler E S, Miller T A: The blister and the second degree burn in guinea pigs. The effect of exposure. *Plast Reconstr Surg* 1978; 57: 74
55. Miller T A: The healing of partial-thickness skin injuries. In: Hunt T K: *Wound healing and wound infections: Theory and surgical practice*. Appleton-Century Crofts. New York, 1980
56. Banda M J, Knighton D R, Hunt T K, Werb Z: Insolation of a nonmitogenic angiogenesis factor from wound fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 7773
57. Knighton D R, Hunt T K, Scheuenstuhl H et al: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 1983; 221: 1283
58. Clark R A F, DellaPelle P, Manseau E et al: Blood vessel fibronectin increases in conjunction with endothelial cell proliferation and capillary ingrowth during wound healing. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 269
59. Bowerson J C, Sorgente N: Chemotactic response of endothelial cells in response to fibronectin. *Cancer Res* 1982; 42: 2547
60. Niedner R, Schopf E: Inhibition of wound healing by antiseptics. *Brit J Dermatol (Suppl)* 1986; 115: 31: 41

61. Montandon D, Gabbiani G, Ryan G B, Majno G: The contractile fibroblast: Its relevance in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1973; 52: 286
62. Sumrall A J, Johnson W C: The origin of dermal fibrocytes in wound repair. *Dermatologica* 1973; 146: 107
63. Baur P S, Parks D H: The myofibroblast anchoring strand. The fibronectin connection in wound healing and the possible loci of collagen fibril assembly. *J Trauma* 1983; 23: 853
64. Kurzer A: Fisiología de la cicatrización. *Rev Col Cirug* 1987; 2: 59
65. Madden J W, Morton D Jr, Peacock E E Jr: Contraction of experimental wounds. I. Inhibiting wound contraction by using a topical smooth muscle antagonist. *Surgery* 1974; 76: 8
66. Rudolph R: Inhibition of myofibroblasts by skin grafts. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 473
67. Guber S, Rudolph R: The myofibroblast. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 641
68. Frank D H, Brahme J, Vande Berg J S: Decrease in rats of wound contraction with the temporary skin substitute Biobrane. *Ann Plast Surg* 1984; 12: 519
69. Frank D H, Bonaldi L C: Inhibition of wound contraction: Comparison of full-thickness skin grafts, biobrane, and aspartame membranes. *Ann Plast Surg* 1985; 14: 103
70. Baur P S, Larson D L, Stacey T R et al: Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic. *J Trauma* 1976; 16: 958
71. Baur P S Jr, Parks D R, Hudson J D: Epithelial mediated wound contraction in experimental wounds. The purse-string effect. *J Trauma* 1984; 24: 713
72. Kischer G W, Bunce H III, Shetlar M R: Mast cell analysis in hypertrophic scars, hypertrophic scars treated with pressure and mature scars. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 355
73. Williams G: The late phases of wound healing: Histological and ultrastructural studies of collagen and elastic tissue formation. *J Pathol* 1970; 102: 61
74. Steward R J, Duley J A, Dewuney J et al: The wound fibroblast and macrophage. II. Their origin studied in a human after bone marrow transplantation. *Brit J Surg* 1981; 68: 129
75. Leibovich S J, Ross R: A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am J Pathol* 1976; 84: 501
76. Postlethwaite A E, Snyderman R, Kang A H: The chemotactic attraction of human fibroblasts to a lymphocyte-derived factor. *J Exp Med* 1976; 144: 1188
77. Postlethwaite A E, Seyer J M, Kang A H: Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 871
78. Grinnell F, Billingham R E, Burgess L: Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 181
79. Repesh L A, Fitzgerald T J, Furcht L T: Fibronectin involvement in granulation tissue and wound healing in rabbits. *J Histochem Cytochem* 1982; 30: 351
80. Wolf L, Lipton A: Studies on serum stimulation of mouse fibroblast migration. *Exp Cell Res* 1973; 88: 499
81. Li A K C, Koroly M J: Mechanical and humoral factors in wound healing. *Brit J Surg* 1981; 68: 738
82. Groopman J E: Platelet derived growth factor. In: Golde D W: Growth factors. *Ann Int Med* 1980; 92: 650
83. Bitterman P B, Rennard S I, Adelberg S, Crystal R G: Role of fibronectin as a growth for fibroblasts. *J Cell Biol* 1983; 97: 1925
84. Green I, Ansel J, Luger T, Schmidt J A: Immunological identification and function of dermal and epidermal cells. *Brit J Dermatol* 3 (Suppl 27) 1984; 1
85. Forrester J C: Sutures and wound repair. In: Hunt T K: Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980
86. Ninikoski J: The effect of blood and oxygen supply on the biochemistry of repair. In: Hunt T K: Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice. Appleton-Century-Crofts; New York, 1980
87. Prockop D J: How does a skin fibroblast make type I collagen fibers? *J Invest Dermatol* 1982; 79: 3
88. Diegelmann R F, Peterkofsky B: Inhibition of collagen secretion from bone and cultured fibroblasts by microtubular disruptive drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 892
89. Lichtenstein J R, Martin G R, Kohn L D, Byers P H, McKussick V A: Defect in conversion of procollagen to collagen in a form of Ehlers-Danlos syndrome. *Science* 1973; 182: 298
90. Burgeson R E: Genetic heterogeneity of collagens. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 25
91. Pinell S R: Regulation of collagen synthesis. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 73
92. Chvapil M, Koopman C F Jr: Scar formation: Physiology and pathological states. *Otolaryngol Clin North Am* 1984; 17: 265
93. Uitto J, Tan E M L, Ryhanen L: Inhibition of collagen accumulation in fibrotic processes: Review of pharmacological agents and new approaches with amino acids and their analogues. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 113
94. Moynahan E J: Penicillamin in the treatment of morphea and keloids in children. *Postgr Med J* 1974 Aug (Suppl): 39
95. Peacock E E Jr: Pharmacological control of surface scarring in human beings. *Ann Surg* 1981; 193: 592
96. Peacock E E Jr: Control of wound healing and scar formation in surgical patients. *Arch Surg* 1981; 116: 1325
97. White M J, Heckler F R: Oxygen free radicals and wound healing. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 473
98. Robson M C, Stenberg B D, Heggors J P: Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 485
99. Ruberg R L: Role of nutrition in wound healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 705
100. Diegelmann R F, Bryant C P, Cohen I K: Tissue alpha globulins in keloid formation. *Plast Reconstr Surg* 1976; 59: 418
101. Krane S M: Collagenases and collagen degradation. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 83
102. Rennard S I, Stier L E, Crystal R G: Intracellular degradation of newly synthesized collagen. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 77
103. Hogstrom H, Haglund U: Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 533
104. Lampiaho K, Kulonen E: Metabolic phases during the development of granulation tissue. *Biochem J* 105: 333
105. White B N, Shetkar B R, Shilling J A: The glycoproteins and their relationship to the healing of wounds. *Ann N Y Acad Sci* 1961; 94: 297
106. McGraw W T, Cate R T: A role for collagen phagocytosis by fibroblasts in scar remodeling: An ultrastructural stereologic study. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 375
107. Harris D R: Healing of the surgical wound. I: Basic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 197