



Aspectos Clínicos de la Cicatrización

A. KURZER, MD.

Palabras claves: Cicatrización, Nutrición, oxígeno, Metales, Drogas, Enfermedades asociadas, Radioterapia, Heridas fetales, Factores de crecimiento.

La cicatrización es un proceso biológico complejo que puede ser alterado por numerosas drogas y enfermedades. Este trabajo pretende actualizar los conceptos sobre los trastornos reparativos que se observan en las deficiencias nutricionales, en las distintas clases de hipovitaminosis y los que se presentan después de la aplicación terapéutica de radioterapia. Finalmente, se revisan algunos conceptos referentes a las heridas fetales y a los factores de crecimiento que empiezan a tener aplicación clínica en úlceras de difícil tratamiento.

INTRODUCCION

Una herida suturada adecuadamente cicatriza mediante síntesis, depósito y remodelación de colágeno, necesitando mínima epitelización y contracción para sellar la superficie. Los fenómenos responsables de la reparación cutánea se observan con muy pocas variaciones en casi todos los tejidos humanos. El propósito de este artículo es analizar las diferentes situaciones clínicas que pueden alterar este proceso.

CAUSAS DE LOS TRASTORNOS CICATRIZALES

Nutrición

La malnutrición severa (pérdida de peso superior al 30%) y la falta de metionina, cistina y lisina, retardan la neovascularización, la producción de colágeno y proteoglicanos y la remodelación (1, 2). Probablemente la histidina y la arginina también son indispensables (3, 4). La hipoproteïnemia (niveles séricos por debajo de 2 gm%), disminuye la capacidad para combatir las infecciones (1) y prolonga la reacción inflamatoria (5). Es importante anotar que una dieta inadecuada durante una semana antes de cualquier procedimiento quirúrgico es suficiente para alterar la cicatrización (6) y que la hiperalimentación parenteral es útil para evitar estos trastornos (7).

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

La deshidratación y el edema exagerados pueden inhibir temporalmente la reparación tisular pero por efecto mecánico más que bioquímico (8).

La vitamina C es necesaria para el funcionamiento normal del complemento y su deficiencia interfiere en la función de los neutrófilos (se requiere para producir superóxido), modifica la inflamación y altera la fibroplasia y la remodelación (1, 9). El aumento en la fragilidad capilar por falta de esta sustancia, se debe a la imposibilidad para producir suficiente tejido fibroso para estabilizar la membrana basal de los vasos sanguíneos de pequeño calibre. La administración de ácido ascórbico en cantidades superiores a los requerimientos diarios normales, parece acelerar el proceso reparativo (10, 11) y corrige algunos de los trastornos que se han descrito en el síndrome de Ehlers Danlos tipo VI (12).

La vitamina A es importante para la epitelización, la producción de glucoproteínas y proteoglicanos, la debilitación de enzimas lisosómicas (facilita la inflamación) y la migración de macrófagos y linfocitos T; es un cofactor para la síntesis de colágeno y reversa algunos de los efectos indeseables de los corticosteroides (5).

La vitamina E posee un efecto antiinflamatorio similar al de la cortisona y, en grandes dosis, puede alterar la función de los macrófagos y disminuir la acumulación local de colágeno y la ganancia de fuerza tensil (1, 13). Estos perjuicios pueden evitarse con vitamina A.

Existen pocos datos respecto a la importancia en humanos del complejo B; sin embargo, en animales se ha demostrado que la deficiencia de piridoxina y riboflavina retarda la reparación (1). La tiamina es necesaria para la producción de energía (ATP) requerida para la migración y mitosis de los fibroblastos y las células epiteliales y endoteliales y para elaborar colágeno (14). La falta de piridoxina, ácido pantoténico y ácido fólico, dificulta la producción de anticuerpos e interfiere en la capacidad bactericida de los neutrófilos (15). La administración a conejos de ácido pantoténico (20 mg/kg/día) aumenta la concentración local de fibroblastos y acelera la ganancia de fuerza tensil en heridas de la fascia y, en menor grado, de la piel; tal vez por acelerar la reproducción celular (16).

La vitamina K juega un papel indirecto, evitando el sangrado profuso con la consiguiente formación de hematomas (5).

Oxígeno

Es necesario para la función leucocitaria, la movilización y multiplicación celular, la fibroplasia (hidroxilación de la prolina y la lisina) y la formación de puentes intermoleculares. Es importante corregir los factores locales que puedan interferir en el aporte gaseoso, pero es indiscutible la utilidad de aumentar su concentración en el aire inspirado (17, 18). Se ha demostrado que aun la anoxia temporal puede facilitar la producción de fibras de colágeno más débiles y menos estables (19).

El oxígeno hiperbárico acelera la epitelización y podría ser de utilidad en el tratamiento de quemaduras (20); en pacientes con osteorradionecrosis, puesto que el problema cicatrizal se debe a una insuficiencia microvascular (21-23); para evitar la pérdida de colgajos con trastornos circulatorios (24) y en las osteomielitis crónicas (25).

Como consecuencia del metabolismo de las células inflamatorias, pueden quedar libres en los tejidos una serie de radicales oxigenados (superóxido, hidroxilo, etc.) que son altamente tóxicos para los tejidos y que podrían neutralizarse con drogas como cisteína, alopurinol, superóxido dismutasa, catalasa dimetilsulfóxido y L-metionina. Entre las posibles indicaciones para utilizar estos compuestos anti-radicales podemos mencionar la disminución de la inflamación perioperatoria, la reducción de necrosis posradioterapia, el bloqueo de la progresión del daño tisular en quemaduras y el tratamiento de los problemas isquemia-reperusión (26).

Metales

Aunque la deficiencia de *hierro* puede alterar la capacidad bactericida de los fagocitos (disminuye la actividad de la mieloperoxidasa) y la producción de colágeno, parece que es la hipovolemia y no la disminución de hemoglobina, la responsable de retardar la cicatrización. Si un paciente anémico es capaz de mantener normal su volumen sanguíneo y si su sistema circulatorio permite el necesario aumento de débito cardíaco y del flujo sanguíneo periférico, no son necesarias las transfusiones para corregir trastornos reparativos, a menos que el volumen de eritrocitos empacados descienda por debajo del 15% (21, 27, 28). La pérdida sanguínea aguda en animales (1% del peso corporal) retarda la ganancia de fuerza tensil en las heridas de la piel y el músculo; es probable que la hipoxia sea el factor desencadenante que conduce a defectos en la fibroplasia y la colagenólisis y que interfiere en el cambio de colágeno tipo I a III localmente (29).

La cicatrización requiere de un balance adecuado de *zinc*. Su deficiencia (niveles séricos inferiores a 100 mcg/100 mL), altera las polimerasas del A D N y el A R N y la transcriptasa reversa, por lo que se inhibe la proliferación epitelial y fibroblástica (1, 9, 30) y su exceso estabiliza las membranas lisosómicas y celulares (por interferencia con las peroxidases lipidas); inmoviliza los macrófagos: retar-

da la función leucocitaria (fagocitosis, capacidad bactericida, quimiotaxia y consumo de oxígeno) y dificulta la actividad de la lisil-oxidasa (por antagonismo con el cobre) necesaria para producir puentes intermoleculares y, por tanto, un colágeno estable (1, 8, 31). Este metal también es necesario para movilizar la vitamina A acumulada en el hígado y mantener concentraciones plasmáticas normales, pues participa en la síntesis de sustancias captadoras de retinol (1, 21).

El *magnesio* activa enzimas (cocarboxilasa y coenzima A) indispensables para obtener energía y elaborar proteínas y su deficiencia podría explicar, en parte, los trastornos reparativos observados en alcohólicos crónicos (1). La deficiencia de *cobre* puede afectar la cicatrización impidiendo el funcionamiento de la lisil-oxidasa y llevando a una anemia severa que dificulta el transporte de oxígeno. La falta de *manganeso* retarda la formación de tejido conectivo, evitando la activación de enzimas (fosfatasas, quinazas, decarboxilasas, glucosiltransferasas) necesarias para producir glucosaminoglicanos (1). Teóricamente el *molibdeno*, el *cobalto*, el *cromo* y el *selenio* también son importantes para numerosos procesos metabólicos (32, 33) pero hasta el momento no se han demostrado alteraciones clínicas de la cicatrización, por su falta o exceso en humanos (1).

Drogas

Los *esteroides* potencian la colagenólisis; alteran la reacción inflamatoria necesaria para la fibroplasia posterior (estabilizan los lisosomas y disminuyen la acumulación de macrófagos); interfieren en la epitelización, potenciando las chalonas; frenan la neovascularización y la contracción (retardan la proliferación celular por inhibición en la síntesis de A D N); facilitan las infecciones, dificultando la migración leucocitaria y disminuyen la producción de colágeno (probablemente por efecto en nivel del A R N mensajero, por disminuir la actividad de la prolil-hidroxilasa y la lisiloxidasa y por reducir el zinc sérico (34-36). Las alteraciones en la síntesis proteica son más pronunciadas con los esteroides fluorinados (37) lo que explica la atrofia dérmica que se ha descrito con su utilización (38). Estos efectos son más notorios en heridas abiertas que en las suturadas adecuadamente (30) y pueden evitarse con la administración simultánea de hormonas masculinas (esteroides anabólicos) o de vitamina A (21). Se ha demostrado que aun el uso tópico de estas drogas puede inhibir la síntesis del colágeno.

Idealmente se debe retrasar la administración de esteroides hasta después del tercer día posoperatorio, época en la cual ya se ha establecido el proceso inflamatorio esencial para la fibroplasia y, por tanto, sólo se alteraría el final de la epitelización y la contracción (21, 39). La *vitamina A* sistémica podría ser de utilidad en pacientes que requieren cirugía bajo el efecto de estas drogas, pero son necesarios más estudios para determinar la mínima dosis efectiva (40, 41) pero existe la posibilidad de que se bloquee la acción inmunosupresora (42, 43).

La aplicación local de esta misma vitamina no posee este efecto adverso pero sólo contrarresta los trastornos que se

ejercen sobre la epitelización y la síntesis del colágeno (8, 9).

Aunque no se han descrito problemas clínicos con la *fenilbutazona*, los *salicilatos* y la *indometacina* (8), es probable que puedan interferir en la cicatrización ya que inhiben las prostaglandinas, producen vasoconstricción y disminuyen el aporte local de oxígeno y nutrientes (9, 44); sin embargo, la última droga parece acelerar la ganancia de fuerza tensil en laceraciones tendinosas, favoreciendo la polimerización del colágeno (45). El *ibuprofén*, agente antiinflamatorio no esteroide, disminuye la síntesis de esta proteína en un 45% y la formación de adherencias intra-abdominales y peritendinosas en animales (46-48). Su aplicación tópica, al igual que la de *indometacina* y de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), reduce los signos inflamatorios y no altera la epitelización ni la fibroplasia (49).

El *hipoclorito de sodio* al 0.5% (solución de Dakin) posee acción tóxica sobre los fibroblastos humanos que puede evitarse disminuyendo su concentración; además, inhibe la migración leucocitaria aun muy diluido (50), no sólo por impedirlo, sino también por oxidar diferentes factores quimiotácticos. Las soluciones de *yodo-povidona* al 1%, *ácido acético* al 0.25% y *peróxido de hidrógeno* (agua oxigenada) al 3%, son altamente letales para los fibroblastos cultivados; sin embargo, el primero al 0.001%, y el *hipoclorito de sodio* al 0.005%, retienen capacidad bactericida y no interfieren en la cicatrización (51). Algunos de ellos alteran, además, la estructura y el funcionamiento de eritrocitos, granulocitos, mastocitos y células endoteliales (52).

El ungüento de *neosporina*, la *sulfadiazina de plata* y el *benzoilperóxido* al 10 y al 20%, aceleran la epitelización; mientras que la *furacina* y el *petrolato* la retardan.

Los agentes alquilantes (*mostaza nitrogenada*, *carmustina*, *ciclofosfamida*) inhiben la contracción y frenan la formación de colágeno. Además, esta última impide la fase vasodilatadora de la inflamación, produce inmunosupresión y retrasa la neovascularización (54, 55); pero experimentalmente en animales se ha demostrado que la administración simultánea de vitamina A disminuye tales efectos perjudiciales (56).

Los antibióticos antitumorales (*doxorubicina*, *bleomicina*, *mitomicina C* y *dactinomomicina*) inhiben la síntesis de A D N e interfieren en las mitosis, especialmente del fibroblasto (56). La *doxorubicina* (adriamicina) también altera la migración celular necesaria para la inflamación, al disminuir el número de plaquetas y leucocitos circulantes y trastorna la síntesis y la remodelación del colágeno; por esto se recomienda no usarla antes de una cirugía ni durante el primer mes posoperatorio (57).

Los vinca-alcaloides (*vincristina*, *vinblastina*) suprimen la multiplicación celular por daño en los sistemas microtubulares intracitoplásmicos (56). Los antimetabolitos (*metotrexate* y *5-fluorouracilo*) alteran las fase proliferativa, probablemente por bloqueo de la síntesis proteica y del A D N; por tanto, se deben posponer hasta 10 días después de un procedimiento quirúrgico (58). El cisplatino, al con-

trario de los demás citostáticos, no parece alterar la ganancia de fuerza tensil en heridas, al menos en animales (56).

La penicilamina evita la condensación de aldoles y la formación de puentes intermoleculares (interfiere el cobre necesario para el funcionamiento de la lisil-oxidasa) por lo que el colágeno es destruido más fácilmente por las colagenasas. Por esta razón podría ser de utilidad en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides (59-61). Puesto que esta sustancia puede producirse en el organismo como consecuencia del metabolismo de la *penicilina*, se pensó que este antibiótico pudiera ser perjudicial para la reparación tisular; pero por extrapolación de los experimentos en animales, se considera que la cantidad necesaria para producir trastornos en el humano, está cerca de los 100 millones de unidades diarias (21).

El *metronidazol* retarda la cicatrización en lesiones de la fascia en ratas. Parece ser que la aparición de metabolitos tóxicos en los tejidos inicialmente hipóxicos, inhibe la función de los macrófagos y la proliferación fibroblástica; la fuerza tensil sólo se normaliza durante la tercera semana (62). Las *cefalosporinas* poseen un efecto similar (63); mientras que la *gentamicina*, la *tetraciclina* y la *ampicilina* disminuyen la fuerza tensil de las heridas cutáneas (64). Una dosis preoperatoria única de *cefonicid* o *cefazolina*, no altera la reparación, pero las administraciones más frecuentes sí son perjudiciales; es posible que la esterilización completa del área traumatizada retarde la inflamación inicial indispensable para la fibroplasia (65), lo que podría ser un argumento de peso en contra de la utilización rutinaria de antibióticos profilácticos.

Aunque experimentalmente en ratas se ha observado que la inyección local de *lidocaína* y *procaína* en concentraciones superiores al 0.5%, retarda la cicatrización en los primeros 7 días por interferir en la síntesis de mucopolisacáridos y por separar los microtúbulos de la membrana celular, lo que disminuye la producción de colágeno (66-68), no existen estudios clínicos en humanos que confirmen idénticos resultados (69). La adición de vasoconstrictores (*epinefrina*) altera las defensas locales y potencia la infección, por lo que deben evitarse en tejidos contaminados (70-72).

La *progesterona* facilita la angiogénesis pero deprime la fibroplasia; la *testosterona* y los derivados androgénicos favorecen esta última (73); mientras que los *estrógenos* inhiben ambos procesos (21, 34). La 19-nortestosterona (*nandrolona*) contrarresta la inhibición epitelial causada por los esteroides (49).

La *colchicina* es antiinflamatoria; bloquea la excreción de procolágeno ya que despolimeriza los microtúbulos del citoesqueleto; inhibe la contracción y potencia las colagenasas, por lo que podría ser de beneficio para el tratamiento de queloides (60) y experimentalmente ha sido empleada para el tratamiento de la cirrosis hepática y la fibrosis pulmonar (74, 75).

La *difenilhidantoína* disminuye la secreción o la síntesis de colagenasas y algunos autores la recomiendan en pacientes con úlceras crónicas de los miembros inferiores (76).

Los *retinoides*, tanto naturales como sintéticos, suprimen la actividad colagenolítica en cultivos de células sinoviales por lo que podrían ser de utilidad para modificar el proceso reparativo (77). El tratamiento de áreas que van a ser sometidas a dermabrasión con *tretinoína* tópica al 0,05% durante 10 días antes de la cirugía, acelera la epitelización porque estimula la proliferación y disminuye el tiempo necesario para la maduración epidérmica; sin embargo, su aplicación posoperatoria ejerce un efecto adverso (78).

La *azathioprina* (Imurán), antimetabolito que interfiere en el metabolismo de las purinas, no produce alteraciones de la cicatrización en animales (79). La *ciclosporina* teóricamente beneficia el proceso reparativo ya que aumenta el número de macrófagos tisulares responsables de estimular la fibroplasia (80, 81).

La aplicación local del complejo *tetraclorodecaoxígeno* (TCDO) favorece el desbridamiento de heridas y estimula la regeneración epitelial, la fibroplasia y la neovascularización, probablemente por activar las células mononucleares (82). Estudios recientes han demostrado que evita los perjuicios producidos por la cortisona, por lo que podría estar indicado para el tratamiento de pacientes inmunosuprimidos o anérgicos con heridas (83). El *betaminopropionitrilo* es un inhibidor de la monoaminooxidasa derivado de plantas del género *lathyrus*, que interfiere en la polimerización del colágeno y que podría servir para tratar cicatrices hipertróficas, queloides y otras entidades relacionadas con un depósito exagerado de colágeno (60, 61).

Enfermedades asociadas

Los pacientes que sufren de *diabetes*, presentan alteraciones circulatorias (arterioesclerosis, rigidez de eritrocitos, aumento de viscosidad sanguínea, etc.) que dificultan el flujo sanguíneo local y la llegada de los nutrientes necesarios para el funcionamiento de las células responsables de la cicatrización; además, la neuropatía facilita los microtraumas de repetición; la falta de insulina impide la entrada de glucosa a los fibroblastos e interfiere en la producción de colágeno; la hiperglicemia favorece la conversión del colágeno tipos I a III; la afinidad de la hemoglobina glucosilada por el oxígeno, disminuye el aporte gaseoso en el nivel capilar y se pueden presentar trastornos en la marginación, la migración y la capacidad fagocítica y bactericida de los neutrófilos (21, 84). Algunos autores consideran que el aumento en la glucosa circulante y la acumulación de cuerpos cetónicos, posee un efecto bloqueador de la fibroplasia (85). La vitamina A (25.000 U I diarias) antagoniza la depleción inflamatoria y puede ayudar a mejorar la respuesta inmune (1, 19, 43, 84, 85).

En el *tabaquismo*, la nicotina interfiere en la inflamación evitando la transformación de precursores sanguíneos en fibroblastos y macrófagos; produce vasoconstricción y libera catecolaminas que se unen a las chalonas para retardar la epitelización (86). Además, los niveles altos de monóxido de carbono alteran la curva oxígeno-hemoglobina, aumentando las posibilidades de hipoxia tisular, por lo que es recomendable suspender el cigarrillo por lo menos 10 días antes de un procedimiento quirúrgico y no reiniciar su

utilización hasta 3 semanas después (87).

El *alcoholismo* crónico modifica la cicatrización no sólo por la desnutrición asociada, sino por producir retardo en la migración celular; además las altas concentraciones de acetaldehído y la deficiencia asociada de magnesio, pueden alterar la elaboración de proteínas (21, 88).

Aunque la presencia de un reducido número de bacterias en la herida acelera la reparación, facilitando la respuesta inflamatoria y la angiogénesis (65), las *infecciones* clínicas la retardan, no sólo porque los microorganismos consumen el oxígeno disponible, sino por el aumento local de colagenasas producidas por éstos, los granulocitos y los macrófagos; además, las toxinas y otros metabolitos acumulados inhiben la migración epitelial (89, 90). Aunque se disminuye la actividad inicial de los fibroblastos, debido a la alta concentración de agentes quimiotácticos, el resultado final es una fibrosis exagerada (21).

A pesar de que la alta concentración de úrea puede interferir en la polimerización del colágeno, es poco probable que los pacientes con *insuficiencia renal* alcancen los niveles séricos necesarios y quizá los problemas reparativos que se han observado se deben más bien a la *malnutrición* concomitante. Puesto que el suero de estos pacientes suprime la multiplicación y el crecimiento de fibroblastos en cultivos, algunos autores creen que existe una "toxina" aún no identificada (21). También es posible que las alteraciones en las proteínas plasmáticas reflejen una disminución en los inhibidores circulantes de las colagenasas lo que acelera la degradación (91).

La *deficiencia de factor estabilizante de la fibrina* retarda la cicatrización porque la transglutaminasa plasmática (XIIIa) es necesaria para que se deposite fibronectina sobre los filamentos de fibrina y se facilite la migración fibroblástica (92, 93). La *falta de ácidos grasos esenciales* disminuye la epitelización y la contracción por la falta de precursores de las prostaglandinas (94).

En el *síndrome carcinoide* pueden presentarse reacciones fibróticas (retroperitoneal, subendocárdica, pleuropulmonar) tal vez porque la liberación de 5-hidroxitriptamina produce vasoconstricción prolongada con isquemia y lesiones endoteliales que favorecen la agregación plaquetaria y la posterior proliferación de fibroblastos; además, la serotonina y la bradiquinina facilitan la neovascularización y atraen macrófagos (21). El *hipertiroidismo* disminuye la síntesis y aumenta la degradación de colágeno, mientras que en el *hipotiroidismo* ambas fases están deprimidas (95). La *ictericia* interfiere en la angiogénesis y en la ganancia de fuerza tensil (96); además, se asocia a desnutrición y *malabsorción* de vitaminas liposolubles y sustratos adiposos (97); defectos que pueden evitarse formulando sales biliares (taurocolato de sodio) (98).

El *seudoxantoma elástico* se caracteriza por aumento en la colagenólisis, depósitos de calcio y grasa en las fibras elásticas y retardo en la cicatrización (99). Existen varios tipos de síndrome de Ehlers-Danlos (Tabla 1), cada uno con un trastorno diferente en la producción de colágeno, lo que determina una reparación tisular muy pobre (8).

Tabla 1. Síndrome de Ehlers-Danlos, según el tipo de trastorno en la producción de colágeno.

Tipo	Defecto	Manifestaciones
IV	Falla de la formación de colágeno tipo III	Tejido conectivo frágil y poco elástico. Rupturas intestinales y arteriales. Tendencia a formar queloides.
V	Deficiencia de lisil-oxidasa	Hernias. Enf. cardiovasculares. Xifosis dorsal. Hipermotilidad articular.
VI	Deficiencia de lisil-hidroxilasa	Xifoescoliosis. Equimosis espontáneas. Excesiva elasticidad de la piel Hipermotilidad articular.
VII	Deficiencia de peptidasas del colágeno	Fragilidad tisular. Episodios hemorrágicos. Valvulopatías cardíacas. Laxitud articular.

Radioterapia

Cuando se administra la radioterapia en los primeros 5 días de producida una herida, retarda la neovascularización y la contracción, e inhibe la multiplicación de células epiteliales y fibroblastos; pero las incisiones producidas entre 4 y 8 semanas después de terminado el tratamiento, cicatrizan sin problemas. Posteriormente, los tejidos pierden progresivamente su flujo sanguíneo por proliferación de la íntima y pueden evidenciarse trastornos reparativos (21). Los perjuicios inducidos en la fase inicial probablemente pueden prevenirse con vitamina A, sustancia que facilita la inflamación, aumenta la concentración local de monocitos y macrófagos, controla la actividad de las colagenasas, favorece la diferenciación epidérmica y ejerce un efecto radioprotector sin interferir en la acción antitumoral (100). Para ser efectiva debe empezar a administrarse 2 días antes de las irradiaciones, aunque aún 4 días después posee algunos beneficios. Existe también la posibilidad de tratar úlceras por radionecrosis con aplicación tópica de factores de crecimiento derivados de las plaquetas (101).

La vitamina E, por sus propiedades antioxidantes, neutraliza la peroxidación lipídica inducida por la radiación ionizante y limita los niveles de radicales libres y otros productos que causan daño celular; por lo que algunos autores la consideran de utilidad para aumentar la resistencia de los tejidos expuestos a radioterapia posoperatoria (102).

HERIDAS FETALES Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Es útil revisar algunos conceptos referentes a las heridas fetales y a los factores de crecimiento que empiezan a tener aplicación clínica en úlceras de difícil tratamiento.

Heridas fetales

En el período fetal, la cicatrización es diferente y se caracteriza por falta de inflamación y de polimorfonucleares, presencia de monocitos y ausencia de contracción y epitelización, en lesiones expuestas al líquido amniótico (103). Lo más interesante es la inexistencia de cicatriz final, la poca acumulación de colágeno (104, 105) y los altos niveles de glicosaminoglicanos y ácido hialurónico (106); lo anterior hace pensar más en una estructura en regeneración que en un proceso de reparación. Las razones para que esto ocurra no son claras, aunque podría ser responsable el medio ambiente fetal con recuentos leucocitarios y niveles de tensión de oxígeno y de factor estabilizante de la fibrina más bajos que en la época posnatal (107, 108). El contacto con el líquido amniótico no parece ser importante (109).

Factores de crecimiento

Son polipéptidos que promueven la proliferación celular actuando sobre receptores externos y que desencadenan cambios intracitoplásmicos que preparan la célula para iniciar la síntesis de A D N y el proceso mitótico. También facilitan la migración de leucocitos y fibroblastos (110). Se ha logrado aislar los factores derivados de las plaquetas, y su utilidad en el tratamiento de heridas de evolución tórpida se ha comprobado a través de varios estudios recientes (111-113). Igualmente, se ha demostrado el beneficio de las aplicaciones tópicas del factor de crecimiento epidérmico para acelerar la cicatrización de quemaduras y de áreas donantes de injertos de espesor parcial (114-116).

MISCELANEA

La cicatrización es más rápida en ambientes cálidos (30° C) que en fríos (20° C) lo que puede explicarse por la vasoconstricción asociada a estos últimos. La falta de sensibilidad en el área lesionada suprime este efecto (8), no afecta la contracción ni la epitelización y facilita las ulceraciones por incrementar la colagenólisis ya que la isquemia asociada a presión prolongada disminuye la llegada de alfa-dos macroglobulina del suero que inhibe las colagenasas (117). Igualmente se ha demostrado un aumento entre el 30 y el 45% de la epitelización y una mayor producción de colágeno si se colocan vendajes oclusivos, quizá por el incremento local de la temperatura (118).

El mecanismo de producción de la herida es un factor interesante en la determinación de la velocidad de los procesos reparativos. Se observa mayor rapidez cuando no hay infección ni tejido necrótico local, como ocurre en las incisiones quirúrgicas efectuadas con el bisturí convencional. La utilización de criocirugía, cauterios, ácidos, cáusticos, agentes hemostáticos y láser, retarda en grado variable la cicatrización, puesto que los tejidos desvitalizados deben ser desbridados por la reacción celular antes de iniciar la fibroplasia (119). Aunque los estudios iniciales con este último demostraron que se favorecía la adherencia de injertos de piel, las investigaciones posteriores comprobaron que se retarda la epitelización y se disminuye la ganancia de fuerza tensil (120). Hasta el momento no se ha demostrado que el uso de estos instrumentos posea una ventaja real en términos de disminución del tiempo quirúrgico, menor hemorragia o mejor cicatriz, excepto en pa-

cientes con coagulopatías o cuando se realizan procedimientos en áreas excesivamente vascularizadas (121). El láser de bióxido de carbono no ocluye vasos de calibre mayor de 2 mm y el de argón produce una destrucción tisular biológicamente inaceptable en los bordes de la incisión; solamente el de neodimio (Nd: YAG) ofrece algunas ventajas puesto que suprime la producción de colágeno en fibroblastos cultivados y en la piel normal, por lo que podría llegar a ser de utilidad en el tratamiento de queloides (122). Por su parte, los de baja energía, como helioneón (He-Ne) o galio (Ga-As) parecen estimular la fibroplasia *in vitro* (122).

La aplicación tópica de miel disminuye el edema perilesional, ejerce actividad bactericida, favorece la neovascularización y ayuda al desbridamiento (123). El uso local de factores derivados de plaquetas autólogas estimula la formación de tejido de granulación y acelera la epitelización en algunas ulceraciones crónicas de las extremidades (124).

Es interesante anotar que el envejecimiento fisiológico retarda y prolonga todas las fases reparativas (53, 125) puesto que las mitosis celulares son más escasas, la ganancia de fuerza tensil más lenta y la síntesis de sustancias necesarias para la cicatrización, más pobre.

ABSTRACT

Wound healing is a complex biological process involving several stages which may be altered by numerous drugs and common diseases.

This article updates current knowledge regarding the different alterations that might be associated with malnutrition and vitamin deficiencies and the nature of the problems observed after radiotherapy. Finally, it reviews some information regarding fetal wound healing and the growth factors that have become available for the treatment of chronic non-healing wounds.

REFERENCIAS

- Levenson S M, Seifter E, Van Winkle W Jr: Nutrition. In: Hunt T K, Dunphy J E: Fundamentals of wound management. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979
- Irvin T T: Effects of malnutrition and hyperalimentation on wound healing. Surg Gynecol Obstet 1978; 146: 33
- Barbul A, Rettore G, Levenson S M et al: Arginine: A thymotropic and wound healing promoting agent. Surg Forum 1977; 28: 101
- Fitzpatrick D W, Fisher H: Carnosine, histidine and wound healing, Surgery 1982; 91: 56
- Ruberg R L: Role of nutrition in wound healing. Surg Clin North Am 1984; 64: 705
- Windsor J A, Knight G S, Hill G L: Wound healing response in surgical patients: Recent food intake is more important than nutritional status. Brit J Surg 1988; 75: 135
- Haydock D A, Hill G L: Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. Brit J Surg 1987; 74: 320
- Peacock E E Jr: Wound repair. 3a ed., Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1984
- Pollack S V: Systemic medications and wound healing. Int J Dermatol 1982; 21: 489
- Ringsdorf W M Jr, Cheraskin E: Vitamin C and human wound healing. Oral Surg 1982; 53: 231
- Afifi A M, Ellis L, Hunstman R G, Said M I: High dose ascorbic acid in the management of thalassemia leg ulcers. A pilot study. Brit J Dermatol 1975; 92: 339
- Elsas L J, Miller R L, Pinell S R: Inherited human collagen lysyl hydroxylase deficiency: Ascorbic acid response. J Pediatr 1978; 92: 378
- Ehrlich H P, Tarver H, Hunt T K: Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. Ann Surg 1972; 175: 235
- Alvarez O M, Gilbreath R L: Effect of dietary thiamine on intermolecular collagen cross-linking during wound repair: A mechanical and biochemical assessment. J Trauma 1982; 22: 20
- Kumar M, Axelrod A E: Cellular antibody synthesis in vitamin B6-deficient rate. J Nutr 1968; 96: 53
- Arahamian M, Dentinger A, Stock-Damgé C, Kovassi J C, Grenier J F: Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: Experimental study in rabbits. Am J Clin Nutr 1985; 41: 578
- 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
- Hunt T K, Pai M P: The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. Surg Gynecol Obstet 1972; 135: 561
- Carrico T J, Mehrhof A I Jr, Cohen I K: Biology of wound healing. Surg Clin North Am 1984; 64: 721
- 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
- Hunt T K: Disorders of repair and their management. In: Hunt T K, Dunphy J E: Fundamentals of wound management. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979
- Hart G, Mainous E G: The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). Cancer 1976; 37: 2580
- Davis J C, Dunn J M, Gates G, Heimbach R D: Hyperbaric oxygen: A New adjunct in the management of radiation necrosis. Arch Otolaryngol 1979; 105: 58
- Perrins D J D: Hyperbaric oxygen and skin coverage. HBO Rev 1983; 4: 179
- Slack W I, Thomas D A, Perrins D: Hyperbaric oxygenation in chronic osteomyelitis. Lancet 1: 1093-965.
- Goddio A S: Oxygen derived free radicals in plastic surgery- Therapeutic interest of fighting free radicals: The superoxide dismutases. Eur J Plast Surg 1989; 12: 111
- Heughan C, Chir B, Grislis G, Hunt T K: The effect of anemia on wound healing. Ann Surg 1974; 179: 163

28. Jensen J A, Goodson W H III, Vasconez L O, Hunt T K: Wound healing in anemia. *West J Med* 1986; 144: 465
29. Taylor D E M, Whamond J S, Penhallow J E: Effects of hemorrhage on wound strength and fibroblast function. *Brit J Surg* 1987; 74: 316
30. Berlinger N T: Wound healing. *Otolaryngol Clin North Am* 1982; 15: 29
31. Chvapil M: Zinc and other factors of the pharmacology of wound. In: Hunt T K: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980
32. Mertz W: Chromium and its relation to carbohydrate metabolism. *Med Clin North Am* 1976; 60: 739
33. Schwartz K: Essentiality and metabolic functions of selenium. *Med Clin North Am* 1976; 60: 745
34. Hunt T K, Van Winkle W Jr: Normal repair In: Hunt T K, Dunphy J E: *Fundamentals of wound management* Appleton-Century-Crofts, New York, 1979
35. O'Hare R P, Fallon A, Bradley J F, Burns J, McGee J O D: Isolation of collagen stimulating factors from healing wounds. *J Clin Pathol* 1983; 36: 707
36. Ahonen J, Jiborn H, Zeberfeldt B: Hormone influence on wound healing. In: Hunt T K: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980
37. Uitto J, Mustakallio K K: Effect of hydrocortisone acetate, fluoclorolone acetonide, betamethasone-17 valerate and fluprednylidene acetate on collagen biosynthesis. *Biochem Pharmacol* 1971; 20: 2495
38. Dykes P J, Marks R: An appraisal of the methods used in the assessment of atrophy from topical corticosteroids. *Brit J Dermatol* 1979; 101: 599
39. Sandberg N: Time relationship between administration of cortisone and wound healing in rats. *Acta Chir Scand* 1964; 127: 446
40. Salmela K, Ahonen J: The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 307
41. Salmela K: The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 313
42. Micksche M, Cerni C, Kokron O, Titscher R, Wrba H: Stimulation of immune response in lung cancer patients by vitamin A therapy. *Oncology* 1977; 34: 234
43. Cohen B K, Gill G, Cullen P R, Morris P J: Reversal of postoperative immunosuppression in man by vitamin A. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 658
44. Allen H L, Wase A, Bear W T: Indomethacin and aspirin: Effect of non-steroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 595
45. Carlstedt C A: Mechanical and chemical factors in tendon healing. Effects of indomethacin and surgery in the rabbit. *Acta Orthop Scand (Suppl)* 1987; 224: 52
46. Bateman B G, Nunely W C, Kitchens J D: Prevention of postoperative peritoneal adhesions: An assessment of ibuprofen. *Am Coll Surg Forum* 1981; 21: 603
47. Siegel A M, Kontopulus V, Wang C F: Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril* 1980; 34: 46
48. Kulick A, Michael I, Smith S, Hadler K: Oral ibuprofen: Evaluation of its effect on peritendinous adhesions and the breaking of a tenorrhaphy. *J Hand Surg* 1986; 11A: 110
49. Alvarez O M, Levendorf D D, Smerbeck R V et al: Effect of topically applied steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents on skin repair and regeneration. *Fed Proc* 1984; 43: 2793
50. Kozol R A, Gillies C, Elgebaly S A: Effects of sodium hypochlorite (Dakin's solution) on cells of the wound module. *Arch Surg* 1988; 123: 420
51. Lineaweaver W, McMorris S, Soucy D, Howard R: Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 394
52. Branemark P I, Ekholm R, Albrektsson B et al: Tissue injury caused by wound disinfectants. *J Bone Joint Surg* 1967; 49A: 48
53. Goslen J B: Physiology of wound healing and scar formation. In: Thomas J R, Holt G R: *Facial scars: Incision, revision and camouflage*. St. Louis: C. V. Mosby Co., 1989
54. Ferhat S M, Amer N S, Weeks D S, Musselman M M: Effect of mechlorethamine hydrochloride (nitrogen mustard) in healing of abdominal wounds. *Arch Surg* 1958; 76: 749
55. Desprez J D, Kiehn C L: The effects of cytoxan (cyclophosphamide) on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1960; 26: 301
56. Smith R W, Sampson M K, Lucas C E et al: Effects of vinblastine, etoposide, cisplatin and bleomycin on rodent wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 323
57. Lawrence W T, Talbot T L, Norton J A: Preoperative or postoperative doxorubicin hydrochloride (adriamycin): Which is better for wound healing?. *Surgery* 1986; 100: 9
58. Ferguson M K: The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 421
59. Moynahan E J: Penicillamin in the treatment of morphea and keloids in children. *Postgrad Med J* 1974 Aug (Suppl); 39
60. Peacock E E Jr: Pharmacological control of surface scarring in human beings. *Ann Surg* 1981; 193: 592
61. Peacock E E Jr: Control of wound healing and scar formation in surgical patients. *Arch Surg* 1981; 116: 1325
62. Borden E B, Sammartano R J, Dembe C, Boley S J: The effect of metronidazole on wound healing in rats. *Surgery* 1985; 97: 331
63. Scher K S, Scott-Conner C E H: Detrimental effect of a cephalosporin on early fascial healing. *Surg Forum* 1986; 37: 116
64. Zimmerman A, Truss F: The effect of antibiotic drugs on wound healing. *Urol Res* 1974; 2: 73
65. Scher K S, Scott-Conner C E H, Montany P F: Effect of cephalosporins on fascial healing after celiotomy. *Am J Surg* 1988; 155: 361
66. Morris T, Tracey J: Lignocaine: Its effect on wound healing. *Brit J Surg* 1977; 64: 902
67. Eichhorn J H, Peterkofsky B: Local anesthetic-induced inhibition of collagen secretion in cultured cells under conditions where microtubules are not depolymerized by these agents. *J Cell Biol* 1979; 81: 26
68. Morris T, Appleby R: Retardation of wound healing by procaine. *Brit J Surg* 1980; 67: 391
69. Edlich R F, Rodeheaver G, Thacker J G, Edgerton M T: Technical factors in wound management. In: Hunt T K, Dunphy J E: *Fundamentals of wound management*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979
70. Stevenson T R, Rodeheaver G T, Goldern G T: Damage to tissue defenses by vasoconstrictors. *J Am Coll Emer Phys* 1975; 4: 532
71. Edlich R F, Rodeheaver G T, Kurtz L et al: *Treatise on the contaminated wound*. In: Krizek T J, Hoopes J E: *Symposium on basic science in plastic surgery*. St Louis: C. V. Mosby Co., 1972
72. Tran D T, Miller S H, Buck D et al: Potentiation of infection by epinephrine. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 933
73. Alvarez O M, Iuzzolino A, O'Hare W, Gilbreath R L: Testosterone increases collagen deposition in experimentally induced granulation tissue. *Fed Proc* 1981; 40: 343

74. Rojkind M, Uribe M, Kershenobich D: Colchicine and the treatment of liver cirrhosis. *Lancet* 1973; 1: 38
75. Dubrawsky C, Dubrawsky N B, Withers H R: The effect of colchicine on the accumulation of hydroxyproline and on the lung compliance after irradiation. *Radiat Res* 1978; 73: 111
76. Simpson G, Kunz E, Slafta J: Use of sodium dyphenylhydantoin in treatment of leg ulcers. *N Y J Med* 1965; 65: 886
77. Brinckerhoff C E, McMillan R M, Dayer J M, Harris E D: Inhibition by retinoic acid of collagenase production in rheumatoid synovial cells. *N Engl J Med* 1980; 303: 432
78. Hung V C, Yu-Yun Lee J, Zitelli J A, Hebda P A: Topical retinoin and epithelial wound healing. *Arch Dermatol* 1989; 125: 65
79. Arumugam S, Ninmannit S, Enquist I F: The effect of immunosuppression on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 72
80. Nemlander A, Ahonen J, Wiktorowicz K et al: Effect of cyclosporine on wound healing. An analysis with viscous cellulose sponges. *Transplantation* 1983; 36: 1
81. Eisinger D R, Ross Shell A G: A comparison of the effects of cyclosporin A and standard agents on primary wound healing in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 135
82. Hinz J, Hautzinger H, Stahl K W: Rationale for and results from a randomized double-blind trial of tetrachlorodecaoxygen anion complex in wound healing. *Lancet* 1986; 1: 825
83. Hatz R A, Kelley S F, Ehrlich P E: The tetrachlorodecaoxygen complex reverses the effect of cortisone on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 953
84. Goodson W H III, Radolf J, Hunt T K: Wound healing and diabetes. In: Hunt T K: Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice. New York, Appleton-Century-Crofts, 1980
85. Seifter E, Rettura G, Padawer J et al: Impaired wound healing in streptozocin diabetes. Prevention by supplemental vitamin A. *Ann Surg* 1981; 194: 42
86. Mosely L H, Finseth F, Goody M: Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 570
87. Lawrence W T, Murphey R C, Robson M C et al: The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: An experimental study in the rat. *Brit J Plast Surg* 1984; 37: 216
88. Benveniste K, Thut P: The effect of chronic alcoholism on wound healing. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981; 166: 568
89. Buknall T E: The effect of local infection upon wound healing: An experimental study. *Brit J Surg* 1980; 67: 851
90. Robson M C, Stenberg B D, Heggors J P: Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 485
91. Colin J F, Elliot P, Ellis H: The effect of uremia upon wound healing: An experimental study. *Brit J Surg* 1979; 66: 793
92. Grinnell F, Billingham R E, Burgess L: Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 181
93. 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
94. Hulsey T K, O'Neill J A, Nebblet W R, Meng H C: Experimental wound healing in essential fatty acid deficiency. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 505
95. 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
96. Bayer I, Ellis H: Jaundice and wound healing: An experimental study. *Brit J Surg* 1976; 63: 392
97. Armstrong C P, Dixon J M, Duffy S W et al: Wound healing in obstructive jaundice. *Brit J Surg* 1984; 71: 267
98. Askew A R, Bates G J, Balderson G: Jaundice and the effect of sodium taurocholate taken orally upon abdominal wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 207
99. Viljoen D L, Bloch C, Beighton P: Plastic surgery in pseudoxanthoma elasticum: Experience in nine patients. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85: 233
100. Levenson S M, Gruber C A, Rettura G et al: Supplemental vitamin A prevents the acute radiation-induced defect in wound healing. *Ann Surg* 1984; 200: 494
101. Mustoe T A, Purdy J, Gramates P et al: Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB. *Am J Surg* 1989; 158: 345
102. Taren D L: Increasing the breaking strength of wounds exposed to preoperative irradiation using vitamin E supplementation. *Int J Nutr Res* 1987; 57: 133
103. Rowlatt U: Intrauterine wound healing in a 20-week human fetus. *Virchows Arch [A]* 1979; 381: 353
104. Robinson B W, Goss A N: Intrauterine healing of fetal rat cheek wounds. *Cleft Palate J* 1981; 18: 251
105. Hallock G G, Rice D C, McClore H M: In utero lip repair in the rhesus monkey. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 855
106. Krummel T M, Nelson J M, Diegelmann R F et al: Fetal response to injury in the rabbit. *J Pediatr Surg* 1987; 7: 640
107. Playfair J H L, Wolfendale M R, Key H E M: The leukocytes of peripheral blood in the human fetus. *Brit J Haematol* 1963; 9: 336
108. Chignier E, Baguet J, Dessapt B et al: Skin healing and fibrin stabilizing factor levels in the rabbit fetus. *J Surg Res* 1981; 31: 415
109. Sullivan W G: In utero cleft lip repair in the mouse without an incision. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 723
110. McGrath M H: Peptide growth factors and wound healing. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 421
111. Doucette M M, Fyllum C P, Knighton D R: Prevention of lower extremity amputation due to nonhealing wounds in a high-risk population: Use of platelet derived wound healing formula and a defined wound care protocol. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 780
112. Knighton D R, Ciresi K F, Fiegel V D et al: Stimulation of repair in chronic nonhealing cutaneous ulcers: A prospectively randomized blinded trial using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 56
113. Fyllum C P, Knighton D R, Gordiner R: The use of a comprehensive wound care protocol including topical growth factor therapy in treatment of diabetic plantar ulcers. In: Ward J: Diabetic neuropathy, Wiley, Chichester, U. K., 1990
114. Brown G L, Schultz G, Brightwee J R, Tobin G R: Epidermal growth factor enhances epithelialization. *Surg Forum* 1984; 35: 565
115. 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
116. 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
117. Basson M D, Burney R F: Defective wound healing in patients with paraplegia and quadriplegia. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 155: 9
118. Alvarez O M, Mertz P M, Eaglstein W H: The effect of occlusive dressings on collagen synthesis and reepithelializa-

- tion in superficial wounds. J Surg Res 1983; 35: 142
119. Zitelli J: Wound healing for clinician. Adv Dermatol 1987; 2: 243
120. Sowa D, Masterson B J, Nealon N, Von Fraunhofer J A: Effects of thermal knives on wound healing. Obstet Gynecol 1985; 66: 436
121. Wieman T J: Lasers and the surgeon. Am J Surg 1986; 151: 493
122. Abergel R P, Meeker C A, Lam T S: Control of connective tissue metabolism by lasers: Recent developments and future prospects. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 1142
123. Efem S E E: Clinical observations on the wound healing properties of honey. Brit J Surg 1988; 75: 679
124. 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
125. Eaglstein W H: Wound healing and aging. Dermatol Clin 1986; 4: 481

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CIRUGIA



XVII Congreso Nacional

“Avances en Cirugía”

" HOTEL TEQUENDAMA "

14, 15, 16 y 17 de agosto de 1991

Conferencistas invitados

Doctor Luis Eduardo Cortés	Estados Unidos
Doctor Lemuel Herrera	Estados Unidos
Doctor Enrique Moreno	España
Doctor Raúl Praderi	Uruguay
Doctor Aurelio Rodríguez	Estados Unidos

Habrá presentación de “Trabajos Libres”. Quienes deseen participar en ellos, deberán enviar el respectivo resumen a la sede de la SOCIEDAD antes del 15 de junio de 1991.

Igualmente se realizarán “Almuerzos de Trabajo” con temas de interés para los asistentes.

Informes e inscripción de trabajos: Calle 100 N° 14 – 63, Of. N° 502 – Tel: 257-4560 y Telefax 257-4501. Bogotá, D.E., Colombia.