

Aspectos Clínicos de la Cicatrización

(2a. parte)

A. KURZER, M.D.

Palabras clave: Cicatrización, Nutrición, Oxígeno, Metales, Drogas, Diabetes, Nicotina, Alcoholismo, Uremia, Ictericia, Radioterapia.

La cicatrización es un proceso complejo, cuyas múltiples etapas fueron analizadas en artículo anterior publicado en CIRUGIA. El presente trabajo pretende actualizar las alteraciones observadas en las deficiencias nutricionales y en las hipovitaminosis, al igual que en algunas entidades clínicas, como diabetes mellitus, alcoholismo crónico, insuficiencia renal, ictericia, hipo e hipertiroidismo, etc. También se revisan los trastornos asociados a la administración de numerosas drogas y a la utilización de radioterapia.

INTRODUCCION

Una herida suturada adecuadamente cicatriza mediante síntesis, depósito y degradación (remodelación) de colágeno y requiere mínima epitelización y contracción para sellar la superficie (1). Los fenómenos responsables de la reparación cutánea se aplican de una manera semejante a otros tejidos, como hueso, hígado, intestinos y tendón (2). El propósito de este artículo es analizar diferentes aspectos clínicos que pueden perjudicar o beneficiar cada uno de los pasos biológicos necesarios.

1. NUTRICION

La deficiencia de metionina, cistina y lisina, retarda la neovascularización (angiogénesis), la proliferación fibroblástica, la síntesis de colágeno y proteoglicanos (mucopolisacáridos) y la remodelación de la cicatriz (3). Es probable que otros aminoácidos, como la arginina y la histidina también sean necesarios (4, 5). La hipoproteinemia, además, disminuye la capacidad para combatir las infecciones (6) y prolonga la reacción inflamatoria (7). La deshidratación y el edema exagerados pueden inhibir temporalmente la cicatrización pero por efecto mecánico más que bioquímico (3).

La vitamina C es necesaria para el funcionamiento normal del complemento y su deficiencia altera la función de los neutrófilos (se requiere para producir superóxido), modifica la reacción inflamatoria y altera la síntesis y la remodelación del colágeno (6, 8). El aumento en la fragilidad capilar por falta de esta vitamina, se debe a la imposibilidad para sintetizar suficiente tejido fibroso para estabilizar la membrana basal de los capilares. La administración de ácido ascórbico en cantidades superiores a los requerimientos diarios normales parece acelerar el proceso reparativo (9, 10) y corrige algunos de los trastornos en la producción de colágeno que se han descrito en el síndrome de Ehlers-Danlos

tipo VI (11). La vitamina A es importante para la epitelización, la síntesis de glucoproteínas y proteoglicanos, la debilitación de membranas lisosómicas y la migración de macrófagos y linfocitos T (6). Además, parece ser un cofactor necesario para la síntesis y la polimerización del colágeno (7).

La vitamina E posee un efecto antiinflamatorio similar al de la cortisona, y la administración de grandes dosis puede alterar la función de los macrófagos (6, 12).

Existen pocos datos respecto a la importancia en humanos del complejo B; sin embargo, en animales se ha comprobado que la deficiencia de piridoxina y riboflavina retarda la reparación (6). La tiamina es necesaria para la producción de la energía (ATP) requerida para la migración y las mitosis de los fibroblastos y las células epiteliales y endoteliales y para sintetizar el colágeno (13). La falta de piridoxina, ácido pantoténico y ácido fólico, dificulta la formación de anticuerpos y transforma ciertas actividades leucocitarias, como la capacidad bactericida, probablemente por ser cofactores necesarios para la producción de energía (14).

La vitamina K juega un papel indirecto, evitando el sangrado profuso con la formación de hematomas (7).

Aunque la hiperalimentación parenteral mejora los trastornos reparativos postoperatorios que afectan las heridas viscerales en personas desnutridas, no existen datos de que influya en la cicatrización de la pared abdominal (3).

2. OXIGENO

Es necesario para la función leucocitaria la migración y multiplicación celular, la síntesis de colágeno (hidroxilación de la prolina y la lisina) y la formación de puentes intermoleculares. Es importante corregir los factores locales que pueden interferir el aporte gaseoso, pero es indiscutible la utilidad de aumentar su concentración en el aire inspirado (15, 16). Se ha demostrado que aun la anoxia temporal puede ocasionar la producción de fibras de colágeno más débiles y menos estables (7).

El oxígeno hiperbárico acelera la epitelización y podría ser de utilidad en el tratamiento de quemaduras (18) al igual que en pacientes con osteorradionecrosis, en los cuales el problema cicatrizal se debe a una insuficiencia microvascular (19 - 21).

3. METALES

Aunque la deficiencia de hierro puede alterar la capacidad bactericida de los neutrófilos (disminuye la actividad de la

Doctor Alberto Kurzer Schall, Prof. de Cirugía Plástica, Maxilofacial y de la Mano. Univer. de Antioquia, Medellín, Colombia.

mieloperoxidasa) y la producción de colágeno, parece que es la hipovolemia y no la disminución de hemoglobina, la responsable del retardo de 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 local, no son necesarias las transfusiones para corregir trastornos reparativos, a menos que el volumen de eritrocitos empacados descienda por debajo del 15% (19, 20).

El proceso biológico requiere de un balance adecuado de zinc. Su deficiencia (niveles séricos inferiores a 100 microgramos por 100 ml.) altera las polimerasas del ADN y del ARN y la transcriptasa reversa, por lo que se inhibe la proliferación epitelial y fibroblástica (6, 8, 23) y su exceso estabiliza las membranas lisosómicas y celulares (por inhibición de las peroxidasa lípidas); inmoviliza los macrófagos; retarda la función leucocitaria (fagocitosis, capacidad bactericida, quimiotaxia y consumo de oxígeno) e interfiere la actividad de la lisil-oxidasa (por antagonismo con el cobre), necesaria para producir puentes intermoleculares y un colágeno más estable (3, 6, 24). Este metal también es necesario para movilizar la vitamina A acumulada en el hígado y mantener concentraciones plasmáticas normales de la misma, pues participa en la síntesis de proteínas captadoras de retinol (6, 19).

El magnesio activa enzimas indispensables para producir energía y sintetizar proteínas (cocarboxilasa, coenzima A) y su deficiencia podría explicar, al menos en parte, los trastornos reparativos observados en alcohólicos crónicos (6).

Los niveles bajos de cobre pueden afectar la cicatrización, al impedir el funcionamiento de la lisil-oxidasa que lleva a una anemia severa que interfiere el transporte de oxígeno (6). La falta de manganeso afecta la formación de tejido conectivo, al evitar la activación de enzimas (fosfatasa, quinasas, decarboxilasas y glucosiltransferasas) necesarias para producir glucosaminoglicanos (6).

Teóricamente el molibdeno, el cobalto, el cromo y el selenio, también son importantes para el desarrollo de procesos metabólicos (25, 26) pero hasta el momento no se han demostrado alteraciones clínicas, por falta o exceso de ellos en humanos (6).

4. DROGAS

Los esteroides potencian la colagenolisis, alteran la reacción inflamatoria necesaria para la fibroplasia posterior (estabilizan los lisosomas y disminuyen la acumulación de macrófagos); interfieren la epitelización, potenciando las chalonas; frenan la neovascularización y la formación de tejido de granulación (retardan la proliferación celular por inhibición en la síntesis de ADN); facilitan la infección al dificultar la reacción leucocitaria; disminuyen la producción de colágeno probablemente por efecto a nivel del ARN mensajero, deprimen la actividad de la prolilhidroxilasa y la lisil-oxidasa y disminuyen el zinc sérico (6, 17, 19, 27-30). El efecto sobre el ARN mensajero es más pronunciado en los esteroides fluorinados (31) y está de acuerdo con la alta incidencia de atrofia dérmica que se observa al usarlos (32). Estas drogas pueden potenciar los efectos que ejercen algunos factores de crecimiento sobre el fibroblasto, pero en general, retardan las mitosis por interferencia con la síntesis proteica y de ácidos nucleicos (33). Todos estos efectos son más notorios en heridas abiertas que en las que se suturan adecuadamente (23) y pueden evitarse con la ad-

ministración simultánea de hormonas masculinas (esteroides anabólicos) o de vitamina A (19).

Idealmente se debe retrasar el uso de esteroides hasta después del tercer día postoperatorio, época en la cual ya se ha establecido el proceso inflamatorio esencial para la fibroplasia y por lo tanto sólo se alteraría la epitelización y la contracción de la herida (19). La vitamina A sistémica (25.000 U.I. diarias) podría ser de utilidad en pacientes que requieren cirugía bajo el efecto de estas drogas, pero son necesarios más estudios humanos (34, 35) y existe la posibilidad de que se bloquee la acción inmunosupresiva, lo que sería perjudicial para la enfermedad primaria (36, 37). La aplicación local de esta misma vitamina no posee efecto adverso pero solo contrarresta los trastornos que ejercen los esteroides sobre la epitelización y la fibroplasia (3, 8). Estudios recientes han demostrado que aun el uso tópico de esteroides puede inhibir la síntesis local de colágeno (8).

Aunque no se han descrito problemas clínicos con la indometacina, la fenilbutazona y los salicilatos (3), es probable que éstos puedan interferir la cicatrización, ya que inhiben la ciclo-oxigenasa o sintetasa necesaria para producir prostaglandinas, producen vasoconstricción y disminuyen el aporte local de oxígeno y otros nutrientes (8, 38). El ibuprofén (Motrin), un agente antiinflamatorio no esteroide, disminuye la formación de adherencias intra-abdominales y peritendinosas en animales (39-41).

La ciclofosfamida y otros agentes alquilantes como la mostaza nitrogenada y la carmustina, inhiben la contracción y disminuyen la formación de colágeno. La primera, además, inhibe la fase vasodilatadora de la inflamación, produce inmunosupresión y retarda la neovascularización (17, 42, 43). Experimentalmente se ha demostrado que la administración de vitamina A disminuye algunos de los efectos perjudiciales anotados (44).

Los antibióticos antitumorales (doxorubicina, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina) inhiben la síntesis de ADN e interfieren la proliferación celular, principalmente del fibroblasto (44). La doxorubicina (adriamicina) también altera la migración celular, necesaria para la fase inflamatoria, al disminuir el número de plaquetas y leucocitos circulantes, y trastorna la síntesis y remodelación del colágeno. Por ello se recomienda no administrar estas drogas en el período preoperatorio y esperar un mes después de la intervención quirúrgica para hacerlo (45).

La vinca-alcaloides (vincristina, vinblastina) suprimen las mitosis por interferencia de los sistemas microtubulares intracelulares (44). Los antimetabolitos (metotrexate, 5-fluorouracilo) alteran la fase proliferativa, probablemente por bloqueo de la síntesis proteica y del ADN. En vista de estos hallazgos es recomendable posponer la quimioterapia con estas sustancias durante 10 días, hasta que se completen las fases reparativas iniciales (46).

El cisplatino no altera la ganancia de fuerza tensil en heridas experimentales en animales (44).

La penicilamina, producto del metabolismo de la penicilina, evita la condensación de aldeos y previene la formación de puentes intermoleculares (interfiere el cobre necesario para el funcionamiento de la lisil-oxidasa). Por extrapolación de experimentos, la cantidad de antibiótico necesaria para producir problemas reparativos en el humano, es cercana a 100 millones de unidades diarias (19). Esta droga ha sido em-

pleada para el tratamiento de enfermedades con acumulación excesiva de colágeno, como la cirrosis, la esclerosis sistémica progresiva y la morfea (47, 48).

Aunque en experimentos con ratas se ha observado que la inyección local de lidocaína (xilocaína) y procaína en concentraciones superiores al 0.5%, retarda la cicatrización en los primeros 7 días, por interferir la síntesis de mucopolisacáridos y por separar los microtúbulos del sitio que ocupan en la membrana celular, lo que disminuye la producción de colágeno (49 - 51), no existen estudios clínicos en humanos que confirmen idénticos resultados (52). La adición de vasoconstrictores (epinefrina) altera las defensas locales y potencia las infecciones, por lo que deben evitarse en tejidos contaminados (53 - 55).

La progesterona favorece la neovascularización pero deprime la síntesis de colágeno; mientras que los estrógenos inhiben ambos procesos (19, 27).

La colchicina posee efectos antiinflamatorios; evita la expresión de procolágeno ya que despolimeriza los microtúbulos del exocitosqueleto celular, inhibe la contracción y potencia las colagenasas, por lo que se ha utilizado experimentalmente en animales con cirrosis hepática y fibrosis pulmonar (56, 57) y se ha sugerido que pudiera ser de utilidad en el tratamiento de la esclerosis sistémica progresiva (58) y los queloides (59).

La difenilhidantoína parece disminuir la secreción o la síntesis de colagenasas, por lo que algunos autores la han recomendado para el tratamiento de la epidermolisis bullosa distrofica recesiva (60) y de las úlceras crónicas de los miembros inferiores (61).

Recientemente se demostró que los retinoides, tanto naturales como sintéticos, suprimen la actividad colagenolítica en cultivos de células sinoviales (62) por lo que podría ser de utilidad para modular el proceso reparativo.

La azathioprina (Imurán), antimetabolito que interfiere el metabolismo de las purinas, es utilizado por su acción inmunosupresora para evitar el rechazo de homotrasplantes. Experimentalmente en animales no se ha observado que altere la cicatrización (63). La ciclosporina es otro fármaco de uso similar que teóricamente beneficia la reparación ya que aumenta el número de macrófagos tisulares responsables de atraer fibroblastos (64).

5. ENFERMEDADES ASOCIADAS

Los pacientes diabéticos presentan alteraciones en la microcirculación, lo que dificulta el flujo sanguíneo y el aporte local de oxígeno y otros nutrientes necesarios para el funcionamiento adecuado de los leucocitos y los fibroblastos. Además, la neuropatía facilita los microtraumas a repetición; la falta de insulina impide la entrada de glucosa a los fibroblastos e interfiere la producción de colágeno; y el aumento de la glicemia favorece la conversión de colágeno tipo I a III, lo que podría explicar las cataratas y el síndrome de Kimmelsteil-Wilson.

Estos pacientes pueden presentar trastornos en la marginación, la migración, la fagocitosis y la capacidad bactericida de los neutrófilos, lo que disminuye la respuesta inflamatoria (19, 65). Esta disfunción leucocitaria se observa aunque

no exista hiperglicemia y puede estar relacionada con una disminución en los receptores celulares para la insulina (66). Algunos autores consideran que el aumento en la glucosa circulante y la acumulación de cuerpos cetónicos, posee un efecto bloqueador de la síntesis de colágeno (67). La administración de 25.000 U.I. diarias de vitamina A puede ser útil en diabetes resistentes, no sólo por antagonizar la depleción inflamatoria sino por mejorar la respuesta inmune (6, 17, 37, 67, 68).

Experimentalmente se ha demostrado que la nicotina interfiere la fase inflamatoria, evitando la transformación de los precursores sanguíneos en fibroblastos y macrófagos; disminuye el aporte sanguíneo por vasoconstricción y libera catecolaminas que se unen a las chalconas para retardar la epitelización (69).

El alcoholismo crónico modifica la cicatrización no sólo por la desnutrición asociada, sino por producir retardo en la migración celular, con disminución en la síntesis inicial de colágeno, aunque en las fases tardías no existe diferencia (70). La alta concentración de acetaldehído y de deficiencia de magnesio, pueden alterar la producción de proteínas en estas personas (19, 70).

Las infecciones retardan la reparación debido al aumento local de colagenasas producidas por las bacterias, los granulocitos y los macrófagos. Aunque se disminuye la actividad inicial de los fibroblastos (71), debido a la alta concentración de agentes quimiotácticos, el resultado final es un aumento en el colágeno depositado (19).

A pesar de que la alta concentración de úrea puede interferir la polimerización del colágeno, es poco probable que los pacientes con insuficiencia renal tengan los niveles séricos necesarios para ello y quizá los problemas reparativos se deben más a la desnutrición asociada (19). Puesto que el suero de estas personas suprime la multiplicación y el crecimiento de los fibroblastos en cultivos, algunos autores creen que existe una "toxina" aún no identificada (19). También es posible que las alteraciones en las proteínas plasmáticas reflejen una disminución en los inhibidores circulantes de las colagenasas, con una mayor degradación de colágeno (72).

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 (73 - 75). La falta de ácidos grasos esenciales disminuye la epitelización y la contracción, probablemente por la ausencia de precursores de las prostaglandinas (76). La ictericia interfiere la angiogénesis y la ganancia de fuerza tensil (77); además, se asocia a malabsorción de vitaminas liposolubles y sustratos adiposos.

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; a esto se suma el hecho de que la serotonina y la bradiquinina favorecen la neovascularización y atraen macrófagos (19)

El hipertiroidismo disminuye la síntesis y aumenta la degradación de colágeno, mientras que en el hipotiroidismo ambas fases están deprimidas (78).

6. MISCELANEA

Las heridas cicatrizan más rápidamente en ambientes cálidos (30°C) que en fríos (20°C), lo cual puede explicarse por la vasoconstricción asociada a los segundos (3). Teóricamente, por lo tanto, los vendajes pueden acelerar el proceso. La falta de sensibilidad en el área lesionada suprime los efectos ejercidos por la temperatura ambiental (3).

La radioterapia en los primeros 5 días retarda la formación de nuevos vasos sanguíneos y la contracción e inhibe la multiplicación de células epiteliales y fibroblastos; pero las heridas quirúrgicas 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 problemas reparativos (19). Los perjuicios inducidos por la radioterapia en su fase inicial pueden prevenirse mediante la administración suplementaria de vitamina A. Esta sustancia facilita la reacción inflamatoria, aumenta el número de monocitos y macrófagos en la herida, controla la actividad de las colagenasas, favorece la diferenciación de células epiteliales y probablemente disminuye los efectos adversos de la radiación (radioprotección) sin interferir la acción antitumoral local (79). Para ser efectiva la droga debe administrarse 2 días antes de empezar la radioterapia, aunque ejerce algún beneficio aun iniciada 4 días después.

Cuando un monocito fagocita partículas de látex se convierte en macrófago y éste favorece la producción de colágeno. El fenómeno podría explicar la formación de cápsulas alrededor de los materiales aloplásticos que se implantan en cirugías reconstructivas (2). La relación más interesante entre respuesta inmune y depósitos anormales de colágeno se encuentra en la fibrosis pulmonar ya que en estos pacientes se han encontrado anticuerpos circulantes contra dicha proteína (80).

Muchos cirujanos han recomendado el uso del láser con el fin de practicar incisiones y obtener hemostasia simultáneamente. Hasta el presente no se ha demostrado que el uso de estos instrumentos posean una ventaja real sobre el bisturí convencional, en términos de disminución de tiempo quirúrgico, menor hemorragia o mejor cicatrización, excepto en pacientes con coagulopatías o cuando se realizan procedimientos en áreas excesivamente vascularizadas (81). El láser de dióxido de carbono no ocluye vasos de calibre mayor de 2 milímetros. El láser de argón produce una destrucción tisular inaceptable, en los bordes de la incisión (81). Además, un estudio experimental demostró que se retarda la epitelización y se disminuye la ganancia de fuerza tensil en la herida (82). Estudios iniciales en ratas llegaron a la conclusión de que el uso de estos instrumentos térmicos favorecería la adherencia de injertos de piel (83), pero los experimentos en animales superiores mostraron una mejor evolución en heridas realizadas con bisturí (84). El láser de neodimio (Nd: YAG) suprime la producción de colágeno en fibroblastos cultivados y en la piel normal, por lo que pudiera llegar a ser de utilidad para el tratamiento de queloides en un futuro próximo (85). Por el contrario, los rayos de baja energía, como helio-neón (He-Ne) o galio (Ga-As) parecen estimar la fibroplasia *in vitro* (85).

ABSTRACT

Wound healing is a complex biological process involving several stages that were completely reviewed in a previous paper. This article updates present knowledge regarding the different alterations that might be associated with malnutrition and vitamin deficiencies, as the tissue repair anomalies observed in diseases such as diabetes mellitus, chronic alcoholism, renal insufficiency, jaundice, hipo and hiperthyroidism, etc. This paper also reviews the way different drugs interfere with the tissue repair process, and the anomalies observed after radiotherapy.

BIBLIOGRAFIA

- KURZER A.: Fisiología de la cicatrización cutánea, Medicina U.P.B. 1984; 3: 131.
- COHEN, I.K. MCCOY, B.J., DIEGELMANN, R.F.: An update on wound healing, Ann. Plast. Surg. 1979; 3: 264.
- PEACOCK, E.E. Jr.: Wound Repair. 3a. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1984: 1-140.
- BARBUL, A., RETTURE, 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.
- LEVENSON, S.M., SEIFTER, E., VANWINKLE, W., Jr.: Nutrition. En: Hunt, T.K., Dunphy, J.E.: Fundamentals of wound management, New York: Appleton-Century-Crafts; 1979.
- RUBERG, R.L.: Role of nutrition in wound healing, Surg. Clin. N. Amer. 1984; 64: 705.
- POLLAC, S.V.: Systemic medications and wound healing, Int. J. Dermatol. 1982; 21: 489.
- 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.
- RINGSDORG, W.M., Jr., CHERASKIN E.: Vitamin C and human wound healing, Oral Surg. 1982; 53: 231.
- ELSAS, L.J., MILLER, R.L., PINNELL 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 B-deficient rats, J. Nutr. 1968; 96: 53.
- NINIKOSKI, J.: The effect of blood and oxygen supply on the biochemistry of repair. En: Hunt, T.K.: Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice. New York: Appleton-Century-Crafts, 1980.
- Hunt, T.K., PAI, M.P.: The effect of varying ambient oxygen tensions in wound metabolism and collagen synthesis, Surg. Gynec. Obstet. 1972; 135: 561.
- Carrico, T.J., MEHRHOF, A.I., Jr., COHEN, I.K.: Biology of wound healing. Surg. Clin. N. Amer. 1984; 64: 721.
- MILLER, T.A.: The healing of partial thickness skin injuries. En: Hunt, T.K.: Wound healing and wound infections: Theory and surgical practice New York: Appleton-Century-Crafts; 1980.
- HUNT, T.K.: Disorders of repair and their management. En: Hunt, T.K., Dunphy, J.E.: Fundamentals of wound management. New York: Appleton-Century-Crafts, 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.
- HEUGHAN, C., CHIR, B., GRISLIS, G., HUNT, T.K.: The effect of anemia on wound healing, Ann. Surg. 1974; 179: 163.
- BERLINGER, N.T.: Wound healing, Otolaryngol. Clin. N. Amer. 1982; 15: 29.
- CHVAPIL, M.: Zinc and other factors of the pharmacology of wound. En: Hunt, T.K.: Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice. New York: Appleton-Century-Crafts, 1980.
- MERTZ, W.: Chromium and its relation to carbohydrate metabolism, Med. Clin. N. Amer. 1976; 60: 739.
- SCHWARTZ, K.: Essentiality and metabolic functions of selenium, Med. Clin. N. Amer. 1976; 60: 745.
- HUNT, T.K., VAN WINKLE, W., Jr.: Normal repair. En: Hunt, T.K., Dunphy, J.E.: Fundamentals of wound management, New York: Appleton-Century-Crafts, 1979.
- 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.
- AHONEN, J., JIBORN, H., ZEBERFELDT, B.: Hormone influence on

- wound healing. En: Hunt, T.K.: Wound repair and wound infection: Theory and surgical practice. New York: Apple-Century-Crafts, 1980.
30. LOEB, J.N.: Corticosteroids and growth. *New Engl. J. Med.* 1976; 295: 547.
 31. UITTO, J., MUSTAKALLIO, K.K.: Effect of hydrocortisone acetate, fluorololane acetone, betamethasone-17 valerate and fluprednylidene acetate on collagen biosynthesis. *Biochem. Pharmacol.* 1971; 20: 2495.
 32. 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.
 33. PRATT, W.B.: The mechanism of glucocorticoid effects in fibroblast. *J. Invest. Dermatol.* 1978; 71: 24.
 34. SALMELA, K., AHONEN, J.: The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta Chir. Scand.* 1981; 147: 307.
 35. SALMELA, K.: The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta Chir. Scand.* 1981; 147: 313.
 36. 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.
 37. COHEN, B.E., GILL, G., CULLEN, P.R., MORRIS, P.J.: Reversal of postoperative immunosuppression in man by vitamin A. *Surg. Gynec. Obstet.* 1979; 149: 658.
 38. ALLEN, H.L., WASE, A., BEAR, W.T.: Indomethacin and aspirin: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in rats. *Acta Orthop. Scand.* 1980; 51: 595.
 39. BATEMAN, B.G., NUNELY, W.C., KITCHINS, J.D.: Prevention of postoperative peritoneal adhesions: An assessment of ibuprofen. *Amer. Coll. Surg. Forum* 1981; 21: 603.
 40. SIEGAL, A.M., KONTOPOULS, V., WANG, C.F.: Prevention of prospective adhesions in rabbits with ibuprofen, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Fertil. Steril.* 1980; 34: 46.
 41. KULICH, M.I., SMITH, S., HADLER, K.: Oral ibuprofen: Evaluation of its effects on peritendinous adhesions and the breaking strength of a tenorrhaphy. *J. Hand Surg.* 1986; 11A: 110.
 42. 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.
 43. DESPREZ, J.D., KIEHN, C.L.: The effect of cytoxan (cyclophosphamide) on wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 1960; 26: 301.
 44. SMITH, R.W., SAMPSON, M.K., LUCAS, C.E., LEDGERWOOD, A.M., GRABOW, D.E.: Effects of vinblastine, etoposide, cisplatin and bleomycin on rodent wound healing. *Surg. Gynec. Obstet.* 1985; 161: 323.
 45. 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.
 46. FERSUGON, M.K.: The effect of anti-neoplastic agents on wound healing. *Surg. Gynec. Obstet.* 1982; 154: 421.
 47. Moynahan, E.J.: Penicillamin in the treatment of morphea and keloids in children. *Postgr. Med. J.* August Suppl: 39, 1974.
 48. ASBOE-HANSEN, G.: Treatment of generalized scleroderma: Updated results. *Acta Dermatol-Venerol (Stockh)* 1979; 59: 465.
 49. MORRIS, T., TRACEY, J.: Lignocaine: Its effect on wound healing. *Brit. J. Surg.* 1977; 64: 902.
 50. MORRIS, T., APPLEBY, R.: Retardation of wound healing by procaine. *Brit. J. Surg.* 1980; 67: 391.
 51. 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.
 52. EDLICH, R.F., RODEHEAVER, G., THACKER, J.G., EDGERTON, M.T.: Technical factors in wound management. En: Hunt, T.K., Dunphy, J.E.: *Fundamentals of wound management.* New York: Apple-Century-Crafts, 1979.
 53. STEVENSON, T.R., RODEHEAVER, G.T., GOLDEN, G.T.: Damage to tissue defenses by vasoconstrictors. *J. Amer. Coll. Emer. Phys.* 1975; 4: 532.
 54. EDLICH, R.F., RODEHEAVER, G.T., KURTZ, L., et al.: Treatise on the contaminated wound. En: Krizek, T.J., Hoopes, J.E.: *Symposium on basic science in plastic surgery.* St. Louis: C. V. Mosby Co., 1972.
 55. TRAN, D.T., MILLER, S.H., BUCK, D., et al.: Potentiation of infection by epinephrine. *Plast. Reconstr. Surg.* 1985; 76: 933.
 56. ROJKIND, M., URIBE, M., KERSHENOBICH, D.: Colchicine and the treatment of liver cirrhosis. *Lancet* 1973; 1: 38.
 57. 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.
 58. ALARCON-SEGOVIA, D., IBANZ, G., KERSHENOBICH, D., ROJKIND, M.: Treatment of scleroderma. *Lancet* 1974; 1: 1054.
 59. PEACOCK E.E., Jr.: Pharmacological control of surface scarring in human beings. *Ann. Surg.* 1981; 193: 592.
 60. BAUER, E.A., COOPER, T.W., TUCKER, D.R., ESTERLY, N.B.: Phenytoin therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *New Engl. J. Med.* 1980; 303: 776.
 61. SIMSON, G., KUNZ, E., SLAFTA, J.: Use of sodium diphenylhy dantoin in treatment of leg ulcers. *N.Y.J. Med.* 1965; 65: 886.
 62. BRINCKERHOFF, C.E., McMILLAN, R.M., DAYER, J.M., HARRIS, E.D.: Inhibition by retinoic acid of collagenase production in rheumatoid synovial cells. *New Engl. J. Med.* 1980; 303: 432.
 63. ARUMUGAN, S., NIMMANNIT, S., ENQUIST, I.F.: The effect of immunosuppression on wound healing. *Surg. Gynec. Obstet.* 1971; 133: 72.
 64. NEMLANDER, A., AHONEN, J., WIKTOROWICZ, K., et al.: Effect of cyclosporine on wound healing. An analysis with viscous cellulose sponges. *Transplantation* 1983; 36: 1.
 65. GOODSON W.H., III, RADOLF, J., HUNT, T.K.: Wound healing and diabetes. En: Hunt, T.K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice.* New York: Apple-Century-Crafts, 1980.
 66. TAN, J.S., ANDERSON, J.L., WATANAKORN, C., PHAIR, J.P.: Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.* 1975; 85: 26.
 67. SEIFTER, E., RETTURA, G., PADAWER, J., et al.: Impaired wound healing in streptozocin diabetes. Prevention by supplemental vitamin A. *Ann. Surg.* 1981; 194: 42.
 68. GOODSON, W.H., III, HUNT, T.K.: Wound healing and the diabetic patient. *Surg. Gynec. Obstet.* 1979; 149: 600.
 69. MOSELY, L.H., FINSETH, F., GOODY, M.: Nicotine and its effect on wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 1978; 61: 570.
 70. BENVENISTE, K., THUT, P.: The effect of chronic alcoholism on wound healing. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1981; 166: 568.
 71. BUKNALL, T.E.: The effect of local infection upon wound healing: An experimental study. *Brit. J. Surg.* 1980; 67: 851.
 72. COLIN, J.F., ELLIOT, P., ELLIS, H.: The effect of uremia upon wound healing: An experimental study. *Brit. J. Surg.* 1979; 66: 793.
 73. GRINELL, F., BILLINGHAM, R.E., BURGESS, L.: Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 1981; 76: 181.
 74. REPESE, L.A., FITZGERALD, T.J., FURCHT, L.T.: Fibronectin involvement in granulation tissue and wound healing in rabbits. *J. Histochem. Cytochem.* 1982; 30: 351.
 75. DUCKERT, F.: Documentation of the plasma factor XIII deficiency in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1972; 202: 190.
 76. HULSEY, T.K., O'NEILL, H.A., NEBLETT, W.R., WENG, H.C.: Experimental wound healing in essential fatty acid deficiency. *J. Pediatr. Surg.* 1980; 15: 505.
 77. BAYER, I., ELLIS, H.: Jaundice and wound healing: An experimental study. *Brit. J. Surg.* 1976; 63: 392.
 78. 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.
 79. LEVENSUN, 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.
 80. KRAVIS, T.C., AHMAD, A., BROWN, T.E., FULMER, J.D., CRYSTAL, R.G.: Pathogenic mechanism in pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1976; 58: 1223.
 81. WIEMAN, T.J.: Lasers and the surgeon. *Amer. J. Surg.* 1986; 151: 493.
 82. Sowa, D., MASTERSON, B.J., NEALON, N., VON FRAUNHOFER, J.A.: Effects of thermal knives on wound healing. *Obstet. Gynec.* 1985; 66: 436.
 83. Kana, J.S., HUTSCHENREITER, G., HAINA, D., WAIDELICH, W.: Effect of low-power density laser radiation on healing of open wounds in rats. *Arch. Surg.* 1981; 116: 293.
 84. FRY, T.L., GERBE, R.W., BOTROS, S.B., FISCHER, N.D.: Effects of laser, scalpel, and electrosurgical excision on wound contracture and graft "take". *Plast. Reconstr. Surg.* 1985; 65: 729.
 85. ABERGEL, R.P., MEEKER, C.A., LAM, T.S., et al.: Control of connective tissue metabolism by lasers: Recent developments and future prospects. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 1984; 11: 1142.