

Actualizaciones

Cicatrización: conceptos actuales

Beatriz H. Porras-Reyes, Thomas A. Mustoe

INTRODUCCION

La cicatrización de las heridas es una respuesta natural a las injurias destinada a restaurar la integridad tisular. Este proceso se lleva a cabo en todos los órganos y sistemas y su normal desarrollo constituye quizás la piedra fundamental sobre la cual descansa la cirugía. A través de las épocas el manejo óptimo de las heridas ha sido un gran reto para la humanidad. El advenimiento de los antibióticos a comienzos de este siglo marcó un gran avance en el manejo de la sobreinfección bacteriana de las heridas. En particular, durante la década pasada, la comprensión de los mecanismos intrínsecos de la cicatrización se ha incrementado dramáticamente. Nuevos conocimientos provenientes de disciplinas tales como la biología molecular y la bioingeniería han brotado espectacularmente en los últimos años, y bien se puede pensar que serán decisivos en un manejo más racional del proceso de cicatrización. La disponibilidad de factores de crecimiento, nuevos materiales quirúrgicos y energía provenientes de campos eléctricos, entre otros, se convertirían en armas poderosas con las cuales manipular la cicatrización. El manejo racional de las heridas demanda un conocimiento detallado de la fisiología de la cicatrización. Esta revisión ha sido enfocada hacia los principios básicos de la reparación de las heridas con especial énfasis en el tratamiento, dificultades terapéuticas y anormalidades de la cicatrización tales como cicatrices hipertróficas y

queloides. Especial atención se da a los agentes disponibles actualmente para aumentar la cicatrización: factores de crecimiento, cargas eléctricas y oxígeno hiperbárico, entre otros. En esta revisión además correlacionamos la biología y la fisiología de la cicatrización, los aspectos clínicos del proceso reparativo y las nuevas armas que actualmente se encuentran bajo intensa investigación y que quizás en el futuro demuestren su eficacia y seguridad para ser empleadas en humanos.

BIOLOGIA DE LA CICATRIZACION NORMAL

Fase inflamatoria aguda: después de una injuria tisular el equilibrio homeostático se altera generando una secuencia de eventos determinados por el proceso inflamatorio (Figura 1). La respuesta inflamatoria se acompaña de reacciones celulares y vasculares. El trauma tisular expone las membranas basales y endoteliales que activan el factor de Hageman y como consecuencia la cascada de la coagulación. El complemento y el sistema de las quininas (bradiquinina y quinínogeno de alto peso molecular) se activan e inducen la liberación de factores vasoactivos que facilitan una vasoconstricción arteriolar que dura unos pocos minutos y es seguida de liberación local de prostaglandinas, las cuales son responsables de la vasodilatación que se presenta en este estadio. Las quininas anteriormente producidas, histamina y serotonina, son responsables del aumento de la permeabilidad capilar que acompaña la reacción. El efecto se debe a la contracción de las células endoteliales que causa la formación de espacios intracelulares que facilitan la salida de macrocélulas plasmáticas al espacio intersticial.

Dra. Beatriz H. Porras Reyes: Post-Doctoral Fellow en Cirugía Plástica y Reconstructiva; Dr. Thomas A. Mustoe: Profesor Asociado, División de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri, USA.

Solicitud de separatas a la Dra. Porras-Reyes.

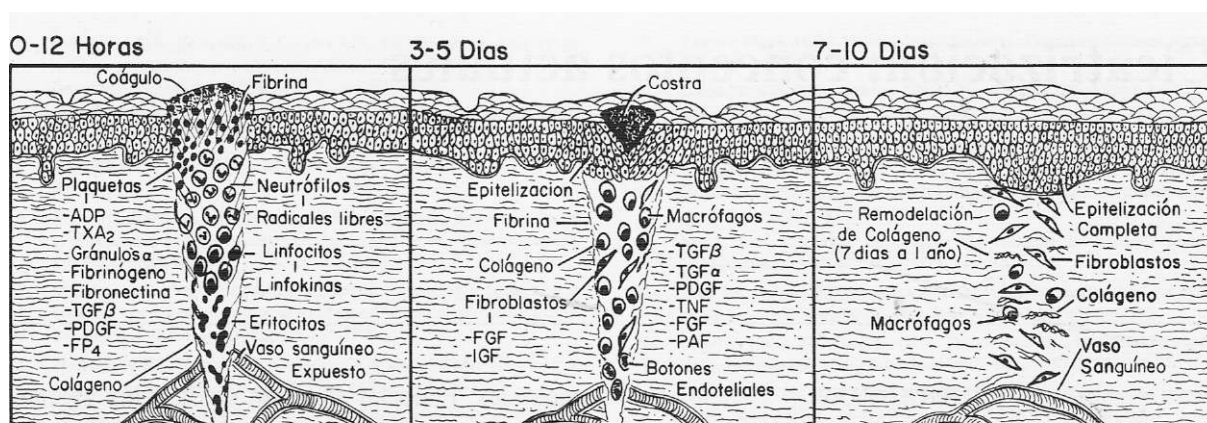


Figura 1. Esquemas de la progresión del proceso de cicatrización.

El daño endotelial también estimula la adhesión y activación plaquetaria. Las plaquetas se adhieren a la superficie subendotelial debido a la exposición del colágeno de las membranas basales y la trombina generada durante la formación del coágulo. La activación plaquetaria genera adenosina difosfato (ADP), que media la agregación plaquetaria y de esta manera el crecimiento del coágulo genera también tromboxano A₂ (TXA₂), el cual contribuye a la vasoconstricción inicial. Otras proteínas que se activan y/o liberan durante el proceso de activación plaquetaria son fibrinógeno, fibronectina, factor plaquetario-4 y citoquinas, tales como el factor de crecimiento transformador-B (TGF-B) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (1).

Los mediadores liberados durante los procesos de coagulación, activación del complemento y adhesión/agregación de las plaquetas constituyen un potente estímulo para el aflujo de células inflamatorias al sitio de la herida. El polimorfonuclear neutrófilo es la primera célula en arribar a la escena. Su función básica es proteger de la infección, fagocitando microorganismos y detritos celulares provenientes del tejido afectado. Su función de limpiador depende en gran manera del adecuado aporte de oxígeno necesario para la producción de radicales libres (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y mieloperoxidasa), los cuales forman radicales inestables con los ácidos grasos poliinsaturados, inestabilizando las membranas biológicas y for-

mando potentes lípidos quimiotácticos derivados del metabolismo del ácido araquidónico en otros neutrófilos que se van reclutando, para así multiplicar la respuesta inflamatoria. La presencia de los neutrófilos en el proceso de cicatrización es transitoria ya que desaparecen en algunas horas. Una vez las bacterias y detritos celulares han sido fagocitados y/o neutralizados, los neutrófilos mueren y liberan su contenido intracelular que entra a formar parte del exudado inflamatorio. Los linfocitos son las siguientes células en aparecer en el lugar de la herida; su función, elucidada recientemente, es producir linfocinas que afectan básicamente a las células endoteliales. La población de linfocitos que posee el marcador común a esta clase de células inflamatorias (OKT 11) es necesaria para un proceso de cicatrización adecuado y su deplección lo retrasa. Los linfocitos citotóxicos/supresores desempeñan un papel regulatorio de características inhibitorias, ya que su inhibición incrementa la fuerza de tensión de las cicatrices (2).

Los macrófagos aparecen en el proceso de cicatrización en el momento en que los neutrófilos empiezan a declinar y eventualmente los remplazan. Aunque inicialmente se pensó que su papel era exclusivamente fagocítico, estudios posteriores demostraron que el papel central de los macrófagos en el proceso de cicatrización de las heridas se debe a su casi ilimitada capacidad para sintetizar todo tipo de factores moduladores de sus propias funciones, así como a su capacidad

para modificar la función de células vecinas. Los macrófagos participan activamente en tres aspectos del proceso de cicatrización: generación de factores de crecimiento para el fibroblasto, generación de factores angiogénicos que estimulan la neovascularización de la herida y generación de factores que modifican otras células encargadas de producir las proteínas constituyentes de la matriz del tejido conectivo. Los macrófagos activados producen diversidad de citoquinas, que como se mencionó anteriormente, modifican el comportamiento de otras células y el del macrófago mismo. Una lista parcial de tales citoquinas se encuentra en la Tabla 1. Dichos factores incluyen TGF- β , PDGF, interleukina-1 (IL-1), factor de crecimiento transformador- α (TGF- α), factor de necrosis

tisular (TNF), factor activador de plaquetas (PAF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (3).

Proliferación celular: esta fase involucra angiogénesis y proliferación de fibroblastos. Los fibroblastos se convierten en la célula predominante en el proceso de cicatrización hacia el final de la primera semana. Estas células se originan en el tejido conectivo vecino, que es estimulado para entrar en mitosis y proliferar, por los factores de crecimiento generados por el macrófago. Los fibroblastos migran hacia la herida deslizándose sobre la fibrina del coágulo inicial, así como sobre las fibras de colágeno haciendo contacto con la fibronectina. La actividad metabólica de los fibroblastos está determinada por el aporte de

Tabla 1. Factores de crecimiento en cicatrización.

| Factor | Fuente | Blanco | Acción |
|---|--|--|--|
| TGF β | Todas las células | Todas las células | Fibrosis Fibrosis |
| TGF α | Plaquetas Queratinocitos Macrófagos | Cel. epiteliales Fibroblastos Cel. endoteliales | Proliferación |
| PDGF | Plaqueta Macrófagos Fibroblastos Endoteliales Músculo liso | Neutrófilo Macrófagos Fibroblastos Músculo liso | Quimiotaxis Proliferación Síntesis de colagenasa |
| FGF | Macrófagos Fibroblastos Endoteliales | Endoteliales Epiteliales Fibroblastos Condroblastos | Proliferación Quimiotaxis Angiogénesis |
| EGF | Plaquetas Macrófagos Queratinocitos | Epiteliales Endoteliales Fibroblastos | Proliferación Quimiotaxis |
| IGF-I/Sm-c | Fibroblastos | Fibroblastos Endoteliales | Mitosis Síntesis de colágeno |
| IL-1 Quimiotaxis | Macrófagos | Fibroblastos Neutrófilos | Proliferación Síntesis de colagenasa |
| Abreviaturas: TGF β , factor de crecimiento transformador β ; TGF α , factor de crecimiento transformador- α , PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FGF, factor de crecimiento epidérmico; IGF-I/Smc, factor de crecimiento similar a la insulina-I/Somatomedina-C; IL-1, interleukina-1. | | | |

oxígeno a los tejidos. A medida que el tejido de granulación se está formando, hace su aparición el miofibroblasto en el proceso de cicatrización. El miofibroblasto es un fibroblasto con capacidad de contracción, que posee un prominente retículo endoplásmico granuloso debido a una activa síntesis de colágeno.

La angiogénesis es un proceso necesario para restaurar el flujo sanguíneo. La superficie de la herida es relativamente isquémica y la cicatrización no se puede considerar competente hasta que el flujo sanguíneo se restaure y permita la llegada de oxígeno y nutrientes. El proceso de angiogénesis es particularmente aparente hacia el cuarto día de iniciado el proceso reparativo y está determinado por la producción de factores angiogénicos sintetizados por el macrófago, que tiene potentes efectos inductores sobre las células mesoteliales y endoteliales. Una vez las células endoteliales proliferan se forman en su lugar los botones capilares en la superficie de la herida. El activador tisular del plasminógeno y la colagenasa de dichos botones capilares facilitan la invasión celular hacia el tejido pobremente vascularizado. Dichos botones construyen una amplia red de asas que se conectan con otras asas capilares para formar así el lecho capilar tisular. En este momento, eritrocitos y plasma empiezan a circular por los nuevos capilares. Dependiendo de los requerimientos metabólicos de la herida, los nuevos capilares pueden permanecer o atrofiarse y desaparecer después de terminado el proceso reparador.

Epitelización: este proceso comienza algunas horas después del insulto, mediante la migración de células desde la periferia hacia el centro del tejido. El proceso es estimulado por factores de crecimiento liberados por macrófagos y plaquetas. Las células epiteliales ubicadas en la periferia de la herida pierden su polaridad basal y apical y extienden pseudópodos hacia la herida desde su superficie basolateral. Una capa celular es capaz de generar varias capas adicionales a partir de mitosis de células epidérmicas. El proceso de epitelización depende del tamaño del defecto, la suplencia nutricional, la cantidad de células basales

disponibles y la calidad del microambiente intercelular.

Formación de matriz: el colágeno es producido por los fibroblastos y su presencia determina la fuerza de tensión de la herida. Los estímulos que inducen la síntesis de colágeno por parte del fibroblasto son la combinación de alta concentración tisular de lactato y el factor de crecimiento estimulador de fibroblastos (FGF) liberado por macrófago y plaquetas. Aquí nuevamente el éxito del proceso depende de la irrigación del tejido. La unidad fundamental del polímero de colágeno es el tropocolágeno, el cual tiene un alto porcentaje de unidades de los aminoácidos prolina y lisina, que son hidroxilados después de ser incorporados en las cadenas α . Dicho proceso de hidroxilación es el paso más importante en la síntesis de colágeno y requiere de oxígeno, α -cetoglutarato, hierro y vitamina C. Posteriormente, las cadenas α forman la triple hélice de procolágeno, que será posteriormente glicosilada y secretada por los fibroblastos hacia el espacio extracelular, donde finalmente se ensambla el colágeno definitivo. Las fibras de colágeno se polimerizan después adquiriendo la periodicidad que lo caracteriza. La velocidad de síntesis de colágeno es máxima en las primeras dos semanas y el depósito del colágeno definitivo es máximo hacia la tercera a cuarta semana del proceso de cicatrización. El tipo de colágeno depositado varía en relación con el tiempo. En las primeras horas predominan los tipos IV y V. El colágeno de tipo II aparece hacia las 24 horas. Hacia las 60 horas de iniciado el proceso el colágeno predominante es de tipo I, aunque aún persisten pequeñas cantidades de tipos III y IV (4).

La fibronectina es una proteína producida por fibroblastos, células endoteliales y plaquetas. Su función es la de proporcionar un sustrato provisional durante la formación del tejido de granulación para la migración de células y la unión de macromoléculas, como colágeno, fibrina, heparina y proteoglicanos. La fibronectina también sirve como molde para el depósito de colágeno y ejerce un papel decisivo en la formación de la

matriz intercelular. La fibronectina contribuye al debridamiento y posterior remodelación de la herida, ya que posee capacidad de opsonizar macrófagos y fibroblastos (5).

La sustancia intercelular: está compuesta por glicosaminoglicanos, glicoproteínas (núcleo central de carbohidratos rodeados por grandes cantidades de proteínas), proteoglicanos (corazón central de proteínas rodeadas por grandes cantidades de carbohidratos) y mucoproteínas producidas por fibroblastos y otras células mesenquimales, agua y electrolitos. Los proteoglicanos son la estructura predominante en la sustancia intercelular. La función de la sustancia intercelular es dar soporte y permitir la organización de nuevas células colágeno recién sintetizado.

Remodelación de colágeno: esta es la última fase del proceso de reparación y perdura por meses y aún años después de la herida. Es un periodo metabólicamente activo. Durante la remodelación del tejido cicatricial se sintetizan nuevas fibras de colágeno que se yuxtaponen a las ya presentes y simultáneamente otras fibras están siendo reabsorbidas y removidas. La remodelación de las heridas depende de factores tales como: el incremento del entrecruzamiento de las fibras de colágeno, la estimulación de la actividad de colagenasa para facilitar el recambio de colágeno y la regresión del lecho capilar de la herida.

La colagenasa, una metaloproteasa que contiene zinc, es la enzima responsable de la degradación de las fibras de colágeno de tipos I, II y III. Esta enzima rompe el colágeno maduro de las cadenas helicoidales α , y así resultan productos más fáciles de degradar por otras proteasas. Algunos estudios han demostrado que los fibroblastos y los macrófagos son la fuente de la colagenasa durante el proceso de reparación (6). La actividad de colagenasa y el proceso de síntesis de colágeno están en constante equilibrio durante el periodo de remodelación de tal manera que no hay ganancia neta en la cantidad total de colágeno presente en la herida.

Contracción de la herida: este es el proceso mediante el cual una herida cicatrizada se recubre

de la piel circundante que migra desde la periferia hacia el centro del defecto. Es importante hacer énfasis en que la contracción comprende la migración de tejido preexistente en los bordes de la herida, y no la neoformación de tejido. Inicialmente se consideraba que la contracción de las heridas se debía al acortamiento de las fibras de colágeno y a la contracción de las fibras de actina de los miofibroblastos. Actualmente se sabe que este fenómeno es mediado por fibroblastos que se contraen sobre las fibras de colágeno y facilitan el deslizamiento de las fibras de colágeno. Aunque algunos fibroblastos se transforman en miofibroblastos en los cuales los filamentos de actina son fácilmente visibles, todos los fibroblastos hacen parte activa del proceso. Para que el proceso de contracción se lleve a cabo normalmente es necesario que se preserve la integridad de la masa celular de los márgenes de la herida. La contracción de las heridas es un proceso que continúa por meses a años y sus alteraciones pueden ocasionar contracturas patológicas. Debido a que los humanos se caracterizan por tener la piel delgada y fuertemente adherida a los planos subyacentes, la cicatrización de escaras crónicas de miembros inferiores se desarrolla por reepitelización sobre una herida que no se contrae.

Resistencia de la herida: este concepto fue introducido para evaluar el progreso y la evolución de la reparación a niveles clínico y experimental. Los parámetros más usados para evaluar la resistencia de las heridas son la fuerza de tensión y la resistencia a la ruptura. La fuerza de tensión se mide en términos de la carga aplicada por unidad de área (kg/mm^2). La resistencia a la ruptura mide la fuerza requerida para romper una herida sin importar sus dimensiones. Después de tres días de una herida el incremento de la fuerza de tensión de ésta es debido al coágulo de fibrina que llena la cavidad. Desde el tercero hasta el trigésimo día la fuerza de tensión se correlaciona directamente con la síntesis de colágeno. Hacia el final de la segunda semana la fuerza de tensión de la herida es aproximadamente 10% de la fuerza de tensión que finalmente alcanzará y aumenta a

25% hacia el final de la cuarta semana. Después de este período, la síntesis de colágeno disminuye, pero la fuerza de tensión continúa aumentando. Dicho incremento de la fuerza de tensión en función del tiempo es el resultado del entrecruzamiento y remodelación del colágeno. Después de algunos meses la fuerza de tensión alcanzada por el proceso reparador es de aproximadamente 70 a 80% de la fuerza de tensión obtenida en piel normal. La fuerza de tensión alcanzada nunca es igual a la de la piel normal. Esta es la razón por la cual la escogencia del tipo de sutura para una herida es de gran importancia. Las heridas de una semana de duración tienen apenas 5% de la fuerza de tensión de la piel normal. Sin embargo, después de dos a tres semanas (el tiempo requerido para que el vicryl, el daxon y el maxon pierdan su fuerza de tensión) las heridas son aún muy débiles en comparación con la piel normal. Estudios recientes no han comprobado aumento de la fuerza de tensión de las heridas con el uso del ácido poliglicólico al comparar su eficacia con las suturas tradicionales. Sin embargo, se reconoce que hay una ventaja con el uso de polidioxane (PDS), y un monofilamento subcuticular dejado por seis meses da aún mejores resultados (1).

Factores de crecimiento: los factores de crecimiento son agentes que promueven la proliferación celular al interactuar con su receptor celular e iniciar así un mensaje de estimulación de síntesis de ADN y mitosis. Dichos factores además son quimiotácticos y reclutan macrófagos y fibroblastos en el área de la herida. La mayoría de factores de crecimiento reciben nombre según la célula blanco o la fuente de extracción que llevó a su identificación. Estos polipéptidos son producidos por diferentes células, tienen diferentes blancos y acciones específicas (Tabla 1). La acción de los factores de crecimiento sobre las células se lleva a cabo después de la interacción con sus receptores específicos. Los factores de crecimiento contribuyen de esta manera a la iniciación, expresión y terminación del proceso inflamatorio (2).

PRINCIPIOS BASICOS

Técnica quirúrgica: la formación de cicatrices pequeñas que se camuflan con la piel normal son el resultado de la aplicación de los conocimientos básicos biológicos y clínicos del proceso de reparación de las heridas. Dichos objetivos se alcanzan más fácilmente cuando las incisiones se realizan siguiendo las líneas de tensión de la piel descritas por Kraiss y Conway. En casos de irritación persistente (quemaduras de segundo grado sin injertos, infecciones después de perforación de los lóbulos de la oreja, hematomas producidos por contracciones capsulares para agrandamiento del seno) es frecuente la cicatrización exagerada. La hemostasis meticulosa, la manipulación elegante de los tejidos y el uso juicioso de las suturas son factores importantes para obtener una cicatriz funcional y estética. La electrocoagulación, a pesar de ser muy útil, causa necrosis que se extiende más allá del sitio en el cual se utiliza. Los cauterios bipolares únicamente liberan corriente entre los electrodos disminuyendo la posibilidad de necrosis indeseada. La obliteración del espacio muerto se logra de una manera más eficaz mediante el uso de drenes de succión, que mediante el uso de suturas en los tejidos blandos (7,8).

Flujo sanguíneo: cualquier alteración en el riego sanguíneo de la piel afectada conlleva hipoxemia y repercute negativamente sobre la cicatrización y en casos severos produce necrosis tisular. La función de los neutrófilos se altera y aumenta la susceptibilidad a las infecciones. La perfusión local se puede comprometer cuando las suturas ejercen excesiva tensión o hay infección local.

Suturas: la selección y colocación de las suturas determinan la calidad del proceso de cicatrización. Cualquier sutura es un material extraño al tejido y por lo tanto provoca una reacción inflamatoria, relacionada con la necrosis que presenta su alrededor, aún si es un monofilamento. Por esto se debe usar la menor cantidad de sutura para asegurar el cierre de la herida. Los estudios en humanos y en animales han demostrado que el

retraso del proceso de cicatrización por sobreinfección y dehiscencia puede ser secundario a una prolongada reacción inflamatoria. Aparte de la reacción inflamatoria generada, las suturas disponibles hoy día no afectan el resultado final de la cicatrización. La adecuada selección de la sutura debe hacerse con base en las características del tejido a suturar.

Actualmente se cuenta con una variada gama de materiales. El ácido poliglicólico (Dexon®) es una sutura sintética, absorbible. Este material produce baja reactividad y es reabsorbido por hidrólisis. Los estudios en animales han demostrado que aunque se reabsorbe completamente en 90 a 120 días, la fuerza de tensión dura únicamente dos semanas. Debe evitarse su uso en heridas infectadas. El ácido poliglicólico no incrementa la fuerza de tensión de las heridas cuando se compara con suturas corrientes examinadas al séptimo día, indicando que el cierre subcuticular no ofrece ventajas sobre las suturas tradicionales, si se tiene cuidado de retirar estas últimas antes que se produzca fibrosis. El poliglactin (Vicryl®) es otra sutura sintética de configuración en trenza que produce baja reactividad tisular. Se reabsorbe en 60 a 90 días y mantiene su fuerza de tensión por dos a tres semanas. El poliglactin y el ácido poliglicólico son muy útiles debido a su bajo potencial para generar reacciones inflamatorias pero tienen el problema de facilitar la formación de fibrosis. En su contra está el hecho de que no previenen el ensanchamiento de las cicatrices y por lo tanto su uso no debe ser indiscriminado. El polidioxanone (PDS®) es una sutura tipo monofilamento, absorbible por hidrólisis, que genera mínima reacción tisular. Los estudios en animales han demostrado que se reabsorbe en 120 a 180 días. Este material retiene su fuerza de tensión hasta por seis meses y por lo tanto es muy útil para suturas profundas. Dada su naturaleza de monofilamento, tiene menor afinidad por bacterias, pero debido a que el proceso de reabsorción es extremadamente lento, ocasionalmente las suturas son rechazadas por la piel después de algún tiempo. El poliglyconato (Maxon®) es otro monofilamento que se absorbe en 180 días y en general

tiene las mismas propiedades que el polidioxanone. El polipropileno (Prolene®) es una sutura de tipo monofilamento no absorbible que induce mínima reacción inflamatoria y que se considera ideal para técnicas intradérmicas, ya que se desliza bien y se remueve fácilmente (9). Los ganchos han sido ampliamente usados en los últimos años en cirugía cutánea, ya que aceleran la velocidad de la cicatrización y en estudios con animales inducen menor reacción inflamatoria que las suturas, manteniendo una tensión mecánica similar hasta por 21 días. Si los bordes de la herida se adosan cuidadosamente y los ganchos se remueven antes que formen marcas, los resultados son tan satisfactorios como la mejor de las suturas (10).

El cierre de las heridas requiere adosamiento meticuloso del tejido, mínimo trauma durante su manipulación, evitar al máximo la colocación de material extraño y la formación de espacios muertos y prevenir la formación de hematomas. Este último requisito se logra con mayor eficacia utilizando drenes de succión o drenes pasivos. El número de suturas debe mantenerse en el mínimo necesario para proporcionar coaptación tisular adecuada (8).

ALTERACIONES DE LA CICATRIZACION

Irradiación: los efectos nocivos de la radiación ionizante sobre la piel y el proceso de cicatrización se han observado experimentalmente y se cree que son el resultado de alteraciones del ADN inducidas por electrones de alta energía. Las células más afectadas son las que exhiben más rápida proliferación. La irradiación previene de esta manera la división mitótica y altera la diferenciación de células mesenquimatosas a fibroblastos. En modelos animales se ha observado una pérdida de 50% de la fuerza de resistencia de las heridas después de irradiación, y los efectos son similares a los observados en humanos después del uso de dosis terapéuticas de irradiación. Con el tiempo los efectos de la radiación ocasionan fibrosis, disminución de la vascularización e hipoxia tisular. Las heridas realizadas en tejidos irradiados son a menudo difíciles de tratar (11).

Inmunosupresión: la supresión de la médula ósea inducida generalmente mediante agentes quimioterapéuticos aumenta la susceptibilidad a infecciones si se suprimen los neutrófilos. Esta condición se acompaña además de lentitud de la cicatrización debida a la disminución de los mononucleares circulantes y a múltiples deficiencias nutricionales relacionadas con alteraciones gastrointestinales debidas al uso de dichas drogas. Experimentalmente se ha observado que aunque la supresión de la médula ósea altera la cicatrización dicho efecto no es demostrable hacia la segunda o tercera semanas. Clínicamente, si la médula ósea se encuentra en fase de recuperación, el proceso de cicatrización no se altera (12).

Glucocorticoides: son sustancias inmunosupresoras y antiinflamatorias que inhiben la cicatrización. Después de atravesar la membrana celular se unen a su receptor intracelular específico y migran al núcleo, donde estimulan la síntesis de macrocortinas (también llamadas lipocortinas) que migran hasta la membrana celular, donde inhiben la acción de la fosfolipasa A₂. La fosfolipasa A₂ es la enzima encargada de separar el ácido araquidónico de los triglicéridos de la membrana celular. Existen tres vías metabólicas del ácido araquidónico que desembocan en la formación de compuestos de gran actividad proinflamatoria y vasoactiva, tales como prostaglandinas y/o tromboxanos (ciclooxigenasa), leucotrienos (lipooxigenasa) o metabolitos obtenidos por la vía del citocromo P-450. Además de inhibir la disponibilidad del ácido araquidónico, los glucocorticoides alteran el proceso de cicatrización por otros mecanismos, tales como la alteración de la migración de macrófagos, la marginación y diapédesis de los neutrófilos, la síntesis de procolágeno por los fibroblastos y retrasan del proceso de contracción de las heridas. Los glucocorticoides además afectan la inmunidad celular. En general, el uso de glucocorticoides conduce a reducción de la fuerza de tensión de heridas cerradas, retraso de la epitelización y angiogénesis y de la contracción de las heridas. La piel de los pacientes que están

medicados crónicamente con glucocorticoides se caracteriza por ser más delgada y tener menor cantidad de colágeno. El proceso de cicatrización de estos pacientes requiere extrema supervisión para prevenir dehiscencias (13).

Malnutrición: el proceso de cicatrización es ávido en nutrientes y, en consecuencia, cualquier estado catabólico afecta negativamente el resultado. La pérdida reciente de por lo menos 10% del peso corporal se asocia con el aumento de las complicaciones de la cicatrización (14).

Deficiencia de proteínas: la malnutrición protéica prolonga la fase inflamatoria y de fibroplasia, la angiogénesis, la formación de matriz celular y la remodelación de las heridas. Clínicamente, cuando un paciente tiene niveles de albúmina en plasma menores de 3.0 g/dl, que indican malnutrición, el riesgo de ruptura de las heridas es mayor. En casos seleccionados, las incisiones deben postergarse hasta que los niveles de albúmina y en general el estado nutricional sean adecuados. A pesar de la importancia de realizar el diagnóstico de malnutrición protéica, no se cuenta con marcadores consistentes con estados de malnutrición. Aunque la albúmina plasmática es buen marcador del estado nutricional no cambia lo suficientemente rápido durante los estados catabólicos agudos y después de iniciada la recuperación nutricional los niveles aumentan lentamente. Las mediciones de la transferrina sérica y del pliegue de la piel también son útiles.

Vitaminas: algunas vitaminas desempeñan un papel muy importante en el proceso de cicatrización. La vitamina A estimula la fibroplasia, el entrecruzamiento del colágeno y la epitelización. En estudios con animales, la vitamina A previene el déficit de la cicatrización inducido por glucocorticoides y reinstala el proceso inflamatorio. Sin embargo, no hay datos concluyentes con respecto a su uso. La vitamina C es cofactor de la hidroxilación de la Usina y la prolina en el tropocolágeno y además se requiere para la producción de radicales libres por parte del neutrófilo en fagocitos de bacterias. La deficiencia de estas vitaminas afecta específicamente los pa-

del proceso de reparación en que son esenciales. Clínicamente el escorbuto es poco frecuente. La función de la vitamina E en el proceso de reparación de las heridas no es clara.

Ácidos grasos esenciales: se ha demostrado retraso en la cicatrización de las heridas en pacientes sometidos por períodos prolongados a hiperalimentación parenteral libre de grasas. La corrección de dicha carencia se asocia a la pronta corrección de la cicatrización, demostrando un papel importante de los ácidos grasos esenciales.

Zinc: este elemento es cofactor de un gran número de sistemas enzimáticos, tales como ARN y ADN polimerasas, necesarias durante la síntesis de proteínas y, en consecuencia, para la cicatrización. Los niveles séricos de zinc, menores de 100 mg/dl se asocian con alteraciones de la cicatrización, que pueden tratarse con administración de dicho elemento. En la práctica clínica, los defectos de la cicatrización atribuible a la deficiencia de zinc no son frecuentes.

Cobre: este elemento es necesario para la formación de enlaces de entrecruzamiento de las moléculas de colágeno. Las deficiencias de cobre son causa poco común de alteraciones clínicas de la cicatrización.

Envejecimiento: se ha observado frecuentemente que la dehiscencia de las heridas es un fenómeno que predomina en la población mayor de 65 años. Existen diferencias en la cicatrización relacionadas con la edad avanzada, tales como la disminución de la respuesta inflamatoria y la fase proliferativa de regeneración. En general, durante la vejez, los procesos regenerativos comienzan tarde, son más lentos y no alcanzan el mismo nivel. Las cicatrices hipertróficas son prácticamente desconocidas durante la vejez. Estudios *in vitro* han demostrado que la capacidad regenerativa de los fibroblastos y las células epiteliales disminuye a medida que la edad aumenta. En los pacientes de edad avanzada, las suturas deben ser dejadas durante más tiempo y, afortunadamente, las marcas asociadas a la cicatrización no son problemas, dada la escasa proliferación epitelial asociada con las suturas (15).

Isquemia: la isquemia, aun moderada, no sólo altera notoriamente las características del tejido de granulación y de la matriz extracelular, sino que también incrementa la susceptibilidad a las infecciones, dado que el neutrófilo depende de la tensión local de oxígeno para sus funciones fagocíticas. Clínicamente, la isquemia se asocia más con aterosclerosis, diabetes, vasculitis, fibrosis excesiva, como la observada en úlceras crónicas, enfermedades del tejido conectivo y radioterapia, entre otras. En casos de cirugía programada, una de las primeras preguntas por parte del cirujano debe ser: ¿la oxigenación tisular del área a incidir es adecuada para mantener un proceso de cicatrización? El uso del Doppler, la oximetría tisular y los angiogramas pueden ser ayudas muy útiles para tomar una decisión. Sin embargo, el juicio clínico siempre debe predominar en la decisión final.

AGENTES QUE PROMUEVEN LA CICATRIZACION

Hasta hace muy poco tiempo no se contaba con agentes farmacológicos capaces de acelerar el proceso de cicatrización de las heridas. Los progresos recientes en el entendimiento de las bases bioquímicas y fisiológicas del proceso de cicatrización han iniciado una nueva fase en la disponibilidad de sustancias capaces de acelerar dicho proceso, las cuales constituyen quizá el avance más importante en este campo en las últimas décadas (16).

Factores de crecimiento: el factor de crecimiento transformado B (TGFB) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) están presentes en grandes cantidades en los macrófagos y plaquetas. Estos factores, al igual que el de crecimiento endotelial (EGF) y el de crecimiento derivado del fibroblasto (FGF) aumentan el proceso de cicatrización de las heridas. El TGFB acelera el proceso de cicatrización normal y revierte las deficiencias del proceso de las heridas mediante varios efectos, tales como la estimulación *in vivo* de la formación del tejido de granulación,

la inhibición de la degradación de la matriz extracelular y la estimulación de la síntesis de otros factores de crecimiento (17). Todas estas acciones determinan un aumento en la fuerza de tensión de las heridas tratadas con TGFB (3). La aplicación de TGFB revierte las alteraciones del proceso de cicatrización asociadas al uso de glucocorticoides (18), adriamicina, irradiación corporal total (19) y latirismo. El PDGF es un potente quimioatrayente de neutrófilos, monocitos y fibroblastos, que además estimula la síntesis de fibronectina, colagenasa y otros factores de crecimiento. El PDGF acelera la reepitelización *in vitro* y la formación del tejido de granulación *in vivo* (20). La aplicación tópica de PDGF aumenta significativamente la migración celular postincisional e incrementa la fuerza de tensión de las heridas a partir del día quinto postincisional que perdura hasta por siete semanas. La aplicación del PDGF revierte las deficiencias de cicatrización asociadas con la diabetes mellitus insulino dependiente inducida por estreptozotocina (DMID-STZ), con la irradiación total corporal y con el latirismo. El EGF es un factor quimiotáctico y mitogénico. Estudios en animales han demostrado aceleración de la tasa de reparación de las heridas después de la aplicación local de EGF. En donantes humanos se ha demostrado que los sitios de los cuales se extrae el trasplante de piel cicatrizan dos días más pronto que los controles. El uso de EGF corrige las alteraciones de cicatrización asociadas a la DMID-STZ y al uso de glucocorticosteroides. El EGF es un poderoso agente mitogénico y angiogénico que cuando se inyecta en incisiones practicadas en la piel de ratas incrementa la vascularización y la síntesis de colágeno y por lo tanto la fuerza de tensión de las heridas. El TGFB es un factor mitogénico que también acelera el proceso de reparación de las heridas. Ensayos clínicos con TGFB, PDGF y EGF se encuentran actualmente en fase de planeación.

El potencial terapéutico de los factores de crecimiento es inmenso. La posibilidad de obtener sinergismo mediante la combinación de dichos factores puede ser una de las armas terapéuticas

del futuro para acelerar la fase de reparación de las heridas hechas en piel normal o para mejorar la cicatrización en condiciones patológicas.

Hormonas del crecimiento (GH): esta hormona anabólica influye en el proceso de reparación de las heridas. La GH humana modificada por la adición de un radical metionilo (met-hGH), y aplicada intramuscularmente en ratas incrementa la fuerza de tensión de las heridas. Algunos estudios realizados en humanos han encontrado resultados similares. El mecanismo de acción está relacionado con la inducción de producción de somatomedinas. Las somatomedinas representan una familia de péptidos relacionados con la GH, factores de crecimientos similares a la insulina (IGFs) que estimulan la replicación *in vitro* de fibroblastos humanos. El trauma severo, las quemaduras y la edad avanzada disminuyen la secreción espontánea de GH. La administración de GH podría beneficiar dramáticamente a dichos pacientes (21).

Cargas eléctricas: el microambiente de las heridas posee potenciales eléctricos que son de carga positiva en los primeros tres días y negativos desde el cuarto día hasta el final del proceso de regeneración. En animales y humanos, la estimulación eléctrica aumenta el proceso de regeneración de las heridas; sin embargo, estos estudios han generado gran controversia y su probable mecanismo de acción permanece desconocido. *In vitro* se ha demostrado que la estimulación de las heridas con cargas eléctricas aumenta la migración y proliferación de fibroblastos y la expresión de receptores para TGFB en fibroblastos humanos. Recientemente se han evaluado los efectos de la aplicación de campos electromagnéticos en la evolución del proceso de cicatrización en modelos animales mediante la aplicación directa en las heridas de esferas cargadas eléctricamente que generan un campo electromagnético. En estos estudios se encontró que las esferas cargadas positivamente incrementan la fuerza de tensión de las heridas. Aunque el mecanismo de acción de las cargas eléctricas se desco-

noce, la aplicación de dichas cargas está asociada con aumento en la migración de macrófagos que, como se mencionó, producen gran cantidad de citoquinas. Al colocar diversos tipos de células en un campo cargado eléctricamente se ha observado que éstas, predominantemente los macrófagos, migran hacia el ánodo. La aplicación de esferas cargadas positivamente en heridas constituye una nueva estrategia para acelerar el proceso de reparación tisular (22, 23).

Arginina: se ha demostrado recientemente que este aminoácido es esencial para la cicatrización en ratas traumatizadas. Estudios realizados en animales demostraron que la administración de arginina acelera el proceso de cicatrización mediante el incremento en la síntesis de colágeno y la fuerza de tensión de las heridas, por un mecanismo desconocido. En la vía metabólica de la ornitina, la arginina es precursora de la prolina y la hidroxiprolina. La arginina estimula además la secreción de GH por la adenohipófisis. Recientemente se ha descubierto el sistema del factor relajante derivado del endotelio/óxido nítrico (EDRF/NO) en el cual la arginina es el donador de dos grupos amino que se convierten inmediatamente en óxido nítrico (NO) en las células endoteliales. El NO tiene una vida media de tres a cuatro segundos y difunde rápidamente a la capa media muscular de las arterias donde estimula a la enzima citoplásmica guanilato ciclasa con la consiguiente formación de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), el cual es un potente factor vasorrelajante gracias a la disminución intracelular de calcio. Es probable que la administración de arginina esté relacionada con aumento en la vascularización de la herida y, en consecuencia, de oxígeno, nutrientes y energía para acelerar el proceso de cicatrización. El sistema EDR/NO también es estimulado en las células inflamatorias (macrófagos y neutrófilos) en las cuales aumenta su poder bactericida.

Oxígeno hiperbárico (OHB): a pesar de ser ampliamente usado no está aún comprobado que acelere el proceso de cicatrización. Los estudios

realizados en animales son controvertibles. Su probable mecanismo de acción está relacionado con la liberación de mayores presiones de oxígeno en los tejidos, presumiblemente hipóxicos durante la injuria (24).

CICATRIZACION EXCESIVA

Uno de los objetivos más importantes de la cirugía y en particular de la cirugía plástica y reconstructiva es la de ofrecer al paciente una cicatriz no sólo funcional sino estética. La cicatriz resultante es la consecuencia natural del proceso de reparación y es el resultado del equilibrio entre la síntesis y la degradación de colágeno. Cuando las condiciones favorecen la síntesis exagerada de colágeno sobre la remodelación se presenta la cicatrización excesiva. Los queloides y las cicatrices hipertróficas constituyen el sobrecrecimiento benigno del tejido de cicatrización. Clínicamente estas dos manifestaciones anormales del proceso de reparación se caracterizan porque los primeros raramente se resuelven espontáneamente y tienden a crecer más allá de los bordes de la herida original y las segundas lo hacen, pero en ocasiones regresan (25).

Etiología: una de las grandes dificultades en la elucidación de la fisiopatología de estos trastornos de la cicatrización es la falta de un modelo animal adecuado. La información disponible proviene de la descripción de especímenes humanos. A pesar que no se ha identificado un factor patógeno, han florecido diversas teorías para explicar la génesis de estos trastornos. **Teoría isquémica:** el lactato producido durante la isquemia estimula la producción de colágeno por los fibroblastos. En contra de esta teoría está el hecho de que la isquemia usualmente no produce formación de queloides y, como se describió anteriormente, la isquemia retrasa el proceso de regeneración. **Teoría mecánica:** está demostrado que los fibroblastos aumentan la síntesis de colágeno cuando están bajo tensión. Dado que los queloides se encuentran generalmente en áreas de tensión aumentada, se ha pensado que algunos factores

mecánicos ejercen un papel en su patogénesis mediante el aumento en la síntesis de colágeno. En contra de esta teoría está el hecho clínico de la gran incidencia de queloides asociados con la perforación de los lóbulos de las orejas en los cuales no se demuestra aumento de tensión. **Teoría inmunológica:** los estudios del estado inmunológico de los pacientes con queloides son controvertibles. Los niveles de inmunoglobulina en estos pacientes se han encontrado altos, bajos o normales. **Teoría de los mastocitos:** las alteraciones en la distribución de los mastocitos en el tejido queloide y el gran prurito en dichas áreas referido por muchos pacientes sugieren la liberación aumentada de histamina por estas células, las cuales estimulan la replicación de los fibroblastos. **Teoría hormonal:** los estudios epidemiológicos sugieren que la formación de queloides prevalece durante los estados normales de crecimiento acelerado, tales como la pubertad y el embarazo o anormales, tal como la acromegalia, en los cuales los niveles de hormonas que favorecen el crecimiento están aumentados. Dado que la formación de queloides predomina en personas de raza negra y está ausente en albinos y que responde favorablemente al uso de glucocorticoides es posible que la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) desempeñe una función en su patogénesis. **Teoría de los factores de crecimiento:** la información disponible acerca de los factores de crecimiento en la génesis de los queloides es controvertida. La producción de dichos factores en el tejido de los queloides parece ser anormal. En conclusión, no se sabe cuál es el factor o factores asociados a la formación de los queloides, y la proliferación de teorías indica la escasa comprensión del fenómeno.

Característica de los queloides y las cicatrices hipertróficas. Los Queloides son estructuralmente más desorganizados que las cicatrices hipertróficas. Contienen haces eosifílicos de colágeno inadecuadamente formados. Inicialmente las lesiones tienen un estroma ricamente vascularizado y son ricas en un material mucinoso. Característicamente presenta acantosis en la epidermis. En es-

tudios más avanzados, las lesiones tienden a hialinizarse, a presentar menor vascularización y a atrofiarse. La densidad y actividad de los fibroblastos están incrementadas en los queloides, aunque no se encuentran verdaderos miofibroblastos (26). Las cicatrices hipertróficas tienen menor cantidad de material mucinoso y colágeno eosinofílico y las fibras de colágeno corren paralelas a la superficie epitelial.

El análisis químico de las lesiones ha demostrado que los aminoácidos prolina e hidroxiprolina están más aumentados en los queloides y cicatrices hipertróficas que en las cicatrices normales. Este hallazgo sugiere mayor síntesis de colágeno. Se ha demostrado la presencia de α -1-antitripsina y α 2-macroglobulina en el espacio intersticial de las cicatrices anormales. Estas sustancias inhiben la acción de la colagenasa. La mayor parte del colágeno de la piel es de tipo I. En los queloides y en las cicatrices hipertróficas se ha encontrado mayor proporción de colágeno de tipo III, indicando una falla en la maduración de la cicatriz. La actividad de la lisina oxidasa también se ha encontrado aumentada en los queloides y en las cicatrices hipertróficas. A pesar de las diferencias entre la cicatrización normal, los queloides y cicatrices hipertróficas, no hay aún una pista clara de la etiología de estos procesos.

Tratamiento: no se cuenta en la actualidad con una terapéutica que sea consistentemente eficaz en el tratamiento de los desórdenes de la cicatrización excesiva; en la mayoría de los casos la combinación de diferentes modalidades es el camino más usado. **Cirugía:** el tratamiento quirúrgico de la cicatrización excesiva comienza por la prevención. Una técnica quirúrgica adecuada con rápida reparación y reducción de la inflamación (mediante la minimización de la necrosis tisular, escogencia de la sutura adecuada y reducción del uso de cuerpos extraños) son principios que ayudarán a prevenir las complicaciones de la cicatrización excesiva. Cuando se recurre a la cirugía como medio de tratamiento único de los queloides, se debe tener presente que la recurrencia es de 55 a 100%. Su principal objetivo es remover el área

afectada y facilitar la acción de otras terapias. Debe preferirse la remoción de los queloides mediante la excisión intralesional para evitar el crecimiento del queloide original. La remoción quirúrgica de las cicatrices hipertróficas tiene mayor éxito que la de los queloides; el objetivo es redirigir la cicatriz hacia las líneas de tensión de la piel. Ocasionalmente, el tratamiento requiere el uso de glucocorticosteroides, presión y/o oclusión. **Terapia láser:** a pesar de que los informes iniciales con esta nueva técnica fueron alentadores, los más recientes han demostrado que el porcentaje de curaciones es de sólo 30% y por tanto nosotros no recomendamos su uso. **Presión:** esta arma terapéutica no invasiva ha demostrado ser eficaz como coadyuvante de otras modalidades. La presión aplicada sobre la piel induce el adelgazamiento de la dermis aunque el mecanismo de acción se desconoce, parece que involucra reducción de la perfusión tisular, disponibilidad de nutrientes y agua y desestabilización de mastocitos. Es bien sabido que la aplicación de presión sobre el hueso ocasiona realineamiento de las fibras de colágeno. Dicho mecanismo podría realizar algún papel en los tejidos blandos sometidos a presión. La presión necesaria es de por lo menos 24 mmHg y debe ser aplicada tres horas diarias durante seis a 24 meses. Tanto los queloides como las cicatrices hipertróficas responden bien a este tipo de terapia, especialmente después de la cirugía. **Radiación:** esta terapéutica no tiene lugar en el tratamiento de queloides o cicatrices hipertróficas, por la alta posibilidad de desencadenar malignidad en el área irradiada. Deber ser el último camino a seguir en el manejo de los queloides desfigurantes y sólo cuando otras medidas han fallado. Cuando se usa, la radiación es más eficaz en los primeros estadios de la cicatrización. El mecanismo de acción está relacionado con la alteración de la capacidad replicativa de los fibroblastos. Cuando se acompaña de cirugía, tiene sus mejores resultados. La dosis recomendada es de 250 a 2.000 rads, que se pueden repetir con intervalos de semanas y por no más de un año. **Glucocorticoides:** su capacidad de inhibir la cicatrización es bien conocida y se debe a la disminución de la síntesis de colágeno y a la

estimulación de su degradación. El uso de glucocorticoides intralesionales es la primera elección en el tratamiento de los queloides y en algunas ocasiones puede obviar la necesidad de cirugía. Las dosis sugeridas varían, dependiendo de la edad del paciente y de la localización y el tamaño de la lesión. Las inyecciones se repiten cada mes durante seis meses. Los efectos colaterales más comunes son atrofia, despigmentación y telangiectasias, todos reversibles. En general, el éxito de la terapia depende de la edad del paciente y de la duración de la lesión. Las lesiones presentes por menos de dos años tienen mejor pronóstico. **Acido retinoico:** ocasionalmente se obtiene reducción de queloides con su uso y se piensa que actúa inhibiendo la producción de colágeno y del mensaje para la producción de procolágeno de tipo I. Algunos estudios en humanos han demostrado su eficacia cuando se usa diariamente durante un año. Sin embargo, la información disponible es escasa y no se conocen los efectos del uso prolongado. **Gel de silicona:** es más útil en el tratamiento de cicatrices hipertróficas, que de queloides (7). Aunque el mecanismo de acción es desconocido, se han descartado la presión ejercida, la temperatura y la liberación alterada de oxígeno. Se piensa que el gel reduce la inflamación y probablemente el edema secundario. Este material ha sido aceptado recientemente por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para usarlo en pacientes quemados. No se conocen claramente sus indicaciones con respecto a edad, tipo de cicatriz, raza, etc. **Beta-amino-propionitrilo fumarato (BAPN):** esta sustancia interfiere el entrecruzamiento normal de las fibras de colágeno, haciéndolo más susceptible a la colagenasa. El BAPN ha sido usado con buenos resultados en ensayos clínicos junto con cirugía y colchicina. Dado que sus efectos sobre el colágeno son generalizados, el uso del BAPN a largo plazo no es ciertamente una solución adecuada al problema de la cicatrización excesiva. **Otros:** sustancias que requieren más conocimiento y que se han propuesto para el tratamiento de los problemas de cicatrización excesiva son el interferón $\alpha 2b$, el óxido de zinc, la colchicina, la penicilamina, los antihistamínicos y la tetrahydroquinona.

CICATRIZACION FETAL

Existen evidencias recientes, clínicas y experimentales, de que el feto posee un mecanismo de cicatrización esencialmente diferente al de los niños y adultos. Hacia la mitad de la gestación la cicatrización fetal se hace por proliferación mesenquimal sin participación inflamatoria significativa y con regeneración tisular más que formación de cicatriz. Este proceso se caracteriza por aumento del ácido hialurónico de la matriz extracelular (27). Este glicosaminoglicano siempre se encuentra aumentado en los procesos de embriogénesis, proliferación y regeneración tisular. El líquido amniótico contiene los factores de crecimiento requeridos para el crecimiento fetal. Estas características pueden contribuir a la capacidad fetal de reparar las heridas con poca inflamación y rodeando el proceso de un microambiente estéril. La ausencia de inmunoglobulinas endógenas contrasta con la gran cantidad de anticuerpos presentes en el proceso de cicatrización en adultos después de 12 a 24 horas de iniciado. Recientemente se ha establecido que el PDGF aumenta la respuesta inflamatoria, el reclutamiento de fibroblastos y el depósito de colágeno en las heridas fetales, indicando que los factores de crecimiento probablemente desempeñan un rol en la determinación de las marcadas diferencias entre el proceso de cicatrización en el feto y el adulto. El estudio y comprensión del proceso de cicatrización durante la vida fetal y en particular de la razón por la cual el feto repara las heridas por regeneración más que por formación de cicatriz es potencialmente de gran importancia para entender los mecanismos de cicatrización y quizá sirva de modelo para lograr reparar las heridas con la menor formación posible de cicatriz.

ABSTRACT

Wound healing is a natural response to injury. The process takes place in all body tissues. Its normal development in a given tissue, organ or system is of pivotal importance for surgery. This review describes the advances made during this century in regard to better knowledge and understanding of wound healing. Recent developments

such a growth factors, electric techniques, and hyperbaric oxygen therapy are minutely discussed.

REFERENCIAS

1. **Peacock EE.** Wound repair. 3th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1972.
2. **Miller SH, Rudolph R.** Wound healing. Clinics in plastic surgery. Philadelphia: W.B. Saunder Company 1990.
3. **Cromack DT, Porrás-Reyes B, Mustoe TA.** Current concepts in wound healing growth factors and macrophage interaction. *J Trauma* 1990; **30**: S129-S133.
4. **Madden JW, Peacock EE.** Studies on the biology of collagen during wound healing. *Surgery* 1968; **64**: 288-292.
5. **Clark RAF.** Potential roles of fibronectin in cutaneous wound repair. *Arch Dermatol* 1988; **124**: 201-205.
6. **Porrás-Reyes BH, Blair HC, Jeffrey JJ, Mustoe TA.** Characterization of collagenase production in wound healing *in vivo*. The role of macrophages. Presented to the Wound Healing Society Meeting, Galveston, February 1991.
7. **Ahn ST, Monago WW, Mustoe TA.** Topical silicone gel: a new treatment of hypertrophic scars. *Surgery* 1989; **106**: 781-787.
8. **Eckersley JRT, Dudley HAF.** Wounds and wound healing. *British Medical Bulletin* 1988; **44**: 423-436.
9. **Bourne RB, Bitar H, Andreae PR.** *In vivo* comparison of four absorbable sutures: vicryl, dextron plus, maxon and PDS. *Can J Surg* 1988; **31**: 43.
10. **Roth JM, Windel BH.** Staple versus suture closure of skin incisions in a pig model. *The Canadian Journal of Plastic Surgery* 1988; **31**: 19-21.
11. **Gorodetsky R, McBride WH, Withers HR.** Assay of radiation effects in mouse skin as expressed in wound healing. *Radiation Research* 1988; **116**: 135-144.
12. **Hoster AN.** Wound healing and immunocompromise. *Nursing Clinics of North America* 1990; **25**: 193-203.
13. **Sandberg N.** Time relationship between administration of cortisone and wound healing in rats. *Acta Chir Scand* 1964; **127**: 445-446.
14. **Irvin TT.** Effects of malnutrition and hyperalimantation on wound healing. Eaglestein WH. Wound healing and aging. *Clinics in Geriatric Medicine* 1989; **5**: 183.
15. **Goodson WH, Hunt TK.** Wound healing and aging. *J Invest Dermatol* 1979; **73**: 88-91.
16. **Dijke P, Iwa ta KK.** Growth factors for wound healing. 1989; **7**: 703-797.
17. Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor B. *Science* 1987; **237**: 1333.
18. **Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J et al.** Transforming growth factor beta reverses the glucocorticoid-induced wound healing deficit in rats: possible regulation in macrophages by platelet-derived growth factor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989; **86**: 2229-2233.
19. **Cromack DT, Purdy J A, Porrás-Reyes BH, Mustoe TA.** Acceleration of tissue repair by transforming growth factor beta: *in vivo* mechanism of action by selective radiotherapy impaired healing. *Surgical Forum* 1990; **4**: 630-632.
20. **Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J et al.** Platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta enhance tissue repair activities by unique mechanism. *J Cell Biolo* 1989; **109**: 429-440.
21. **Hollander DM, Devereux DF, Marafino BJ, Hoppe H.** Increased wound breaking strength in rats following treatment with synthetic human growth hormone. *Surgical Forum* 1990; **4**: 612-614.
22. **Mustoe TA, Weber DA, Krukowski M.** Electrically charge particles: a new method to promote healing. *Surgical Forum* 1990; **4**: 619-621.
23. **Jyung RW, Porrás-Reyes BH, Krukowski M, Mustoe TA.** Charged beads: efficacy in impaired wound healing models and new insight into mechanism of action. *J Cell Biochem Supplement* 1991; **15F**: Q11.
24. **Cohn GH.** Hyperbaric oxygen therapy. Promoting healing in difficult cases. *Oxygen therapy* 1986; **79**: 89-92.

25. **Ketchum Ld, Cohen IK, Masters FW.** Hypertrophic scars and keloids. *Plastic and Reconstructive Surgery* **53**: 140-154,1974.
26. **Kelly AP. Keloids.** *Dermatologic Clinics* 1988; **6**: 413-424.
27. **Longaker MT, Harrison MR, Crombleholme TM et al.** Studies in fetal wound healing: I. A factor in fetal serum that stimulates deposition of hyaluronic acid. *J Pediatr Surg* 1989; **24**: 789.