

Capítulo 3

REPARACIÓN DE LAS HERIDAS

I. García-Alonso

El proceso de reparación

Epitelización de las heridas

Mecanismo

Procesos clínicos

Contracción de las heridas

Características

Mecanismo

Cicatrización

Procesos implicados

Fase Catabólica

Periodo productivo

Angiogénesis

Proliferación fibroblástica

Producción de matriz orgánica

La síntesis de colágeno

Deducciones clínicas

Otros elementos fibrilares

Elementos no fibrilares

Periodo de maduración

Consideraciones clínicas

Bibliografía

Cuando hablamos de reparación de las heridas, teóricamente deberíamos considerar tanto la restauración del estado original (lo que los clásicos denominaban “restitutio ad integrum”), como el cierre de la misma mediante la adhesión de los bordes con tejido conectivo reparador (cicatrización). Sin embargo, en el periodo adulto los traumatismos mecánicos abiertos (heridas) sólo curan mediante la combinación de adhesión conectiva (cicatrización) y recubrimiento epitelial (regeneración epitelial).

El proceso de reparación

Durante la etapa intrauterina del desarrollo de los seres humanos, en cambio, las lesiones (también las heridas quirúrgicas producidas por la cirugía prenatal) curan mediante regeneración completa, no produciéndose cicatriz alguna. Es como si la naturaleza fuera consciente de que ningún patógeno amenaza nuestro organismo ni existe urgencia alguna por recuperar movilidad (ya que todas las necesidades están cubiertas por la placenta), con lo que puede tomarse todo el tiempo necesario para reconstruir los tejidos dañados. En cambio, en la vida postnatal, la incapacidad que produce una herida abierta más el riesgo de infección amenazan seriamente la supervivencia, siendo recomendable el cierre inmediato, aun a costa de pérdida de tejido funcional.

En este capítulo nos ocuparemos exclusivamente de la curación de las heridas en el periodo postnatal. Dicha curación requiere de un proceso de regeneración epitelial (**epitelización**) y del resta-

blecimiento de la continuidad de los tejidos mediante proliferación conectiva con intención reparadora (**cicatrización**). Pero además de estos dos procesos, puede sumarse un tercero encaminado a disminuir las necesidades de fabricación de conectivo, para economizar tiempo y recursos. Se trata de la aproximación de los bordes de la herida, mediante lo que se conoce como **contracción de la herida**.

Epitelización de las heridas

En realidad, no todas las heridas afectan a la piel; también es una herida la rotura del hígado o un desgarro en un riñón, etc. En todos los casos, existirá un tejido más o menos especializado recubierto de un epitelio. Por motivos de simplicidad expositiva, nos referiremos a las heridas cutáneas en las que el epitelio es la piel; pero lo que se dice a continuación se aplica a cualquier herida (superficial o interna).

Mecanismo

La piel —la epidermis— está en continua renovación celular, con las células reproduciéndose en el estrato basal y progresando hacia la superficie (única dirección en que pueden desplazarse). Cuando se produce una herida, se crea una discontinuidad en el epitelio de cubierta, con lo que algunas células dejan de estar rodeadas de células epiteliales. Al reproducirse, ocupan el espacio libre a su alrededor (lo que es más sencillo que desplazar hacia la superficie las que ocupan los planos superiores). De esa manera, se crea un frente de

células que va recubriendo el lecho de la herida; inicialmente una monocapa de células epiteliales, pero progresivamente se va engrosando. Así pues, la epitelización se inicia en el mismo momento de producirse la herida; ya que en realidad no es sino el proceso normal de mantenimiento del epitelio, que cubre una nueva función. Si los bordes están bien aproximados, en 24 horas la herida queda sellada y aislada del exterior, y se finaliza este proceso.

En caso contrario, si existe una superficie que recubrir, la epitelización requiere más tiempo. La acumulación de factores de crecimiento en el entorno de la herida (más adelante explicaremos su origen y control) hace que se acelere el ritmo al que se reproducen las células del estrato basal; este ritmo aumentado perdurará hasta que se culmine el cierre epitelial de la herida.

Las células epiteliales que recubren el lecho de la herida pueden hacerlo por encima de la costra de fibrina, pero debido a que la fibrina no deja filtrar nutrientes ni oxígeno desde el tejido subyacente, el epitelio sólo puede progresar unos milímetros por encima de la costra (más allá, no les llega nutrición suficiente desde las células vecinas).

Pero estas células epiteliales son capaces de producir y liberar al medio extracelular enzimas proteolíticas que les abren camino por debajo de la costra de fibrina, en íntimo contacto con el tejido (a partir del cual pueden nutrirse). Es la llamada epitelización subcostrácea. Esto explica lo que cualquiera ha observado con frecuencia en sus heridas: que la costra poco a poco va despegándose, desde la periferia hacia el centro. Si arrancamos la postilla, se ve una zona central sangrante, rodeada de un tejido blanquecino y débil (el nuevo epitelio). Si se tiene paciencia, la postilla se desprende sola, dejando a la vista un tejido liso y delgado (el epitelio recién constituido).

Procesos clínicos

Con lo dicho hasta ahora, se entiende que existen dos situaciones clínicas, nítidamente diferenciadas. En las heridas en las que los bordes permanecen aproximados desde el inicio (bien espontáneamente, bien por la aplicación de una sutura), la epitelización será muy rápida y eficaz; se denomina curación por primera intención.

En cambio, cuando queda una superficie expuesta y desprovista de epitelio, el proceso es más largo y dificultoso, con peores resultados estéticos; y se conoce como curación por segunda intención. Aquí va a marcar mucho la evolución y resultado el hecho de que queden o no restos de anejos cutáneos en la superficie cruenta. Cuando se conservan restos de los anejos, debido a que son estructuras epiteliales, cada uno de ellos actúa como un frente de epitelización, reduciendo extraordinariamente la superficie a cubrir mediante el avance del epitelio regenerante (en lugar de la distancia entre los

bordes de la herida, será la mitad de la máxima distancia entre anejos). Además, los anejos cutáneos (folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas) pueden reconstruirse a partir de sus restos conservados en los planos profundos. Por el contrario, si no quedan restos de anejos en la herida, ésta tardará mucho más en cerrar y la piel formada carecerá de dichos anejos.

Contracción de las heridas

Con el fin de reducir en lo posible la cantidad de tejido conectivo a fabricar para resolver la separación producida entre los bordes de la herida, nuestro organismo es capaz de aproximar dichos bordes; a este proceso lo denominamos “contracción de la herida”.

Es un proceso conocido desde antiguo, ya que la simple observación de una herida permite apreciar como el tamaño final de la cicatriz en muchos casos es notablemente menor que la herida inicial. A modo de ejemplo, incluimos una serie de fotografías de la herida producida tras la exéresis de un quiste pilonidal.



Características

Este proceso, al contrario de lo que ocurre con la epitelización, tarda unas 48 horas en iniciarse. Ello es debido a que se trata de un proceso biológico que hay que activar desde cero, lo que conlleva la transcripción de DNA y la subsiguiente síntesis proteica.

Inicialmente se pensó que se trataba de un simple proceso de desecación de los tejidos de la herida, con la consiguiente reducción de volumen que se traducía en la retracción de los bordes, que así producía la disminución del tamaño de la heri-

da. Sin embargo, la observación del hecho de que la contracción de una herida se bloquea al tratarla con colchicina (sustancia inhibidora de la síntesis de microtúbulos), inclinó a pensar más bien en un proceso de contracción activa, mediada por microtúbulos.

Mecanismo

Una serie de experimentos en animales mostró inequívocamente que el proceso radicaba en algo que ocurría exclusivamente en los bordes de la herida, y no en la zona central de la misma. El estudio microscópico detallado de los bordes permitió encontrar unas células fusiformes (similares a fibroblastos) con microtúbulos de actina en su citoplasma. A estas células se les atribuyó la tracción de los bordes de la herida hacia el centro, y se les denominó miofibroblastos.

Más recientemente, diversos investigadores sostienen que los miofibroblastos no son células con capacidad contráctil sino fibroblastos en proceso de apoptosis, y aseguran que no se les puede responsabilizar del proceso de contracción de las heridas; con lo que devuelven el problema a la casilla de salida. Para ellos, habría que volver a considerar la desecación de la costra de fibrina como responsable.

En resumen, es un proceso biológico (bloqueable con colchicina), independiente de la vitamina C, que tiene lugar en los bordes o periferia de la lesión, que se inicia transcurridas 48 o 72 horas desde producirse la herida y que se prolonga hasta el cierre de la misma (si bien decae casi completamente transcurridas tres semanas).

Cicatrización de las heridas

El tercer y último mecanismo a considerar en la curación de las heridas es la producción de un tejido conectivo que solucione la pérdida de sustancia (si se ha producido) y aporte una adhesión definitiva entre los bordes de la herida (restableciendo así la continuidad perdida). Y este proceso biológico lo conocemos con el nombre de cicatrización.

Procesos implicados

Antes de poder reparar la zona lesionada, será necesario retirar de ella todo lo que estorbaría o dificultaría la fabricación del nuevo conectivo; fundamentalmente los gérmenes que hayan contaminado la herida y los restos de tejido desvitalizado y materiales extraños. El conjunto de procesos que nuestro organismo pone en marcha para cumplir esta misión ha solido denominarse *fase catabólica, desasimilativa o de sustrato*. Responden estos nombres al hecho de que no solo se reabsorbe y elimina material (catabolismo), sino que se degrada en sus componentes básicos para reutilizarlo en la producción del nuevo tejido (sustrato).

Una vez preparado el terreno, se procederá a fabricar el nuevo conectivo (fibroblastos, vasos sanguíneos y matriz), lo que incluye diversos procesos biológicos que tradicionalmente se han estudiado bajo la denominación común de *fase anabólica o de síntesis*.

Fase catabólica

Todo se inicia con una rotura de los tejidos, lo que origina una hemorragia más o menos importante. De manera inmediata, las plaquetas reaccionan formando el tapón plaquetar que bloquea físicamente el orificio en la pared del vaso (o los vasos); pero además, estas plaquetas se contraen, liberando al medio toda una serie de sustancias que podemos agrupar en tres grandes tipos:

Activadores de la coagulación, que promueven la formación de una malla de fibrina (costra) que contribuye a bloquear la hemorragia, estabiliza los bordes de la herida y aporta un cierto grado de asilamiento a la misma (reducir pérdida de agua y entrada de gérmenes).

Mediadores de la inflamación que inducen el encharcamiento del tejido y a la atracción a los bordes de la herida de neutrófilos que inactivan los gérmenes que han contaminado la herida y aportan más mediadores de la inflamación. También atraen a esa zona a los macrófagos, que colaboran en la destrucción de gérmenes y en la limpieza del tejido (fagocitando los restos) y aportan mediadores de la inflamación, así como factores de crecimiento (de los que hablaremos en seguida).

Factores de crecimiento, encargados de iniciar y estimular la proliferación de células endoteliales y de fibroblastos. Fundamentalmente se trata del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que es un potente mitógeno para los fibroblastos, y el factor de crecimiento de células endoteliales derivado de las plaquetas (PDECGRF).

Por consiguiente, esta fase catabólica comprende una respuesta inflamatoria que no sólo ayuda a defenderse de agentes agresores externos, sino que atrae a la herida las células inmunitarias que van a tener a su cargo el gobierno de los procesos de síntesis necesarios para producir la cicatriz.

Periodo productivo

Paulatinamente, la respuesta inflamatoria inicial debe ceder terreno para que se acometa la producción de los diferentes elementos que compondrán el conectivo reparador, o cicatriz.

Se trata de "colonizar" una zona desvitalizada (el interior de la herida), ocupada por una costra de fibrina polimerizada. Por eso, lo primero que habrá de ocurrir es que esa zona inhóspita sea invadida por brotes vasculares que lleven a su interior el oxígeno y nutrientes que necesitarán las células encargadas de rellenar ese espacio con una matriz de fibras que ancle y estabilice los bordes de la herida.

Angiogénesis

Diferentes factores de crecimiento, pero de manera muy especial el factor de crecimiento de endotelios vasculares (VEGF) liberado por los macrófagos, estimulan las células endoteliales de los capilares vecinos a la herida. Estas células, estimuladas selectivamente por los linfocitos, han expresado en su membrana receptores para esos factores, lo que permite que la respuesta proliferativa esté confinada a la zona precisa en la que es necesaria.

A medida que las células endoteliales se dividen, van conformando unos cordones macizos de células que van penetrando en la malla de fibrina gracias a la acción de enzimas proteolíticas que ellas mismas segregan a su entorno.

A medida que esos cordones progresan, sus células se van tunelizando, dando lugar a capilares que terminan anastomosándose con otros similares, conformando una nueva trama capilar en el seno de la herida.

Es un proceso en todo similar al que ocurre en cualquier tejido que entra en situación de hipoxia, y que permite que en todo momento nuestros tejidos dispongan de la riqueza capilar adecuada a los requerimientos específicos. Este proceso de angiogénesis también es igual al que acontece en el seno de las neoplasias, y sin el cual los tumores no pueden crecer sin necrosarse.

Por otra parte, los macrófagos también liberan al medio la fibronectina necesaria para construir las membranas basales que sirven de apoyo y orientación a los capilares.

Proliferación fibroblástica

Podría pensarse que las células necesarias para fabricar la matriz del nuevo conectivo se reclutarían de entre los fibroblastos próximos a la herida, pero no es así. Se ha visto como, merced al estímulo de los factores de crecimiento liberados localmente, células mesenquimales (poco diferenciadas) ubicadas en las adventicias de los vasos, se diferencian hacia fibroblastos y se desplazan siguiendo los nuevos capilares que van penetrando en el seno de la herida. Estas células, a la par que se desplazan, van dividiéndose para aumentar su número, hasta que en un momento dado cesan en su desplazamiento y reproducción, y comienzan a fabricar la matriz conectiva. Se piensa que una de las señales que pueden marcar este cambio es la aparición del factor de crecimiento transformador beta (TGF β). De hecho, en la curación de heridas en el feto el TGF β está completamente ausente, y se piensa que puede ser la explicación de por qué en esas heridas no se origina cicatriz. También se relaciona este factor con el exceso de colágeno de las cicatrices queloides, y en modelos experimentales de queloide se ha conseguido curar los animales mediante anticuerpos monoclonales anti-TGF β .

Se piensa que el desplazamiento de los fibroblastos está guiado por la presión de oxígeno en el

tejido: en el sentido de que si se aleja excesivamente del vaso la concentración de oxígeno es insuficiente para mantener su metabolismo, frenando su avance en esa dirección.

Al igual que con otras estirpes celulares, se piensa que los fibroblastos neoformados expresan en su membrana receptores para los factores de crecimiento, en respuesta a una señal enviada por los linfocitos; siendo estos mismo, quienes envían la señal que anula dicha expresión de receptores, poniendo fin a la proliferación y desplazamiento.

Producción de matriz orgánica

Así pues, tenemos ya unas células con capacidad de síntesis y unos vasos que aportan el oxígeno y nutrientes necesarios. Lo que hay que conseguir ahora es el anclaje de los bordes de la herida que afiance su unión aportándole la necesaria resistencia a la tracción. Esto se consigue mediante la creación de fibras de colágeno que, al modo de las varillas metálicas en el hormigón, aportan resistencia tensil mientras que los elementos globulares y el agua que completan el conectivo cicatricial aportan la resistencia a la presión.

La síntesis de colágeno

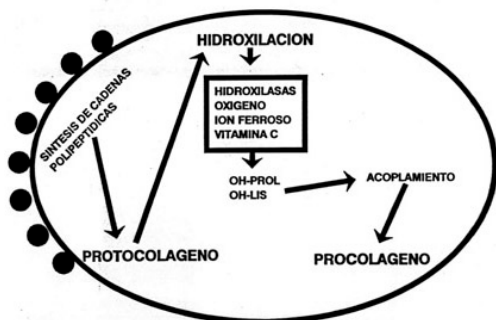
El colágeno es una proteína que gracias a sus peculiaridades bioquímicas es capaz de organizarse en una estructura tridimensional extraordinariamente resistente.

La molécula básica del colágeno se conoce como tropocolágeno, y está constituida por tres cadenas polipeptídicas enrolladas helicoidalmente entre sí. A su vez, cada una de las cadenas se encuentra enrollada sobre sí misma, lo que le permite establecer diferentes enlaces entre las revueltas de la cadena, aumentando así su resistencia tensil. Y lo mismo ocurre entre las cadenas del tropocolágeno. Para esto es fundamental la riqueza en radicales OH que caracteriza a estos polipéptidos, principalmente en forma de hidroxiprolina y de hidroxilisina, y que se incorporan a la cadena inicial inmadura que surge del ensamblaje ribosómico y que se denomina proto-colágeno (del griego antiguo $\pi\rho\omicron\tau\omicron$, proto = primitivo o incipiente, primero en el orden temporal). Las hidroxilasas de lisina y de prolina, en presencia de oxígeno (materia prima) y vitamina C e ión ferroso (cofactores) incorporan los radicales hidroxilo a los respectivos aminoácidos.

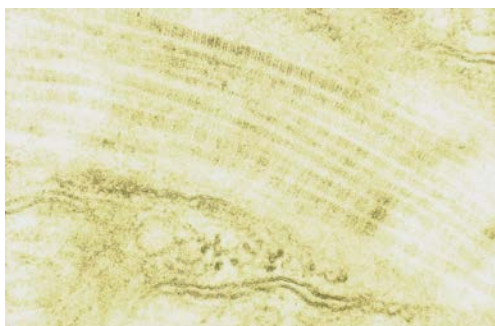
Una vez completada esta hidroxilación, las cadenas de tropocolágeno se acoplan espontáneamente de tres en tres, constituyendo las moléculas de procolágeno. Lo llamamos procolágeno porque el acoplamiento es incompleto, quedando los extremos libres; esto es importante porque impide que estas moléculas se acoplen unas a otras formando microfibrillas en el interior de la célula.

Ya en el exterior de la célula, en el medio intersticial, la procolagena peptidasa (liberada al medio por el fibroblasto) cliva la molécula (seccio-

na los extremos no acoplados), originando la molécula madura de colágeno: el tropocolágeno.



Las moléculas de tropocolágeno, debido a su específica configuración espacial, se acoplan espontáneamente unas a otras, constituyendo microfibrillas de colágeno. Esta disposición en paralelo, ligeramente desplazadas unas de otras, se refuerza mediante la creación de enlaces aldehídicos y puentes disulfuro. En este sentido, tiene especial importancia la aminooxidasa de lisilo, que requiere cobre como cofactor.



Micrografía electrónica de alveolo pulmonar de ratón. Se aprecia la estriación típica de las fibrillas de colágeno.

Deducciones clínicas

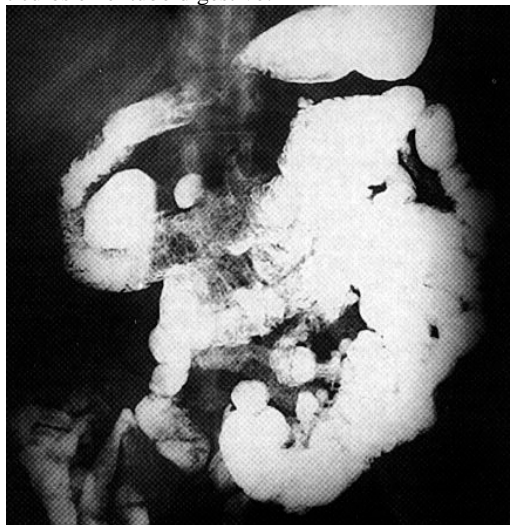
Teniendo en cuenta lo que acabamos de recordar sobre la síntesis del colágeno, estamos en condiciones de extraer unas interesantes ideas con aplicación clínica.

Por tratarse de una síntesis proteica, lo que afecta negativamente a la síntesis de proteínas originará dificultades en la cicatrización de las heridas. Y esto se observa cuando aplicamos corticoides o quimioterápicos.

Por otra parte, los fallos en la hidroxilación del protocolágeno darán lugar a un colágeno débil (tanto en la cicatrices como en el conectivo en general). Y esto ocurre en la avitaminosis C (escorbuto), en los estados carenciales de hierro, en la hipoxia tisular y en los déficits congénitos de hidroxilasas (Síndrome de Ehlers Danlos).

De manera similar, si falla el clivaje del tropocolágeno por un déficit en la procolágeno peptidasa (Síndrome de Ehlers Danlos), o la creación de enlaces entre las moléculas de tropocolágeno por déficit de amino-oxidasa de lisilo (Síndrome de

Ehlers Danlos) o estados carenciales de cobre, también obtendremos un colágeno débil. Se manifiesta en una hiperlaxitud de la piel y los ligamentos, así como en la aparición de múltiples divertículos en el tubo digestivo.



Múltiples divertículos en tracto intestinal de un paciente con Síndrome de Ehlers Danlos.

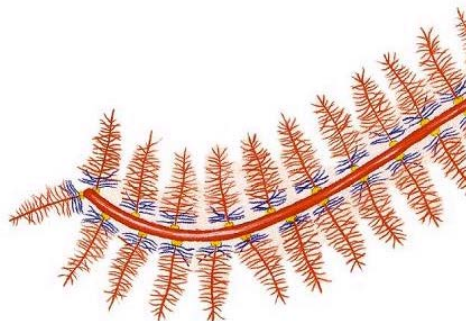
Otros elementos fibrilares

Además del colágeno se sintetizan otras moléculas fibrosas (de estructura alargada) que, si bien cumplen importantes funciones biomecánicas, la ausencia de patologías derivadas de problemas en su fabricación las privan de interés clínico.

Nos referimos a los proteoglicanos y las glicoproteínas. Son estructuras filamentosas con un eje longitudinal del que emergen ramas transversales, y que sirven para facilitar la organización de las microfibrillas de colágeno en estructuras de mayor grosor y longitud (fibrillas y fibras de colágeno).

Las glicoproteínas fibrosas son moléculas alargadas constituidas por un eje longitudinal polipeptídico y cadenas laterales de polisacáridos.

Los proteoglicanos, de mayor tamaño que las glicoproteínas, están constituidos por un eje longitudinal de ácido hialurónico (repetición de dímeros de hexosamina y ácido urónico) del que emergen unas cadenas laterales complejas (constituidas a su vez de un eje polipeptídico con cadenas laterales de mucopolisacáridos ácidos sulfatados).



Ambas moléculas tiene capacidad de estabilizar orientado el colágeno a la vez que retienen agua por atracción electrostática (lo que les ayuda a repartir mejor las fuerzas de presión por todo el tejido).

Elementos no fibrilares

Por último, también se sintetizan otras moléculas -de configuración globular- que son necesarias para completar la matriz orgánica del conectivo cicatricial, pero sin trascendencia clínica: mucopolisacáridos ácidos no, sulfatados y proteínas globulares.

Periodo de maduración

Dura semanas o meses, y durante ese tiempo las fibras de colágeno se reorganizan para aumentar la resistencia tensil del tejido cicatricial. Para ello, aquellas fibras que por su orientación espacial no resultan útiles para soportar las exigencias mecánicas a que se ve sometida la cicatriz se reabsorben por acción de colagenasas. En cambio, aquellas otras que se encuentran sometidas a exigencias de tracción, se van engrosando para adquirir mayor resistencia. Por lo tanto, hay un tiempo en que si bien el contenido total de colágeno permanece estable, sigue habiendo una importante actividad de síntesis.

Cuando ya no es necesario seguir fabricando colágeno, disminuye progresivamente el contenido en células, agua y vasos del tejido conectivo, con lo que se torna más denso y de color pálido.

Por último, se fabrican algunas fibras elásticas, aunque siempre en una cantidad menor a la de otros conectivos.

Lo que no se verá en una cicatriz son fibras de reticulina.

Consideraciones clínicas

Con todo lo dicho hasta aquí, podemos concluir con algunas deducciones de aplicación clínica.

Por tratarse de un proceso caracterizado por un incremento en las necesidades de nutrientes y oxígeno:

- Lo que disminuye la perfusión del tejido retrasa la curación de la herida
- Lo que aumenta la perfusión del tejido acelera la curación de la herida
- El edema tisular, que aumenta la distancia entre células y vaso, condiciona negativamente los intercambios de nutrientes y oxígeno, dificultando o impidiendo la cicatrización de las heridas.

La infección, en cuanto que induce isquemia tisular y sus gérmenes y detritus suponen una barrera física a las células reparadoras, impiden la cicatrización.

Cualquier elemento que tensiona los tejidos adyacentes a la herida producen colapso de los vasos,

dificultando la curación. Como ocurre con suturas o vendajes excesivamente tensos.

La movilización del tejido lesionado dificulta su irrigación así como el acoplamiento de las moléculas de colágeno, lo que retrasa la curación de la herida.

Los acúmulos líquidos o la presencia de cuerpos extraños, suponen una barrera física que retrasa la cicatrización; puesto que obliga a su eliminación o su aislamiento mediante una cápsula conectiva.

El mal afrontamiento de los bordes al cerrar una herida aumenta las necesidades de síntesis de tejido cicatricial, retrasando el cierre de la herida.

Por último, la mayoría de los medicamentos que pudieran aplicarse tópicamente sobre las heridas dificultan su curación, por cuanto pueden producir necrosis tisular o interferir con la proliferación celular, o bien producen una irritación química que origina inflamación (lo que retrasa la cicatrización).

Bibliografía

- Adzick NS, Longaker MT. Scarless Fetal Healing. Therapeutic Implications. *Ann Surg* 1992; 215: 3-7.
- Adzick NS, Lorenz HP. Cells, matrix, growth factors, and the surgeon: the biology of scarless fetal wound repair. *Ann Surg* 1994; 220: 10-18.
- Agren MS, Chvapil M, Franzen L. Enhancement of the re-epithelialization with topical zinc oxide in porcine partial-thickness wounds. *J Surg Res* 1991; 50: 101-105.
- Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, Chang M, Le AX, Hunt TK. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 1997; 132: 991-997.
- Aprahamian M, Dentinger A, Stock-Damge CC, Kouassi C, Grenier JF. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 578-579.
- Arons JA, Wainwright DJ, Jordon RE. The surgical applications and implications of cultured human epidermis: A comprehensive review. *Surgery* 1992; 111: 4-11.
- Baer HU, Friess H, Abou-Shady M, Berberat P, Zimmermann A, Gold LI, Korc M, Buechler MW. Transforming growth factor betas and their receptors in human liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 1031-1041.
- Barbul A, Breslin RJ, Woodward JP, Wasserkrug HL, Efron G. The effect of in vivo T helper and T suppressor lymphocyte depletion on wound healing. *Ann Surg* 1989; 209: 479-483.
- Barbul A, Shave T, Frankel HL, Efron JE, Wasserkrug HL. Inhibition of wound repair by thymic hormones. *Surgery* 1990; 106: 373-378.
- Bennet NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993; 165: 728-737.
- Bennet NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg* 1993; 166: 74-81.

- Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Ann Rev Biochem* 1988; 57: 505-517.
- Boyce ST, Foreman TJ, English KB, Stayner N, Cooper ML, Sakabu S, Hansbrough JF. Skin wound closure in athymic mice with cultured human cells, biopolymers, and growth factors. *Surgery* 1991; 110: 866-876.
- Breslin RJ, Wasserkrug HL, Efron G, Barbul A. Suppressor cell generation during normal wound healing. *J Surg Res* 1988; 44: 321-325.
- Browder W, Williams D, Lucore P, Pretus H, Jones E, McNamee R. Effect of enhanced macrophage function on early wound healing. *Surgery* 1988; 104: 224-230.
- Chen EA, Zhao L, Bamat M, Borstel R von, Mustoe T. Acceleration of wound healing with topically. *Arch Surg* 1999; 134: 520-525.
- Cox PM, Dhillon AP, Howe S, Pittilo RM, Rodes J. Repopulation of guinea-pig skin by melanocytes during wound healing: a morphometric study. *Br J Exp Pathol* 1989; 70: 679-689.
- Dvonch VM, Murphey RJ, Matsuoka J, Grotendorst GR. Changes in growth factor levels in human wound fluid. *Surgery* 1992; 112: 18-23.
- Ehrlich HP, Keefer KA, Myers RL, Passanitti A. Vanadate and the absence of myofibroblasts in wound contraction. *Arch Surg* 1999; 134: 494-501.
- Ford HR, Hoffman RA, Wing EJ, Magee M, McIntyre L, Simmons RL. Characterization of wound cytokines in the sponge matrix model. *Arch Surg* 1989; 124: 1422-1428.
- Friedman DW, Boyd CD, Mackenzie JW, Norton P, Olson RM, Deak S.B. Regulation of Collagen Gene Expression in Keloids and Hypertrophic Scars. *J Surg Res* 1993; 55: 214-222.
- Grunnet N, Peng X, Tygstrup N. Growth factors and gene expression in cultured rat hepatocytes. *J Hepatol* 1999; 31: 117-122.
- Gullichsen R, Havia T, Ovaska J, Rantala A. Colonic anastomosis using the biofragmentable anastomotic ring and manual suture: a prospective, randomized study. *Br J Surg* 1992; 79: 578-580.
- Hayward P, Hokanson J, Hegggers J, Fiddes J, Klingbeil C, Goeger M, Robson M. Fibroblast Growth Factor Reverses the Bacterial Retardation of Wound Contraction. *Am J Surg* 1992; 163: 238-293.
- Hellebrekers BWJ, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg* 2011; 98: 1503-1516.
- Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ. Epidermal growth factor and insulin act synergistically during diabetic healing. *Arch Surg* 1990; 125: 926-929.
- Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, Jensen JA, Jonsson K, Paty PB, Rabkin JM, Upton RA, Smitten Kv, Whitney JD. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997; 132: 997-1005.
- Hunt TK. Vitamin A and wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 817-821.
- Joseph HL, Roisen FJ, Anderson GL, Barker JH, Weiner LJ, Tobin GR. Inhibition of wound contraction with locally injected lathyrogenic drugs. *Am J Surg* 1997; 174: 374-351.
- Klein SA, Bond SJ, Gupta SC, Yacoub OA, Anderson GL. Angiogenesis Inhibitor TNP-470 Inhibits Murine Cutaneous Wound Healing. *J Surg Res* 1999; 82: 268-274.
- Kong W, Yee LF, Mulvihill SJ. Hepatocyte Growth Factor Stimulates Fetal Gastric Epithelial Cell Growth in Vitro. *J Surg Res* 1998; 78: 161-168.
- Laato M, Niinikoski J, Lundberg C, Gerdin B. Inflammatory reaction and blood flow in experimental wounds inoculated with staphylococcus aureus. *Eur Surg Res* 1988; 20: 33-38.
- Lazarou SA, Barbul A, Wasserkrug HL, Efron G. The wound is a possible source of posttraumatic immunosuppression. *Arch Surg* 1989; 124: 1429-1431.
- Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM, Cohen IK. Scarless wound healing in the mammalian fetus. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 441-451.
- Mooney DP, O'Reilly M, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg* 1990; 211: 124-129.
- Nakamura K, Irie H, Inoue M, Mitani H, Sunami H, Sano S. Factors affecting hypertrophic scar development in median swtremotomy incisions for congenital cardiac surgery. *J Surg Res* 1997; 185: 218-224.
- Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of Chronic Corticosteroids and Vitamin A on the healing of Intestinal Anastomoses. *Am J Surg* 1992; 163: 71-77.
- Placik OJ, Lewis VL. Immunologic associations of keloids. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 185-193.
- Porras-Reyes BH, Mustoe TA. Platelet-activating factor: improvements in wound healing by a chemotactic factor. *Surgery* 1992; 111: 416-423.
- Prockop JD, Guzmán NA. El colágeno. *Tiempos Médicos* 1981; 191: 53-63.
- Rappaport WD, Hunter GC, Allen R, Lick S, Halldorsson A, Chvapil T, Holcomb M, Chvapil M. Effect of electrocautery on wound healing in midline laparotomy incisions. *Am J Surg* 1990; 160: 618-624.
- Sank A, Chi M, Shima T, Reich R, Martin GR. Increased calcium levels alter cellular and molecular events in wound healing. *Surgery* 1989; 106: 1141-1148.
- Seyfer AE, Nassaux N, Emory R, Wray HL, Schaudies RP. Intracellular processing of epidermal growth factor by early wound healing cells. *Surgery* 1990; 107: 69-73.
- Slavin J, Nash JR, Kingsnorth AN. Effect of transforming growth factor beta and basic fibroblast growth factor on steroid impaired healing intestinal wounds. *Br J Surg* 1992; 79: 69-72.
- Smith P, Mosiello G, Deluca L, Ko F, Maggi S, Robson MC. TGF- β 2 Activates Proliferative Scar Fibroblasts. *J Surg Res* 1999; 82: 319-323.
- Steinbrech DS, Longaker MT, Mehrara BJ, Saadeh PB, Chin GS, Gerrets RP, Chau DC, Rowe NM, Gittes GK. Fibroblast Response to Hypoxia: The Relationship between Angiogenesis and Matrix Regulation. *J Surg Res* 1999; 84: 127-133.
- Sullivan KM, Meuli M, MacGillivray TE, Adzick NS. An adult-fetal interface heals without scar formation in sheep. *Surgery* 1995; 118: 82-86.
- Törkvist L, Mansson P, Raud J, Larsson J, Thorlacius H. Role of CD18-dependent neutrophil recruitment in skin and intestinal wound healing. *Eur Surg Res* 2001; 33: 249-254.
- Tranquillo RT, Murray JD. Mechanistic Model of Wound Contraction. *J Surg Res* 1993; 55: 233-247.
- Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Grenier JF. Can the wound healing process be improved by vitamin supplementation?. *Eur Surg Res* 1996; 28: 306-314.

Ward, P.A. How does the local inflammatory response affect the wound healing process? J Trauma 1985; 24:18-24.

Wu L, Pierce GF, Galiano RD, Mustoe TA. Keratinocyte growth factor induces granulation tissue in ischemic dermal wounds: importance of epithelial mesenchymal cell interactions. Arch Surg 1996;131(6): 660-666.

