



## Cicatrización y Terapia Inmunosupresora

N. ZUNDEL, MD, SCC.

**Palabras claves:** Herida, Cicatrización, Inflamación, Fibroplasia, Contracción, Epitelización, Maduración, Inmunosupresión, Terapia inmunosupresora, Prevención.

*Se hace una revisión del proceso de cicatrización, de los principales métodos de terapia inmunosupresora y de cómo éstos afectan a aquella en sus diferentes fases o etapas. Por último, se esbozan algunas recomendaciones sobre cómo se podrían prevenir o tratar muchos problemas de la cicatrización.*

### INTRODUCCION

El proceso por el cual el organismo repara una herida, o sea, la cicatrización, es un complejo pero ordenado patrón de sucesos biológicos, cuya regulación bioquímica, celular y ambiental comprende la interacción de múltiples procesos en diferentes etapas o fases, en las cuales una reacción inicial inflamatoria caracterizada por un aumento en la permeabilidad vascular, desencadena una serie de eventos que incluyen la producción de enzimas sistémicas, de factores de crecimiento de acción local, de plaquetas y monocitos circulantes, macrófagos tisulares, fibroblastos, células endoteliales y células epidérmicas (1,4-6).

Estos procesos biológicos básicamente se inician cuando la injuria, generalmente mecánica, causa disrupción del tejido con daño capilar activándose así el Factor XII o Hageman y las plaquetas que, a su vez, activan los sistemas de coagulación, complemento, plasminógeno y kininas (1,4-6).

Tenemos así una fase inicial de **inflamación**, que dura aproximadamente 5 días, en la cual todo el material extraño o detritos es retirado por las células blancas. Esta fase se caracteriza por vascularidad aumentada con un papel no preponderante para las prostaglandinas.

Una segunda fase de metabolismo del colágeno o **fibroplasia** que se caracteriza básicamente por la síntesis marcada de colágeno, especialmente del Tipo I y III, que dura aproximadamente entre los días 5o y 15o. El tejido cicatricial es sintetizado a partir del colágeno y polisacáridos, aumentando la fuerza tensil rápidamente durante esta fase.

La tercera fase o de **contracción** de la herida, se efectúa con presencia de miofibroblastos que son células contractiles y que el colágeno sostendrá en su lugar (7).

El resultado final de este proceso (que es esencialmente simultáneo en estas 3 fases), es la transformación que experimenta el tejido conectivo en reposo, en un intenso movimiento celular con múltiples pasos que conducen al cierre (granulación) de la herida con una malla de colágeno neovascularizado.

Aparece entonces otra fase en la cual se va a restaurar la integridad de la piel, la **epitelización**. Aquí las células epiteliales residuales proliferan de una manera integrada.

Posteriormente viene un período que llamaríamos de **maduración**, que puede durar hasta 1 año en el cual el colágeno es remodelado para dar cada vez mayor fuerza a la herida.

Hay otros procesos simultáneos muy importantes como la **angiogénesis** o neovascularización que colabora con el transporte de nutrientes y es responsable en parte de la granulación.

Esta secuencia de acontecimientos es similar en las diferentes especies, aunque varía en tiempo entre los diferentes órganos; tenemos así por ejemplo, que cicatriza más rápidamente el intestino que la fascia de la pared abdominal.

Es importante anotar que hay muchos elementos que podrían interferir en cualquiera de los diferentes procesos de la reparación de heridas, entre éstos, múltiples enfermedades, algunas drogas, nutrientes, etc., que retardan y alteran de alguna manera la cicatrización.

### INMUNOSUPRESION

El éxito en el tratamiento en muchos campos, es el resultado de múltiples factores; específicamente en el de los trasplantes, uno muy importante es la mayor efectividad de las drogas usadas para suprimir la respuesta inmune que produce rechazo posterior a éstos. Algunas de estas drogas usadas ahora, actúan especialmente sobre células en división y, por tanto, son tóxicas a dosis inmunosupresoras,

*Doctor Natán Zúndel, Cirujano General, Coordinador del Servicio de Trasplantes, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D. E., Colombia.*

haciendo al receptor más susceptible a ciertos problemas, especialmente infecciosos y neoplásicos. Además, como parte de su efectividad, tienen efectos metabólicos serios que también conducen a otra serie de problemas, así sean administradas bajo un estricto cuidado y sin sobrepasar la dosis terapéutica (8-10).

Por fortuna, independiente del régimen inmunosupresor utilizado, parece ser que una vez que el injerto está integrado a su receptor, el sistema inmune se adapta a este insulto continuo y persistente, permitiendo así que dosis más reducidas de estas mismas drogas puedan ser empleadas como terapia de mantenimiento.

Es lógico asumir entonces que con estas dosis altas iniciales de inmunosupresión pre y posoperatorias (dependiendo de cada protocolo), se facilita la infección que puede interferir en el proceso de cicatrización, y se disminuyen la producción de macrófagos, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la neovascularización (11).

Constantemente aparecen y se estudian nuevas drogas en este campo, buscando cada vez más efectiva supresión del sistema inmune, con menos efectos secundarios y tóxicos sobre el organismo.

Revisaremos las más conocidas y utilizadas de ellas y si tienen o no algún efecto demostrado sobre la cicatrización y, en lo posible, cómo prevenirlo.

### TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Múltiples y variados métodos se han utilizado a través de los años para producir inmunosupresión; éstos se podrían dividir en Radiación, Agentes farmacológicos y Métodos biológicos.

#### Clases de terapia inmunosupresora

I. Radiación ionizante	Irradiación corporal total Irradiación del injerto Irradiación linfoide total
II. Agen. farmacológicos	Antimetabolitos Agentes alkilantes Esteroides Productos derivados de hongos Otros
III. Métodos biológicos	Plasmaféresis Globulina antilinfocítica Anticuerpos poli y monoclonales

#### I. Radiación ionizante

Fue tal vez una de las primeras formas de inmunosupresión utilizadas en forma de radiación corporal total, pero fue abandonada en la década de los 60's por sus resultados

no muy buenos, la alta incidencia de complicaciones y la aparición de agentes farmacológicos.

Se ha abierto una nueva posibilidad para este tipo de terapia, pero no corporal total, sino irradiación linfoide total, que ha sido utilizada en pacientes con Hodgkin y que en algunos estudios en animales ha demostrado que podría ser útil para trasplante de órganos, ya que dichos estudios sugieren que esta técnica produce involución del sistema linfoide. (9). Su uso clínico se ve limitado por sus potenciales efectos colaterales.

La radioterapia causa problemas de cicatrización básicamente en la fase de angiogénesis, aunque parece que también retarda el proceso de contracción de la herida y la multiplicación celular, así como depresión de los elementos derivados de la médula ósea, si es corporal total (9, 11).

Es importante anotar que estos efectos sobre la cicatrización dependen del momento en que se aplica la radiación, en relación con el tiempo en que se produce la herida. Si ésta ocurre después de 8 semanas, (entre 3 y 10, según diversos autores) de terminada la terapia con radiación, generalmente no hay problema alguno de cicatrización. Es obvio que, independientemente del tiempo, siempre pueden esperarse problemas en la cicatrización por trastornos en la irrigación local del sitio irradiado, con la subsecuente hipoxia tisular.

#### II. Agentes farmacológicos

Como se mencionaba anteriormente, cada una de las drogas actúa sobre la división celular, pero lo hacen en momentos diferentes de la misma, para así producir la supresión del sistema inmune deseada (Fig. 1).

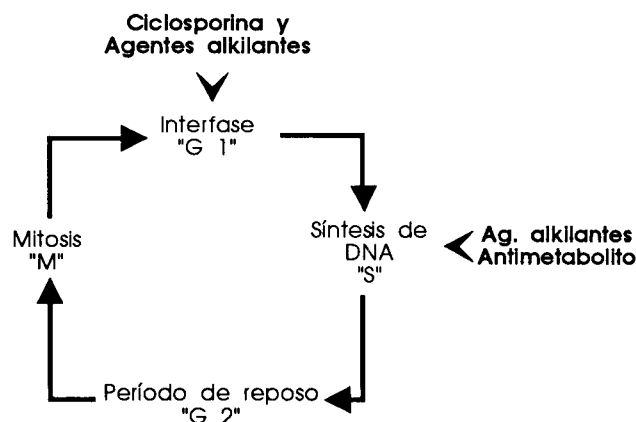


Fig. 1. Lugar de acción de drogas inmunosupresoras (ciclosporina y agentes alkilantes) en el ciclo de replicación celular.

1. *Antimetabolitos.* La 6-mercaptopurina y la azatioprina, son dos tiopurinas que ejemplifican esta clase de drogas, aunque otras de ellas, muy conocidas por los oncólogos y

hematólogos, son tal vez las más frecuentemente usadas: el 5-fluorouracilo y la ametopterina, esta última usada en el trasplante de médula ósea, antagonista del ácido fólico. Actúan básicamente, interfiriendo en la síntesis del ácido nucleico, compitiendo o bloqueando receptores específicos (9). Siendo la azatioprina particularmente efectiva contra las respuestas mediadas por células T, inhibe también la síntesis del DNA principalmente, pero también la de RNA, además de bloquear la producción de interleukina-2 (IL-2) (9, 12, 45).

Aunque a todas estas drogas se las ha querido involucrar en trastornos de la cicatrización de heridas, a la única que se le ha podido demostrar efecto nocivo sobre la misma es al 5-fluorouracilo, que aumenta la morbilidad retrasando dicha cicatrización si se usa antes de la segunda semana posoperatoria (13); esto es válido para la mayoría de los agentes antineoplásicos (14-17) y, ante la evidencia de este problema, es recomendable no dar estos antimetabolitos y antineoplásicos hasta que el proceso de cicatrización esté firmemente establecido y el tiempo de posibles complicaciones posoperatorias haya pasado (8 a 12 días), midiendo el riesgo-beneficio de la aplicación de las mismas en el perioperatorio.

En cuanto a la azatioprina, se ha sugerido que este derivado de la mercaptopurina, también tendría efectos deletéreos sobre la cicatrización; si se revisan con cuidado estos trabajos, veremos que en la gran mayoría de ellos más que estudiar la azatioprina en sí, se estudió el efecto de ésta más los esteroides, ya que el uso conjunto de estas drogas ha sido el tratamiento clásico inmunosupresor en los últimos 20 años. Los estudios que únicamente incluyen a la azatioprina no han demostrado ningún efecto de ésta sobre la cicatrización (9, 11, 18).

**2. Agentes alquilantes.** Algunos de estos fármacos son frecuentemente utilizados en pacientes con cáncer, como la mostaza nitrogenada. Como inmunosupresor, el agente farmacológico de este tipo más utilizado ha sido la ciclofosfamida que tiene un efecto antimitótico similar a la irradiación.

Estas drogas actúan inhibiendo las mitosis uniendo sus radicales al DNA celular, previniendo así la división celular (Fig. 1); infortunadamente este efecto lo tienen sobre todas las células, por lo cual causan múltiples problemas como alopecia, cistitis hemorrágica y aplasia medular. Algunos autores sugieren que en caso necesario sería un remplazo adecuado para la azatioprina (9, 12).

Los estudios de los efectos de la ciclofosfamida (Cytosan) en la cicatrización, han encontrado que la fuerza tensil en la herida se disminuye a medida que se aumenta la dosis de ésta, que retarda la respuesta inflamatoria, la formación de tejido de granulación, la contracción de la herida y la síntesis del colágeno, especialmente (9, 19).

**3. Esteroides.** Son talvez los esteroides las sustancias que más han utilizado para lograr la supresión de la respuesta inmune, a pesar de que su efecto inmunosupresor es muy modesto comparado con los demás agentes; utilizados solos no tienen casi ningún efecto inmunosupresor. Afectan

principalmente la inmunidad celular, inhiben la producción de células T citotóxicas y elaboran interleukina-1 (IL-1) disminuyendo así la producción de IL-2 (9, 11, 12, 19, 45).

Desde el punto de vista inflamatorio, reducen la migración de neutrófilos a los tejidos, inhiben la salida de enzimas lisosomales a partir de los neutrófilos y disminuyen la acumulación de macrófagos. También disminuyen la fuerza tensil de la herida, retardan la epitelización, la neovascularización e inhiben la contracción en forma notoria (19-22).

Los mecanismos para que todo esto ocurra son básicamente dos: 1. Actuación directa sobre el proceso inflamatorio en sí; se ha demostrado, por ejemplo, que reducen la fuerza tensil sólo si estas drogas son administradas en los 3 primeros días del posoperatorio (29), los cuales corresponden al tiempo en que se desarrolla la respuesta inflamatoria. 2. Disminución de la actividad de algunas enzimas, ocasionada por los esteroides que, aunque parecen deprimir la síntesis del colágeno, también aumentan la lisis del mismo y las uniones de éste se hacen en forma inadecuada dando como resultado final una pobre cicatrización con piel frágil.

Es importante hacer notar que a pesar de que el papel deletéreo que tienen los esteroides sobre la cicatrización es bien conocido, pocos estudios han comparado a los diferentes esteroides desde este punto de vista. Los resultados obtenidos por quienes lo han hecho, muestran cómo a dosis equivalentes de hidrocortisona, dexametasona y metilprednisolona, suelen variar. Tenemos así que la hidrocortisona y la dexametasona alteran la cicatrización, tomando como medida la fuerza de disrupción de la herida, lo que no ocurre con la metilprednisolona; que la hidrocortisona por poseer la mayor actividad mineralcorticoide tiende a tener un efecto negativo sobre la cicatrización y aun sobre la tasa de mortalidad. Estos resultados se basan en experimentos en animales, no comprobados completamente y, por tanto, no se pueden extrapolar a los humanos, esto es importante cuando se trata de hacer la escogencia del esteroide por usar en cada caso (23, 43).

Por último, respecto a este grupo de drogas, recordemos que el efecto sobre la cicatrización no es sólo cuando se suministran por vía sistémica, sino también tienen acción al usarlas localmente.

Recordemos que a pesar de estos efectos, y tal vez por ellos, pueden usarse bajo ciertas condiciones y en su debido tiempo para mejorar problemas de cicatrización (20, 24, 25).

**4. Productos derivados de hongos.** En este caso nos referimos específicamente a la droga que ha cambiado completamente el panorama de la inmunosupresión: la ciclosporina. Se trata de un metabolito aislado del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Aunque el mecanismo de intervención de este agente no se conoce, es claro que su acción predominante recae sobre los linfocitos T; parte de esta acción está relacionada con la inhibición de la producción de IL-2 a partir de las células T auxiliaoras previ-

niendo así la activación de células citotóxicas (Fig. 1) (7, 9, 45).

En teoría, esta droga no tiene ningún efecto funcional en células hematopoyéticas o fagocíticas y, por tanto, no se espera alteración en la cicatrización con ella. Múltiples estudios se han hecho para comparar el proceso de cicatrización especialmente en trasplante de pulmón en perros, utilizando en unos casos ciclosporina como agente inmunosupresor y en otros, azatioprina más esteroides (18, 26, 44). Todos ellos han mostrado problemas en dicho proceso cicatricial en el segundo grupo (Aza-Esteroides) y no así en el primero; por tanto, la ciclosporina en dosis clínicas no tiene ningún efecto perjudicial sobre la cicatrización (11, 27, 28, 32). Algunos autores llegan más lejos e incluso sugieren que podría llegar a tener un efecto benéfico sobre ésta, al aumentar la presencia de macrófagos en la herida, estimulando así la fase de producción de colágeno.

**5. Métodos biológicos.** De este tipo de inmunosupresión los agentes más conocidos y utilizados son el suero anti-linfocítico, la globulina antilinfocítica y la globulina antitimocítica, por un lado, y por el otro, los anticuerpos poli y monoclonales.

El mecanismo de acción del primer grupo es sólo parcialmente comprendido; se obtiene inmunizando animales de una especie con linfocitos extraídos de otra especie; actúa suprimiendo la inmunidad mediada por células y puede suprimir la producción de anticuerpos si son administrados antes del antígeno. Algunos de sus efectos secundarios no deseables son la enfermedad del suero, la glomerulonefritis, la trombocitopenia y la anemia (9).

En cuanto al segundo grupo o de anticuerpos poli y monoclonales, el más conocido es el OKT 3. En este método se utiliza una técnica que permite producir múltiples anticuerpos o un anticuerpo puro con una especificidad definida, cultivando *in vitro* una línea de células definidas a partir de una sola célula.

A diferencia de los anticuerpos monoclonales en que cerca del 90% de las inmunoglobulinas tienen poca o ninguna avidez por anticuerpos específicos, todas las moléculas en los anticuerpos monoclonales son idénticas; por lo tanto, pueden ser utilizadas con un fin específico, por ejemplo, para diagnóstico como transportadores de agentes citotóxicos en terapia antitumoral (9).

Este tipo de tratamiento, ya sea con el primer grupo o con el segundo, es relativamente nuevo en el campo de la inmunosupresión y su uso inicial fue para los pacientes que no respondían al tratamiento con metilprednisolona en los episodios de rechazo. Cada vez aparecen en la literatura nuevos protocolos de inmunosupresión que incluyen este tipo de método combinado con otros en el perioperatorio. En la teoría podrían causar trastornos en la cicatrización, especialmente en sus primeras 2 semanas. El autor no encontró artículo alguno en relación con los efectos de tales tratamientos sobre las heridas, pero es interesante observar en el futuro los eventuales problemas secundarios que ellos puedan desencadenar.

Por último, debemos mencionar que están en auge los estudios y trabajos cada vez más frecuentes con el FK 506, el "nuevo inmunosupresor", del cual también debemos estar pendientes desde todo punto de vista.

Drogas Inmunosupresoras (Uso común)	
Clase de droga	Nombre genérico
Antimetabolitos	6-mercaptopurina Azatioprina 5-fluorouracilo Ametopterina
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida
Esteroides	Hidrocortisona Prednisona Metilprednisolona
Prod. derivados de hongos	Ciclosporina

## TRATAMIENTO O PREVENCIÓN

El papel que desempeñan ciertas enfermedades (desnutrición, diabetes, etc.) sobre el proceso de cicatrización, ha sido bien descrito en múltiples libros y artículos. Si a estos problemas agregamos el uso de un sinnúmero de drogas que también afectan dicho proceso, incluyendo las inmunosupresoras ya mencionadas, tenemos que buscar cómo ayudar a estos pacientes para evitar una cicatrización patológica que, aunque en teoría es una complicación menor, tal vez es una de las más frecuentes en la práctica quirúrgica.

Ya vimos cómo según el tipo de tratamiento inmunosupresor utilizado, podemos posponer la producción de una herida ante la necesidad de usar la radioterapia o iniciar el tratamiento con 5-fluorouracilo después de cierto tiempo de producida la herida, lo cual evitaría esta perspectiva patológica. Pero también sabemos que un gran número de pacientes ya ha recibido la droga, como en el caso de los esteroides, o ésta debe iniciarse en el perioperatorio como en el caso de los trasplantes y, por tanto, estas precauciones no siempre son posibles. Se han realizado diferentes estudios para buscar algo que pueda ayudar a mejorar en tales casos el proceso cicatricial. Algunos de ellos han demostrado su utilidad, otros todavía tendrán que demostrarlo.

### Vitamina A

Esencialmente esta vitamina, facilita la presencia de macrófagos y linfocitos, al favorecer su migración hacia la herida siendo además útil en la fase de epitelización (30, 33). Varios trabajos muestran cómo la administración de esta vitamina disminuye algunos de los efectos secundarios de los esteroides sobre las heridas y ayuda a la repa-

ración de los tejidos en los diabéticos y en los pacientes inmunosuprimidos. La dosis recomendada es de 25.000 U/día (11, 31, 32, 46).

Es importante anotar que en la inmunosupresión su uso es mucho más discutido, ya que existen varios informes en los cuales se demuestra que esta vitamina es capaz de bloquear la depresión del sistema inmune, actuando por lo tanto como inmunoestimulante (32).

### Arginina

Es bien conocida la disfunción del sistema inmune asociado con cáncer, desnutrición, alcoholismo, etc. Se ha demostrado que este aminoácido es esencial en el tratamiento de los pacientes politraumatizados y se ha visto también que puede tener una influencia marcada sobre el sistema inmune, por lo cual podría ser de un gran valor cuando éste está comprometido. Los trabajos realizados hasta el momento muestran cómo el uso de arginina resultó en un aumento en la respuesta de linfocitos T, con un rápido retorno de la función normal de las células T en el posoperatorio de cirugía mayor, comparativamente con los controles. Su utilidad en este campo requiere aún mucho estudio (33, 34).

### Factores de crecimiento

Múltiples y diferentes factores de crecimiento han sido estudiados o aún lo están siendo. Su función es estimular la proliferación celular de tejidos específicos.

Es así como se ha utilizado, por ejemplo, la hormona de crecimiento en pacientes que toleran sólo ingestas muy bajas de calorías, lográndose producir balances nitrogenados positivos.

Diferentes autores también han demostrado que acelera la cicatrización de las heridas especialmente en aquellos pacientes que reciben esteroides.

Esta hormona, podría administrarse directamente o puede estimularse la secreción de la misma por la pituitaria administrando por vía exógena el factor estimulante de la hormona del crecimiento (35).

Otros factores de crecimiento han podido ser aislados; en relación con la cicatrización, dos de éstos tienen gran importancia: el factor derivado de plaquetas y el factor de crecimiento epidérmico. Si recordamos las diferentes etapas del proceso de cicatrización, vemos la importancia de ellos en diferentes momentos de dicho proceso. Se encuentra en la literatura trabajos que demuestran los efectos benéficos de los mismos en pacientes inmunosuprimidos, independientemente del tipo de terapia que reciban (radio-terapia, drogas, etc.) (35-38, 42).

### Otros

Se observa, asimismo, un gran número de estudios que han tratado de demostrar el uso de otros elementos que podrían favorecer el proceso cicatricial. Se han adelantado trabajos con vitamina E (40), esteroides anabólicos y progesterona (1), tetraclorodecaoxígeno, etc, e incluso algunos han intentado utilizar ondas ultrasónicas y campos electromagnéticos pulsátiles (41), que han demostrado su utilidad en ortopedia, pero aún no sobre la herida quirúrgica. Algunos de los resultados obtenidos son contradictorios.

Todo esto nos conduce a pensar en lo importante de una adecuada cicatrización y cómo ésta se ve modificada por innumerables factores, ya a favor o en contra de la misma.

En cuanto al campo de la inmunosupresión y ante el incremento en el uso de este tipo de terapia y el advenimiento de nuevas drogas, queda mucho por investigar sobre la forma en que aquella afectará el interesante proceso de reparo tisular: la cicatrización.

### ABSTRACT

*The paper reviews the wound healing process, the principal methods of immunopresure therapy and how these factors affect the different phases of wound healing. Recommendations on how to prevent these problems are sketched.*

### REFERENCIAS

1. Carrico T J, Mehrhof A I Jr, Cohen I K: Biology of wound healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 721
2. Cohen I K, McCoy B J, Diegelmann R F: An update on wound healing. *Ann Plast Surg* 1979; 3: 264
3. Hunt T K, Knighton D R, Thakral K K et al: Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by resident and activated wound macrophages. *Surgery* 1984; 96: 48-54
5. Knighton D R, Hunt T K, Thakral K K, Goodson W H: Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg* 1982; 196: 379-88
6. Peacock, E E Jr: Wound healing and wound care. In: Schwartz S I: Principles of surgery. 3th ed. New York: Mc Graw-Hill Co, 1979
7. Guber S, Rudolph R: The myofibroblast. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 641
8. Morris P J: Cyclosporine. In: *Kidney transplantation, principles and practice*. (S. Z): W B. Saunders, 1988. pp 285-318
9. Green C: Recent progress in organ transplantation. Oxford: The medicine group (UK), 1988
10. Tilney N L: Renal transplantation. *Curr Probl Surg* 1989 Sep; 26 (9): 615-22
11. Arumugam S, Nimmannit S, Enquist I F: The effect of immunosuppression on wound healing. *Surg, Gynecol Obstet* 1971; 133: 72

12. Walker R G, D'Apice A I: Azathioprine and steroids. In: *Kidney transplantation, principles and practice*. U. K., W B., Sanders, 1988. pp 319-42
13. Ferguson M K: The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 421
14. Smith R W, Sampson M K, Lucas C E et al: Effects of vinblastine, etoposide, cisplatin and bleomycin on rodent wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 323
15. Lawrence W T, Talbot T L, Norton I A: Preoperative or postoperative doxorubicin hydrochloride (adriamycin): Which is better for wound healing? *Surgery* 1986; 100: 9
16. Falcone R E, Nappi J F: Chemotherapy and wound healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 779
17. Kemeny M M, Brennan M F: The surgical complications of chemotherapy in the cancer patient. *Curr Probl Surg* 1987 Oct; 24 (10): 609-75
18. Goldberg M, Lima O, Morgan E, Ayabe H A, Luk S, Ferdman A, Peters W J, Cooper J D: A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983 Jun; 85: (6): 821-6
19. Houck J C et al: Induction of collagenolytic and proteolytic activities by antiinflammatory drugs in the skin and fibroblast. *Biochem Pharm* 1986; 17: 2081-90
20. Pollack S V: Systemic medications and wound healing. *Int J Dermatol* 1982; 21: 489
21. Chervu A, Moore W S, Quiñones-Baldrich W J, Henderson T: Efficacy of corticosteroids in suppression of initial hyperplasia. *J Vasc Surg* 1989 Aug; 10 (2): 129-34
22. Fujimura Y, Kondo T, Handa M, Yamauchi A, Okabe T, Saito R: Histologic T, Shiraiishi Y, Nakada T: Histologic assessment of bronchial anastomotic healing in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987 Sep; 94 (3): 323-30
23. Uitto J, Mustakallio K K: Effect of hydrocortisone acetate, fluoclorolone acetonide, betamethasone-17 valerate and fluprednylidene acetate on collagen biosynthesis. *Biochem Pharmacol* 1979; 20: 2495
24. Peacock E E Jr: Control of wound healing and scar formation in surgical patients. *Arch Surg* 1981; 116: 1325
25. Peacock E E Jr: Pharmacological control of surface scarring in human beings. *Ann Surg* 1981; 193: 592
26. Saunders N R, Egan T M, Chamberlain D, Cooper D J: Cyclosporin and bronchial healing in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 Dec; 88 (6): 993-9
27. Nemlander A, Ahonen J, Wiltorowicz K et al: Effect of cyclosporine on wound healing. An analysis with viscous cellulose sponges. *Transplantation* 1983; 33: 6: 1
28. Fishel R, Barbul A, Wasserkruh H L, Penberthy L T, Rettura G, Efron G: Cyclosporine A impairs wound healing in rats. *J Surg Res* 1983 Jun; 34 (6): 572-5
29. Sandberg N: Time relationship between administration of cortisone and wound healing in rats. *Acta Chir Scand* 1964; 127: 446
30. Hunt T K: Vitamin A and wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1986 Oct; 15 (4Pt. 2): 817-21
31. Salmela K, Ahonen J: The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 307
32. Ryffel B: Cyclosporine (Sandimmune) and wound healing. *Urol Res* 1989; 17 (1): 27
33. Ruberg R L: Role of nutrition in wound healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 705
34. Irvin T T: Effects of malnutrition and hyperalimentation on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 33
35. Kelley S F, Felix A M, Ehrlich H P: The antagonism of glucocorticoid inhibition of wound healing in rats by growth hormone-releasing factor. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990 Sep; 194 (4): 320-6
36. Knighton D R, Ciresi K F, Fiegel V D et al: Stimulation of repair in chronic nonhealing cutaneous ulcers: A prospective randomized trial using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 56
37. Knighton D R, Ciresi K F, Fiegel V D et al: Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors. *Ann Surg* 1984; 204: 322
38. Brown G L, Nanney L B, Griffen J et al: Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *New Engl J Med* 1989; 321: 76
39. Engrav L H, Richey K J, Kao C C, Murray M J: Topical growth factors and wound contraction in the rat Part II. Platelet derived growth factor and wound contraction in normal and steroid impaired rats. *Ann Plast Surg* 1989 Sep; 23: (3): 245-8
40. Ehrlich H P, Tarver H, Hunt T K: Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. *Ann Surg* 1972; 175: 235
41. Glassman L S, McGrath M H, Bassett C A: Effect of external pulsing electromagnetic fields on the healing of soft tissue. *Ann Plast Surg* 1986 Apr; 16 (4): 287-95
42. Franklin J D, Lynch J B: Effect of topical applications of epidermal growth factor on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64: 766
43. Dostal G H, Gamelli R L: The differential effect of corticosteroids on wound disruption strength in mice. *Arch Surg* 1990 May; 125 (5): 6336-40
44. Eisinger D R, Ross-Sheil A G: A comparison of the effects of cyclosporin A and standard agents on primary wound healing in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 135
45. White D J, Friend P J: Immunosuppression. In: *Liver transplantation U.K., Grune and Stratton*, 1987. pp 305-18
46. Smith K P, Zardiackas L D, Didlake R H: Cortisone, vitamin A, and wound healing: the importance of measuring wound surface area. *J Surg Res* 1986 Feb; 40 (2): 120-5