

REVISION DE TEMAS**Fisiología de la Cicatrización**

ALBERTO KURZER, M.D.

Palabras clave: Cicatrización, Inflamación, Epitelización, Colágeno, Contracción, Degradación.

La cicatrización de heridas traumáticas o iatrogénicas es un proceso biológico complejo. El cirujano, más que cualquier otro especialista médico, debe poseer un conocimiento profundo de este fenómeno, si quiere tratar adecuadamente a sus pacientes. El propósito de este artículo es actualizar los conceptos que hasta el momento se tienen respecto a: la inflamación, la epitelización, la contracción y la producción y destrucción de colágeno.

INTRODUCCION

La cicatrización de la piel es un proceso reparativo complejo que termina regenerando la epidermis y reemplazando la dermis por un tejido fibroso constituido fundamentalmente por colágeno, con características diferentes al normal (Tabla 1). Esta respuesta biológica posee diferentes fases que se tratan separadamente para facilitar la discusión, pero que en realidad se superponen e influyen mutuamente (1).

1. INFLAMACION

Es una respuesta vascular y celular inespecífica que ayuda al organismo a deshacerse de las bacterias, los cuerpos extraños y el material necrótico presente en la herida. Inicialmente se observa una vasoconstricción capilar local que facilita la hemostasia y la adherencia de eritrocitos, leucocitos y plaquetas al endotelio. Los trombocitos, al contacto con el colágeno del subendotelio, liberan fosfolípidos que desencadenan el mecanismo intrínseco de la coagulación (2), y la acumulación local de tromboplastina activa la fase extrínseca. De esta manera se obtiene un coágulo más estable que contiene fibrina. Las plaquetas, activadas por la trombina, elaboran glucoproteínas que estimulan las mitosis de fibroblastos y células musculares lisas (3) y segregan enzimas proteolíticas que inician la cascada del complemento, responsable de producir diferentes opsoninas y sustancias quimiotácticas (4).

La liberación de enzimas intracelulares cambia la respuesta vascular en aproximadamente 5 a 10 minutos y, junto con la vasodilatación, se hace evidente un aumento de la permeabilidad capilar. Este nuevo fenómeno se debe, en la primera media hora, a la histamina producida por los mastocitos, las plaquetas y los basófilos (5). Posteriormente entra en acción el sistema calicreína - cinina que se origina en la

activación del factor Hageman circulante (5). El trauma también estimula la fosfolipasa de las membranas celulares para producir prostaglandinas, de las cuales las de la Serie E se encargan de prolongar durante varios días las alteraciones vasculares.

Los polimorfonucleares migran a través de la pared capilar, gracias a la colagenasa que producen, por un mecanismo conocido como diapédesis, y son atraídos a los tejidos por la acumulación local de prostaglandina E_2 , la fracción C_{5a} del complemento, el factor de permeabilidad ganglionar y la leucotaxina. Esta última es un polipéptido que se forma por degradación enzimática de la albúmina extravasada (5). El proceso de marginación y migración de células blancas está alterado en: el síndrome de los leucocitos "perezosos"; la diabetes descompensada; el alcoholismo crónico; algunos estados sépticos; los síndromes hiperosmolares; las deficiencias adquiridas del complemento; la sarcoidosis, y cuando se administran esteroides antiinflamatorios (6). Al morir el leucocito, se liberan enzimas lisosómicas (colagenasa, elastasa, catepsina) que ayudan a digerir los tejidos necróticos.

Las células mononucleares predominan después del quinto día y migran atraídas por múltiples factores quimiotácticos, como: fragmentos del colágeno lesionado, la fracción C_{5b} del complemento, algunas endotoxinas y linfoquinas (7 - 9).

La administración experimental de suero antineutrófilo ha demostrado que estas células no son necesarias para la cicatrización normal, excepto cuando existe infección (10). Puesto que las heridas quirúrgicas en pacientes con trasplantes renales, evolucionan sin problemas reparativos, a pesar de la utilización de suero anti-linfocítico, es lógico suponer que este elemento sanguíneo tampoco es necesario (5). Los macrófagos, por el contrario, son indispensables (10) ya que favorecen la actividad de las enzimas lisosómicas; ayudan a liberar el complemento, la tromboplastina y las prostaglandinas e influyen la proliferación y la migración de los fi-

Tabla 1. COMPARACION ENTRE EL COLAGENO NORMAL Y EL CICATRIZAL

Características	Normal	Cicatriz
Organización	Tridimensional	Una dimensión
Tamaño de la fibra	12 a 30 micras	2 a 10 micras
Densidad	Flojo	Compacto
Fibrillas	Organizadas	Desorganizadas
Birrefringencia	Presente	Ausente
Solubilidad	Muy soluble	Poco soluble

Doctor Alberto Kurzer Schall: Profesor del Servicio de Cirugía Plástica, Maxilofacial y de la Mano: Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

broblastos (11). El importante papel que juegan las plaquetas en los momentos iniciales, explica el por qué pueden presentarse trastornos reparativos en pacientes trombocitopénicos (Tabla 2).

Este período se caracteriza por calor, rubor, tumor y dolor. Los dos primeros se deben a la apertura de los capilares locales; el tumor se produce por la extravasación, y el dolor por el aumento de la presión tisular y la estimulación de terminaciones nerviosas por sustancias derivadas de las cininas. La inflamación es favorecida por la isquemia y la presencia de material necrótico, bacterias y coágulos y puede disminuirse mediante técnicas atraumáticas, hemostasia meticulosa, asepsia adecuada y no estrangulando los tejidos con las suturas. La elevación de la región afectada reduce la presión hidrostática capilar y retarda la acumulación de edema, al igual que el hielo, que produce vasoconstricción. Los vendajes compresivos, aunque disminuyen la extravasación ya que aumentan la presión extracelular, son perjudiciales pues pueden conducir a la isquemia distal. Los ejercicios musculares suaves promueven la circulación venosa y linfática y aceleran la reabsorción de los líquidos acumulados en el espacio intersticial (1). Algunos autores consideran que las enzimas proteolíticas orales favorecen la destrucción de coágulos de fibrina y mejoran la circulación linfática. El cierre de la herida en la primera hora después del trauma acorta la reacción inflamatoria; si ésta se deja abierta más de tres horas, se aumenta la permeabilidad vascular y se forma una capa exudativa gruesa en la superficie y en la periferia que protege a las bacterias de la acción de los antibióticos (12).

En la mayoría de las heridas no contaminadas la inflamación desaparece entre 3 y 5 días, dando paso a la fase fibroplástica. A la resolución del proceso contribuye el eosinófilo, célula que fagocita leucotinas, complejos inmunes y cininas y que produce histaminasa, fosfolipasa y prostaglandinas con acción contraria a las que se acumularon inicialmente (13, 14). Este es atraído por la histamina y un factor quimiotáctico, producidos por los mastocitos y los basófilos.

2. EPITELIZACION

Las heridas epidérmicas sanan por migración y mitosis de las células basales situadas en las glándulas anexas a la piel y en áreas periféricas a la lesión (15). Algunas horas después del trauma se observa aplanamiento de la unión dermo-epidérmica y las células basales, en un perímetro de aproximadamente 2 milímetros, se agrandan, adquieren forma redon-

Tabla 2. MENSAJEROS QUIMICOS DERIVADOS DE LAS PLAQUETAS

Mensajero	Función
A.D.P.	Agregación plaquetaria
Metabolitos araquidónicos	Agregación plaquetaria Producción de prostaglandinas por fibroblastos
Enzimas hidrolíticas	Activación factor Hageman y pre-caliceína
Serotonina	Agregación plaquetaria Crecimiento de fibroblastos
Factor de crecimiento	Mitogénico para fibroblastos Quimiotaxis de P.M.N. y monocitos.

deada y aflojan las uniones desmosómicas que las adhieren a la dermis. Las mitosis se encuentran predominantemente en las áreas más distantes, creando un núcleo central de células, que empujan las del borde y las obligan a migrar por debajo de la costra. Si una célula entra en contacto con otra idéntica, cambia su dirección de movimiento, pero no queda en reposo hasta que está rodeada de similares por todos los lados (inhibición por contacto). Este fenómeno parece deberse a la fibronectina extracelular que estimula receptores específicos en la membrana (16). La migración es dirigida por una glucoproteína plasmática: la epibolina (17).

Las células epiteliales maduras producen una glucoproteína denominada chalona que inhibe la mitosis, interfiriendo en la síntesis de ADN, previa a la profase. Al producirse una destrucción epidérmica, disminuye su concentración local, lo cual inicia el proceso reparativo superficial (18). No existen estudios en humanos que demuestren regeneración de las estructuras anexas pero en animales sí se ha comprobado la aparición tardía de nuevos folículos pilosos y glándulas sebáceas (19). El shock y otras situaciones de estrés interfieren en la regeneración epitelial porque la epinefrina potencia las chalonas (5). Los vendajes húmedos, la vitamina A sistémica o tópica y un factor de crecimiento aislado de las glándulas submaxilares del ratón (probablemente idéntico a la urogastona humana), aceleran la epitelización. El agua oxigenada sin diluir, los detergentes y los antisépticos locales poseen efecto citotóxico o alteran las defensas locales, facilitando la proliferación bacteriana e interfiriendo en el proceso reparativo (20, 21). El consejo de Peacock de "no colocar en la herida sustancias que no puedan utilizarse en la conjuntiva", debe estar en la mente de todo médico (22). En quemaduras de segundo grado superficial se ha demostrado que la epitelización se acelera conservando el epitelio de las ampollas como apósito biológico (23, 24).

3. NEOVASCULARIZACION

La formación de nuevos vasos sanguíneos es uno de los aspectos menos apreciados de este proceso y es el responsable de la producción de un buen tejido de granulación y de la recanalización de los plexos subpapilar y subdérmico, ayudando así a suplir las grandes necesidades metabólicas locales. El estímulo para este fenómeno proviene de la hipoxia, de los macrófagos y de las plaquetas (3, 4). En heridas suturadas adecuadamente, es posible que la fibrinolisina contenida en el endotelio de los vasos trombosados, ayude a abrir paso entre la fibrina que une los bordes de la herida, creando un sendero para el crecimiento de nuevas células endoteliales. La fibronectina favorece esta migración. La depleción local de histamina, la radioterapia, algunos citostáticos y los corticosteroides frenan este paso, mientras que la progesterona lo favorece (4).

4. CONTRACCION

Entre 3 y 5 días después de producida una avulsión, la superficie cruenta empieza a disminuir de tamaño y los bordes se aproximan hacia el centro. Esto se observa únicamente cuando la piel adyacente es móvil y puede estirarse; representa movimiento de bordes y no formación de tejido nuevo; es más aparente en la espalda, la nuca, las nalgas y el abdomen y no se presenta en heridas circunferenciales de las extremidades ni cuando existe tejido necrótico o infección local (5).

El proceso se debe a los miofibroblastos, células semejantes a los fibroblastos, pero que poseen en su citoplasma haces contráctiles de actina y miosina (25). La aplicación tópica de relajantes de la musculatura lisa evita la contracción, pero ésta reaparece al suspender la droga (26). Las altas dosis de esteroides y las sustancias antimicrotubulares (colchicina, citocalasina B, vinblastina) controlan el movimiento (4), pero poseen otros efectos perjudiciales para la cicatrización, por lo que no son de utilidad clínica. La colocación inmediata de un injerto de espesor total evita la aparición del miofibroblasto, pero la aplicación tardía demora varios días en inhibir su acción (27).

5. FIBROPLASIA

Se refiere a la producción de colágeno y al aumento progresivo de la fuerza tensil en la herida. Los fibroblastos y, en menor grado, las células musculares y epiteliales, son las encargadas de sintetizar esta proteína para la reparación cutánea (28). Los primeros aparecen en el área lesionada entre 3 y 5 días después del trauma, atraídos por sustancias quimiotácticas producidas por los macrófagos activados (29), linfoquínas (30) y metabolitos de la digestión del colágeno destruido (31). Las prostaglandinas también pueden ejercer una acción semejante (12). La migración es dirigida por la fibronectina que recubre los filamentos de fibrina (32, 33) por lo que los hematomas se asocian con una fibrosis exagerada. La actividad celular es influenciada por múltiples factores séricos y plaquetarios que podrían actuar aisladamente o en mecanismo de cascada (34, 36). Los fibroblastos requieren la cercanía de capilares y la producción de colágeno se paraliza si el pO_2 local cae por debajo de 20 mms. de Hg. (37).

Se desconoce el mecanismo que estimula la transcripción bioquímica del gene estructural pero hay evidencias de un factor difusible que bloquea una sustancia represora que existe en los tejidos ilesos (5). El proceso intracelular requiere aproximadamente 220 pasos enzimáticos (38) que terminan con la formación de un monómero denominado procolágeno, que es excretado activamente por la célula. Para que las moléculas puedan agregarse y formar fibras, requieren ser modificadas por algunas proteasas y peptidasas que están ausentes en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos tipo VII. El péptido terminal liberado por acción de estas enzimas, participa en el control de la síntesis, por un mecanismo de retroalimentación (39).

Para obtener una mayor fuerza tensil es necesaria la formación de puentes intramoleculares. La síntesis protéica alcanza su máximo entre 5 y 7 días y continúa de por vida. Puesto que su acumulación excesiva es responsable de numerosos estados patológicos (queloides, cicatrices hipertróficas, escleroderma, colagenoma cutáneo familiar, cirrosis, adherencias intestinales y tendinosas, etc.), se ha tratado de inhibir experimentalmente cada uno de estos pasos (40) pero la experiencia clínica en humanos aún es escasa (41 - 43).

6. COLAGENOLISIS

Las colagenasas parten la molécula dejando dos fragmentos que son atacados por proteasas y peptidasas; son producidas por los neutrófilos, los macrófagos activados y las células epiteliales (4) y se acumulan en la dermis superficial, el tejido de granulación y alrededor de la herida, por lo que las suturas no deben colocarse muy cerca del borde (44). Los esteroides, la infección y la colchicina favorecen el proceso

(45, 46), mientras que la cisteína, la progesterona y la alfa-dos macromolécula (macroglubulina) sérica lo inhiben (5). En la piel denervada y en los injertos en remodelación, se observa una actividad exagerada de estas enzimas.

Entre las entidades relacionadas con reabsorción excesiva de colágeno tenemos: las úlceras corneales por quemaduras con álcalis, la epidermólisis bullosa, el colesteatoma, la enfermedad periodontal crónica, las artritis reumatoidea y psoriásica y la sinovitis vellonodular pigmentada (47).

Existe un mecanismo intrafibroblástico de degradación que sirve de control de calidad, destruyendo moléculas defectuosas; además, determina las cantidades producidas en respuesta a ciertos mediadores extracelulares (48). Experimentalmente en animales se ha demostrado que la fuerza tensil de las heridas disminuye en las primeras 24 horas, a pesar de estar sostenidas por suturas. Es probable que el daño tisular inicial estimule la producción de colagenasas y active la calicreína y la plasmina, que a su vez, convierten la procolagenasa inactiva en enzima activa, destruyendo así el colágeno local (49). La administración de inhibidores de las proteinasas evita la pérdida de capacidad de retención de las suturas y podría llegar a ser de utilidad para evitar dehiscencias.

7. REMODELACION

El contenido local de colágeno aumenta rápidamente durante las 3 primeras semanas y luego se estabiliza. A medida que madura la cicatriz se van reponiendo las fibras y éstas son sometidas a movimiento, presión y otros factores mecánicos que ayudan a orientarlas siguiendo las líneas de tensión de la piel. Con el transcurso del tiempo se observa disminución celular y de los capilares neoformados (5).

No está bien establecido el papel que desempeñan las sustancias fundamentales como las glucoproteínas o proteoglicanos (ácido hialurónico, controitina, heparina, etc.), pero es posible que ayuden a organizar las fibras y que determinen (según sea el que predomine) el tamaño, la rigidez o elasticidad, la solubilidad y otras cualidades físicas de las nuevas moléculas de colágeno (4). Es probable que las fuerzas que se ejercen sobre la herida (masajes) produzcan cargas eléctricas que facilitan la orientación, especialmente cuando se interdigitan con proteoglicanos.

Durante este período se ha demostrado fagocitosis de colágeno por los fibroblastos (50). La colagenólisis ayuda a eliminar las fibras desorganizadas, facilitando su reemplazo por otras mejor orientadas y más resistentes, llevando a una cicatriz clínicamente más estable (51). La tensión exagerada en los bordes de la herida estimula la excreción de colágeno hacia el espacio extracelular, favoreciendo la formación de cicatrices hipertróficas y queloides (52).

ABSTRACT

The healing of traumatic and surgical wounds is a complex biological process. The surgeon, perhaps more than any other physician, should have an in-depth knowledge of wound healing if he or she is to wisely treat his or her patients. The purpose of this paper is to update present knowledge of the mechanisms involved in tissue repair, such as: inflammation, epithelization, contraction and collagen production and degradation.

BIBLIOGRAFIA

1. KURZER A: Cicatrización en: OLARTE F., ARISTIZABAL H., BOTERO M., RESTREPO J: Cirugía, Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 1983; 19-46.
2. BENSUSAN H.B., Ko T.L. HENRY K.G.: Evidence that fibronectine is the collagen receptor on platelet membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978; 75: 5864.
3. KNIGHTON D.R., HUNT T.K., THAKRAL K.K., GOODSON W.H. III: Role of platelets and fibrin in the healing sequence. An in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann. Surg.* 1982; 196: 379.
4. HUNT TK, VAN WINCKLE W. Jr.: Normal repair. En: HUNT T.K., DUNPHY J.E., eds: Fundamentals of wound management, New York: Appleton-Century-Crafts; 1979: 1-30.
5. PEACOCK, E.E. Jr.: Wound repair, Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1984: 1-140.
6. HUNT T.K.: Disorders of repair and their management. En: HUNT T.K., DUNPHY J.E., eds: Fundamentals of wound management, New York: Appleton-Century-Crafts; 1979: 8-110.
7. POSTLETHWAITE A.E., KANG A.H.: Collagen and collagen peptide induced chemotaxis of human blood monocytes. *J. Exp. Med.* 1976; 143: 1299.
8. SNYDERMAN R., SHIN H.S., HANSMAN M.S.: A chemotactic factor for mononuclear leukocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971; 138: 387.
9. WORD P.A., REMOLD H.G., DAVIS J.: Leukotactic factor for produced by sensitized lymphocytes. *Science* 1969; 163: 1079.
10. SIMPSON D.M., ROSS R.: The neutrophilic leukocyte in wound repair. A study with antineutrophil serum. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 2009.
11. DIEGELMAN R.F., COHEN I.K., KAPLAN A.M.: The role of macrophages in wound repair: A review, *Plast. Reconstr. Surg.* 1981; 68: 107-113.
12. EDLICH R.F., FRIEDMAN H.I., HAINES P.C., RODEHEAVER G.T.: Biology of wound repair. Its influence on surgical decision. *Facial Plast. Surg.* 1984; 1: 169.
13. ROJAS W.: Inmunología. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A. 1983; 66-67.
14. ZUCKER-FRANKLIN D.: Eosinophil function related to cutaneous disorders. *J. Invest. Dermatol.* 1978; 71: 100.
15. VAN WINKLE W. Jr.: The epithelium and wound healing. *Surg. Gynec. Obstet.* 1968; 127: 1089.
16. KLEINMAN H.K., MURRAY J.C., McGOODWIN E.B., MARTIN G.R.: Connective tissue structure. Cell binding to collagen. *J. Invest. Dermatol.* 1978; 71: 9.
17. STENN K.S.: Epibolin: A protein of human plasma that supports epithelial cell movement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981; 71: 6907.
18. YAMAGUCHI T., HIROBE T., KINJO Y., MANAKA K.: The effect of chalone on the cell cycle in the epidermis during wound healing. *Exp. Cell Res.* 1974; 89: 247.
19. BREEDIS C.: Regeneration of hair follicles and sebaceous glands from the epithelium of scars in the rabbit. *Cancer Res.* 1954; 14: 575.
20. THEOGARAJ S.D.: Complications of traumatic wounds of the face. En: Greenfield L.J., eds: *Complications surgery and trauma*. Philadelphia: J.B., Lipincott Co. 1984.
21. NINNEMANN J.L.: Suppressor cell induction by povidoneiodine: In vitro demonstration of a consequence of clinical burn treatment with betadine. *J. Immunol.* 1981; 126: 1905.
22. PEACOCK E.E. Jr.: Wound healing and wound care. En: Schwartz S.I. eds: *Principle of Surgery*. New York: McGraw Hill Co.; 1969: 226-248.
23. SARANTO J.R., RUBAYI S., ZAWACKI B.E.: Blisters, cooling, antithromboxanes, and healing in experimental zone-of-stasis burns. *J. Trauma* 1983; 23: 927.
24. GIMBEL N.S., KAPETANSKY D.I., WEISSMAN F., PINKUS H.K.: A study of epithelization in blistered burns. *Arch. Surg.* 1957; 74: 800.
25. MONTANDON D., GABBIANI G., RYAN G.B., MAJNO G.: The contractile fibroblast: Its relievance in plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 1973; 52: 286.
26. MADDEN J.W., MORTON D. Jr., PEACOCK E.E., Jr.: Contraction of experimental wounds. I. Inhibiting wound contraction by using a topical smooth muscle antagonist. *Surgery* 1974; 76: 8.
27. RUDOLPH R.: Inhibition of myofibroblaste by skin grafts. *Plast. Reconstr. Surg.* 1979; 63: 473.
28. COHEN I.K., McCOY B.J., DIEGELMANN R.F.: An update on wound healing. *Ann. Plast. Surg.* 1979; 3: 264.
29. LEIVOBICH S.J., ROSS R.: A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am. J. Pathol.* 1976; 84: 501.
30. POSTLETHWAITE A.E., SNYDERMAN R., KANG A. H.: The chemotactic attraction of human fibroblasts to a lymphocyte-derived factor. *J. Exp. Med.* 1976; 144: 1188.
31. POSTLETHWAITE A.E., SEYER J.M., KANG A. H.: Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 871.
32. GRINELL F., BILLINGHAM R.E., BURGERSS L.: Distribution of fibronectine during wound healing in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 1981; 76: 181.
33. REPESH L.A., FITZGERAL T.J., FURCHT, L.T.: Fibronectin involvement in granulation tissue and wound healing in rabbits. *J. Histochem. Cytochem.* 1982; 30: 351.
34. RISTOW H.J., HOLLEY R.W., MESSMER T.O.: Regulation of growth of fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 1978; 71: 18.
35. LI A.K.C., KOROLY M.J.: Mechanical and humoral factors in wound healing. *Brit. J. Surg.* 1981; 68: 738.
36. GROOPMAN J.E.: Platelet derived growth factor. En: Golde D.W.: *Growth factors*. *Ann. Int. Med.* 1980; 92: 650.
37. NINIKOSKI J.: The effect of blood and oxygen supply on the biochemistry of repair. En: HUNT T.K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice*. New York: Appleton-Century-Crafts, 1980.
38. PROCKOP D.J.: How does a skin fibroblast make type I collagen fibers? *Invest. Dermatol.* 1982; 79: 3s.
39. BURGESSON R.E.: Genetic heterogeneity of collagens. *J. Invest. Dermatol.* 1982; 79: 25s.
40. UITTO, J., TAN E.M.L., Ryhänen L.: Inhibition of collagen accumulation in fibrotic processes: Review of pharmacologic agents and new approaches with amino acids and their analogues. *J. Invest. Dermatol.* 1982; 79: 113s.
41. PEACOCK E.E., Jr.: Pharmacological control of surface scarring in human beings. *Ann. Surg.* 1981; 193: 592.
42. PEACOCK E.E. Jr.: Control of wound healing and scar formation in surgical patients. *Arch. Surg.* 1981; 116: 1325.
43. MOYNAHAN E.J.: Penicillamine in the treatment of morphea and keloids in children. *Postgr. Med. J.* 1974; August Suppl: 39.
44. FORRESTER F.C.: Sutures and wound repair. En: Hunt T.K.: *Wound healing and wound infection: Theory and surgical practice*. New York: Appleton-Century-Crafts, 1980.
45. DIEGELMAN R.F., PETERKOFESKY B.: Inhibition of collagen secretion from bone and cultures fibroblasts by microtubular disruptive drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972; 69: 892.
46. DIEGELMANN R.F., BRYANT C.P., COHEN I.K.: Tissue alpha globulins in keloid formation. *Reconstr. Surg.* 1976; 59, 418.
47. KRANE S.M.: Collagenases and collagen degradation. *J. Invest. Dermatol.* 1982; 79: 83s.
48. RENNARDS S.I., STIER L.E., CRYS-TAL R.G.: Intracellular degradation of newly synthesized collagen. *J. Invest. Dermatol.* 1982; 79: 77s.
49. HOGSTROM H., HAGLUND U.: Postoperative decrease in suture healing capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir. Scand.* 1985; 151: 533.
50. MCGRAW W.T., CATE R.R.: A role for collagen phagocytosis stereologic study J., *Invest. Dermatol.* 1983; 81: 375.
51. CHVAPIL M., KOOPMAN C.F. Jr.: Scar formation: Physiology and pathological states. *Otolaryngol. Clin. North Amer.* 1984; 17: 265.
52. BERLINGER N.T.: Wound healing. *Otolaryngol. Clin. North Amer.* 1982; 15: 29.