



Tesis Doctoral

Biología del Proceso
de Cicatrización
de las Heridas Cutáneas

R. 16. 582

408



BIOLOGIA DEL PROCESO DE CICATRIZACION DE LAS HERIDAS CUTANEAS

=====

TESIS DOCTORAL

Biblioteca Universitaria
Facultad de Medicina
GRANADA

Presentada por

Sala 616.5.001.41042

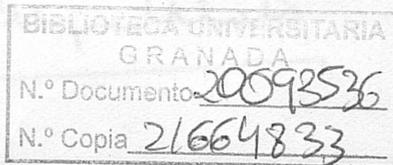
Estante Sanchez

Don José Sanchez Muros

Número Tesis n.º 218



Granada - Diciembre - 1.959.



DON FELIPE DE DULANTO ESCOFET, CATEDRATICO DE DERMATOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.-

C E R T I F I C O : Que la Tesis Doctoral que se presenta al juicio del Tribunal por el aspirante al título de Doctor, DON JOSE SANCHEZ MUROS, bajo el tema "BIOLOGIA DEL PROCESO DE CICATRIZACION DE LAS HERIDAS CUTANEAS", ha sido realizada bajo mi dirección durante los cursos 1.957-58 y 1.958-59, considerando dicho trabajo adecuado para tal fin, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, a catorce de diciembre de mil novecientos cincuenta y nueve.

Felipe de Dulanto Escofet



I N D I C E

	<u>Páginas</u>
Prólogo	1
Historia y estado actual	4
Plan de trabajo	39
Material y métodos	41
Resultados	51
Discusión	67
- I N D I C E -	
Conclusiones	88
Bibliografía	92

=====

I N D I C E

	<u>Páginas</u>
Prólogo	1
Historia y estado actual	4
Plan de trabajo	39
Material y métodos	41
Resultados	51
Discusión	67
Conslusiones	86
Bibliografía	92

=====

PROLOGO

Un objetivo constante en la historia de Cirugía ha sido y es, lograr una curación plenamente satisfactoria por completo "acrua" de las heridas, sean accidentales ó quirúrgicas. De un siglo a esta parte se ha logrado avances considerables destacando los hallazgos de PASTEUR y LISTER que llevaron al desarrollo de la asepsia y antisepsia, la excisión precoz de los heridas de FRIEDRICH y últimamente al empleo de quimioterápicos y antibióticos. Sin embargo dicho objetivo no se ha alcanzado todavía. Persisten incógnitas desconocidas y surgen constantemente nuevos problemas. Entre éstos se refieren a la influencia a veces desfavorable de los quimioterápicos, antibióticos, anestésicos generales y sus potenciadores, curares y relajantes sintéticos, y los corticosteroides. Los límites y puntos de contacto entre los mecanismos de cicatrización y carcinogénesis son del máximo interés. Por último cada vez se exi-

PROLOGO

Un objetivo constante en la historia de Cirugía ha sido y es, lograr una curación plenamente satisfactoria por completo "normal" de las heridas, sean accidentales ó quirúrgicas. De un siglo a esta parte se ha logrado avances considerables destacando los hallazgos de PASTEUR y LISTER que llevaron al desarrollo de la asepsia y antisepsia, la excisión precoz de los bordes de FRIEDRICH y últimamente el empleo de quimioterápicos y antibióticos. Sin embargo dicho objetivo no se ha alcanzado todavía. Persisten incógnitas numerosas y surgen constantemente nuevos problemas. Estos últimos se refieren a la influencia a veces desfavorable de los quimioterápicos, antibióticos, anestésicos generales y sus potenciadores, curares y relajantes sintéticos, y los corticosteroides. Las similitudes y puntos de contacto entre los mecanismos de cicatrización y carcinogenesis son del máximo interés. Por último cada vez se exhibe

gen mejores resultados estéticos en las incisiones quirúrgicas. Sobre todo en las zonas descubiertas, requiriendo técnicas especiales.

Por estos motivos creemos justificado revisar detalladamente la biología de las heridas. En el presente trabajo iniciamos su estudio histológico con el fin de precisar la evolución "normal" base indispensable para etapas ulteriores y para comprender mejor la patología. Nos hemos limitado a las heridas incisas y a las excisas que no interesan la totalidad del espesor de la piel (zonas dadoras de injertos laminares) que representan dos aspectos cercanos de cicatrización primaria, "reunion per primam".

Esta Tesis Doctoral se ha realizado íntegramente en la Clínica Universitaria de Dermatología y Cirugía Plástica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Debo agradecer al Prof. Don Felipe de Dulanto su inmediata dirección y consejos, a su amabilidad debo la realidad de esta tesis.

Nos complace agradecer las facilidades otorgadas por el Excmo. Sr. Decano de la Facultad de Medicina de Granada Prof. Muñoz Fernandez, Director del Instituto de Oncología.

A las Srtas. laborantes del Laboratorio de Investigación de la Cátedra de Dermatología, también quiero manifestar mi reconocimiento, ellas saben cuantos desvelos costó esta tesis.

HISTORIA

En cuanto a la "renovación por primera intención" de las heridas, procede mencionar los fundamentales trabajos de RAUWIE (1891-1901) en que se encuentran múltiples datos brillantemente expuestos y que, como sucede con frecuencia han sido redescubiertos por investigadores.

HISTORIA

Sus hallazgos en esencia son los siguientes y constituyen un magnífico punto de partida. En las heridas superficiales, realizadas con instrumentos bien cortantes, que solo interesan la epidermis y las zonas superficiales de la dermis, la separación de los bordes es casi nula, resteniéndolos en contacto se hallan rodeados por una delgada capa de fibrina.

Cuando la herida interesa la totalidad de la dermis y el tejido celular-adiposo subcutáneo, la cicatrización es más compleja, está obligado a practicar suturas que comprenden todas las capas y en ocasiones los planos vasculares, cuyo afrontamiento no es siempre

HISTORIA

En cuanto a la "reunión por primera intención" de las heridas, procede mencionar los fundamentales trabajos de RANVIER (1891-1901) en que se encuentran múltiples datos brillantemente expuestos y que, como sucede con frecuencia han sido redescubiertos muy posteriormente. Sus hallazgos en esencia son los siguientes y constituyen un magnífico punto de partida. En las heridas superficiales, realizadas con instrumentos bien cortantes, que solo interesan la epidermis y las zonas superficiales de la dermis, la separación de los bordes es casi nula, manteniéndolos en contacto se hallan pegados al día siguiente por una delgada capa de fibrina.

Cuando la herida interesa la totalidad de la dermis y el tejido celulo-adiposo subcutáneo, la cicatrización es más compleja. Se está obligado a practicar suturas que comprenden dichas capas y en ocasiones los planos musculares, cuyo afrontamiento no es siempre

perfecto, resultando irregularidades en la cicatriz. El material de sutura determina a su alrededor intensos fenómenos inflamatorios observándose infiltrados leucocitarios, células gigantes y una se cre ción lí quí da.

Los orificios de entrada y salida de los hilos pueden infec tarse y los túneles formados a su paso a través de los tejidos, de terminan con frecuencia retrasos en la cicatrización.

Ocho ó diez días después de la operación, cuando la epidermis ya está reconstituida, se encuentran en el tejido celulo-adi poso y los músculos, abundante proliferación conjuntiva y de neo capilares, junto a densos infiltrados de polinucleares y otras cé lulas hemáticas, acumulos de fibrina y equimosis. En cambio la formación de fibras colágenas es escasa. Se trata, en realidad, de un tejido de granulación hasta cierto punto comparable con el de las cicatrices por segunda intención. Sin embargo en estos ca

Después de que la cicatriz se organiza pronto, la colágenización aumenta precozmente y desaparecen con rapidez los polinucleares y la fibrina. Los fenómenos inflamatorios van disminuyendo constituyéndose definitivamente el tejido adulto al cabo de unos quince días.

Las cicatrices cutáneas antiguas están recubiertas por una epidermis menos densa que la vecina normal. Las papilas dérmicas casi nunca quedan dispuestas regularmente.

La cicatriz se realiza con mecanismos idénticos. Se dice que las heridas curan por primera o por segunda intención, suponiendo en el primer caso la cicatriz más completa, inmediata y perfecta. Pero al microscopio se ve que en realidad dicho tipo de cicatrización no existe. La fibrina consecutiva a la hemorragia actúa como soporte de las células del tejido conjuntivo neoformado. Entre los labios de la herida hay siempre tejido cicatrizal, aun -

que pueda ser muy escaso.

En el momento de la incisión y por poco que haya sido inte-
resada la dermis, se forma un exudado mas o menos hemorrágico ,
formándose unos filamentos de fibrina que se fijan en los haces
divididos del tejido conjuntivo y constituyen la primera unión /
entre los bordes de la herida. Pronto las células conjuntivas /
vecinas se hipertrofian y envian prolongaciones ramificadas so -
bre dichos filamentos que pronto se retraen, aumentan de espesor
y de este modo se acercan sus puntos de inserción. RANVIER las
denomina fibras sinápticas.

Al cabo de 48 horas no hay todavía multiplicación de célu-
las conjuntivas. Las carioquinesis aparecen el tercer dia. En
este momento los hematies han desaparecido en parte o en totali-
dad, observándose en cambio numerosos leucocitos.

Durante este tiempo se han desarrollado fenómenos muy interesantes en la epidermis. A partir de las 24 horas, en las heridas de la cornea ocular y de 48 horas en las de piel se observa un acúmulo de epitelio. Si la incisión es más profunda, sus bordes están tapizados de un revestimiento epidérmico continuo y por consiguiente la herida está cerrada. Para RANVIER las células epiteliales que llenan ó tapizan la solución de continuidad no resultan de proliferación, sino del desplazamiento del epitelio vecino que se hundiría en la incisión.

La cicatriz que sucede a toda herida que interese la dermis aunque sea lineal, está caracterizada por, una depresión de la epidermis y una discordancia entre los haces conjuntivos y la red elástica en la zona incindida.

En la "reunión por primera intención" la inflamación es mínima y reducida a sus fenómenos principales: hipertrofia y emigra

gración celular, las mitosis se desarrollan más tarde.

Otra serie de investigaciones fueron iniciadas por MARCHAND y con posterioridad se han logrado notables avances. Precisa aludir las investigaciones mediante cultivos de tejidos, injertos, unido a amplia experimentación bioquímica y fisicoquímica (SCHADE , VON GAZA, LÖHR, TAMMAN).

ESTADO ACTUAL

ESTADO ACTUAL

I.- Aspectos generales.

a) Metabolismo de las heridas.— Depende de múltiples fac-

tores. Los fenómenos de autólisis, histiocitosis y hemoviolencia
causan la disolución fermentativa del tejido y la desecación de

su caso, de las zonas de necrosis. La curación de las heridas es

ESTADO ACTUAL

no todo proceso inflamatorio, aerva las exigencias de las células

de las células. Los animales de experimentación ácidos muestran

lencitosis, muestran acelerados los procesos de síntesis de

mientras que los animales alcalinos, estos acelerados los

constructivos. De aquí el empleo del potasio como agente

postoperatoria y del calcio para acelerar la epitelización

y la acción favorable del cloruro sódico por vía oral (salada).

Probablemente actúan originando desplazamientos de los equilibrios

tos.

ESTADO ACTUAL

principalmente de las paredes de los vasos que se hacen permeables y frías.

I.- Aspectos generales.

a) Metabolismo de las heridas.- Depende de múltiples factores. Los fenómenos de autólisis, histiolisis y heterólisis, causan la disolución fermentativa del tejido y la demarcación en su caso, de las zonas de necrosis. La curación de las heridas como todo proceso inflamatorio, eleva las exigencias en oxígeno de las células. Los animales de experimentación alimentados con va lencias acidas, muestran acelerados los procesos destructivos, mientras que ^{ca} los animales "alcalinos", están acelerados los re-constructivos. De aquí el empleo del potasio como medicación postoperatoria y del calcio para acelerar la epitelización (SCHUCK) y la acción favorable del cloruro amónico por vía oral (ROSTOCK). Probablemente actúan originando desplazamientos de los electrolitos.

Predominan las alteraciones en la función de las membranas principalmente de las paredes de los vasos que se hacen permeables y facilitan el cierre de la herida gracias al depósito de fibrina.

Los productos de destrucción a consecuencia de procesos fermentativos o de la muerte de las células por autólisis se captan y eliminan por leucocitos y fagocitos tisulares, facilitándose así la limpieza de la herida en la que no solo existe histiolisis, sino, fundamentalmente edema y procesos exudativos.

En toda herida abierta y también en toda herida operatoria actúan siempre las bacterias de la flora habitual, aunque no exista infección visible. La capa de fibrina realiza una función protectora. La falta de oxígeno y el aumento de ácido carbónico favorecen la necrosis. Las secreciones determinan pérdidas de pro-

teinas, agua y sales, que pueden repercutir desfavorablemente sobre el organismo. Procede citar aquí el síndrome de adaptación de SELYE y la influencia de la herida sobre el sistema endocrino por vía humoral ó neurovegetativa, verosimilmente a través del hipotálamo.

b) Reacciones generales debidas a las heridas e influencia de estas sobre el estado general..- Como respuesta a los traumas el organismo puede sufrir alteraciones generales importantes: Aumenta la excreción urinaria de N, en tanto que se retiene el Na. eliminando mucho menos por el riñón seguramente por acción suprarrenal. Dos o tres días después de la herida, disminuye la excreción de agua, también por influencia de las glándulas adrenales y de la hipófisis. Al asociarse retención de agua y de Na. se facilita la hidratación del enfermo. (HALEY).

Cuando las heridas son extensas, aumenta la excreción de corticosteroides por la orina, caen verticalmente los eosinófilos circulantes y aumentan los 17-hidrocorticoides en el suero. Mas adelante ocurre diuresis con excreción de Na. y al restablecerse una alimentación normal se vuelve progresivamente a un balance positivo de N.

Es de notar que incluso con un balance negativo la herida tiene prioridad, pudiendo seguir su proceso de curación.

Todas estas respuestas orgánicas están en relación directa con la intensidad del trauma y con el estado general y nutrición del individuo.

Interesa destacar los siguientes puntos:

1.- Proteínas. - No se observan marcadas alteraciones en

la concentración de las proteínas plasmáticas, son probablemente inespecíficas (WILLIANSO). El balance negativo de N. parece consecuencia de un mayor requerimiento de cistina por los tejidos en regeneración. Esta mayor necesidad de cistina puede ser compensada por un suministro alimenticio adecuado.

La administración de metionina en ratas heridas con depleción proteica da efectos favorables sobre el proceso de curación (EDWARDS) actuando sobre el metabolismo de los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental.

2.- Influencia generales.- Hay una serie de factores que influyen en la evolución de las heridas. a) Edad; en los jóvenes la organización metabólica es más rápida y las heridas curan precozmente. Además las hormonas del crecimiento también favo-

recen la regeneración tisular, sucediendo lo contrario en la vejez. b) Los estados de desnutrición (carencia de proteínas, grasas, oligoelementos etc.) c) Sexo; tiene poco significado. d) Raza; tiene cierta intervención, por ejemplo la frecuencia de queloides en los negros. e) Clima (hoy de menor interés por la posibilidad de clima acondicionado). f) La influencia de la obesidad y diabetes es bien conocida y solo es necesario citarla. Además influyen, radiaciones, preparación aséptica, vendajes y técnicas de cura.

Según HEGEMAN las heridas abiertas sufren menos la influencia del hambre, fatiga, hemorragia, pues su curso depende esencialmente del proceso de contracción, en cambio son mucho más sensibles las heridas incisas con sutura primaria en que domina la proliferación celular.

Es difícil valorar con exactitud la intervención de los fac-

tores psíquicos. Es indudable su influencia sobre las funciones vegetativas y la vascularización de los tejidos. La penosa experiencia recogida en los campos de concentración de refugiados lo demuestra plenamente (GOBEL).

c) Hormonas.— En términos generales, la máxima importancia corresponde a las hormonas hipofisarias, corticosuprarrenales y a la insulina. Es posible que una determinada hormona no influya todas las etapas del proceso de curación de modo idéntico. Un estímulo sobre la formación de la sustancia fundamental puede ser favorable en una etapa, por el contrario determinadas modificaciones en la agregación coloidal pueden ser nocivas en etapas ulteriores, cuando predomina la formación de las fibras colagenas (CATCHPOLE).

Las "hormonas de las heridas" son mas bien hipotéticas. En

todo caso se trataría de "hormonoides".

d) Vitaminas.- La vitamina C ha recibido una atención preferente. Esta bien determinado que la cicatrización se retarda en animales escorbúticos y es indudable que actúa en la síntesis de los precursores del colágeno y del propio colágeno, pero la influencia exacta del ácido ascórbico permanece desconocida (FROMM y NORDLIE).

La vitamina A influye favorablemente en la velocidad de la cicatrización de las heridas. Su administración en ratas disminuye el tiempo de curación a la mitad misma.

Las vitaminas del grupo B intervendrían por su influencia sobre el sistema neurovegetativo y las K y P por su acción sobre los mecanismos de coagulación hemática y sobre las paredes de los vasos respectivamente. Poseen importancia creciente los estados

de hipovitaminosis consecutivos al empleo de antibióticos de amplio espectro en el hombre, que pueden compararse a las producidas experimentalmente en animales. Ciertos aminoácidos y oligoelementos tienen una importancia biológica similar a las vitaminas respecto a la producción de carencias.

II.- Morfología de la Curación de las heridas.

La curación de las heridas es un proceso morfológico en el que interviene varios factores exógenos y endógenos. BIER señaló que los centros reguladores hipofisarios y diencefálicos influyen sobre la cicatrización. Los factores nerviosos, hormonales y humorales desempeñan un papel en variable dependencia con otras funciones reparativas orgánicas.

Es también un proceso inflamatorio con repercusiones gene-

rales diversas. Si aumenta la inflamación, debido a infección bacteriana, por ejemplo, o si disminuye ó se inhibe suceden alteraciones de la cicatrización que tanto en un caso como en otro resultan difícil distinguir en su curso clínico y en sus resultados finales.

Simultáneamente a los fenómenos de histiolisis y en ocasiones algo más tarde, comienzan los procesos reparadores con proliferación conjuntiva y capilar. Según VON GAZA y BARON, es esencial la participación de los tejidos de origen mesodérmico.

Recordamos que el tejido conjuntivo está compuesto de células, fibras y sustancia fundamental. La parte fibrilar está integrada por colágena, fibras reticulares y fibras elásticas, teniendo asociados agua y electrolitos. La colágena forma la mayor parte de la demis, y representa casi el 65-85% de las proteínas totales de la piel (MARBACH), contiene por lo tanto el 70% del total

de los aminoácidos (glicina, prolina, etc.).

La sustancia fundamental interfibrilar tiene una enorme importancia fisiologica que se va conociendo. Está constituida por mucoproteinas y mucopolisacáridos cuyos componentes esenciales son los ácidos hialurónicos y condroitinsulfúrico.

En ciertas circunstancias es muy labil, demostrándose por: aumento de colorabilidad; aumento de solubilidad; capacidad de captar colorantes vitales y reversibilidad de estos fenómenos. Al buscar explicación de como un material relativamente inerte puede conducirse de tal modo, se consideró formado por compuestos altamente polimerizados capaces de desagregarse y depolimerizarse en las situaciones aludidas. El grado de diferenciación, de polimerización, el estado físico de los componentes básicos y el depósito eventual de otras materias, sobre todo componentes minerales, determina su

elasticidad, resistencia y dureza. El de polimerización depende del estado iónico y del pH, del estado de las oxidaciones y de diversos enzimas. La viscosidad está influida por los electrolitos. Estos procesos físico-químicos representan la base indispensable para comprender las reacciones biológicas en la sustancia fundamental, otorgándose especial significado al glutatión y al ácido ascórbico por su intervención en los fenómenos de óxido-reducción y de la transferencia de oxígeno.

HEGEMAN mediante radiospectrografías en la vaina del tendón de Aquiles de conejos, después de suturar el peritendón, ha observado que la orientación de las cadenas de polipeptidos del colágeno, en la dirección de las fibras, no se logra después de seis semanas y que un aspecto parecido al tendón normal necesita dos meses. La reconstrucción total de la estructura exige 4-5 meses. La curación total de las heridas exige así mismo mucho

tiempo, más del que cabría presumir teniendo en cuenta su cierre al cabo de un promedio de unos 8 días (cuando se quitan las suturas).

Los datos anteriores sintetizan los hallazgos bioquímicos más recientes, proporcionan un interesante camino para orientar / estudios ulteriores. Queda bien destacada la importancia del tejido conjuntivo que constituye el fundamento de la curación de las heridas y de la cicatrización. Pero no debe olvidarse que / hace más de 40 años VON GAZA, LÜHR y otros iniciaron el estudio de la sustancia fundamental bajo la influencia de las ideas de SCHADE y de su "Patología molecular".

La fisiopatología del mesenquima está relacionada con modi ficaciones en el equilibrio ácido hialurónico-hialuronidasa, regulado por influencias hipofiso-suprarrenales. Las hormonas cor-

tico-suprarrenales y sobre todo los oxicorticoides del tipo de la cortisona y derivados, determinan fenómenos inhibitorios generales de modo especial sobre los tejidos de granulación. Los fibroblastos son pequeños, escasos y esparcidos y se hallan rodeados de grandes acúmulos de colágena. Los esteroides que intervienen preferentemente en el metabolismo de los electrolitos como la DOCA, aldosterona y otros, son de efecto opuesto. Proliferan los fibroblastos y se observan grandes células jóvenes entre la sustancia fundamental difusa.

Dadas las estrechas relaciones del sistema hipofiso-suprarrenal con el sistema nervioso vegetativo se comprende que cuando ocurren alteraciones en el sistema central de regulación / trasciende en el proceso de curación de las heridas. Estos hechos señalan un camino para comprender varias de las alteraciones que pueden presentarse.

Limitándonos a la morfología del proceso de cicatrización cabe describirla sintéticamente así:

a) Heridas incisas.— La incisión quirúrgica se llena con san gre coagulada o bien con exudado procedente de los tejidos vecinos en el que se encuentran leucocitos extravasados. A las 24-48 ho - ras comienza en la dermis seccionada la proliferación de fibroblas - tos, de células redondas y de fibras de reticulina (precolágenas) y la penetración de los vasos a través de la pérdida de sustancia. La epidermis en los bordes de la herida muestra hiperacantosis.

De los 5 a los 15 días después de la intervención la prolifera - ción fibroblastica es intensísima siendo muy abundantes las fi - bras colagenas. Por el contrario la vascularización disminuye. El nuevo epitelio acostumbra a ser hiperplásico, pero ya ha vuelto a la normalidad en las zonas inmediatas. Después de los 15 días au -

menta todavía la colagenización revelándose clínicamente por retracción. La vascularización es todavía menor y en consecuencia desaparece el color rosado de la cicatriz. La epidermis ha adelgazado . Las fibras elásticas aparecen entre la 3ª y 5ª semana.

b) Heridas excisas.- Zonas dadoras de injertos laminares.

El epitelio de los folículos pilosebaceos y de las glándulas sudoríparas que han persistido en la profundidad de la dermis, se extiende sobre la superficie desnuda y la cubre en unos 6 días. A menudo, a los 12 días pueden quitarse los vendajes. Este proceso, según BROWN y Mc. DOWELL es una especie de "desdiferenciación" de las células de los folículos pilosebaceos. En efecto en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, donde no hay folículos, la cicatrización es mas lenta. Al microscopio la curación aparece completa alrededor del 6º día y tres días después las capas malpighianas estarían muy evolucionadas formando queratina y

prolongaciones interpapilares. Seria el reverso de la formación original de folículos pilosos. Desde el 15º dia postoperatorio, se acepta que la región dadora ha adquirido la morfología normal pero con cierta fibrosis. Las fibras elásticas reaparecerian al rededor de la tercera semana.

III.- Las Investigaciones de GILLMAN y PENN.-

GILLMAN y PENN han estudiado en el curso de estos últimos años, de modo brillante, el proceso de curación de las heridas. Sus resultados ofrecen un interés considerable y merecen ser descritos aparte.

a) Heridas incisas.- Consideraremos sucesivamente la conducta de la epidermis y de la dermis.

1.- Epidermis.- El epitelio marginal se invagina en profundidad sobre la dermis seccionada, cualquiera que sea la preci

si3n de la sutura, creciendo por encima de los labios de la herida. Presentando abundantes mitosis. A las 24-48 horas ha llegado a recubrir totalmente la incisi3n. Este recubrimiento de la herida por la epidermis es el primer signo indudable del proceso de reparaci3n y se inicia mucho antes de la proliferaci3n conjuntiva. Los bordes seccionados de la dermis al principio estan relativamente inertes . Es de notar que prolongaciones de la epidermis en regeneraci3n invaden la dermis pr3xima a la herida desarroll3ndose quistes corneos que pueden abrirse en la superficie. Dichas proliferaciones epid3rmicas originan la neoformaci3n de folículos pilosos anormales, con gl3ndulas sebaceas asociadas y adem3s quistes sebaceos 3 corneos inmediatos a la cicatriz. Las reacciones epid3rmicas en la linea de incisi3n persisten mucho tiempo. No es cierto que a los 15 dias de producirse una herida incisa se logre el retorno a la normalidad .

Han tenido el mérito de llamar la atención sobre las reacciones alrededor de los orificios y trayecto de las suturas, idénticas en los que respecta a la epidermis, a las descritas anteriormente y tan intensas ó incluso más. El epitelio en regeneración se dispone alrededor y a lo largo de las suturas. Llega a gran profundidad en la dermis formando quistes corneos que persisten varias semanas. Estas proliferaciones acantósicas pueden unirse a las desarrolladas en la incisión influyendo decisivamente en el aspecto final de la cicatriz.

2.- Dermis.- Existen alteraciones precoces en la morfología y caracteres tinctoriales de las fibras colágenas. Hay cierta fibrosis e infiltrados de células redondas determinadas por la invasión epitelial. La regeneración del tejido conjuntivo no se inicia en la dermis, sino en el tejido adiposo subcutáneo y en su ca

el estrato reticular denudado de la dermis que al principio mas

so en el músculo. Los fibroblastos derivarían de los linfocitos y monocitos hemáticos, que infiltran en primer lugar el tejido adiposo y muscular y más tarde invaden la dermis. El estrato reticular dérmico permanece inerte durante las etapas precoces de la reparación y es el último en curar. Es interesante la semejanza entre el aspecto histológico de las reacciones de la piel frente a las heridas incisas y la sutura, con las observadas en las etapas precoces de los carcinomas tanto en los seres humanos como en los animales de experimentación.

b) Heridas excisas.- (Zona dadora de injertos laminares delgados).- El proceso de regeneración comienza en la epidermis dentro de las primeras 24 horas. Se inicia en los bordes de la herida, los folículos pilosebaceos y glándulas sebaceas y sudoríparas. El epitelio neoformado se extiende en directo contacto con el estrato reticular denudado de la dermis que al principio mues -

tra escasos signos reactivos. Dicho epitelio segrega al parecer un enzima proteolítico que le permite crecer activamente por debajo del coagulo que recubre la herida, determinando una lisis de los haces de fibrina que le unen a la superficie cruenta. En la epidermis no traumatizada inmediata a la herida se observan grandes células columnares en las capas inferiores malpighianas y marcada acantosis.

De 4-6 días después de la intervención y cuando parece completa la epitelización de la herida, se observa por debajo de la epidermis neoformada un exudado rico en proteínas y glicogeno en el que pronto se acumulan células redondas procedentes de la sangre circulante y de los infiltrados perivasculares. El tejido conjuntivo neoformado que comienza a desarrollarse entre el 5º y 7º día postoperatorio, procedería exclusivamente de estas células

las y no de la movilización de los fibroblastos de las dermis inmediata. El estrato reticular denudado, permanecería inerte durante estas etapas.

Después de aparecer el exudado la epidermis neofomada aumenta rápidamente de espesor, observándose numerosas mitosis. Es fácilmente reconocible por la presencia de grandes cantidades de glicogeno en el interior de las células y por existir paraqueratosis que más adelante desaparece. La queratinización es ya cercana a la normal y disminuye el glicogeno. La marcada hiperplasia de la epidermis que se asocia con el desarrollo del tejido conjuntivo neoformado, bien evidente entre el 5º y 7º día postoperatorio, continua aumentando hasta el 14º día e incluso el 17º. Durante este periodo que comprende de 5 a 15 días, las epidermis regenerada presenta abundantes prolongaciones acantósicas que invaden la dermis y que han sido interpretadas por varios autores (BROWN y Mc. DOWELL y e

otros) como legítimas prolongaciones interpapilares. No es así pues se reabsorben más tarde a consecuencia de la vigorosa reacción que provocan en el tejido conjuntivo. En efecto, después del 20º día la superficie dermoepidérmica se vuelve horizontal debido a la amputación y encapsulamiento de las mencionadas prolongaciones por el tejido conjuntivo que origina numerosos quistes de contenido corneo.

Es muy posible que la ausencia de cicatriz cuando queda epidermis o sus anejos en la herida o cuando se aplican injertos laminares en las heridas excisas profundas, se debe a la influencia de la epidermis y dermis del injerto sobre el tejido conjuntivo neoformado en la herida y sobre la evolución ulterior del mismo. Hay que tener en cuenta que en las regiones dadoras este tejido conjuntivo neoformado no es morfológicamente comparable con el "verdadero" tejido de granulación. A su vez el revestimien

to epitelial es influido por el tejido conjuntivo durante un plazo muy largo, que alcanza dos o más años y que termina con la formación de una epidermis de tipo mas o menos cicatrizal.

El límite de juntura dermo-epidérmica sufre marcadas alteraciones no logrando un aspecto normal hasta al cabo de mas de dos años. Las fibras elásticas comienzan a observarse después de dos años y en muchos casos después de ocho. La fina red subepidérmica no reaparece hasta más tarde y en ocasiones no llega a formarse. Los vasos, probablemente, jamás alcanzan su anterior disposición.

Particularmente interesantes son las modificaciones de la colágena en la dermis contigua a la herida. Al principio muestra signos de degeneración fibrinoide y luego intensas modificaciones en sus propiedades tintoriales comparables a las conocidas bajo el nombre de "elastosis senil ó actínica". En consecuencia las

descripciones clásicas en el sentido de un relleno previo por tejido conjuntivo de la pérdida de sustancia no pueden aceptarse.

IV.- Hallazgos consecutivos a las técnicas de abrasion. rotatoria (alisado quirúrgico de la piel "plastic planning")

La reciente amplísima difusión de las técnicas de abrasion rotatoria (SCHREUS, KURPIN, BURKS, STRAUSS, AYRES y WILSON) después de casi 50 años de ser descritas por KROMAYER, ha proporcionado amplias posibilidades para el estudio de la cicatrización de las heridas, caracteres y origen de los tejidos regenerados, finos detalles citológicos, modificaciones en la anatomía y bioquímica de las células cutáneas, formación de melanina e incluso sobre carcinogenesis. Empleadas para el tratamiento de cicatrices de acné polimorfo juvenil, han alcanzado gran importancia considerándolas el mejor procedimiento de que se dispone para la profilaxis del cancer cutaneo (EPSTEIN) y para tratar varios aspectos

de dermatología geriátrica. El estudio de la morfología del proceso de curación de las zonas tratadas ofrece por lo tanto considerable interés y en gran parte coincide con lo expuesto al tratar de la cicatrización de las zonas dadoras de injertos laminares.

La evolución del proceso en conjunto es la siguiente:

Después de la abrasion falta la epidermis y el corion está recubierto por un exudado acidofilo donde se encuentran neutrofilos, linfocitos y restos nucleares. A las 48 horas el coagulo de superficie contiene principalmente restos celulares necróticos. En la dermis hay proliferación capilar y fibroblástica. Al cabo de tres dias ya se observa epitelio que procede, al menos en parte, de la proliferación de los extremos superiores seccionados de los folículos pilosebaceos. También participan los bordes de la

zona operada. La nueva epidermis tiene unicamente dos o tres capas. Entre los 4-8 dias continua la epidermización que se completa en el 9º, asociándose con depósito de colagena en el cuerpo papilar neoformado que es mucho mas densa que el colageno preexistente del corion subyacente. Las prolongaciones interpapilares faltan o estan escasamente desarrolladas. De los 30 a los 90 dias las biopsias muestran los resultados morfológicos de este proceder quirúrgico. Se encuentra una epidermis constituida por 6-8 hileras celulares normalmente desarrolladas. Faltan aun las prolongaciones interpapilares. Existe una zona de fibrosis en la dermis superficial constituida por fibrocitos maduros y haces colagenos irregulares con aspecto muy distinto del que ofrece la dermis profunda que no ha sido alisada.

que los nulos tienden a disminuir. Es interesante que el examen de las biopsias practicadas mostró una gran semejanza del

V.- Reacciones frente a los materiales de sutura.

La introducción de las fibras artificiales textiles en Cirugía va representando un avance similar al que se logró con los detergentes sintéticos, también procedentes del mismo origen. Parece que nos vamos acercando a los objetivos del material de sutura ideal. MADSEN en un estudio que comprende 1,211 intervenciones utilizando catgut corriente, catgut crómico y perlon, encontró que los materiales finos no absorbibles determinan menos exudación, menos reacciones alrededor y más rápida formación de colagena. LOCALIO destaca los inconvenientes del catgut y HARRISON, NARAT y POSTLEHWAIT han utilizado ampliamente nylon, dacrón, orlón y teflón hallando francas ventajas sobre los materiales clásicos si bien con el inconveniente de que los nudos tienden a deshacerse. Es interesante que el examen de las biopsias practicadas mostró una gran semejanza del

aspecto histológica sea cual fuere el material. A los dos días se observan acumulos de hematies, fibrina y algunos polinucleares neubroblastos. Al 7º dia existe tejido **fib**roso maduro. En la zona inmediata a los hilos de sutura hay siempre fibroblastos y grandes células mononucleares que se disponen en anillo. Después del 7º dia postoperatorio la reacción es muy distinta frente a las sutu - ras absorbibles y a las no absorbibles. El catgut se comporta de modo similar a las suturas no absorbibles hasta que comienza la ab - sorción. Si en las primeras se halla siempre tejido fibroso madu - ro con una capa interna de fibroblastos jóvenes, en las absorbibles se reanudan los fenómenos inflamatorios al iniciarse los fenómenos aludidos.

Es de notar la omisión de las importantes reacciones epidér - micas alrededor de la sutura.

PLAN DEL TRABAJO

El conjunto de datos reunidos en el capítulo anterior expresa las grandes modificaciones que han sufrido recientemente varias concepciones que se aceptaban como definitivas, hallándose de nuevo el problema en y PLAN DE TRABAJO a modo de demostrar de que los nuevos anestésicos generales y sus potenciadores como las fractasinas, los curarizantes, sulfonamidas y antibióticos pueden influir decisivamente en los mecanismos de cicatrización. También los nuevos materiales de sutura ofrecen problemas que se añaden a los ya resueltos de los antiguos. Van conociéndose los numerosos factores generales que intervienen y cómo lo hacen, si bien persisten considerables incógnitas. Por lo tanto es necesario y urgente disponer de fundamentos suficientes para apoyar ulteriores

P L A N D E L T R A B A J O

El conjunto de datos reunidos en el capítulo anterior expresa las grandes modificaciones que han sufrido recientemente varios conceptos que se aceptaban como definitivos, hallándose de nuevo el problema en plena elaboración. Por otra parte ha sido demostrado que los nuevos anestésicos generales y sus potenciadores como las fenotiazinas, los curarizantes, sulfamidas y antibióticos pueden influir decisivamente en los mecanismos de cicatrización. También los nuevos materiales de sutura ofrecen problemas que se añaden a los no resueltos de los antiguos. Van conociéndose los numerosos factores generales que intervienen y cómo lo hacen, si bien persisten considerables incógnitas. Por lo tanto es necesario y urgente disponer de fundamentos suficientes para apoyar ulteriores

avances y es indispensable una revisión muy a fondo de las descripciones clásicas. Se trata de alcanzar resultados cada vez más satisfactorios, de reducir las complicaciones y obtener cicatrices lo más bellas posible. Estos fundamentos, como sucede tantas veces en Medicina son ante todo, microanatómicas: Histología e histogénesis.

Para contribuir a lograrlos y como primera etapa de un interesantísimo camino llevamos a cabo un estudio sistemático de las biopsias (sin interesar la totalidad de la piel, zonas dadoras de injertos laminares) en seres humanos. Ambos tipos de heridas, ofrecen en realidad, idéntico mecanismo de "reunión por primera intención" y es adecuado describirlas conjuntamente. Los detalles del material y técnicas figuran en el capítulo siguiente.

MATERIAL Y METODOS

Las investigaciones han sido realizadas exclusivamente en roedores humanos. Comprender los grandes grupos:

1.- Heridas incisales.

MATERIAL Y METODOS

1.- Heridas quirúrgicas realizadas para obtener lesiones de la zona de piel total (WOLFE-KRAUSE). Se suturaron los bordes de la herida y se realizó la sutura de los bordes, mediante puntos de sutura de seda de 0000 con aguja negra torcida de 0000 y se realizó la sutura.

Se realizaron biopsias seriadas obtenidas mediante el uso de un punch de 1-2 y 3 mm. de diámetro (punch-biopsy), accionado por un motor eléctrico a la velocidad de 5.000 revoluciones por minuto, profun-

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Las investigaciones han sido realizadas exclusivamente en seres humanos. Comprenden dos grandes grupos:

A.- Heridas incisas.-

1.- Heridas quirúrgicas realizadas para obtener injertos libres de piel total (WOLFE-KRAUSE). Se saturaron con perfecta aposición y eversión de los bordes, mediante puntos en U a dos mm. de distancia con seda negra torcida de 00000 y trenzada de 00.

Verificamos biopsias seriadas obtenidas mediante taladros de 1-2 y 3 mm. de diámetro o (punch-biopsy), accionados por un motor eléctrico a la velocidad de 5.000 revoluciones por minuto, prote -

giendo la zona dadora con unos diafragmas de material plástico. El instrumental se reproduce en la figura nº 1 y es similar al descrito por URBACH y SHELLEY. Permite la obtención de piezas en perfecto estado y con mínimas molestias para el paciente no siendo indispensable la analgesia local. Se realizaron en los pacientes que se detallan en la tabla nº 1, afectos de formas iniciales estrictamente localizadas de epiteloma basocelular.

Fig. Num. 1. - "Push" - "Kiss" instrument para la obtención de piezas similares al descrito por URBACH - SHELLEY.

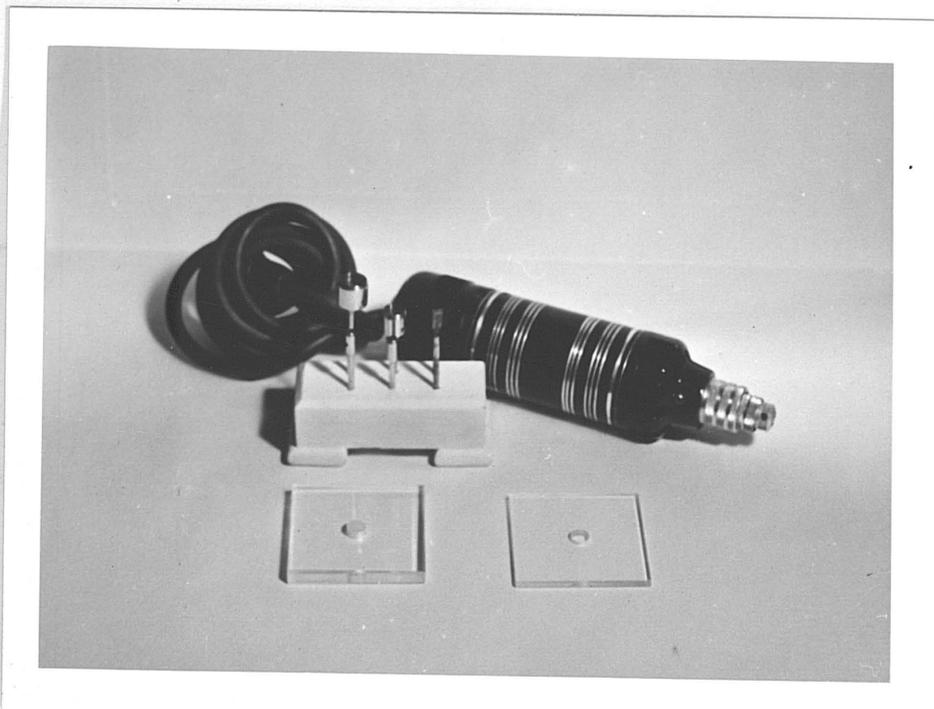


Fig. num. 1.- "Punch - Biopsy" empleado para la obtención de biopsias.
Modelo similar al empleado por URBACH - SHELLEY.-

T A B L A n° 1

n°	Nombre	Sexo	Edad	n° Historia clínica	Enfermedad que motivó la escisión e injerto libre de piel total	región dadora del injerto
----	--------	------	------	---------------------	---	---------------------------

*

1º	L.F.B.	V	57	2050	Epitelioma basocelular perlado simple	infraclavicular
2º	T.M.G.	H	60	1385	idem	idem
3º	J.L.G.	V	61	1890	idem	idem
4º	M.B.	H	43	410	idem	idem

Las biopsias se efectuaron a intervalos regulares, para lograr una visión conjunta del proceso. (Tabla n° 2).

T A B L A nº 2

Biopsias seriadas en heridas incisas

Al final de la intervención	4
1ª semana, cada dos dias	12
2ª semana, cada tres dias	8
3ª semana, cada siete dias	<u>4</u>
Total	28

En todos los casos se solicitó la conformidad de los pacientes a quienes se expuso detalladamente el alcance y fines de la investigación así como las técnicas a seguir.

2.- Cicatrices de heridas incisas ocurridas de 1 a 3 años anteriormente.

Los detalles correspondientes figuran en la tabla nº 3. Las biopsias se verificaron con el mismo instrumental descrito o bien corresponden a piezas operatorias con motivo de corrección quirúrgica de la cicatriz.

T A B L A nº 3

Nº	Nombre	Sexo	Edad	Nº His- toria Clini- ca.	región	Tipo ci- catriz	Diagnóstico de la afec- ción original	Tiempo trans- currido
1º	J.B.S.	V	43	1110	pierna	Hipertrofica	herida contusa	2 años
2º	A.B.G.	V	53	1535	mentoniana	retractil	quiste sebáceo	1 años
3º	J.L.G.	H	18	1946	rodilla	retractil	bursitis aguda	3 años
4º	D.M.P.	H	67	2193	nasogeniana	retractil	epitelioma baso- celular perlado simple	3 años
5º	R.A.L.	V	59	1689	nuca	Hipertrófica	quiste sebáceo	3 años
6º	J.L.S.	H	36	2799	brazo	queloidea	vacunación	2 años
7º	R.V.C.	V	39	2213	muslo	lúneal	traumatismo	3 años
8º	A.B.S.	V	35	2313	dorso pie	ligeramente hipertrófica	quiste sino- vial	3 años
9º	J.R.M.	V	18	1983	muñeca x	retractil	quiste sino- vial	2 años
10º	L.G.M.	H	23	2013	ceja	inestética	quiste dermoi- de	1 años
11º	M.L.E.	H	42	1501	muslo	queloidea	traumatismo	1 años

B.- Heridas excisas.-

1.- Zonas dadoras de injertos laminares delgados, intermedios y gruesos, obtenidos con dermatomo de PADGETT ó cuchillo de HUMBEY. Las biopsias se efectuaron con la misma técnica, obteniéndose en plena zona creunata, en los bordes y en las zonas de piel vecina (Tabla nº 4)

T A B L A nº 4

X

Nº	Nombre	Sexo	Edad	nº histo- ria clini- ca	Región dado- ra.	Diagnóstico de la afec- ción que motivó el trá- tamiento con injerto .	Trata- miento
1º	A.M.P.	H	52	1805	Abdominal in- fraumbilical	Úlcera por insuficien- cia venosa crónica ex- tremidades inferiores (varices esenciales)	Extirpa- ción e injerto
2º	M.G.R.	H	62	1820	Abdominal id.	idem	idem
3º	M.B.C.	V	73	1694	idem	Epitelioma basocelu- lar superficial.	idem
4º	J.M.L.	V	65	1660	idem	idem	idem

Las biopsias se efectuaron con el ritmo que señalamos en la ta-

bla num. 5

T A B L A nº 5

Heridas excisadas. Zonas dadoras de injertos laminares

Al final de la intervención 4

1ª semana, cada dos días 12

2ª semana, cada tres días 8

3ª semana, cada tres días 8

Total 32

2º.- Cicatrices de heridas excisas de 1 a 5 años.

T A B L A nº 6

nº	Nombre	Sexo	Edad	Nº His- toria clínica	región	Tipo cicatriz	diagnóstico de la herida original	tiempo trans- currido
1º	D.M.P.	H	15	1341	abdominal	normal	zona dadora de injertos en se- llo	3 años
2º	E.C.P.	H	23	702	muslo	Hipertrofica	zona dadora injerto	2 años
3º	J.M.M.	H	4	1012	idem	queloidea	idem	1 años
4º	J.S.S.	V	28	1002	idem	normal	idem	4 años
5º	M.S.A.	V	39	1703	idem	idem	idem	1 años
6º	A.G.R.	V	34	1122	idem	idem	idem	2 años

M E T O D O S D E L A B O R A T O R I O

1º.- Las biopsias se fijaron en formol 10% y líquido de BOUIN

2º.- Cortes después de inclusión en parafina mediante micromo de MINOT y con espesor de 2 a 4 micras. La totalidad de los bloques se estudiaron mediante cbrtes seriadados para lograr una visión topográfica completa. En algunos casos se verificaron cortes por / congelación por el microtomo de JUNG.

3º.- Procedimientos de coloración.

a) Hematoxilina-Eritresina-Azafrán. (MASSON)

b) Tricromico de MASSON (hematoxilina férrica, fuchsina ácida

Punzó de Xilidina y Verde Luz)

c) Método de VERHEOEF (modificación de MALLORY). Para fibras elásticas.

- d) Método de BIELSCHOWSKY-MARESCH, para fibrillas reticulares y de colagena.
- e) Orceina acida de UNNA-TAENZER y fuchsina resorcina de WEIGERT, para fibras elásticas.
- f) Tienina, azul de teluidina para coloraciones metacromáticas.
- g) Método de HOTCHKISS -Mc MANUS para el glicogeno y los mucopolisacáridos. En dos tiempos: oxidación por el ácido periódico y después coloración por el reactivo de SCHIFF "P.A.S.". Para diferenciar el glicogeno de los otros polisacáridos realizamos una digestión enzimática previa con amilasa. (LILLIE, GANS y STEIGLEDER).
- h) Eritrosina-naranja-azul de teluidina y MAY-GRUNWALD - GIEMSA para los estudios hematológicos.

RESULTADOS

1.- HERIDAS TERCIAS

Primer día.- La línea de incisión está ocupada por un coágulo de sangre y serosidad coagulada. Se observa perfectamente la penetración en profundidad de la epidermis que ya recubre los tercios superiores de la herida (Fig. no 2). En el tercio inferior, el corte interesa el tejido celular subcutáneo. La epidermis en regeneración consta de un citel superior de 6 a 7 células de células voluminosas, con núcleos grandes, bien caracterizados y que disminuyen progresivamente de espesor al descender. Termina en un "langüeta" de 2 capas de células aplanadas. En el cuerpo superior de Malpighia, hay células acintadas, que también se halla en las zonas inmediatas.

R E S U L T A D O S

1.- H E R I D A S I N C I S A S

Primer día.- La línea de incisión está ocupada por un coágulo de sangre y serosidad coagulada. Se observa perfectamente la penetración en profundidad de la epidermis que ya reviste los dos tercios superiores de la herida (fig. nº 2). En el tercio inferior, el corte interesa el tejido celular subcutáneo. La epidermis en regeneración consta en su mitad superior de 6 a 7 hileras de células voluminosas, con núcleo grande, bien colorable y se reduce progresivamente de espesor al descender. Termina en una "lengüeta" de 2 capas de células aplanadas. En el cuerpo mucoso de Malpighie, hay edema acentuado, que también se halla en las zonas inmediatas.

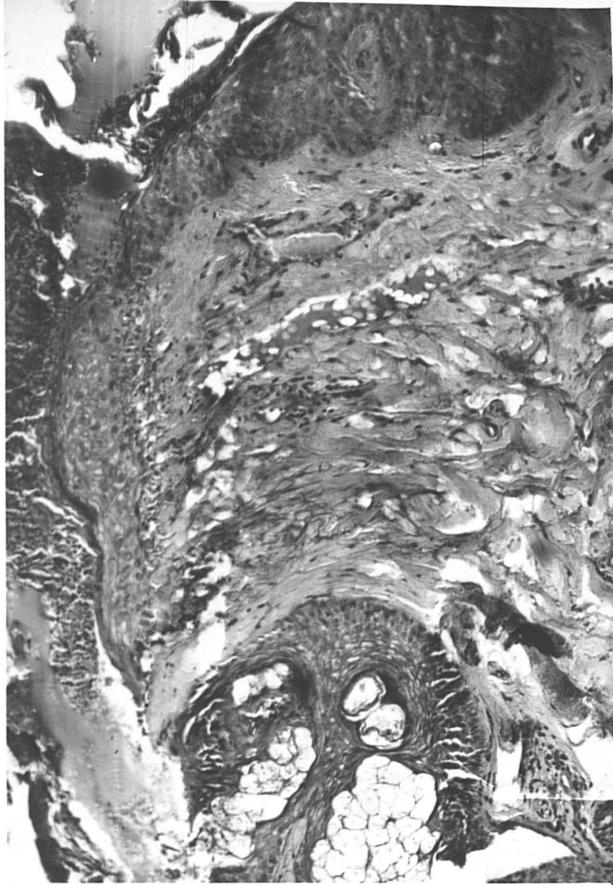


Fig. nº 2.- Herida incisa (1º dia).- La incisión está ocupada por un coagulo de sangre y serosidad coagulada. Penetración en profundidad de la epidermis que reviste los dos tercios superiores de la herida. En tercio inferior el corte interesa tejido celular subcutaneo y un folículo pilosebaceo. Congestión acentuada en la dermis. Fibras colágenas engrosadas y fragmentadas.

En el cuerpo papilar y la dermis profunda la dilatación vascular y el edema son muy ostensibles existiendo numerosos infiltrados linfocitarios perivasculares. Las fibras colágenas están engrosadas y fragmentadas.

Los folículos pilosobáceos y el tejido celular subcutáneo no muestran alteraciones.

Segundo día.- Sigue progresando la regeneración epidérmica por encima de la superficie cruenta de la dermis, llegando a recubrir la casi por completo (fig. nº 3). Las nuevas células epiteliales poseen más acentuados los caracteres descritos, algunas son de gran tamaño, con protoplasma voluminoso y numerosas mitosis. La epidermis vecina tiene intensa acantosis. Persiste el edema del cuerpo papilar. La epidermis está muy poco adherida a

A B

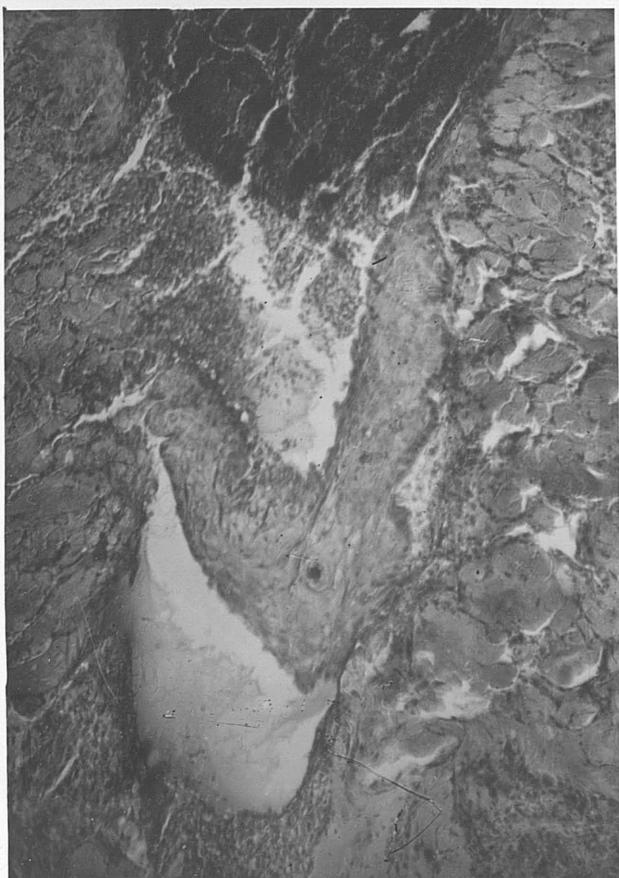


Fig. 3.- Herida incisa (2º dia).- (A) visión topográfica- B) a mayor aumento. Sigue progresando la regeneración epidérmica en ambos lados de la herida llegando casi a recubrirla. Las células epiteliales regeneradas son voluminosas con nucleo grande y numerosas mitosis. Acan-
tosis en las regiones vecinas. Epidermis todavía poco adherida y des-
pegamientos muy evidentes. Dermis profunda poco modificada. En hipo-
dermis denso infiltrados linfocitarios y proliferación fibroblásti-
ca.

la dermis, hecho que se revela por extensos despegamientos que toman el aspecto de ampollas. La dermis profunda continua poco modificada. Por el contrario en la hipodermis, hay densos infiltrados linfocitarios y proliferación fibroblástica.

Cuarto día.- Se ha completado el cierre de la "V" de la herida, quedando una acentuada depresión llena de restos epiteliales (fig. nº 4). La epidermis presenta marcada acantosis y paraqueratosis. Se acentua el edema del cuerpo papilar y los despegamientos ampollosos dermo-epidérmicos. En la dermis reticular / las fibras colágenas siguen intensamente modificadas.

Quinto día.- La epidermis envía robustas prolongaciones acantósicas en profundidad, vertical y lateralmente, que se extienden a bastante distancia de la incisión (fig. nº 5 y 6). Precisa



Fig. 4.- Herida Incisa.- (4º dia).- Se ha completado el cierre de la herida.- Se acentua el edema del cuerpo capilar y los despegamientos "ampollosos" dermoepidérmicos. La epidermis regenerada comienza a proliferar en profundidad. Marcadísimas alteraciones en la colágena de la dermis superficial.

a ▶



◀ a

◀ a

Fig. 5.- Herida Incisa.- (52 día).- La epidermis envia robustas prolongaciones acantósicas (a) en profundidad y lateralmente. En el cuerpo papilar ha disminuido el edema aumentando los infiltrados linfo-histiocitarios y la proliferación fibroblástica.

ya mencionar las proliferaciones epidérmicas en el trayecto de las suturas que a menudo confluyen con las procedentes de los bordes / de la incisión (fig. nº 9). En el cuerpo papilar, el edema ha disminuido, aumentando los infiltrados linfocitarios y la proliferación fibroblástica. Esta última es marcadísima en el tejido celular subcutáneo, acompañándose de acumulos de histiocitos y células de cuerpos extraños.

Séptimo y octavo día.- Es más notoria la fibrosis en el tejido celular subcutáneo y la dermis superficial, que corresponde / al definitivo aumento de la resistencia a la tensión de la herida. Persiste la acantosis. No observamos formación de nuevo folículos pilosebáceos.

Décimo día.- La "V" de la herida ha sido colmada en su mayor parte por la proliferación epidérmica (fig. nº 7 y 8), En al-

Gr. ▶

c.dq. ▶

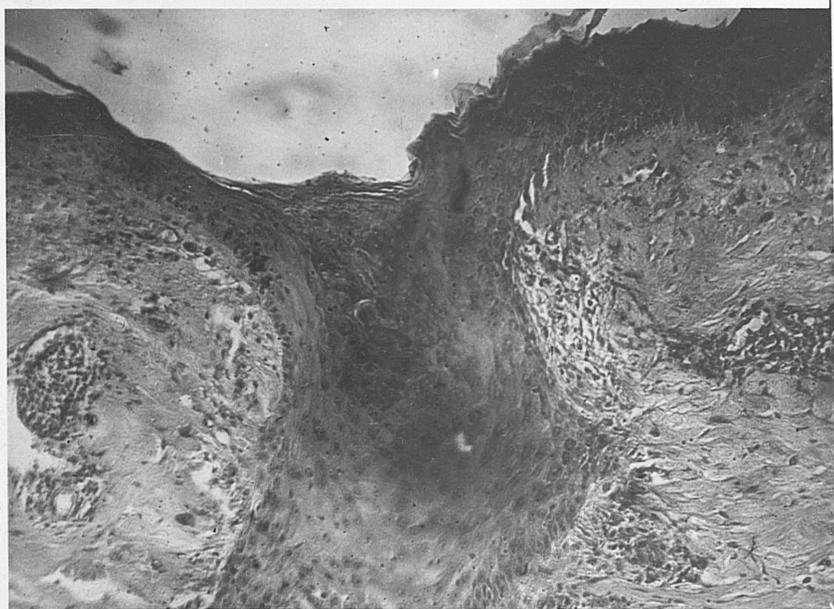


Fig. 7.- Heridas Incisas.- (10 día).- La depresión de la herida ha sido colmada en su mayor parte por la proliferación epidérmica. En algunos puntos hay células disqueratósicas. (cuerpos redondos y granos). Aumenta la proliferación fibroblástica en la dermis superficial. Granulomas de cuerpos extraños que rodean y destruyen las prolongaciones a cantósicas. Los vasos se disponen perpendicularmente a la superficie a cutánea y no a través de la línea de incisión, cosa imposible por la barrera epidérmica.

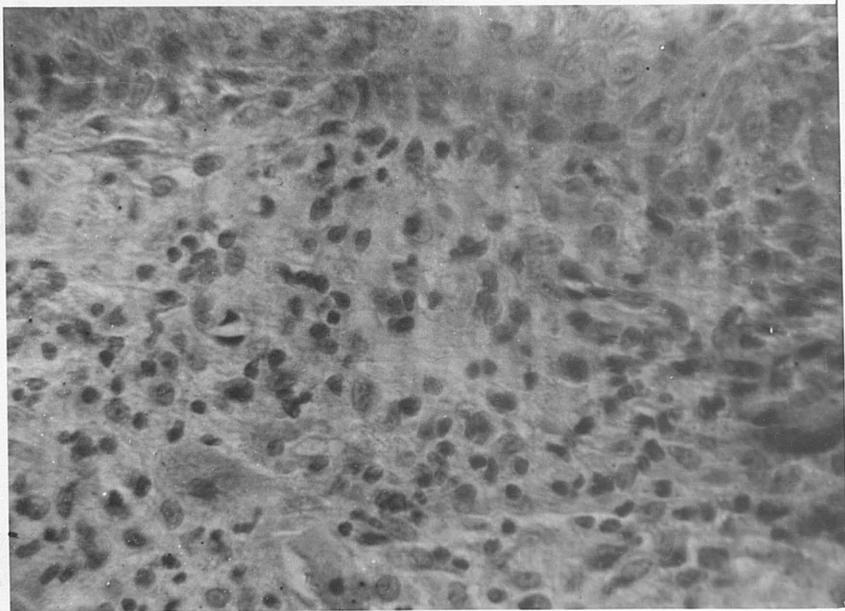


Fig. 8.- Herida Incisa.- (10 día).- Imagen a Mayor aumento del revese
timiento epitelial neoformado, correspondiente a la fig. nº 7, para /
mostrar la intensa proliferación histiocitaria y fibroblastica con /
presencia de células gigantes de cuerpos extraños.

gunos puntos hay células disqueratóxicas ("cuerpos redondos" y "granos"). En el cuerpo papilar el edema se ha reducido considerablemente aumentando los fibroblastos. Son más estensibles las granulomas de cuerpos extraños que rodean y destruyen las / prolongaciones acantósicas (fig. 8). En la dermis profunda se inicia la fibrosis. Los vasos se disponen en gran parte perpendicularmente a la superficie cutánea y no a través de la línea de incisión. GILLMAN señaló con claridad este punto. Se explica perfectamente dada la total imposibilidad de que los vasos atraviesan la epidermis invaginada.

Días décimo en adelante.— No es necesario insistir en / las modificaciones ulteriores que representan un retorno progresivo a la normalidad, salvo en la persistencia de una depresión, bien visible clínicamente, durante bastante tiempo.

REACCIONES A LA SUTURA Y LAS HERIDAS PUNTIFORMES DE LAS AGUJAS

Merece especial atención las reacciones epidérmicas frente a las heridas puntiformes de las agujas y al material de sutura ya aludidos, cuya importancia destacaron GILLMAN y colaboradores.

La epidermis forma un revestimiento tubular e simplemente una gotiera a lo largo del hilo de sutura (fig. nº 9). Puede recubrir la totalidad del trayecto, y siempre envía prolongaciones acantósicas alrededor (fig. nº 10). Estos fenómenos son ya perfectamente visibles a partir del 4º día. En el 6º día, dichas proliferaciones son en extremo llamativas.

La epidermis que forma las paredes del tubo posee un aspecto muy particular que corresponde al descrito por UNNA con el nombre de "HORMMARKBILDUNG" en los cuernos cutáneos y carcinomas espino-celulares incipientes, y por DUBREUILH en las verrugas vulgares. CIVATTE lo describió asimismo en las verrugas planta

S. ▶



▶ tu.

Fig. 9.- Herida Incisa.- (5 día).- Alrededor del trayecto de los hilos de (s) sutura (seda negra 00000) cuyas hebras se ven cortadas de través hay intensísima proliferación epidérmica en forma de tubo (tu) o de gotiera con densas prolongaciones acantósicas y en algunos puntos queratinización interna.



Fig. 10.- Herida Incisa.- (4º dia).- Imagen a mayor aumento del tubo peritubular para mostrar los caracteres de las células epidérmicas / que muestran su pared y la presencia de queratinización interna.

res y en las eritroqueratodermis nevica precancerosas bajo el nombre de "degeneración cavitaria" (figs. nº 11-12-13 y 14). Las células malpighianas toman el aspecto de utriculos poliédricos de gruesas pared y están provistos de nucleo compacto y claro protoplasma. Algunas son anucleadas. El conjunto tiene aspecto de una red de mallas poligonales centradas por puntos opacos. Estas alteraciones son mas intensas a lo largo de su perficie inferior del hilo de sutura. En contacto con este último hay pequeños acumulos de serosidad en la que se ven poli-nucleares neutrofilos que invaden la epidermis. Hay también / células disqueratoticas "cuerpos redondos". Cuando el revestimiento epidérmico que descubrimos no es completo se dispone a lo largo de la superficie inferior del hilo (fig. nº 9). Alrededor de las proliferaciones epidérmicas perisuturales hay



Fig. 11.- Herida Incisa.- (6º dia).- Orificio de entrada de la sutura. Marcado engrosamiento de la epidermis alrededor, con numerosas / mitosis y "degeneración cavitaria" de Civatte. En la zona inmediata hay una congestión vascular acentuada y algunas células gigantes.

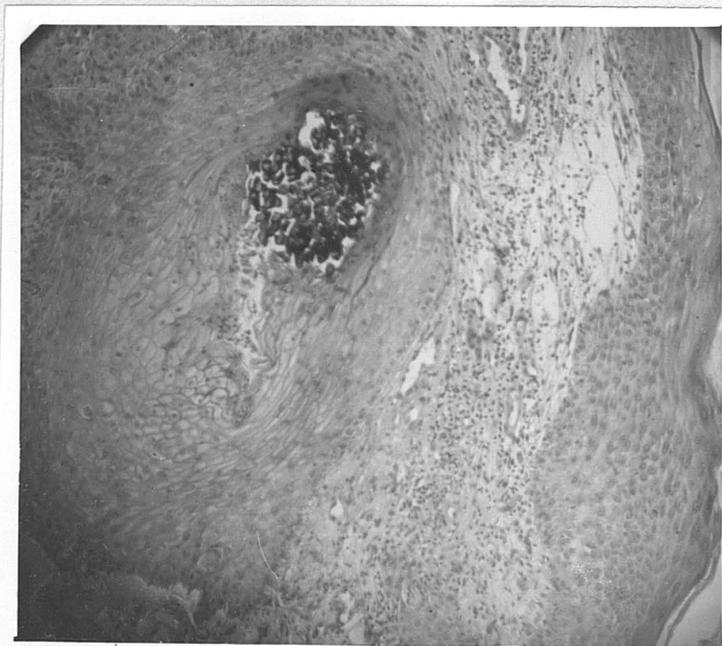


Fig. 12.- Herida Incisa.- Revestimiento epidérmico tubular alrededor del hilo de seda que aparece cortado de través. "Hornmalkbildung" (de generación cavitaria) en la célula de la pared. En la dermis inmediata hay edema congestión vascular acentuada y algunas células gigantes cuerpos extraños.

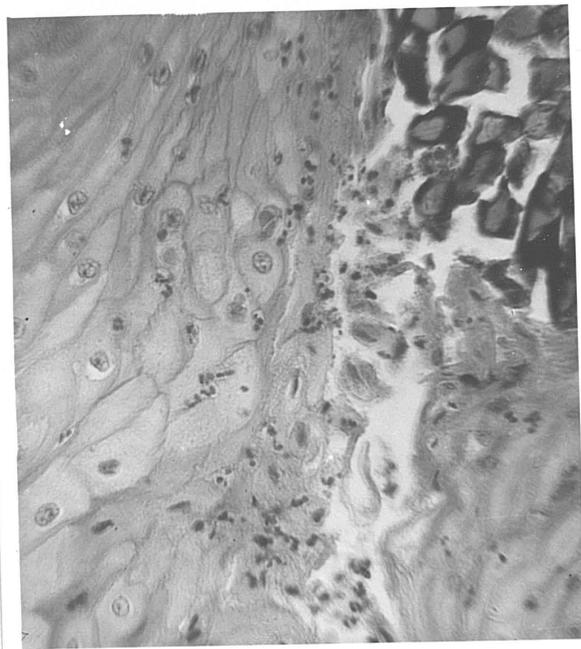


Fig. 13 y 14.- Herida Incisa.- Imagenes mayores aumentos de la figura 12 para mostrar los detalles de la "degeneración cavitaria" y de la excitosis de polinucleares en la pared epidérmica.

una marcada congestión de la dermis, abundantes fibroblastos y células gigantes de cuerpos extraños, fenómenos que son consecuencia del crecimiento invasor de la epidermis. Al séptimo día se quitaron los puntos. Las biopsias ulteriores revelan la queratinización de las prolongaciones epidérmicas y su aislamiento progresivo por el tejido conjuntivo. Se originan quistes epidérmicos por mecanismo similar a los desarrollados cuando un segmento de epidermis es desplazado en profundidad a causa de un traumatismo. Cuando son superficiales toman el aspecto de quistes de "Miliun", y ello explica su frecuencia en las cicatrices. Al ponerse en contacto la queratina con la dermis, se forman importantes granulomas de cuerpos extraños con ulterior fibrosis cicatrizal, que es responsable de las depresiones visibles en los orificios de entrada y salida de las agujas de sutura. Como las suturas se practican a todo lo largo de la incisión, la fibrosis perisutural que

acabamos de describir contribuirá también a la depresión de la línea de sutura y al aspecto final de la misma.

El pus, que en forma de pequeñas gotitas surge, en ocasiones, cuando se quitan los puntos, puede ser "aséptico" consecutivo al granuloma de cuerpos extraños frente a la queratina. Sin embargo los túneles epiteliales, de paredes con frecuencia incompletas que llegan a gran profundidad en la dermis, representan soluciones de continuidad del revestimiento epidérmico que favorecen la infección.

Los caracteres de la hiperplasia malpighiana en las heridas incisivas corresponden a los descritos clásicamente en Dermatología en todos los procesos de hiperplasia epitelial marcada, llegando a la producción de fenómenos disqueratósicos muy notables.

2.- HERIDAS EXCISAS

(Zonas dadoras de injertos laminares)

Primer día.- A las seis horas, en la dermis seccionada los haces colágenos están muy engrosados, existiendo marcado edema en la dermis profunda é hipodermis. Los vasos estan muy dilatados . La superficie de la herida está recubierta por un coágulo que engloba numerosos polinucleares.

A las 20 horas, han comenzado a proliferar las células de / la vaina epitelial externa de los folículos pilosebaceos, que toman un aspecto fusiforme, con nucleo compacto y denso protoplasma de límites poco visibles. En algunas zonas hay acúmulos de un material amorfo, refrigente, argirofilo, que interpretamos como "de-

generación fibrinoide" de la colágena, Los vasos muestran acentuada proliferación, sobre todo en sentido vertical (fig. nº 15).

Segundo día.- Se acentua la regeneración de la epidermis a partir de los folículos pilosebáceos, hallándose en mucho puntos cerca de la superficie. La epidermis inmediata a la herida también se halla en plena actividad extendiéndose por debajo del coágulo y en contacto con la dermis denudada (fig. nº 16).

Tercer día.- La epidermis regenerada es muy fina (dos a tres capas de células), de superficie irregular y todavía discontinua. Se halla en contacto con la dermis subyacente pero en algunos puntos hay despegamientos llenos de serosidad. Los conductos excretorios de las glándulas sudoríparas muestran vivísima actividad, creciendo en dirección a la superficie y con aspecto de "lengüe -

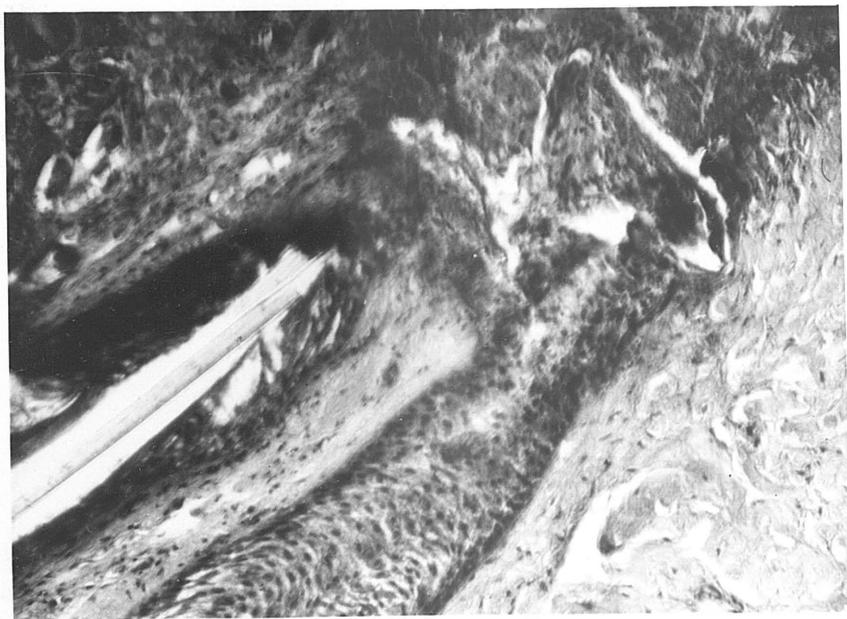


Fig. 15.- Herida Excisa.- Zona dadora de injerto laminar.- 1º dia.- Falta por completo la epidermis. La superficie denudada de la dermis se halla recubierta por un coagulo. Comienza la proliferación de la epidermis que forma la vaina epitelial externa de dos folículos pilos sebaceos, cuyo extremo superior está seccionado. Intenso edema en la dermis superficial. Haces colágenos turgentes.



Fig. 16.- Herida Excisa.- 2º dia.- Se acentua la regeneración epidérmica a partir de la vaina epitelial externa de los folículos que avanza hacia arriba en forma de "lengüeta". La superficie denudada está cubierta por un coagulo muy adherente. Sigue el edema en la dermis. Engrosamiento y fragmentación de las fibras colágenas.

tas" o conos. En la dermis profunda hay intenso edema, fibroblastos muy abundantes e infiltrados linfocitario perivascular (fig nº 17 y 18).

Quinto y sexto dias.- La conexión de la nueva epidermis / regenerada con la dermis es poco acentuada y en varias zonas del cuerpo papilar, hay un exudado con abundantes linfocitos. Es muy ostensible la proliferación con abundantes mitosis de los conductos excretorios sudoríparos y el aumento de los fibroblastos y de sus mitosis alrededor de los folículos pilosebáceos.

Octavo a décimo dias.- Se ha completado el revestimiento epidérmico. Sobre todo en las zonas inmediatas a los folículos pilosebáceos vimos un aspecto peculiar, que corresponde al cono-



Fig. 17.- Herida Excisa.- Conducto excretor sudoriparo eccrino en proliferación hacia la epidermis que se observa arriba y a la izquierda de la microfotografía. Edema de la dermis. Proliferación fibroblástica acentuada en tejido celular subcutáneo. Exudado subepitelial con algunos despegamientos dermo-epidémicos.



Fig. 18.- Herida Excisa.- (3º dia).- Imagen a gran aumento de la porcion terminal de un conducto excretor sudoriparo eccrino en proliferacion . Pared constituida por dos capas de celulas muy compactas y una membrana basal. Notese el edema de la dermis superficial. Los / grandes fibroblastos y algunos macrofagos con finas inclusiones en su protoplasma.

cido en Dermatología con el nombre de "disqueratosis"(fig. nº 19) y al que posteriormente nos referimos con detalle. También se observan zonas de hiperacantosis. Los vasos de endotelio prominente están dilatados con linfocitos y monocitos en su interior. Se aprecian estos infiltrados linfo-histiocitarios a su alrededor y también circunscribiendo los folículos pilosebáceos. (fig. 20).

En esta etapa los conductos excretores sudoríparos ya han conectado con la epidermis. Pero no es posible afirmar que hayan tomado parte en la regeneración de la misma.

Doce a veinte días.- En la epidermis regenerada existe marcada acantosis y papilomatosis. La hiperparakeratosis que en algunos puntos originan globos corneos (fig. nº 21). Es interesante el hallazgo de imágenes de disqueratosis, ya aludidas, que



Fig. 19.- Herida Excisa.- (82 dia).- Epidermis totalmente regenerada a partir de las vainas epiteliales externas de un folículo pilosebáceo. Epidermis muy engrosada con evidentes signos de disqueratosis (cuerpos redondos y granos). Existiendo una disposición totalmente irregular de los estratos. Congestión acentuada y edema en la dermis profunda con densos infiltrados linfocitarios e histiocitaria privasculares.

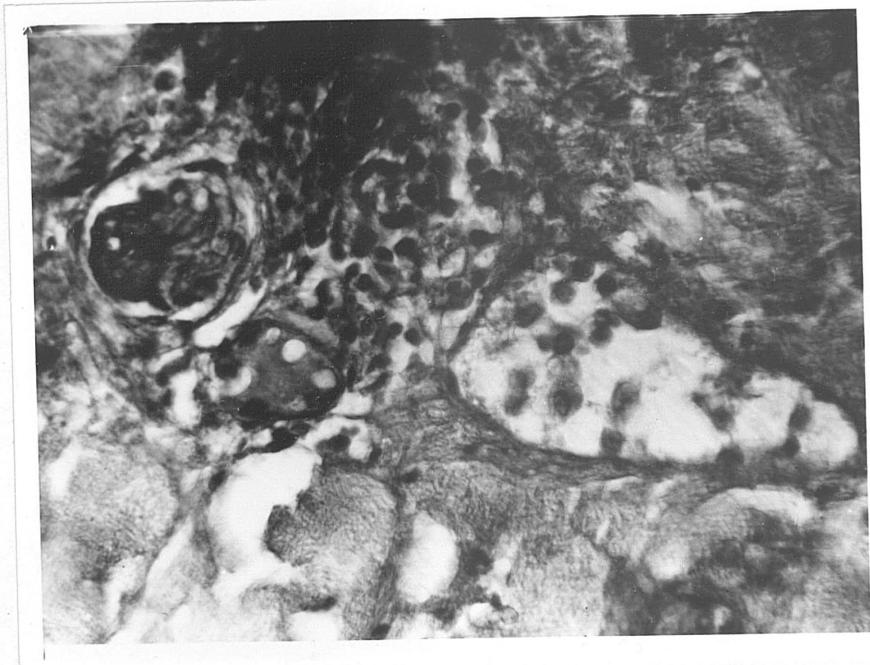


Fig. 20.- Imagen a mayor aumento de la fig. 19. Glomerulo sudoriparo en pròliferacion activa. Notense los vasos intensamente dilatados con su contenido principalmente de linfocitos y monocitos. También apree-
ciables en el infiltrado que rodea el glomerulo.

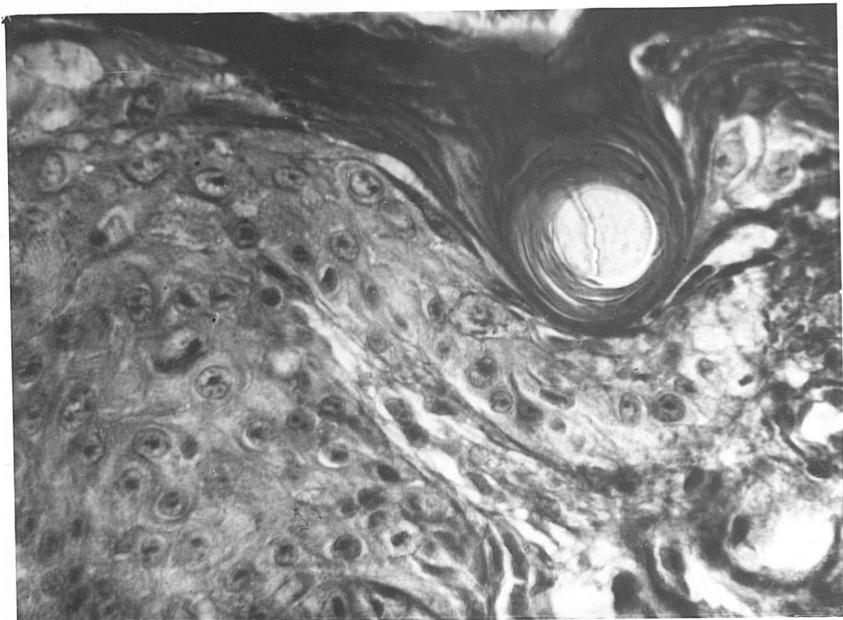


Fig. 21.- Herida Excisa.- Disposicion irregular de la epidermis con engrosamiento de las prolongaciones interpapilares. Las células de la epidermis regenerada son de gran tamaño con núcleo voluminoso hipercromático. Con nucleolos bien visibles y frecuentes mitosis. En el centro de la preparación glóbo córneo que parece incluido en un remolino de células paraqueratósicas. Papilomatosis con vasos dilatados siendo evidentiísimo su revestimiento endotelial.

en algunas zonas presentaban cuadros difícilmente distinguibles de la enfermedad de BOWEN (carcinoma espinocelular disqueratósico "in situ") y de algunos carcinomas espinocelulares intraepi dérmicos (fig. nº 22). Las capas malpighianas están en completo desorden, observándose queratinización celular individual. Las células disqueratósicas son de gran tamaño, con protoplasma cla ro, homogéneo, fuertemente eosinófilo y núcleo grande, hipercro mático y monstruoso. A veces son pòlinucleadas. (Es la "poiqui- locarinosis de Darier"). También se encuentran "cuerpos redon dos" formados por células malpighianas que se rodean de una re- frigente de queratina en cuyo interior se ve otra membrana neta separada de la externa por un espacio claro vagamente filamento so. El núcleo es irregular y algo picnótico. Algunos de estos "cuerpos redondos" aparecen incluidos en una célula malpighiana que le rodea como un anillo de sello ("células en manto") (fig.

Gr. ▶

cr. ▶



◀ c.g.m.

Fig. 22.θ Heridas Excisas.- (15 dias).- Queratinización celular individual. Cuerpos redondos (c.r) granos (gr) y células gigantes multinucleadas (c.g.m.), y distribución irregular de las células epidérmicas. Mitosis numerosas. Imagen muy cercana a la de los carcinomas espinocelulares disqueratósicos intraepidérmicos y a la "enfermedad de Bowen".

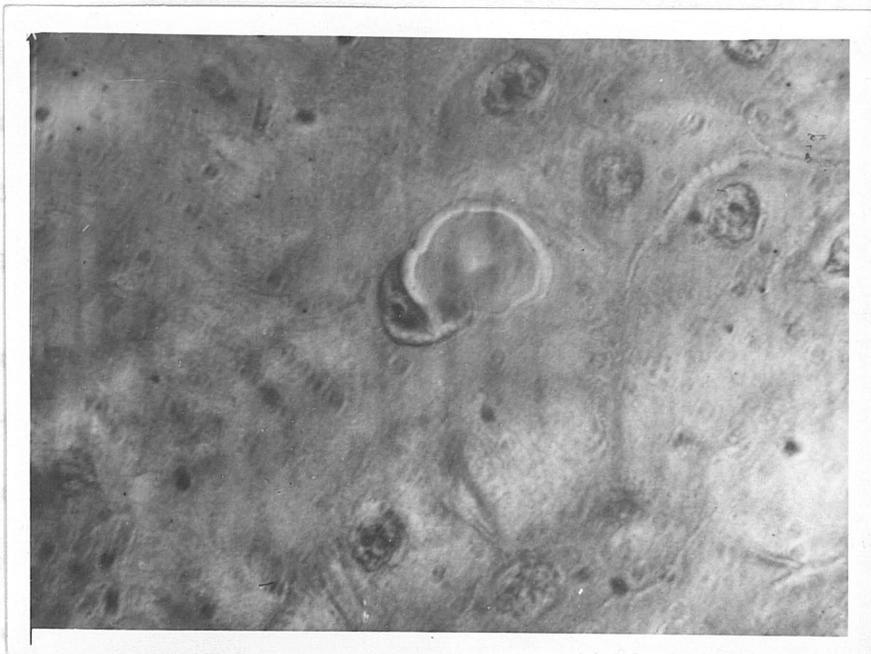


Fig. 23.- Heridas Excisas.- Fenómenos de disqueratosis en la epidermis regenerada, célula "con manto" en el cuerpo mucoso de Malpighio. Se trata de una célula casi totalmente queratinizada incluida en el protoplasma de otra que forma un delgado anillo a su alrededor.

nº 23). Por último se ven "granos" con células disqueratósicas que terminada su evolución están a punto de desprenderse junto con las capas superiores de la epidermis (fig. 19). Todas estas alteraciones son aquí por completo reversibles.

Las coloraciones argénticas muestran una red de finísimas fibrillas reticulares cuya mayor densidad corresponde al límite dermoepidérmico. Si consideramos las fibras reticulares como precolágenas, es indiscutible un proceso de regeneración de la dermis superficial que mas adelante se confirma.

Uno a dos meses.- Los caracteres hiperplásicos de la epidermis, han desaparecido aplanándose las prolongaciones interpapilares.

En la dermis superficial la fibrosis es muy acentuada, con granulomas de cuerpos extraños que han circunscrito y en parte reab

sorven las prolongaciones epidérmicos cuyos restos toman el aspecto de quistes corneos. La imagen es análoga a la descrita en las heridas incisas. No se observan fibras elásticas.

Tres a seis meses.- El límite dermo-epidérmico es casi horizontal. Se observa claramente melanina y algunos quistes de milium. Sigue sin observarse fibras elásticas.

Un año.- Situación cercana a la normalidad salvo el escaso desarrollo de las prolongaciones interpapilares de la epidermis, la persistencia de algunos quistes corneos y las escasísimas fibras elásticas, que en ocasiones faltan por completo.

DISCUSION

1) heridas faciales.-

a).- Es indudable que la epidemia poco después de la inci-
sión, sobre la "V" de la herida. Este hecho ya fué señalado por
RAMIER en 1891, considerando el tipo del declinamiento del
epitelio inmediato que se halla en la cavidad. Después ha sido
en gran parte olvidado. Los trabajos de GILMAN y colaboradores
volvieron a destacar su existencia señalando la importante obser-
vación de que la epidemia prolifera activamente en lugar de des-
lizarse. Los datos obtenidos por nosotros lo confirman. Pero con-
viene destacar que dicha penetración epidémica ocurre siempre /
que existe una solución de continuidad en la dermis como en las
fisuras crónicas, piodermia vegetante y diversos granulomas cró-

DISCUSION

1) heridas incisas.-

a).- Es indudable que la epidermis poco después de la incisión, cubre la "V" de la herida. Este hecho ya fué señalado por RANVIER en 1891, considerando era resultado del deslizamiento del epitelio inmediato que se hundía en la cavidad. Después ha sido en gran parte olvidado. Los trabajos de GILMAN y colaboradores volvieron a destacar su existencia señalando la importante observación de que la epidermis prolifera activamente en lugar de deslizarse. Los datos obtenidos por nosotros lo confirman. Pero conviene destacar que dicha penetración epidérmica ocurre siempre / que existe una solución de continuidad en la dermis como en las úlceras crónicas, piodermitis vegetante y diversos granulomas cró-

nicos, constituyendo la denominada "hiperplasia pseudocarcinomatosa" (LEVER). Se debe con toda probabilidad a "doble mecanismo en / que intervienen factores dérmicos y epidérmicos. Precisamente MEDA WAR observó, en cultivos de tejidos, que las células de los extremos de un epitelio interrumpido, sigue creciendo hasta encontrar / otro del mismo tipo. Por otra parte el parenquima epitelial depende de su estroma dérmico. Mas adelante volveremos sobre este punto.

b).- La serie de fenómenos relacionados con los orificios y el trayecto de las suturas descritos por GILLMAN han sido comprobados en su integridad añadiendo la presencia de "Hommarkbildung" de UNNA o degeneración cavitaria de CIVATTE en la epidermis que forma la pared de los manguitos o tubos perisuturales. La presencia de quistes en la cicatrices, las gotitas de pus que aparecen al quitar los puntos y la depresión de los orificios de entrada y salida

de la aguja y en la línea de sutura, se deben principalmente a los granulomas de cuerpos extraños alrededor de la queratina que se pone en contacto con la dermis gracias a las proliferaciones epidérmicas descritas mas que a la respuesta conjuntiva a los materiales de sutura. Es bien conocida la enorme reacción que la queratina y las células epidérmicas mas o menos cornificadas causan en la dermis. GLUCKSMAN observó que las cicatrices hipertróficas y los queloides ocurrían de preferencia en las zonas cubiertas con pelos - lanugo, atribuyéndoles justamente a los granulomas de cuerpos extraños, alrededor de los restos de pelos y material queratinizado que queda incluido en la dermis en el curso de las intervenciones quirúrgicas.

Las reacciones alrededor del trayecto de las suturas explican que al desarrollarse queloides no solo brotan a lo largo de la

incisión principal sino en cada uno de los orificios.

Estos fenómenos tienen en el acné polimorfo juvenil uno de sus ejemplos mas demostrativos, oclusión de los poros foliculares, rotura ulterior de las glándulas sebaceas, paso a la dermis de la queratina y sebo, granuloma de cuerpos extraños, a veces infección secundaria, y casi siempre destrucción del folículo / con cicatrices deprimidas, muy semejantes a las que tratamos y sin el precedente de sutura alguna (DULANTO).

Como la Cirugía Plástica está dominada por la amenaza de las cicatrices se han desarrollado especialmente numerosas técnicas para en lo posible evitarlas y que podemos ahora explicar nos gracias a los datos histológicos anteriores. GILLIES, PASSOT, LEXER, aconsejan quitar las suturas precozmente (de 2 a 4 dias) sustituyéndolas por dispositivos de contención que mantengan adap

tados los bordes y en algunos casos la sutura intradérmica en que al emplear material no reabsorbible (alambre de acero inoxidable, nylon, etc.) quedan reducidas las penetraciones epidérmicas a los dos únicos orificios de entrada y salida pero con el inconveniente de una mayor tensión sobre los bordes de la herida.

Las recientes investigaciones de CRICKELAIR sobre las marcas de sutura en seres humanos, empleando agujas de tamaño variable y seda negra de 00 y 00000, demuestran asimismo que las marcas mas intensas ocurren cuanto más tiempo se deja colocada la sutura (14 dias) y son por completo independientes del material empleado y del tamaño de las agujas.

Las cicatrices puntiformes desaparecen en su mayoría con el tiempo, lo que no sucede con la incisión principal. Esta diferen

rente conducta puede explicarse apoyándose en los siguientes hechos: 1º) la reiterada comprobación de que pérdidas que alcanzan un máximo de 1 cm. de epidermis no dejan cicatriz apreciable y 2º que los injertos cutaneos son capaces de progresar 1 cm. sobre un lecho inadecuado, por ejemplo hueso desprovisto de periostio. (BROWN y Mc. DOWELL).

c).- Los fenómenos de regeneración epitelial ofrecen semejanzas con las fases incipientes de los carcinomas espinocelulares. En conexión con este punto se halla el importante problema de las relaciones entre cicatrización y carcinogenesis que expondremos mas adelante.

d).- En ningún caso hemos observado la formación de nuevos / folículos pilosebáceos aludida reiteradamente por GILLMAN y EPSTEIN y KLIGMAN. En seres humanos no ha sido demostrado (MONTAGNA)

2.- Heridas excisas.

a). Procedencia del epitelio regenerado.

1.- En la actualidad consideramos superfluo hacer distinciones sobre la capacidad proliferativa de las células basales y de las filamentosas, sobre las que insisten EICHENLAUB y OSBORNE. La epidermis es un sistema integrado, comparable al hemocitopoyético en el que las células basales, serian los "blastos". La regeneración se efectua de modo indudable a partir de las células de la epidermis de los bordes de la herida, de la vaina epitelial externa de los folículos pilosebáceos, que es epidermis de superficie invaginada y del conducto excretor de las glándulas sebáceas, también epidermis de tipo malpighiano. Las células de la matriz del pelo y de sus vainas internas siguen formando estas estructuras pero no epidermis de superficie, al menos en las investigaciones

nes efectuadas hasta el momento por nosotros.

Es habitual afirmar que los conductos excretorios de las glándulas sudoríparas eccrinas, se transforman en epidermis de superficie (GILLMAN), pero dista de haberse comprobado. En este sentido recordamos que PINKUS considera la epidermis como "una superficie que perforan numerosas estructuras biológicamente separadas: los conductos excretorios sudoríparos, moldeándose alrededor de los mismos". Y hay varios hechos en favor de tal interpretación KUNO y otros investigadores consideran que dichos conductos, tienen una pared formada por dos capas de epitelio cúbico y una membrana basal, datos que confirmaron las investigaciones de TAGAKI con el microscopio de contraste de fases. En cultivos de piel humana, el epitelio sudoríparo tiene mucha mayor frecuencia mitótica que la epidermis. En zonas con marcadas alteraciones epidérmicas, como /

sucede en la queratosis senil, los conductos sudoríparos terminales permanecen inalterados. Las células del conducto no tienen melani-na (por este motivo se delimita perfectamente en negros) y no exis-te acuerdo respecto a la presencia de tonofibrillas (MONTAGNA). Ade-más los conductos excretorios sudoríparos no emiten lateralmente pro-longaciones acantósicas (fig. nº 17 y 18). Con toda probabilidad la epidermis regenerada a partir de las zonas que hemos aludido se dispondrá alrededor de los terminales neoformados de los conductos excretorios sudoríparos. En resumen: no intervienen en la formación de la epidermis de superficie la matriz del pelo, las vainas inter-nas del mismo y las glándulas sudoríparas eccrinas.

2.- La afirmación tajante de BROWN y Mc. DOWELL de que "a los nueve días la epidermis tiene un aspecto normal, empiezan a desarro-llarse las prolongaciones interpapilares y a desprenderse la quera-

tina" no puede aceptarse. Basta observar la microfotografía, fig. 41, en su excelente libro "SKIN GRAFTING", 3ª edición, 1.958, la epidermis muestra unos estratos malpighianos formados por grandes células, con ausencia de la estratificación normal y paraqueratosis. Las prolongaciones acantósicas que figuran, de acuerdo con GILLMAN, son transitorias y se incluyen en el cuadro de hiperplasia pseudocarcinomatosa que observamos, y alcanza sus máximos desarrollos a los nueve a doce días, y señala el momento más oportuno para obtener más injertos de la misma zona dadora (eventualidad frecuente en quemados).

3.- Las células de la epidermis regeneradas son ricas en gli-
cogeno. Esta sustancia presenta un ciclo bien descrito por LOBITZ. Su acumulo en las células basales es inversamente proporcional a la actividad mitótica y en consecuencia disminuye rápidamente después

del 5º día. Con el método de HOCHTKIS MAC MANUS (P.A.S.) encontramos focos reactivos que corresponden probablemente a polisacáridos sobre todo en los espacios intercelulares malpighianos.

4.- La epidermis no recobra su fisonomía normal a los tres / años, máximo tiempo de observación, presentando un aspecto histológico que recuerda el observado en las cicatrices.

5.- Para que la epidermis progrese bajo la costra hemática adherente a la superficie cruenta de la dermis, ha de segregarse un enzima proteolítico que disuelva la fibrina. Este hecho ya es conocido en el proceso de cicatrización de heridas, que no interesan la totalidad del espesor de la piel como las quemaduras de 2º grado y otras afecciones cutáneas que causan ampollas subepidérmicas (dermatitis de Dühring, epidermolisis ampollosa, ectima, etc.). Es un caso de "cicatrización subcostracea".

b) La regeneración dérmica.-

La epidermis se rehace antes que el tejido conjuntivo. Por este motivo al principio las conexiones entre ambas capas son muy laxas, no conviene por tanto cambiar vendajes precozmente, hecho que ya aconsejaba la experiencia clínica. La reconstrucción de / la dermis superficial es evidentísima a partir de los 10 a 12 días de la intervención. Primero aparecen abundantes fibrillas reticu- lares junto a fibroblastos jóvenes. Hay todas las transiciones / entre fibras reticulares y colágenas, en las que ya se han trans- formado casi totalmente a los dos meses. Las fibras elásticas a- parecen muy tarde, mucho después de las siete semanas que refiere BISHOP y en ocasiones no se reproducen. En la zona intermedia que da cierta hipopigmentación muy comprensible, pues la capacidad mi- totica de los melanocitos es pequeña y con el injerto laminar fue-

ron trasplantados gran número, (PINKUS) teniendo que regenerarse a partir de los existentes en los folículos pilosebáceos. En conjunto, nuestros datos coinciden con los de AYRES y WILSON en regiones tratadas con abrasión rotatoria (alisado quirúrgico de la piel) salvo que al penetrar más profundamente la zona dadora de injertos laminares ofrecen aspectos más claramente cicatrizales.

Permanecemos fieles a los puntos de vista de MAXIMOW y HARTWELL respecto al origen de los fibroblastos por movilización de fibrocitos preexistentes, ó bien de las células mesenquimatosas pluripotentes de MAXIMOW. La procedencia linfocitaria es una idea errónea que se debe a haber confundido este concepto con otra teoría del mismo autor que consideraba a los linfocitos como células hemáticas capaces de evolucionar hacia las series mieloide y linfoide (ROBB-SMITH) que poseen la totalidad de las potencialidades

del tejido embrionario para su diferenciación en células de soporte, fagocitarias y hemáticas. Es difícil seguir a GILMAN cuando afirma que los fibroblastos proceden de las células redondas de la sangre que se han escapado de la circulación acumulándose en las / zonas de exudado subepidérmico de la herida. Las células redondas hemáticas en circunstancias normales son los linfoцитos y los monocitos. Ya hemos aludido a los primeros. En cuanto a los monocitos actualmente se consideran que derivan de una célula "blasto" especial: el monocitoblasto (o bien del mieloblasto) de la médula osea o directamente del mesenquima, es decir, del retículo endotelio (ROHR) Por lo tanto son células mieloides o células mesenquimatosas diferenciadas lo mismo que los fibroblastos y no hay evidencia alguna de transiciones entre ambas.

El proceso de curación de las heridas incisas y excisas, ofre

ce un claro ejemplo de la unidad e integración del órgano cutáneo. Se inicia por la regeneración epitelial que llega a alcanzar un enorme desarrollo con caracteres que recuerdan alguno de los existentes en los carcinomas espinocelulares y luego la influencia dérmica frena el crecimiento epidérmico, lo limita y se vuelve a una situación de normalidad. Sin duda sustancias que segregan las células traumatizadas, modifican el metabolismo de las restantes y productos procedentes de la hiperplasia epitelial repercuten sobre la dermis. En este sentido procede citar las investigaciones de MENKIN sobre la biología del proceso de reparación postinflamatorio con su hallazgo de factores de crecimiento difusibles que liberan las células lesionadas e intervienen en el crecimiento de los fibroblastos, del endotelio capilar y de la epidermis.

c) Cicatrización y carcinogénesis.- La existencia de facto

res de crecimiento liberados por las células traumatizadas, tiene importancia para la comprensión de la carcinogenesis y el desarrollo de los procesos neoplásicos en que la alteración del equilibrio celular parece ser originada por diversos medios, irritación crónica, virus, trastornos endocrinos, etc.

Las alteraciones epidérmicas descritas en la bibliografía y de modo especialísimo las observadas por nosotros se acercan mucho a las existentes en los carcinomas experimentales por metilcolan - treno y en los carcinomas intraspidérmicos humanos, particularmente en la enfermedad de BOWEN. En este sentido poseen gran interés las investigaciones de BILLINGHAN, ORR y WOODHOUSE y MARCHANT al demostrar que si se trasplanta la epidermis de un sitio, potencialmente canceroso, a una zona distinta, nunca se desarrollan tumores. Estos hechos realzan la importancia de las modificaciones que ocu-

rren en la dermis, punto sobre el que hace muchos años los dermatólogos al tratar de la degeneración actínica (senil) de la dermis considerándola como precancerosa (DUBREUILH). En la carcinogénesis por radiaciones ionizantes actúan mecanismos similares (GLUCKSMAN). Una de las propiedades más características que se atribuye a los tumores malignos es el aumento de la velocidad de crecimiento comparada con el tejido normal correspondiente. Ahora bien esta afirmación es cierta cuando dicha comparación se verifica con los tejidos normales en estado de reposo pues en situaciones de actividad funcional o proliferación reparadora pueden crecer con rapidez mayor a los tumores que de ellos derivan. Por ejemplo lo que sucede en el endometrio, el epitelio mamario y el hígado (ORR). En la piel hemos visto como las heridas curan y las regiones dadoras de injertos se recubren a mucha mayor velocidad de crecimiento

que la mayoría de las neoplasias malignas epiteliales y hemos descrito aspectos morfológicos de parecido sorprendente a los carcinomas espinocelulares "in situ" disqueratosicos. Ahora bien, cuando se ha completado la reparación cesa el crecimiento de la epidermis. Es difícil aceptar que el mecanismo que inhibe el crecimiento se circunscriba a las células epidérmicas. También es difícil atribuirlo a un efecto general, pues en lesiones similares coincidentes todavía no curadas, los procesos de reparación siguen. Cabe suponer, fundadamente, que el control del crecimiento del epitelio depende, al menos en gran parte, de la integridad funcional del estroma. Si es así la célula cancerosa sería una célula que ha perdido su capacidad de respuesta al control dérmico. Una vez ocurrida la transformación maligna la célula cancerosa ya no la recobra jamás. No obstante es muy posible que los motivos que causan la pérdida de dicha capacidad, dependen al menos parcialmente del tejido conjuntivo

dérmico.

Si la célula cancerosa ha adquirido el poder de crecimiento ilimitado, este mismo poder existe indudablemente en las células normales precursoras. Es decir que para explicarnos las propiedades de crecimiento de aquellas, es necesario comprender bien el / potencial de crecimiento de las normales de que derivan y los mecanismos de gran precisión y belleza, que los mantienen bajo regulación fisiológica y control. (HADDOW). En consecuencia del estudio del mecanismo de cicatrización podrán obtener datos valiosísimos. Si la epidermis en reconstruido llega a alcanzar aspecto / muy similares al carcinoma espincelular y en un momento determinado se detiene y vuelve a la normalidad, al profundizar en el conocimiento de este trascendental mecanismo se lograrían indudablemente avances decisivos para la patogenia y la terapeutica de los tumores malignos epiteliales.

CONCLUSIONES

A) HERIDAS INCISAS

1.- El proceso de reparación comienza por la epidermis que se multiplica activamente y llega a tapizar por completo en los cuatro primeros días, la superficie de la herida. La herida sea cualquiera la técnica de sutura que se emplee se transforma en

CONCLUSIONES

fondo de saco o bolsa. Al principio es muy fina, después aumenta máximum de espesor y envía robustas / prolongaciones en profundidad. Se observan abundantes mitosis y aspectos disqueratóicos que recuerdan las etapas precoces de los carcinomas epiteliales (hiperplasia precarcinomatosa). Del 10º día en adelante se inicia la vuelta a la normalidad, pero la depresión en grietas o canal es aprecia clínica e histológicamente bastante tiempo. No fué posible comprobar reproducción de folículos pilosos.

CONCLUSIONES

A) HERIDAS INCISAS

1.- El proceso de reparación comienza por la epidermis que se multiplica activamente y llega a tapizar por completo en los cuatro primeros días, la superficie de la dermis. La herida sea cualquiera la técnica de sutura que se emplee se transforma en fondo de saco ó bolsa. La epidermis neoformada al principio es muy fina, después aumenta muchísimo de espesor y envía robustas / prolongaciones en profundidad. Se observan abundantes mitosis y aspectos disqueratósicos que recuerdan las etapas precoces de los carcinomas espinoceculares (Hiperplasia pseudocarcinomatosa). Del 10º día en adelante se inicia la vuelta a la normalidad, pero la depresión en gotiera ó canal se aprecia clínica e histológicamente bastante tiempo. No fué posible comprobar reproducción de folículos pilosos.

2.- Las neoformaciones vasculares se efectúan verticalmente y no a través de la herida, pues en la epidermis invaginada es una barrera insalvable. En los primeros días comprobamos degeneración fibrinoide de la sustancia fundamental. La proliferación fibro - blástica se inicia en el tejido celular subcutáneo y en el cuerpo papilar, y frena el crecimiento exuberante de la epidermis. Mas adelante aparecen granulomas de cuerpos extraños que rodean y destruyen las prolongaciones acantósicas, formándose quistes de contenido corneo (miliun de la cicatrices).

3.- La epidermis envuelve los hilos de sutura formando tubos de paredes continuas o discontinuas y envia densas prolongaciones al tejido conjuntivo circundante. Estos fenómenos son bien visibles a partir del 4º día y se acentúan en el 6º. La pared de los tubos presenta "Hormmarkbildung" (degeneración cavitaria). Los quis

tes de miliun, las gotitas de pus que surgen al quitar los puntos, las cicatrices deprimidas de los orificios de entrada y salida de la aguja y la propia cicatriz de la incisión son consecuencia en buena parte de los granulomas de cuerpos extraños alrededor de la queratina que ha penetrado en la dermis. También se explica de este modo que cuando se desarrollan queloides no solo brotan a lo largo de la incisión principal sino en cada uno de los oficios. El principio universalmente aceptado en Cirugía Plástica de quitar / las suturas precozmente (de 2 a 4 días) sustituyéndolas por dispositivos de contención que mantengan adaptados los bordes y el empleo con sus indudables limitaciones de suturas intradérmicas se justifica por los hechos referidos.

nuevos injertos de la misma zona dérmica. Se recubre en aspecto totalmente normal después de tres años.

b) HERIDAS EXCISAS

(Zonas dadoras de injertos laminares)

4).- La epidermis reconstruida procede del epitelio que bordea la superficie cruenta de la vaina epitelial externa de los folículos pilosos y del conducto excretor de las glándulas sebáceas que también son de tipo malpighiano. No hemos observado que las células de la matriz del pelo, de sus vainas internas y de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas eccrinas, participen en la restauración de la epidermis de superficie.

5.- La epidermis regenerada alcanza su máximo espesor de los 9 a los 12 días, señalando el momento más oportuno para obtener nuevos injertos de la misma zona dadora. No recobra un aspecto totalmente normal después de tres años.

6.- La dermis se rehace con posterioridad a la epidermis. Al principio las conexiones entre ambas capas son laxas y por lo tanto, no conviene cambiar el vendaje demasiado pronto. A partir de los 10 a 12 días es evidentísima la reconstrucción dérmica, observándose numerosas fibrillas reticulares y fibroblastos jóvenes. Hay todas las transiciones entre las fibras reticulares y colágenas, en las que se transforman en su mayoría, a los dos meses. Las fibras elásticas aparecen muy tarde e incluso no se reproducen.

7.- La epidermis reconstruida muestra al cabo de 12 a 20 / días un aspecto disqueratosico muy llamativo con gran semejanza a los carcinomas espinocelulares intraepidérmicos y a la enfermedad de BOWEN (carcinoma espinocelular disqueratosico "in situ"). Vimos un absoluto desorden en la disposición de las capas malpighia nas acompañado de queratinización celular individual, células dis-

queratósicas de gran tamaño, con núcleo grande hiperromático y monstruoso y a veces polinucleadas (poiquilocarinosis), cuerpos redondos, formados por células malpighianas rodeadas de doble membrana, queratinic y algunos incluidos en otra célula que les rodea como un anillo de sello ("células en manto"). Al eliminarse con la capa cornea se forman los denominados "granos". Una vez completada la reparación cesan estos fenómenos volviendo a la normalidad, exactamente lo contrario de los que sucede en los carcinomas espinocelulares, cuyas células han perdido la capacidad de respuesta al control de la dermis. Si la epidermis en reconstrucción toma aspecto muy similares a los carcinomas y en un momento determinado se detiene y vuelve a la normalidad el progreso en el conocimiento de este trascendental mecanismo facilitará avances decisivos en la patogenia y el tratamiento de los tumores malignos epiteliales.

Francisco Rey

BIBLIOGRAFIA

ARMY, L.B.-- WOUND HEALING.-- Physiol. Rev.-- 16, 327, 1.936.--

AYRES, S. and Wilson E.-- Dermal changes following abrasion.-- A.M.A.
Arch. Dermat. 79 - 353 - 1.939.--

BASSETT, COSTANTINI, JOANNIDIS, MAISSNER, NIGRIDA.-- Tratado de Patología Quirúrgica.-- 1.935. Barcelona.-- Ed. Salvat.-- TOME I.

BIBLIOGRAFIA

Pag. 27.

BASTOS, M.-- Tratado de Patología Quirúrgica General.-- 1.941. Barcelona.
na. Ed. Labor S.A.

BEHRE, M.-- Contribution a l'étude de la cicatrisation des plaies en
général et de l'action de la protéinothérapie.-- Presse Méd.
cale 3, 1.930.

BIEH, A.-- Beobachtungen über Regeneration beim Menschen.-- Dtsch. med.
Wochr. 38 - 1.937.

BIBLIOGRAFIA

- AREY, L.B.- WOUND HEALING.- Physiol. Rev.- 16, 327, 1.956.-
- AYRES, S. and. Wilson W.- Dermal changes following abrasión.- A.M.A.
Arch. Dermt. 79 - 553 - 1.959.-
- BASSET, COSTANTINI, JEANNENEY, MAISANNET, MIGINIA.- Tratado de Patología Quirúrgica.- 1.933. Barcelona.- Ed. Salvat.- Tomo I .
Pag. 17.
- BASTOS, M.- Tratado de Patología Quirúrgica General.- 1.941. Barcelona
na. Ed. Labor S.A.
- BELIN, M.- Contribution a l'etude de la cicatrization des plaies en
general. Mode d'action de la proteinothérapie.- Presse Medicale
cale 3, 1.930.
- BIER, A.- Beobachtungen über Regeneration beim Menschen.- Dtsch. med.
Wschr. 19 - 1.957.

- BILLINGHAN, R.E. y RUSSELL, P.S.- Studies in wound healing, with special reference to the phenomenon of contracture in experimental wound in rabbits skin.- Annals of Surgery.- 961, 144, 1956
- BIRD, A.E., MCKAY, E.M. - The Healing of wound.- Surgery Gyn. Obst.- 54, 6, 1.932.-
- BILLINGHAN, R.E., ORR, J.W., and Woodhouse D.L. Brit J. Cauwer. 5 - 417 - 1.951.-
- BISHOP, G.H.- Regeneration after experimental removal of skin in man. Am. J. Anat.- 76, 153, 1.945.-
- BLOEK, W.- Wundheilungsprobleme.- Berlin 1959,- Springer Ed.-
- BOGONIN? TIXIER.- Tratado de Patología Quirúrgica. Barcelona 1925.- Edit. Pubul.- Tomo I pag. 164.
- BREEDIS, O.- Regeneration of hair follicles and sebaceous glands from epithelium of scars in rabbits. Cancer Rev. 14, 575, 1954.
- BROWN, J.B. y Mc. DOWELL, F.- Neck dissections.- Blackwell.-Ed. Oxford 1.957.

CATCHPOLE H.R.- Role of the ground substance in wound healing.- The
healing of wounds New York 1.957.- The Blakiston Division.
pag. 29.-

CALLOWAY, D.H., GROSSMAN M.I., BOWMAN S. y CALHOUN W.K.- Effect of
previous level of protein feeding on wound healing and on
metabolic response to injury (in rats).- Surgery 37, 935,
1.955.-

CIVATTE A.- Nouvelle Pratique Dermatologique.- Tomo II, 1.936.-
pag 306.-

CONNELL, J. F., and ROUSSELOT, L.M.- New concepts in the treatment
of surgical wound.- A. J. Surg. 97, 429, 1.959.-

CORNIL, V. et RANVIER, L.- Manuel d'histologie pathologique.- 3^a ed.
Paris 1901. Ed. Felix Alcan.- pag. 185.-

Cornil, V. et RANVIER, L.- ibid. pag. 191.

CRICKELAIR, G.F.- Skin suture marks.- Am. J. Surge- 96,631,1958.

DULANTO, F.- Acné.- Farmaes. 7. 1956.

CHRISTOPHER.- Tratado de Patología Quirúrgica.- Ed. Interamericana

S.A.- 1.958.-

DUBREULH W.- Ann. Dermat, et. Syphé, 4, 193, 1.913.-

DUNPHY, J.E., UDUPA, N., EDWARDS L.C.- Wounds healing. A new perspective with particular reference to ascorbic acid. deficiency. Annals of Surgery 144, 304, 1.956.-

EGDAR, H., GOOD, R.A. y VASCO, R.L.- Estudios de la supervivencia de autoinjertos y heteroinjertos.- Surgery 42, 228, 1.957.

EDWARDS, L.C. and DUNPHY, J.E.- Wounds healing. I.- Injury and normal repair.- Nec England J.M.- 259, 224, 1.958.

EDWARDS L.C. and DUNPHY, J.E.- Ibid.- 259, 275, 1.958.-

EDWARDS, L.C. y DUNPHY J.E.- Methionine in wounds healing during protein starvation.- The healing of wounds.- New York 1.957.- Ed. The Blakiston Division pag. 47.-

EBSTEIN, W.L., KLIGMAN A.M. Structural changes in Buried human skin.- J. Invest. Dermat.- 28, 377, 1.957.-

- FERSEBEE, J. W. and Thomas E.D.- Factores que afectan la supervivencia de tejidos trasplantados.- A.J.M. Sc.- 235, 369, 1.958.
- FRENCH, J.E. y BENDITT.- Observaciones sobre la localización de la fosfatasa alcalina en la curación de las heridas.- A.M.A. Arch. of Pathology 57, 4, 1.954.-
- FOMON, S.- Cirugia Plástica y Reparadora.- Ed. Labor S.A. Barcelona 1.943.-
- FORGUE, E.- Manual de Patología Quirúrgica.- Tomo I. Pag 304. Ed. Espasa Calpe. S.A. 1.941.- Madrid.
- FROMM, H.J. y NORDLIE, R.E. Vitamin C and Wound healing.- The Healing of wounds. New York.- 1.957. The Blakiston División. pag. 93.-
- GAZA, W von.- Wundphysiologie und Wundbehanlung.- Bruns' Beitr.- 142-669-1.928.
- GAZA ibid .- Der Stoffwechsel im Wundgewebe bruns' Beitr.- 110,347, 1.917.-

GILLIES H y MILLARD D.R. - The principles and art. of Plastic Surgery.

T.I. Brown and Company.- Boston 1.957.-

GILLMAN, T., PENN, J. BRONKS, D y ROUX, M.- Influence of cortisone (adrenocortical preparation) on connective tissue-epithelial relations in wounds healing, hair regenerations and pathogenesis of experimental skin cancers.- Nature 176, 932, 1955.

ibid Possible significance of abnormal dermal collagen and of epidermal regeneration in the pathogenesis of skin cancers.- Brit. J. Cancer. 9, 272, 1.955.

ibid Studies on the repair of cutaneous wounds: 1. Healing of incised wounds with reference to epidermal reactions to suture and the pathogenesis of carcinoma in scars.- Med. Proc. 2, (3), 121, 149, supp.

ibid Staining reactions of elastic fibres with special reference to "elastotic degeneration" in the human skin.- Nature 174, 799, 1.954.-

RADOR, J. - Ultrastructure of the cancer cell.- The Practitioner, 174, 249, 1.955.

- ibid Reactions of healing and granulation tissue in man to auto-thiersch, autodermal and homodermal grafts.- Brit. J. Plast. 6, 153, 1.953.
- ibid Closure of wounds and incision with adhesive tape (plastic). Lancet 2, 945, 1.955.
- ibid Re-examination of certain aspect of histogenesis of healing of cutaneous wounds preliminary report.- Brit. J. Surgery . 43, 141, 1.955.-
- Glucksman A.- Brit H. Plast. Surg. 4, 88, 1.951.
- GLUCKSMAN A.- Brit. Med. Bull.- 14, 178.
- GRILLO, H.C., Watta, G.T. y GROSS J.- Studies in wound healing. II Contra and the wound contents.- Annals Surgery 148, 153, 1958.
- ibid Studies in wound healing.- I. Contra and the wound contents. Annals Surgery.- 148, 145, 1.958.-
- HADOW, A.- Our present understandig of the cancer cell.- The Practitioner, 174, 249, 1.955.

- ibid Ciba Foundation. p Symposium carcinogenesis.- Londres.- Churchill ed. 1.959.
- ibid Ciba Foundation.- Symposium on Ionizing radiations and cell Metabolism.- Londres. ed. Churchill 1.956.
- HALEY, H.B.- Clinical approaches to the concepts of wound healing.- The healing of wounds.- New York 1.957.- The Blakiston Division, pag. 181.
- HARRISON, J.H., Sawson D.S. y LINCOLN A.F.- A comparason of the tissue reactions to plastic material.- Arch. Surg. 74, 139, 1.957
- HARTWELL.- S.W.- Surgical wounds in human beings.- Arch. of. Derm. 21 1, 1.930.
- ibid Proc. Mayo Clin. 3, 344. 1.948.-
- ibid ibid. 4, 106, 1.929.-
- ibid Arch. Surg. 19, 835. 1.949.-
- ibid ibid 21, 76. 1.950. -
- HEGEMANN, G.- Standartmethode zur Buerteilung des Wundeverlanfes. Langembeck's Arch. v. Dtsch. Z. Chir 264, 168. 1.950.-

- HEGEMANN, G.- Untersuchungen über die Bedeutung einiger Allgemeininflüsse auf den Wundheilungsproze. KlinWschr. 158. 1.950.-
- HEGEMANN, G.- Experimentelle Studie über die Bedeutung und die Ursachen der Wundkontraktion bei der Wundheilung.- Bruns' Beitr 180, 229. 1.950.-
- HEGEMANN, G. und LEUTSCHAF, R.- Röntgenspektrographische Untersuchungen über Collagentrukturen bei der Wundheilung.- Klim Wschr. 665.- 1.951.
- HEGEMANN, G. F. TRAUT un WALLENSTEIN Iv. Untersuchungen über tierische Wundhormone. Langenbecks. Arch und Dtsch. Z. Chir.- 266, 515 1.950.-
- HOMANS, J.- Patología Quirúrgica. La Revista Medica Mexicana. 1.948. tomo 1, pag. 1.
- HORWORTH, P.I.- Experimentacion clinica con alambre en el cierre de las heridas. A.M. A. Surg. 75, 398. 1.957.-
- IGARZABAL, J.E.- Tratado de Patologia Quirurgica.- Ed. Libreria Hachette S.A. 1.946. Buenos Aires. Pag. 454.-

- IVERSON, P.C.- Further developments in the treatment of skin lesion by surgical abrasion.- Plast. Reconst. Surg. 12, 27. 1.953.-
- JONES, D.S.- Healing of muscle tissue.- The healing of wounds.- New York 1.957.-The Blakiston Division. Pag. 149.-
- KLIGMAN A.U., Strauss, J.S.- The formation of vellus hair follicles from human adult epidermis.- J. Invest. Derm. p 27, 1, 1956.
- KOWES, Soy And Harvey.-healing of wounds.- J.A.M.A. 92-1, 1.929.
- KUNO Y.- Human perspiration.- Charles C. Thomas ed.- Springfield. Illinois.- 1.956.
- LACAPERE, G.- La cicatrization des plaies.- Presse Medicales 42, 1.929.
- LOBITZ, W.C., HOLYOKE, J.B. and Drophy, B.A.- Response of the human eccrine sweat duct to dermal injury.- J. Invest. Derm. 26, 247, 1.956.
- LOBITZ, W.C., HOLYOKE, J.B. and MONTAGNA, W.- Responses of the human eccrines sweat duct to controlled injury: Growth center of the "epidermal sweat duct unit". J. Inv. Dermt. 23, 239.1954.

- LOCALIO, S.A., CASALE, W, and HINTON J.W.- WOUND HEALING.- Experimental and statistical study.- Historical. Surg. Gyn Obst. 77-369, 1.943.
- ibid Int. Abstr. Surg. 77, 456. 1.943. Sutures and ligatures.
- ibid Experimental observations. Surg. Gyn. Obst. 77, 243. 1.943.
- ibid Results.- Surg. Gyn. Obst. 77, 376. 1.943.
- ibid Bacteriology and Pathology in relation to suture material. Surg. Gyn. Obst.- 77, 484. 1.943.
- LOEB, L.- A comparative study of the mechanism of wound healing.- J. Med. Research, 41, 247, 1.920.
- LOHR, W.- Uber Allgemeinerreaktion des Korpers. Bei der Wundheilung. Nichtinfizierter.- Wunden und unkomplizierter tracturen.- Dtsch. Z. Chir.- 183, 1. 1.923.-
- MADSEN S. T. An Experimental and Clinical evaluation of surgical suture materials.- Surg. Gyn. Obst. 97,73, 1.953.- 97,439, 1953. 106, 216. 1.958.-

- MARBACH, E.P.- Collagen in wound healing.- The healing of wounds.- New Work.- The Blakiston Divison. Pag. 131.
- MARCHANT, J. and ORR, L. W.- Brit J. Cancer.- 7, 329, 1.953.
- MARCHANT F. Der Precizif der Wundheilung.- Dtsch Chir 16, 187,1901.
- MARTIN LAGOS, F.- Patologia y terapeutica quirúrgica.- Ed. Paz Montal vo. 1.955. Madrid.
- ME DOWELL, F. BROWN, J. B. y FRYER M.Ps Surgery of face, mouth an jaws etc. 1.954.
- MAXIMOW. A.A. Special citology. V. Codry. ed. P. Hoelber. New York. 1.932.-
- MAXIMOW A.A. Beindegewebe und Blutbildendegewebe.- En el Handb, del mikr.- Ant des menschen de V.Moellendorf.- Berlin, Springer ed. 1.927.
- MENKIN, V.- Biology of inflamation.- Science 123, 527. 1.956.
- MEDLAWAR. P.B. J. Mer Sci. 89, 239. 1.948.

- MIR y MIR, L.- Biology of the skin graft.- *Plast. and Reconst. Surgery* 8, 378. 1.951.
- MONN, V.H. TERSHACKOVEC.- Dinamica de la inflamacion y de la cicatrización III.- *A.M.A. Arch. Pat.* 55, 5, 1.953.
- ibid *A.M.A. Arch. Pat.* 58, 4, 1.954.
- MONTAGNA W.- The structure and junction of skin.- *Academia Press. Inc. edit. New. York* 1.956.
- NARAT. L. K. Cangelosi L.P. y BELMONTE L.V. Evaluation of dacron suture materials for general surgery.- *Surgical form clinical congres.* 7, 176. 1.956.
- NECHELES H. JEFFERSON, N.C. PHILLIPS, C.W. GOBBER, S., BRALOW, S.P. y SCHEIMBERG S. Estudio experimental sobre la curación de las heridas. II. Efectos de diversas sustancias.- *The J. of Lab. y Clin. Med.* 39, 5, 1.952.
- NELSON C.A. and DEWIS C.- Wound Healing. Technical factors in the gain of streng in suturel abdominal wall wound in rabbits.-

- Surg. Gyn 93, 461. 1.951.
- ORR J.V. Experimental skin Cancers. Brit J. of Plastic Surgery 11, 257. 1.959.-
- PIULACHS, P.- Lecciones de patología Quirúrgica.- Tomo I. Ed. Jose Janes. Barcelona.
- PINKUS H. PERRY E.T.- Influence of hialumonic aci. and ether sustan- ces en tensible strangth of healing wounds. J. Inves. Dermat 365; Dic 1.953.
- PINKUS H.- Notes on the Anatomy and Pathology of the skin apendages. I the cell of the intra epidermal part of the sweat duct. J. Invet. Dermat. 18, 289. 1.939.
- PIRANI. C.L. y LEVESON S.M. Efecto del deficit de vitamina C sobre la curacion de las heridas. Proccedings of the society for ex- perimental biology and medicine 82-1-1.953.
- POSTLETHWAIT R.W. CHAUBLE J. F. DILLON M.L. y MORGAND.- II An evalua- tion of surgical suture material.- Surg. Gyn. Obst. 108,555. 1.959.-

- PROCTOR CH. D.- Pharmacologic consideration of sulfur compound in tissue regeneration.- The Blakiston Division 1.957. pag. 71.
- PRUDDEN J.F. NISHIHARA GENTARO? BAKER L.- Aceleracion de la curación de las heridas con cartilago.- Surg. Gim. Obst. 105-283-1.957.
- RANVIER. I.L. Communications succesives a l'Academie de Sciences.- 1891-97 et Arch. de micrographie 1.898.
- RAMOS DIAS.- Lições de Patologia Quirurgica general.- O problemas de cicatrizacao das feridas.- Libraria luse-espanhola Lds. Pag. 35-1946.
- ROOB - SMITH A.H. T. "The reticular tissue and the skin". Brit L. of. Derm. 56-151-1.944.
- ROHR K.- Das Menschliche Knochenmark.- George thime ed. Sturtgart 1949
- ROSTOCK, P. Die Wunde. Berlin: W. de Gruyter u Co 1.950.
- ROSSLE R.- Über die chronische Entzündung von Geweben durch Falk infor-ge ärztlicher Massnahmen. Arztl. Wschr 1950, 233.

- SACERDOTE DE LISTIG E. SACERDOTE F. - Repair of wounds in tissues cultured in different media in vitro study.- Rev. Sec. Argen. Biel 30, 117, 1.954.
- SAKSON J.A.- First-day removal of skin sutures.- A.M.A. Arch Surg. 78, 304.1.959.
- SANDBLOM Ph and MUREN A.; Differences between the rate of healing of wounds inflicted with short time interval; cutaneous incisions 140-449-1954. Annales Surgery.
- SAVLOV, E.D. and DUNPHY H. E.; Mechanismus of wounds healing; comparison of preliminary local and distant incisions. N. England J.M.- 250-1.062-1.954.
- ibid. The healing of the disrupted and resutured wound. Surgery 36-362-1954.
- SEWELL, W.R.- WILLAND J. and CRAVER B.N.- A new method of comparison sutures of ovine catgut with sutures of bovine catgut in three species. Sur. Gyn Obst. 100-483-1.955.

- SCHMITZ H.E.- Incision used in Gynecology.- The Healing of wound.- New York 1.957. ed. The Blakiston Division. pag. 169.
- STRAUSS J.S. and KLIGMAN A.M.- ACNE. Observations on dermabrasion and the anatomy of the acné pit.- A.M.A. Arch. of Dermat. 74-397-1.956.
- STRAWITZ, J.G.- Bacterial flora of healing wounds; study of korean casualty. Sugery 37-400. 1.955.
- SYMPOSIUM ON NUTRITION IN SURGERY.- Nutrition and wound healing (effects of hypoproteinemis and vitamin defincency. A.J. Clin. Nutrition 3-461-1.955.
- TAKAGI S.A. sutdy en the structure of the sudoriferous duct trasver - sing the epidermis in man with pesh material by pfase con - trast microscope. Jap. J. Physiol 3-65-1952.
- TAMMANN, H.: WUNDHEILUNG unter besonderer Berucksichtigung. Der neuren Ergebeisse. Bruns' Beitr. 1,57,73. 1.933.

TAUBENHAUS, M.- Hormonal influences on granulation tissue formation.-
The healing of wounds. New York 1.957. The Blakiston Divi -
sion pag 113.

UDUBA K.N., WOESSNER J.F., Dunphy J.E.- Effects of methionine on pro-
duction of mucopolysacharides an collagen in healing wounds
of protein-depleted animals.- Surg. Gyn. Obst. 102-639.1956.

URTUBEY, L. Alteraciones generales de los tejidos y de los órganos.1945.

WAHLE H. Tirexperimentelle Untersuchungen zur Genese des postoperativen
Platzbauches Inaug. Diss. Freiburg.- 1.957.

VAN DER BRENK, H.A. Studeis in restorative Growth proceses in mammalian
wound healing Brit. J. of Surgery. 43-525. 1.956.

WATERMAN D.F.; BIRKHILL F.R.; PIRANI C.L. and LEVENSON S.M.- The hea -
ling of wound in the presence of anemis.- Surgery 31-821.1952.

WILLIANSON M.B.- The healing of wounds.- Ed The Blakiston Division.-
1957 New York.



Biblioteca Universitaria de Granada



01694788