

## CIRUGIA PLASTICA

Volumen **14**  
Volume

Número **1**  
Number




Enero-Abril **2004**  
January-April

*Artículo:*




Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs colágena-polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Asociación Mexicana de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



**Medigraphic.com**

# Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs colágena-polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa

Dr. Arturo Suárez Colín,\* QFB. Rosa María Salgado,\*\* Dra. Ana María Zamira Apis Hernández,\*\*\*  
Dr. Edgar Kröttsch\*\*

## RESUMEN

Las úlceras venosas de miembros inferiores se derivan de la destrucción del tejido como consecuencia del proceso inflamatorio crónico, lo que produce dolor, discapacidad y disminuye la calidad de vida del paciente. En este trabajo se aplicó al inicio y cada 4 días, por separado, pasta de Lassar y colágena-polivinilpirrolidona liofilizada en cada mitad de una misma úlcera a 9 pacientes. El día 16 los pacientes fueron injertados con piel autóloga de espesor parcial. Se evaluó clínicamente el tejido de granulación y la integración del injerto durante tres meses. El infiltrado inflamatorio, las colágenas tipo I y III, fibras elásticas, fosfatasa alcalina y los vasos sanguíneos, fueron valorados histológicamente en las biopsias obtenidas al inicio y 16 días después del tratamiento tópico. Ambos tratamientos demostraron, clínica y morfológicamente, promoción del tejido de granulación e integración óptima del injerto desde el principio. No obstante en las úlceras tratadas con pasta se observó regionalización de la actividad de fosfatasa alcalina y presencia de granulomas en 2 de los 9 pacientes. En conclusión, la pasta de Lassar y la colágena-polivinilpirrolidona son dos promotores del tejido de granulación en el tratamiento de úlceras; sin embargo la pasta puede producir granulomas y en consecuencia recidiva, tal vez debido al depósito de minerales en la lesión.

**Palabras clave:** Úlceras, colágena-polivinilpirrolidona, pasta de Lassar, tejido de granulación, fosfatasa alcalina.

## SUMMARY

*Venous leg ulcers are derived from tissue destruction, as a consequence of a chronic inflammatory process that produces pain and physical disability, diminishing the quality of life in patients. In this paper, Lassar ointment and lyophilized collagen-polyvinylpyrrolidone were administered separately each on one half of the same ulcer to 9 patients at the beginning and every 4 days. On day 16, all patients were auto-grafted with partial thickness skin. Granulation tissue and graft integration were assessed clinically for three months. Inflammatory infiltrate, type I and III collagens, elastic fibers, alkaline phosphatase as well as blood vessels were evaluated histologically in biopsies taken at the beginning and 16 days after the local treatment. Clinically and morphologically, both treatments demonstrated appropriate granulation tissue promotion and optimal graft integration from the beginning. Nevertheless, in the Lassar ointment treated group regionalization of alkaline phosphatase activity was observed, as well as the presence of granuloma in 2 of the 9 patients. In conclusion, Lassar ointment or lyophilized collagen-polyvinylpyrrolidone are two different promoters of granulation tissue in venous leg ulcers; however, Lassar ointment is able to produce granuloma and in consequence, ulcer recidivism, perhaps due to mineral deposits in the wound.*

**Key words:** *Ulcers, collagen-polyvinylpyrrolidone, Lassar ointment, granulation tissue, alkaline phosphatase.*

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia venosa periférica (IVP) es una patología frecuente que conlleva en su fisiopatología el incremento de la presión hidrostática intraluminal y la insuficiencia valvular venosa con la consiguiente

\* Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital General Zona No. 32, IMSS.

\*\* Laboratorio de Tejido Conjuntivo, División de Investigación Biomédica, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

\*\*\* Coordinación de Investigación, Delegación 3 y 4 del IMSS, México D. F.

dilatación y tortuosidad de los conductos, sobre todo en los miembros pélvicos. Esta situación puede llevar a la ruptura y extravasación sanguínea dando lugar a la formación de hematomas disecantes en los tejidos blandos, los cuales ejercen una acción mecánica compresiva directa sobre la piel, que además experimenta hipoxia, así como un proceso autolítico destructivo derivado de una inflamación crónica que culmina con la formación de heridas crónicas. Estas úlceras, uni o bilaterales, están caracterizadas por una amplia destrucción tisular que puede variar en dimensiones, desde unos cuantos centímetros hasta superficies de gran extensión presentando sintomatología dolorosa e incapacitante que deteriora de manera importante la calidad de vida de los pacientes.<sup>1</sup>

En el proceso de cicatrización de una herida crónica en la que hay pérdida de sustancia se hace más largo el periodo de reparación, lo que modifica cualitativa y cuantitativamente sus componentes. Estas heridas requieren un depósito mayor de tejido conjuntivo, re-epitelización para cubrir el defecto y contracción que reduzca el área dañada y a diferencia de una herida escisional aguda no se observa re-epitelización durante la fase de granulación a menos que se conservaran algunos anexos cutáneos residuales y la inflamación disminuyera, entonces la re-epitelización comenzará por los bordes y llevarán un periodo considerablemente largo (a razón de 1 mm por día).<sup>2</sup> El retraso en el cierre de una lesión incrementa el infiltrado inflamatorio, lo que conduce a una mayor cantidad de componentes celulares y solubles que sobreestimulan a los fibroblastos y miofibroblastos locales, para generar un depósito de matriz significativamente mayor a lo normal y derivar a un proceso fibroso, situación que además puede ser exacerbada por la hipoxia o infección de los tejidos,<sup>3</sup> como es el caso de las úlceras por IVP.

Con base en lo anterior, se han buscado materiales que combinados con esquemas terapéuticos promuevan la circulación venosa, mantengan la lesión aséptica y permitan la formación del tejido de granulación y la epitelización. Actualmente se cuenta con materiales terapéuticos que favorecen la captación excesiva del exudado, manteniendo una humedad residual previniendo la autólisis local. Estos materiales son los alginatos, apósitos de colágena, de carbón activado y plata, espumas poliméricas, hidrocoloides, hidrogeles y poliuretanos, entre otros.<sup>4</sup> Sin embargo, cuando el daño ulceroso es importante en sus dimensiones es necesario considerar además, el tratamiento quirúrgico, que comprende la aplicación de injertos con piel de espesor parcial, con lo que se abrevia no-

tablemente el tiempo de recuperación. Actualmente, en México se emplea de manera combinada un tratamiento inductor de la granulación del tejido ulcerado y posteriormente la aplicación de injertos autólogos de espesor parcial, todo con la finalidad de devolver al paciente la integridad cutánea en menor tiempo. Así, entre las fórmulas magistrales se encuentra la pasta de Lassar, que es un preparado frecuentemente usado como antiséptico y astringente cutáneo, cuya fórmula se compone de óxido de zinc, vaselina, lanolina y almidón, y su utilización en áreas cruentas está ampliamente difundida, ya que por su composición impide que la gasa se adhiera a la herida y como una reacción local contra sus componentes estimula la formación del tejido inflamatorio y la granulación en forma secundaria.

Por otro lado, la colágena-polivinilpirrolidona (colágena-pvp) en su forma liofilizada a manera de apósito; compuesta por la mezcla  $\gamma$ -irradiada de colágena tipo I pepsinizada, extraída de porcino y polivinilpirrolidona de bajo peso molecular, es un material completamente absorbible y ha demostrado tener capacidad hemostática e inductora de la cicatrización, permitiendo a la vez una fácil remoción del material de curación accesorio con mínimo trauma para el área de lesión,<sup>5,6</sup> además de prevenir la fibrosis posquirúrgica,<sup>7</sup> y estimular la reparación ósea,<sup>8,9</sup> a través de un mecanismo de equilibrio en los niveles de citocinas pro-inflamatorias y fibrogénicas como la IL-1 $\beta$ , el TNF- $\alpha$ , el TGF- $\beta$ 1 y el PDGF y moléculas de adhesión como ELAM-1 y VCAM-1, quienes en el tejido tratado alcanzan valores locales semejantes a los de la piel normal.<sup>5,10</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y abierto en nueve pacientes: 7 mujeres y 2 hombres, con edad de 34 a 84 años (promedio 62) y evaluación preoperatoria con riesgo quirúrgico I-II. Todos con úlceras en los miembros inferiores a nivel del tercio medio y distal, en superficies dorsales y ventrales, con evolución de 2 a 40 años y media de 10, con dimensiones de 25 a 200 cm<sup>2</sup> y un promedio de 125 cm<sup>2</sup>. En buen estado general, sin datos de trombosis aguda o sepsis, sin descompensación hemodinámica o metabólica, en control de peso, siguiendo medidas de higiene venosa como el uso de prendas de compresión, elevación de miembros inferiores durante el día, ambulación, antiagregantes plaquetarios como la aspirina y físicamente activos. Las lesiones ulcerosas se encontraron limpias, sin presencia de exudado purulento, eritema perilesional



**Figura 1.** Paciente con úlcera por IVP en miembro inferior. a) Úlcera inicial, b) Úlcera posterior al legrado, c) Aplicación de colágena-pvp y pasta de Lassar (arriba y abajo, respectivamente), d) Lesión 16 días postratamiento y colocación de injertos de espesor parcial, y e) Zona de tratamiento 3 meses después.

ni aumento en la temperatura local, con lechos ulcerosos granulando pero con tejido predominantemente fibroso con trasudado seroso y muy dolorosas. Los procedimientos clínicos se llevaron a cabo de acuerdo con los lineamientos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para experimentación en seres humanos y la Declaración de Helsinki, habiendo sido aprobados por el Comité de Bioética de la Coordinación de Investigación, Delegación 3 y 4 del IMSS, México D. F.

Ninguno de los pacientes estudiados cursaba con diabetes mellitus, artritis reumatoide, esclerodermia u otras enfermedades autoinmunes activas o endocrinopatías; tampoco presentaron signos de infección.

Los pacientes bajo anestesia epidural, fueron sometidos a un legrado inicial del lecho ulceroso y borde de la herida hasta un plano fascial, posteriormente la úlcera fue dividida en forma longitudinal en dos partes similares; aleatoriamente una sección se denominó control y la otra experimental, y se procedió a tomar una biopsia inicial del nuevo lecho ulceroso en ambos lados. Posteriormente, se aplicó la esponja de colágena-pvp en una de las secciones de la úlcera (experimental) y gasas impregnadas con pasta de Lassar en la otra (control). La colágena-pvp es un sólido absorbible que no requiere ser retirado, simplemente se colocaba una nueva esponja del material cada curación en los tiempos mencionados, mientras que las gasas con pasta de Lassar se retiraban cada curación y se colocaban nuevas. En la sala de curaciones se re-

visó a los pacientes a los 4, 8 y 12 días donde se llevó a cabo un lavado con solución salina y manejo oclusivo con el tratamiento correspondiente hasta su cirugía el día 16, cuando se realizaron bajo anestesia la toma de biopsias finales y la aplicación de injertos cutáneos autólogos de espesor parcial. Se llevó a cabo un seguimiento posoperatorio donde se valoró la calidad de las áreas injertadas en ambos grupos a las 72 h. y posteriormente cada 8 días hasta completar tres meses de evolución.

Se tomó control fotográfico de las lesiones y se calculó el porcentaje de integración de los injertos aplicados con base en las dimensiones del área cuenta preoperatoria.

El análisis morfológico se realizó en criocortes de 6  $\mu\text{m}$  derivados de las biopsias, donde se evaluaron los diferentes parámetros. Por medio de microscopia de luz se determinó la proporción del infiltrado inflamatorio (celularidad) a través de la tinción de hematoxilina y eosina; la proporción y disposición de las fibras de colágena tipo I y III fue evidenciada con la tinción picropolicrómica de Herovici,<sup>11</sup> así como las fibras elásticas por el método de Verhoeff,<sup>12</sup> y la actividad de la fosfatasa alcalina por medio de la reacción histoquímica sobre el nitroazul de tetrazolio.<sup>13</sup> El número de vasos sanguíneos se evaluó cuantitativamente por medio de la presencia de fosfatasa alcalina exclusivamente en capilares, lo que se logró siguiendo la técnica anterior pero incubando los cortes con el sustrato sólo por 5 minutos.



**Figura 2.** Paciente con úlcera por IVP en miembro inferior. **a)** Herida tratada a 16 días; el lado derecho de la imagen fue tratado con colágena-pvp esponja, mientras que el izquierdo corresponde a la zona tratada con pasta de Lassar. **b)** Posoperatorio a 10 semanas, área tratada con pasta de Lassar e injertada, se observa recidiva en esta zona. **c)** Posoperatorio a 10 semanas, área tratada con colágena-pvp esponja, se observa integración total del injerto y **d)** Granuloma en zona profunda del área tratada con pasta de Lassar, evidenciado con la técnica de Herovici.

Se evaluaron las características clínicas, histológicas e histoquímicas para conocer la capacidad de dos materiales de curación en la inducción del tejido de granulación. El tratamiento consistió en legar la lesión hasta eliminar el tejido necrótico y fibroso, posteriormente se aplicaron las sustancias de prueba por separado, colágena-pvp y pasta de Lassar, sobre la misma úlcera dividida longitudinalmente de manera equitativa (Figuras 1a, b y c).

El análisis estadístico se realizó a través de un método de comparación múltiple, bajo la prueba LSD (*Low Significant Difference*) y los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados como significativos.

## RESULTADOS

### Inducción del tejido de granulación (evaluación pre-quirúrgica)

No se observaron diferencias macroscópicas durante la primera curación para ambos tratamientos, excepto en un caso que presentó hematoma en la sección tratada con pasta de Lassar. Posteriormente a los 8 días se observó tejido de granulación en proporción moderada para el caso de la pasta, manifestándose

mayor hipertrofia de yemas vasculares, fragilidad y sangrado espontáneo. Para el caso de la colágena-pvp el tejido de granulación mostró hipertrofia moderada de yemas vasculares, menor fragilidad y menor sangrado (Figura 2a). A los 16 días el tejido de granulación presentó las mismas diferencias ya descritas en el octavo día, por lo que se procedió a la aplicación de los injertos de espesor parcial (Figuras 1d y e).

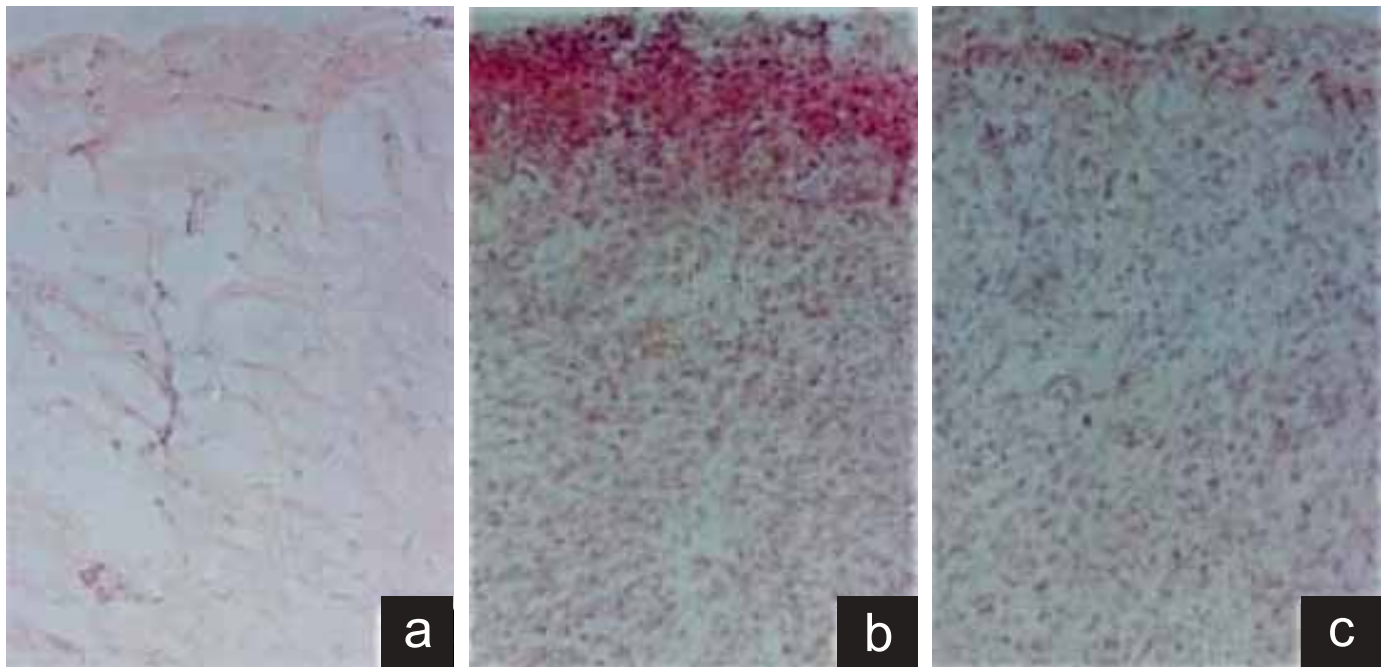
### Evaluación posquirúrgica

Se encontró una integración del 100% de los injertos en ambos grupos. Sin embargo, en dos de los pacientes tratados con pasta de Lassar, se observó recidiva de las lesiones entre el primer y tercer mes posoperatorio (Figura 2b).

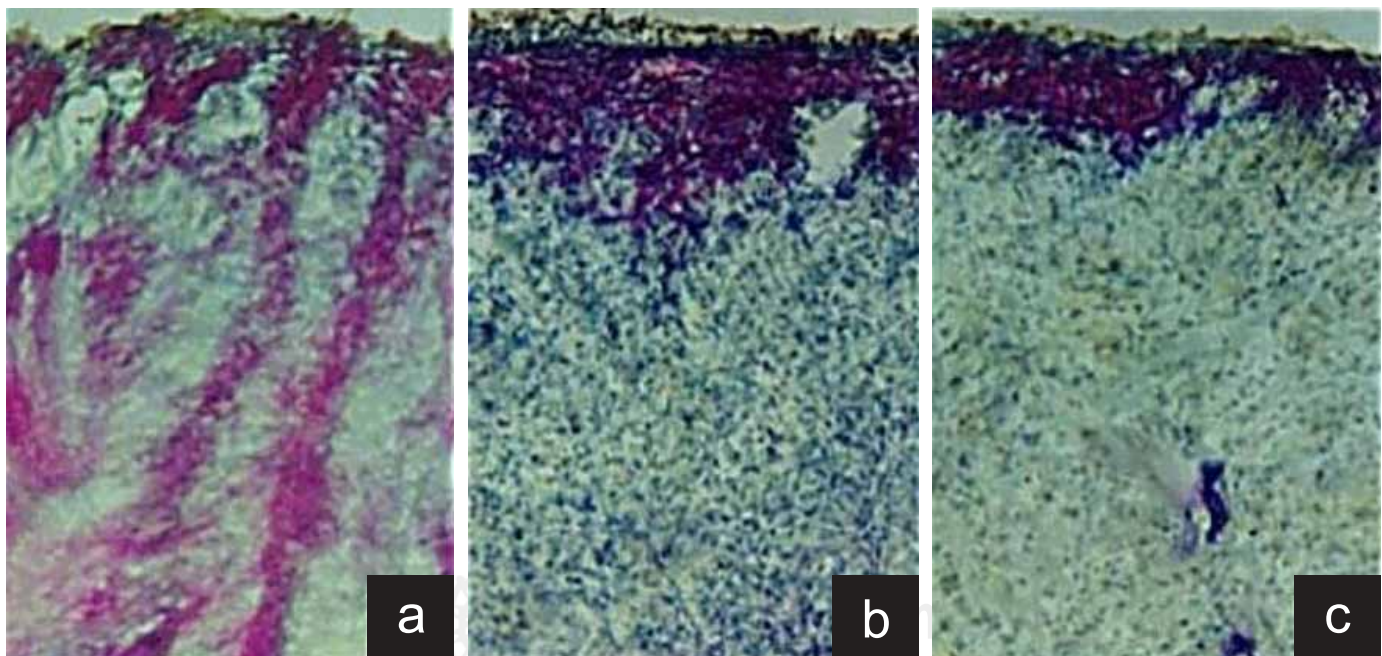
### Evaluación histológica e histoquímica

**Presencia de infiltrado inflamatorio:** Todas las biopsias iniciales presentaron celularidad moderada (Figura 3a). A los 16 días, tanto la pasta de Lassar como la colágena-pvp mostraron un incremento en el infiltrado inflamatorio, no habiendo cambios entre ambos tratamientos (Figuras 3b y c).





**Figura 3.** Fotomicrografía de los tejidos teñidos por la técnica de hematoxilina y eosina para evidenciar el infiltrado inflamatorio. **a)** Úlcera poslegado (inicio) con presencia de infiltrado inflamatorio moderado, observándose células basófilas, **b)** Tejido tratado durante 16 días con pasta de Lassar, se aprecia un incremento del infiltrado inflamatorio en la parte superior del corte y **c)** Tejido tratado durante 16 días con colágena-pvp, al igual que los tratados con pasta se aprecia un incremento del infiltrado inflamatorio en la parte superior del corte.



**Figura 4.** Fotomicrografía de los tejidos teñidos por la técnica picropolicrómica de Herovici para evidenciar los tipos de colágena I y III. **a)** Úlcera poslegado (inicio), los haces fibrosos de colágena tipo I están dispuestos perpendicularmente en la parte superior de la zona de reparación, mientras que la colágena III se presenta escasa, **b)** Tejido tratado durante 16 días con pasta de Lassar y **c)** Tejido tratado durante 16 días con colágena-pvp, nótese en ambos casos la proporción mayor de colágena tipo III y sólo una zona superficial con la tipo I.

**Fibras elásticas y colágenas tipo I y III:** En la biopsia inicial se observaron fibras de elastina pequeñas y escasas en la parte profunda de la zona de reparación que no cambiaron con los tratamientos (dato no mostrado). Mientras que al inicio la colágena tipo I se observó como fibras gruesas dispuestas perpendicularmente en la parte superior de la zona de reparación y fibras más delgadas en el resto del tejido, mientras que la colágena III se apreciaba escasa (*Figura 4a*). En las biopsias finales, en el tejido tratado con pasta (*Figura 4b*) se observó presencia de colágena tipo I en la parte superior de la lesión y una mejor disposición de las fibras; en cuanto a los resultados obtenidos con la colágena-pvp (*Figura 4c*), las fibras fueron más delgadas formando una red entrecruzada con la colágena tipo III y la proporción de colágena tipo I es menor a la inicial.

Debido a la recidiva observada en las áreas tratadas con pasta de Lassar en dos de los pacientes, se procedió a tomar biopsia nuevamente a la zona afectada encontrando gran cantidad de fibras de colágena tipo I en la parte inferior esencialmente rodeando granulomas (*Figura 2e*).

**Fosfatasa alcalina:** En la piel normal la actividad de la fosfatasa alcalina sólo se manifiesta en los vasos sanguíneos y la capa basal de la epidermis (*Figura 5a*). En los tejidos iniciales derivados de las úlceras, la enzima libre se presentó en la parte superior de manera moderada (*Figura 5b*), sin embargo en los tejidos tratados con pasta de Lassar o colágena-pvp se observó un incremento importante en la actividad enzimática, aunque con la pasta el aumento se presentó solamente en la parte superior del tejido (*Figura 5d*), mientras que para la colágena-pvp los niveles de fosfatasa alcalina aumentaron en todo el tejido en reparación (*Figura 5f*).

**Cuantificación de vasos sanguíneos:** Se realizó el conteo de los vasos sanguíneos a diferentes profundidades de la zona de reparación a través de la actividad de fosfatasa alcalina endotelial, donde sólo en la superficie del tejido las diferencias fueron estadísticamente significativas; la pasta de Lassar presentó 4 veces más capilares que al inicio y la colágena-pvp 3 veces ( $p = 0.0390$  y  $0.0274$ , respectivamente) (*Figuras 5b, c, e y 6*).

## COMENTARIOS

Las úlceras secundarias a insuficiencia venosa se caracterizan por presentar una amplia destrucción tisular y una sintomatología dolorosa e incapacitante que deteriora de manera importante la calidad de vida de los pacientes, por lo que se han buscado mate-

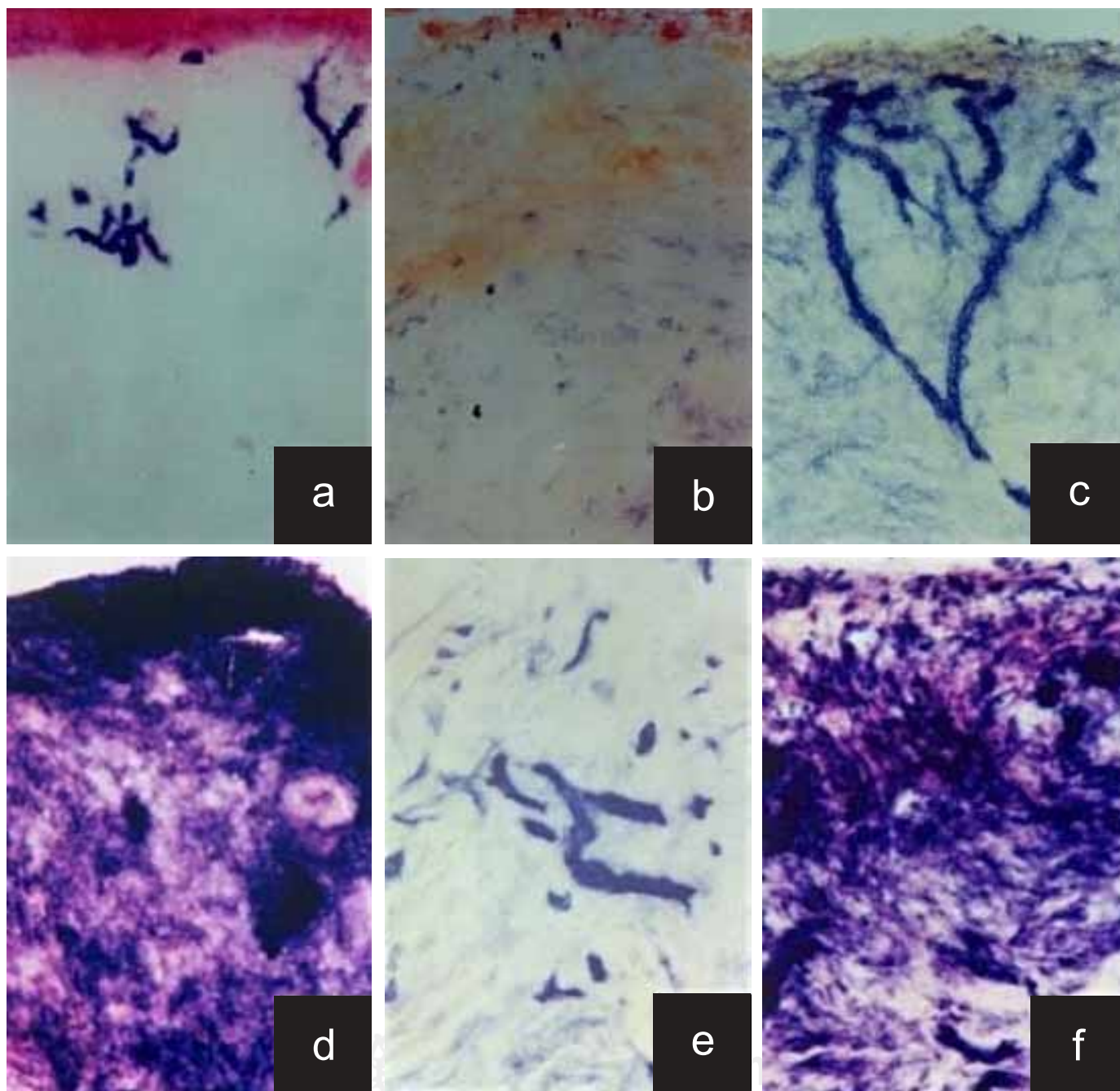
riales que combinados con esquemas terapéuticos favorezcan la circulación venosa, mantengan la lesión aséptica y permitan la formación del tejido de granulación y la epitelización. Asimismo, se sabe que para conseguir la integración adecuada de injertos cutáneos, es indispensable que la úlcera, además de ser legrada sea tratada de forma primaria con algún inductor del tejido de granulación, lo que en las instituciones de asistencia pública mexicanas generalmente se consigue por medio de fórmulas magistrales del tipo de la pasta de Lassar.

En este trabajo se evaluó comparativamente la capacidad de dicha pasta con la colágena-polivinilpirrolidona liofilizada, para inducir la formación del tejido de granulación; se sabe que esta última tiene capacidad para estimular el proceso de reparación tanto en tejidos blandos como duros.<sup>5-9</sup> Lo primero a destacar fue la similitud de la actividad de ambos materiales, aunque los tejidos tratados con la pasta de Lassar mostraban clínicamente mayor fragilidad, pero mayor vascularidad que cuando eran tratados con colágena-pvp. No obstante, la integración temprana de los injertos autólogos de piel de espesor parcial fue evidente en todos los pacientes con ambos esquemas (*Figura 1*). De la misma manera, se observó un incremento en la proporción del infiltrado inflamatorio (*Figura 3*) y la colágena tipo III (*Figura 4*), efecto que también fue similar a los 16 días de tratamiento en ambos casos. Cabe señalar que la ausencia de fibras elásticas a los 16 días se debe a que ésta es una proteína que se expresa de manera tardía durante los procesos de reparación.<sup>14,15</sup>

La fosfatasa alcalina es una enzima ampliamente distribuida en los tejidos y es producida por diferentes tipos celulares, bajo diferentes circunstancias,<sup>16</sup> y su expresión en el endotelio ha sido utilizada para evidenciar histológicamente a los capilares.<sup>13</sup> En este caso, el número de vasos sanguíneos determinados por medio de la actividad de fosfatasa alcalina endotelial se incrementó de manera significativa a los 16 días, tanto en los tejidos tratados con la pasta de Lassar como en aquellos que lo fueron con la colágena-pvp, esencialmente en la región superior de la lesión (*Figura 6*). Por otro lado, también se sabe que la fosfatasa alcalina extra-endotelial, juega un papel importante durante la fase inflamatoria en los procesos de reparación,<sup>17,18</sup> por ello decidimos valorar la actividad enzimática en todo el tejido, incubando por un tiempo mayor los tejidos en la solución reveladora, y se observó que la actividad de la enzima se incrementa de manera notable después del tratamiento, una vez más con ambos materiales; aunque en las lesiones

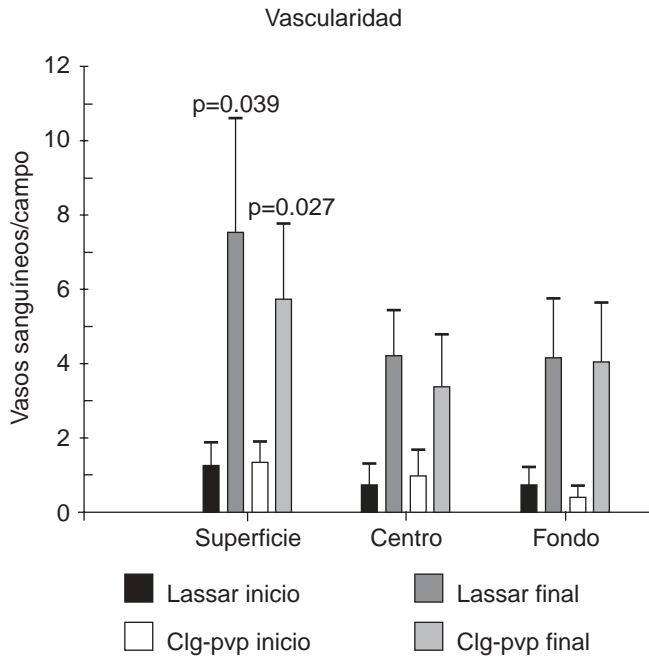
tratadas con la pasta el fenómeno se apreciaba con predominio en la región superior del tejido (*Figura 5*), lo que puede indicar que la actividad seguía de manera muy importante y quizá ésta sea la causa de la fragilidad observada.

Finalmente, al evaluar las áreas injertadas después de 3 meses, dos de los nueve pacientes presentaron recidiva ulcerosa en la región tratada con pasta de Lassar, mientras que en las zonas tratadas con colágena-pvp no se observó ningún daño y el injerto



**Figura 5.** Fotomicrografía de la actividad de fosfatasa alcalina endotelial y extra-endotelial. **a)** Piel normal, sólo se observa en los vasos sanguíneos, **b)** Úlcera post-lejado (inicio) con presencia escasa de vasos sanguíneos, así como de la actividad extra endotelial de la enzima. **c)** y **d)** Tejido tratado durante 16 días con pasta de Lassar, se aprecian los vasos sanguíneos y la actividad de la fosfatasa principalmente en la parte superior (respectivamente). **e)** y **f)** Tejido tratado durante 16 días con colágena-pvp, se observan los vasos sanguíneos y actividad de la enzima distribuida de manera homogénea en todo el tejido (respectivamente).





**Figura 6.** Evaluación de la vascularidad en la zona de tratamiento. La gráfica representa el promedio  $\pm$  desviación estándar del número de vasos sanguíneos por campo evidenciados a través de la actividad de fosfatasa alcalina endotelial en tres diferentes regiones de la biopsia, superficie, centro y fondo. Las columnas negras y blancas indican el número de capilares en el tejido inicial de la zona a tratar con pasta de Lassar o colágena-pvp liofilizada, respectivamente. Mientras que las columnas con barras diagonales y transversales representan el número de vasos en el tejido final de la zona tratada con pasta de Lassar o colágena-pvp liofilizada, respectivamente.

se mantenía perfectamente integrado. Así que con el fin de conocer la estructura de esa nueva lesión, se tomaron biopsias centrales a ambos pacientes, con el debido consentimiento informado de su parte, encontrándose que en ambos casos existía la presencia de granulomas (Figura 2d), que suponemos fueron formados por el acúmulo de minerales derivados de la fórmula.

Así, ambos tratamientos demuestran eficacia en su capacidad para estimular la formación del tejido de granulación necesario para permitir el tratamiento quirúrgico de esta patología, aunque sólo los pacientes tratados con colágena-pvp presentaron integración completa de los injertos sin modificación de ello aun después de tres meses del tratamiento, lo que parece ser una ventaja funcional y económica al no tener que repetir algún procedimiento, siempre y cuando el paciente siga las instrucciones de tratamiento sistémico y fisiátrico de su problema de base, la insuficiencia venosa periférica.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del matemático Jorge Galicia por el apoyo estadístico, y a los doctores Ernesto Guerrero Padilla y René Beauroyre Hajar por la revisión crítica del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thorne CHHM, Siebert JW, Grotting JC, Vasconez LO, Shaw WW, Saber PF. Reconstructive surgery of the lower extremity. In: McCarthy JC. *Plastic Surgery*. WB Saunders 1990: 4076-79.
2. Ehrlich HO, Krummel TM. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. *Wound Rep Reg* 1996; 4: 302-210.
3. Morris DE, Wu L, Zhao LL, Bolton L, Roth SI, Ladin DA, Mustoe TA. Acute and chronic animal models for excessive dermal scarring: Quantitative studies. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 674-681.
4. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg* 2003; 11(2 suppl.): 1-28.
5. Rodríguez-Calderón R, Furuzawa-Carballeda J, Corchado A, Krötzsch E. Collagen-polyvinylpyrrolidone promotes human wound healing through cytokine down modulation. *Wound Rep Reg* 2001; 9(2): 166.
6. Krötzsch-Gómez FE, Guerrero-Padilla E, Díaz de León L. Morphological studies on the effects of fibroquel™ during wound healing of surgical wounds in rats, (abstract). *J Cell Biochem* 1993; 17E (supplement): R506.
7. Cervantes-Sánchez CR, Olaya E, Testas M, García-López NI, Coste G, Arrellín G, Luna A, Krötzsch E. Collagen-PVP a collagen synthesis modulator decreases intra-peritoneal adhesions. *J Surg Res* 2003; 110: 207-210.
8. Almazán Díaz A, de la Cruz García JC, Lira Romero JM, Arrellín G, Chimal Monroy J, Díaz de León L, Furuzawa Carballeda J, Krötzsch Gómez E. Investigación experimental de la regeneración ósea de fémures de rata después de la aplicación de colágena 1 polimerizada: Estudio radiológico histológico e histoquímica. *Rev Mex Ortop Traum* 1996; 10: 142-152.
9. Chimal-Monroy J, Bravo-Ruiz T, Furuzawa-Carballeda GJ, Lira JM, De la Cruz JC, Almazán A, Krötzsch Gómez FE, Arrellín RG, Díaz de León L. Collagen-PVP accelerates new bone formation of experimental induced bone defects in rat skull and promotes the expression of osteopontin and Sparc during bone repair of rat femora fractures. *Ann NY Acad Sci* 1998; 857: 232-236.
10. Krötzsch Gómez E, Díaz de León L, Furuzawa Carballeda GJ, Reyes Márquez R, Quiroz-Hernández E. Cytokine expression is down regulated by collagen/polyvinylpyrrolidone in hypertrophic scars. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 828-834.
11. Herovici C. Polychrome stain for differentiation precollagen from collagen. *Stain Technol* 1963; 38: 204-205.
12. Bradbury P, Gordon KC. Connective tissues and stains. In: Bancroft JD, Stevens A. *Theory and practice of histological techniques*. United Kingdom: Churchill Livingstone 1992: 119-1142.
13. Ziada AMA, Hudlicke O, Tyler KR, Wright JA. The effect of long-term vasodilatation on capillary growth and performan-

- ce in rabbit heart and skeletal muscle. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 724-732.
14. Ayad S, Boot-Handford RP, Humphries MJ, Kadler KE, Shuttleworth CA. *The extracellular matrix*. Facts Book. Great Britain: Academic Press 1998: 22-140.
15. Frances C, Robert L. Elastin and elastic fibers in normal and pathologic skin. *Int J Dermatol* 1984; 23: 166-179.
16. Harvey Kemble JV, Brown RFR. Enzyme activity in human, hypertrophic scars and keloids. *Br J Dermatol* 1976; 94: 301-305.
17. Alpaslan G, Nakalima T, Takano Y. Extracellular alkaline phosphatase activity as a possible marker for wound healing: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 56-62.
18. Abe T, Abe Y, Aida Y, Hara Y, Maeda K. Extracellular matrix regulates induction of alkaline phosphatase expression by ascorbic acid in human fibroblasts. *J Cell Physiol* 2001; 189: 144-151.

*Dirección para correspondencia:*

Dr. Edgar Krötzsch

Laboratorio de Tejido Conjuntivo, División de Investigación Biomédica, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. Bélgica 607-A, Col. Portales, México D. F. 03300, México.

Tel. 5200 5003 ext. 14603, Fax: 5575 4879.

E-mail: kroted@yahoo.com.mx