

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

11209

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL "DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO"

ENSAYO CLÍNICO DEL EFECTO DE LA COLÁGENA-
POLIVINILPIRROLIDONA EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS AGUDAS
EN HUMANOS.

T E S I S

QUE PRESENTA EL

DR. MANUEL FAJARDO LARA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

CIRUGÍA GENERAL

2005

m348331



Universidad Nacional
Autónoma de México



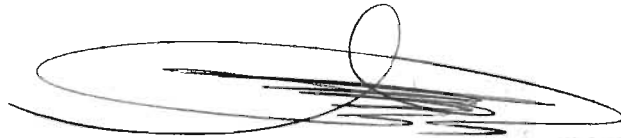
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

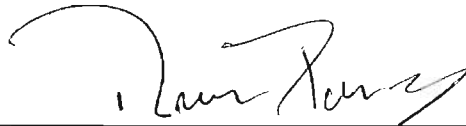
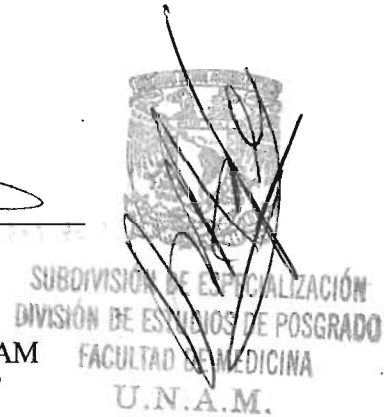
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**ENSAYO CLÍNICO DEL EFECTO DE LA COLÁGENA-
POLIVINILPIRROLIDONA EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS AGUDAS
EN HUMANOS.**



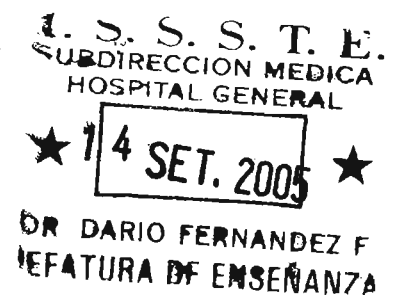
Dr. Cayetano Pompa de La Rosa
Asesor de Tesis.
Profesor Titular del curso de Cirugía General UNAM
Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro"
ISSSTE.



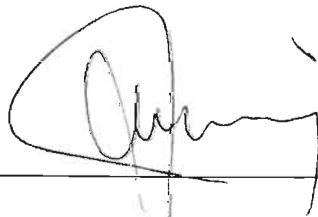
Dr. Roberto Cruz Ponce
Asesor de Tesis.
Coordinador de enseñanza e investigación
Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro"
ISSSTE.



Dra. Yolanda Rodríguez Rodríguez
Asesor de Tesis.
Profesor Adjunto del Curso de Cirugía General UNAM
Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro"
ISSSTE



**ENSAYO CLÍNICO DEL EFECTO DE LA COLÁGENA-
POLIVINILPIRROLIDONA EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS AGUDAS
EN HUMANOS.**



Dr. Manuel Fajardo Lara
Médico Residente de 4° año de Cirugía General.
Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro"
ISSSTE

Agradecimientos

A DIOS.....

**“Para Vero y Manuelito;
Mi razón de ser”**

**“Y Mis Padres;
Todo lo que soy”**

**ENSAYO CLÍNICO DEL EFECTO DE LA COLÁGENA-
POLIVINILPIRROLIDONA EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS AGUDAS
EN HUMANOS.**

Índice	1
Problema	2
Hipótesis	2
Antecedentes	2
Objetivo	6
Justificación	6
Material y método	7
Análisis	9
Resultados	9
Conclusiones	14
Bibliografía	15

ENSAYO CLINICO DEL EFECTO DE LA COLÁGENA-POLIVINILPIRROLIDONA EN LA CICATRIZACION DE HERIDAS AGUDAS EN HUMANOS.

1.-PROBLEMA

La cicatrización defectuosa manifestada tanto como cicatrización crónica o cicatrización excesiva, representa un problema importante de salud, con repercusión estética y funcional, así como origina costos elevados a las instituciones de salud. La administración de colágena-polivinilpirrolidona podría representar un beneficio importante en términos estéticos, funcionales y económicos tanto para el paciente como para las instituciones de salud.

2.-HIPÓTESIS:

La colágena-polivinilpirrolidona estimula la cicatrización y mejora la calidad del tejido.

3.-ANTECEDENTES:

La cicatrización de la piel es un proceso biológico muy complejo donde diferentes estirpes celulares, además de moléculas como las citocinas, proteasas, y componentes de la matriz extracelular (MEC) participan de manera coordinada para restaurar la integridad del tejido dañado. De esta forma, durante la cicatrización ocurren procesos celulares, bioquímicos y moleculares en un tiempo continuo, los cuales para su estudio y descripción se acostumbra dividirlos en tres fases generales: 1) inflamación, 2) reparación, y 3) remodelación. Estas fases no suceden, necesariamente, una a continuación de la otra, pueden ser simultáneas en algún momento y la culminación de este proceso requiere de varios meses **(1)**.

Inflamación

El proceso de inflamación comienza desde el momento en que se presenta un daño en el tejido, ya sea éste de origen intencional, como una incisión quirúrgica o circunstancial, como un trauma. De esta manera, los vasos sanguíneos dañados inician una cascada hemostática de coagulación sanguínea, agregación y desgranulación plaquetaria. El coágulo formado sella la herida protegiendo al organismo de la contaminación bacteriana y de la pérdida de fluidos. Lo más importante radica en la desgranulación de las plaquetas, porque genera el primer paso regulador en la reparación. Así, ocurre la liberación de moléculas contenidas en los gránulos alfa de la plaquetas, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento semejante a insulina tipo I (IGF-I), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante

beta 1 (TGF-B1) , los cuales difunden rápidamente del sitio de la herida, hacia los tejidos adyacentes y al torrente sanguíneo. El TGF-B1 liberado por plaquetas y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), producido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos, por los queratinocitos y fibroblastos del área dañada atraen, por quimiotaxis, células inflamatorias hacia la zona afectada. Así se inicia la fase de la inflamación, cuyo pico máximo se presenta entre el segundo y tercer día posteriores al traumatismo **(2)**

La fase de inflamación aguda está caracterizada por la presencia abundante de neutrófilos; mientras que los macrófagos predominan después de las 24 horas. Los neutrófilos comienzan a fagocitar y destruir microorganismos, a secretar citocinas pro-inflamatorias

(TNF-a y algunas interleucinas), y a liberar proteasas (elastasa y colagenasa de neutrófilos) para remover los componentes dañados de la matriz extracelular (MMPs). Los monocitos circulantes son atraídos quimiotácticamente al interior de la herida, a través del efecto del TGF-B o de fragmentos de fibronectina (FN), lo cual induce su diferenciación a macrófagos. Estos también secretan citocinas pro inflamatorias, incluyendo TNF-a y a la interleucina-1 (IL-1), fagocitan y procesan microorganismos y sustancias antigénicas **(3)**; además sintetizan y secretan otros factores como el TGF-B1, TGF-a, PDGF, el factor de crecimiento epidérmico unido a heparina (HB-EGF).

En condiciones normales, los neutrófilos desaparecen de la herida cerca del tercer día, tal vez a partir de un proceso de apoptosis, momento en que la inflamación aguda comienza a declinar. Sin embargo, los factores de crecimiento secretados por los macrófagos, localmente, en la herida continúan estimulando la migración de fibroblastos, células epiteliales, y células endoteliales vasculares hacia el sitio de la lesión iniciándose la siguiente fase.

Reparación

Durante la fase inflamatoria se forma una MEC provisional constituida principalmente de fibrina, fibronectina y glicosaminoglicanos, entre ellos el ácido hialurónico. Además, los fibroblastos de la dermis adyacente a la herida que no han sufrido ningún daño son estimulados por citocinas, los cuales comienzan a expresar receptores de tipo integrina que reconocen específicamente a la fibrina. Estos fibroblastos migran hacia la matriz provisional de fibrina y fibronectina, al igual que las células endoteliales, de tal forma que al estar en contacto con dicha matriz, aumenta la celularidad como producto de su proliferación **(1)**.

En la fase de reparación los macrófagos declinan paulatinamente, por lo que se reclutan otras estirpes celulares que sintetizan diversos factores de crecimientos. Los fibroblastos secretan IGF-I, bFGF, TGF-B, PDGF y el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF); las células endoteliales producen factor de crecimiento derivado de endotelina vascular (VEGF), bFGF y PDGF, y los queratinocitos sintetizan TGF-a, TGFB1 y KGF. Estos factores de crecimiento continúan estimulando la proliferación, la síntesis de proteínas de la MEC y la angiogénesis.

Durante esta fase de reparación, que comprende generalmente varias semanas, la matriz provisional es reemplazada por una matriz permanente constituida principalmente de colágena, además de los glicosaminoglicanos y proteoglicanos tales como el sulfato de condroitina y el sulfato de dermatán, constitutivos de la matriz inicial.

Remodelación

Después de la formación de cicatriz inicial, culmina la proliferación y la neovascularización, de tal forma que la herida entra en una etapa de remodelación, la cual puede durar varios meses **(1)**, donde se alcanza un balance entre la síntesis de los nuevos componentes de la matriz cicatrizal y su degradación mediante las MMPs tales como la colagenasa intersticial, la gelatinasa y la estromelina **(1)**.

En esta fase, los fibroblastos son los responsables iniciales de la síntesis de los componentes de la MEC (colágena, elastina y proteoglicanos), además también son una fuente importante de MMPs que degradan dicha matriz y sus inhibidores (TIMPs) **(1)**.

Además, la angiogénesis termina y la densidad capilar en el sitio de la herida disminuye hasta estadios muy avanzados de la cicatrización y, eventualmente, el tejido cicatrizal alcanza el equilibrio, pero jamás una cicatriz madura se podrá comparar con una piel sin daño.

Así, para que una herida progrese de un coágulo gelatinoso hasta una herida reparada con una cicatriz fibrosa, es necesario que ocurran diversas interacciones entre citocinas pro inflamatorias, proteasas, inhibidores y componentes de la MEC. Lo anterior propicia la regulación y mediación de la actividad celular y por último el depósito de matriz y el cierre de la herida**(1)**.

Los procesos de reparación tisular dependen de una gran variedad de mecanismos interrelacionados que generan cascadas de fenómenos tales como la liberación de factores solubles que median la migración de las células, la activación de algunos tipos celulares, la proliferación, la síntesis y degradación de la MEC, siendo todos ellos cruciales para la reparación adecuada del tejido dañado. La asociación de la matriz con las células que la producen y algunas otras estirpes de transición como los macrófagos y los linfocitos, conforman el tejido conectivo, el cual es a su vez el marco arquitectónico y de interacción del cuerpo de los vertebrados. Así, la MEC tiene una participación fundamental en todos los aspectos de la remodelación tisular y en la mayoría de las alteraciones del proceso de cicatrización, es decir la fibrosis del tejido. Sin embargo, el balance en la síntesis y degradación de los componentes de la MEC, particularmente de la colágena, se altera de manera

temporal durante el proceso normal de reparación. La disfunción o alteración del metabolismo puede ser la responsable del exceso de fibrosis observado en la esclerodermia, cicatrices hipertróficas y queloides, fibrosis pulmonar, renal, etc. Para el tratamiento de estas enfermedades se han desarrollado diversas terapias, en las que se evalúan compuestos biológicos y fármacos para regular el balance de las proteínas y otras moléculas que participan en la reparación del daño**(4)**. Algunas de las terapias más comunes son: la aplicación de glucocorticoides, análogos de prolina (azetidina, deshidroprolina), inhibidores de la glicosilación (tunicamicina), osteolatrógenos (BAPN, D-penicilamina), compuestos con propiedades antimicrotubulares (colchicina, mebendazol), etc.**(5)** Sin embargo, con todas estas terapias y muchas otras de tipo físico y químico no se ha logrado tener el efecto deseado sobre el metabolismo de la colágena, sin alterar otros procesos fisiológicos normales, así que estas alternativas quedan como temporales, paliativas, definitivamente sin éxito o incluso tóxicas. Por otro lado se ha comprobado que el uso de la colágena heteróloga (de cerdo y ovino) puede ser eficaz en diversas áreas de la medicina, tal es el caso de la regeneración ósea **(6)**, los implantes dérmicos**(7)** y las heridas en donde es difícil que el organismo se repare por sí solo en un periodo breve, dada la disposición y la extensión de la lesión **(8)**. Asimismo, un polímero inerte, la polivinilpirrolidona (pvp), ha mostrado tener participación en la inducción de la cicatrización **(9)**. La polivinilpirrolidona (pvp, povidona) es el nombre genérico para el homopolímero soluble en agua de la N-vinil-2-pirrolidona (NVP), desarrollada en la década de 1930 por el profesor Walter ERPE. A partir de entonces se usó como un expansor del plasma sanguíneo. Sin embargo, en la actualidad tiene muchas aplicaciones en la industria, especialmente en la farmacéutica, de alimentos, de bebidas, de limpieza, cosmética y fotográfica. Lo anterior debido a su compatibilidad biológica, baja toxicidad, a que forma una película, a sus características adhesivas, comportamiento inerte hacia sales y ácidos y a su resistencia a la degradación térmica en solución. Así, de este polímero inerte es bien conocida su inocuidad carcinogénica y teratogénica **(10)**.

La colágena-polivinilpirrolidona

La colágena-polivinilpirrolidona (Fibroquel®, ASPID, S.A. de C.V., México) es un compuesto preparado a base de colágena tipo I "nativa" obtenida de piel de porcino pepsinizada y un compuesto inerte, la polivinilpirrolidona, en una solución amortiguadora de citratos que estabiliza el pH. Tal mezcla se esteriliza con radiación gamma en una bomba de Co 60, y se especula que favorece los entrecruzamientos de la colágena y genera unión de tipo covalente entre ambas**(11)**. Cada ml del producto contiene 141.3 Mg. de colágena-pvp equivalente a 8.3 Mg. de colágena.

La colágena-polivinilpirrolidona (clg-pvp) presenta actividad antifibrótica, fibrolítica, hemostática, inductora de la cicatrización, osteoestimuladora y osteorreparadora.

En relación con su actividad fibrolítica se ha demostrado que la clg-pvp disminuye la expresión de PDGF-AB, TNF-a e IL-1B, así como de las moléculas de adhesión celular (ELAM-1 Y VCAM-1) en la cicatriz hipertrófica tratada y clínicamente resuelta, a niveles similares a los determinados en la piel normal, mientras que en las biopsias de cicatriz hipertrófica se observan niveles de éstas moléculas muy elevados. Lo anterior sugiere una regulación de factores pro inflamatorios y fibrogénicos y en consecuencia de la inflamación crónico-recurrente por la administración del biofármaco**(12)**.

A su vez, la colágena –polivinilpirrolidona es capaz de inducir la remodelación de la fibrosis peritoneal y de modular la inflamación asociada a esta patología, a través de la disminución directa de la proliferación de fibroblastos e indirecta de la producción de proteínas de la MEC **(13)** .

Por otro lado, en cultivos de sinovia de pacientes con artritis reumatoide cuya afección principal es la inflamación crónica, la colágena-pvp modula algunos de los parámetros asociados con la inflamación, al regular negativamente la producción de citocinas pro inflamatorias como la IL-1B y el TNF-a, ambas participantes en la inducción de la síntesis de MACs y MMPs, y de regular el metabolismo de la MEC **(14)**.

La clg-pvp también ha mostrado tener participación directa en los procesos reparativos de la piel en un modelo murino y en el humano; donde aplicada intralesionalmente induce un aumento en el tejido de granulación, al séptimo día post-cirugía, además de mejorar el arreglo tisular que conlleva a una disposición de las fibras de la colágena tipo I y III similar a la de la piel normal con anexos cutáneos **(15)**. Por otro lado, también se ha visto que implantes de clg-pvp versus los de colágena aceleran la formación de hueso nuevo en defectos óseos inducidos experimentalmente en cráneos de rata **(11)**.

Con base en las características mencionadas anteriormente en este trabajo se evaluó el mecanismo a través del cual la clg-pvp ejerce su efecto cicatrizante en heridas agudas en humanos.

4.-OBJETIVO:

Determinar si la colágena-polivinilpirrolidona(Colágena-PVP) estimula la cicatrización aguda en humanos y mejora la calidad del tejido desde el punto de vista:

- 1.-Estético.
- 2.-Funcional.

5.-JUSTIFICACION:

Los trastornos de la cicatrización representa un problema común a todos los hospitales de tercer nivel, la colágena-polivinilpirrolidona ha mostrado en estudios previos, con animales de experimentación (o estudios no controlados en humanos con muestra pequeña, 11) los beneficios en torno a la cicatrización, sin embargo

no existen estudios controlados que demuestren la eficacia del medicamento en un numero mayor de pacientes.

6.- DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO:

Clínico experimental, controlado, longitudinal, comparativo, aleatorio, prospectivo y ciego.

GRUPO DE ESTUDIO

Se estudiarán pacientes del sexo masculino o femenino, entre los 20 y 60 años, que serán sometidos a operaciones abdominales, en el servicio de cirugía general del "CMN 20 de noviembre" a quienes se realizarán incisiones en línea media abdominal supraumbilical, en el periodo comprendido entre Junio-Agosto 2005

GRUPO CONTROL

Pacientes del sexo masculino o femenino, entre los 20 y 60 años, que serán sometidos a operaciones abdominales, en el servicio de cirugía general del "CMN 20 de noviembre" a quienes se realizarán incisiones en línea media abdominal supraumbilical, en el periodo comprendido entre Junio-Agosto 2005

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

9 pacientes

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.-Índice de masa corporal entre 25 y 30.
- 2.-De 20 a 60 años de edad.
- 3.-Con incisión media abdominal supraumbilical de orientación vertical.
- 4.-Con adecuada nutrición: albúmina mayor a 3.5 y transferrina mayor de 200.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.-Antecedentes de enfermedad neoplásica.
- 2.-Antecedentes de Diabetes mellitus.
- 3.-Pacientes con enfermedades de la colágena (clínica o por exámenes de gabinete)
- 4.-Pacientes con tratamiento con esteroides o inmunosupresores.
- 5.-Antecedente de cualquier otra enfermedad auto inmune.
- 6.-Pacientes desnutridos u obesos con índices de masa corporal menor a 25 o mayor a 30
- 7.-Pacientes con patología venosa o arterial sistémica
- 8.-Antecedentes de tabaquismo intenso: más de una cajetilla al día.
- 9.-Proceso infeccioso local o sistémico.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

Deserción del estudio.

Muerte

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Todos los pacientes serán sometidos a exámenes de laboratorio en consulta externa de rutina los cuales comprenden:

- 1.-Biometría hemática, Química sanguínea, Electrolitos séricos, Tiempos de coagulación.
- 2.-Pruebas de Funcionamiento hepático, Pruebas de funcionamiento tiroideo.
- 3.-Albumina, transferrina sérica y cuenta de linfocitos totales.
- 4.-Anticuerpos anticolágena.
- 5.-En el sexo femenino: interrogatorio ginecológico y perfil hormonal.

Se estudiarán a los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico abdominal, con incisiones en línea media supraumbilical de orientación vertical sin importar la longitud de las mismas. Se administrará colágena-pvp en los grupos de estudio y control por medio de selección aleatoria.

Preparación preoperatoria.

Se someterá a todos los pacientes a procedimiento quirúrgico bajo anestesia general balanceada.

Se Realizará asepsia y antisepsia de la piel abdominal con yodopovidona (isodine), durante 10 minutos.

Técnica quirúrgica y de administración:

Se realizará incisión en región media supra umbilical de dirección vertical, con hoja de bisturí del número 10 o 15 dependiendo de la longitud de la incisión, perpendicular a la piel, tomando biopsia de la misma de aproximadamente 3 mms, con manejo cuidadoso de tejidos en el transoperatorio, sin presión excesiva, verificando en el caso de cirugía endoscópica que el puerto no ejerza presión sobre la incisión quirúrgica y en el caso de cirugía abierta sin realizar tensión en herida quirúrgica , misma que será cubierta con compresas húmedas durante el transoperatorio.

Al término del acto se retira isodine con solución salina y se cierra el tejido celular subcutáneo, hasta el borde de la capa dérmica, posteriormente se deposita en cuña quirúrgica, la colágena-PVP por irrigación, posterior a los cual se procede a cerrar piel con polipropileno del 4-0, con puntos simples separados, sin pinzar piel, cuidando del afrontamiento adecuado.

Posteriormente se retiran puntos al 4º día posquirúrgico, colocando posteriormente cinta adhesiva.

Se realiza valoración clínica al primer día postoperatorio, así como al 7º, 21, 30 días de postoperatorio y posteriormente cada mes hasta cumplir 6 meses de postoperatorio

Esta evaluación será realizada por un cirujano general y un cirujano plástico ajeno al estudio de forma ciega, quien tomará en cuenta los siguientes parámetros:

- 1.-Dehiscencia.
- 2.-Grado de inflamación en razón a rubor, edema y calor, así como el dolor y si este último es espontáneo o a la palpación (escala análoga visual y sensorial)
- 3.-Hematoma.
- 4.-El tiempo de duración de la costra.

ANALISIS DE DATOS.

Se utilizó diferencia de proporciones por χ^2 cuadrada por tratarse de 2 grupos independientes de comparación con variables ordinales.

RESULTADOS.

Se estudiaron 9 pacientes con criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados, de los cuales 6 tenían tratamiento con colágena-PVP y 3 no tenían tratamiento, se realizó al análisis de forma ciega de los parámetros previamente mencionados, al primer, 7º y vigésimo primer día, no encontrando diferencia alguna en ambos grupos con y sin tratamiento, en el análisis de dehiscencia al primer, séptimo y vigésimo primer día, asimismo no se encontró diferencia entre ambos grupos en el rubro de rubor, calor, dolor, hematoma y formación de costra al primer, séptimo y vigésimo primer día de tratamiento, así como en el rubro de edema al primer y vigésimo primer día.

Solo se encontró, al menos para la muestra estudiada, una diferencia significativa ($p= 0.018$) entre los dos grupos de tratamiento en el edema al 7º día (tabla 1).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 1.

Grupo de tratamiento * Edema 7 días

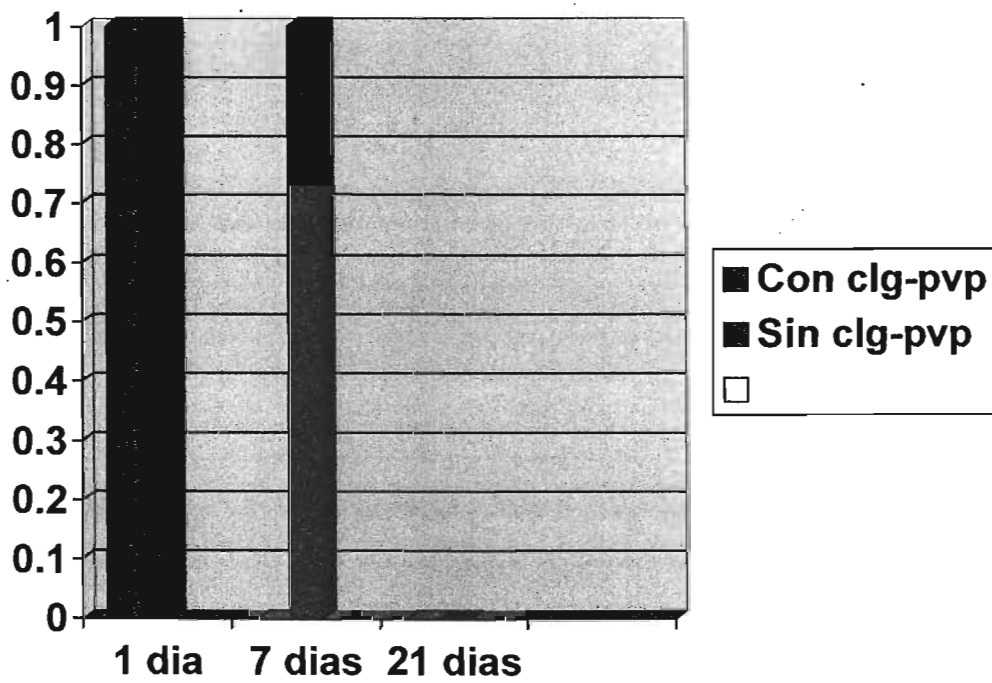
Crosstab
Count

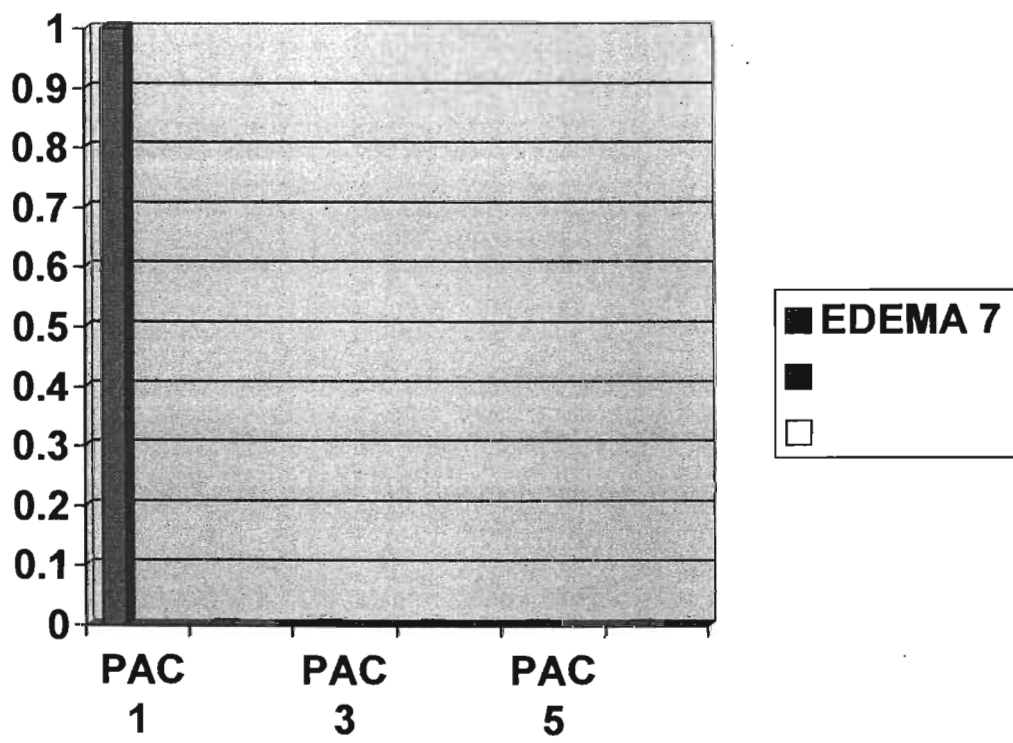
		Edema 7o.día		Total
		Sin Edema	Leve	
Grupo de tratamiento	Con PVP	5	1	6
	Sin PVP		3	3
Total		5	4	9

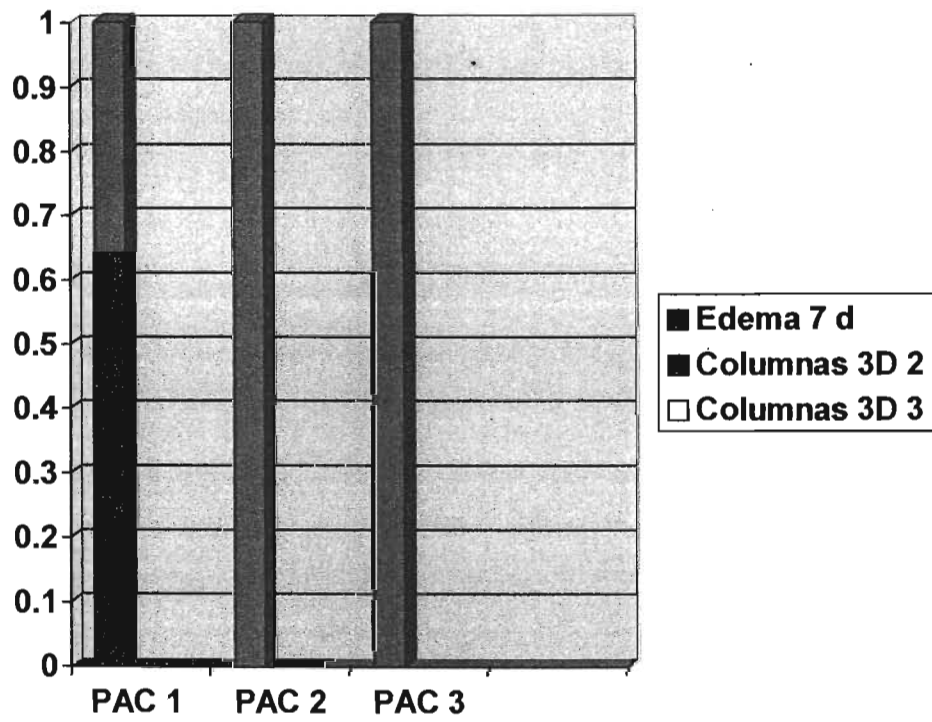
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,625	1	,018		
Fisher's Exact Test				,048	,048
N of Valid Cases	9				

VALORACION DE EDEMA.







CONCLUSIONES.

El mejorar la calidad de la cicatrización, representa un reto en la actualidad, ya que se ven involucrados muchos aspectos en este proceso, es por eso el motivo de este trabajo, sin embargo, en el mismo no se pudo demostrar que la colágena-polivinilpirrolidona mejora la cicatrización aguda en humanos, ya que solo se observó diferencia significativa en el rubro de edema a los 7 días.

Es posible que esta falta de diferencia significativa en el resto de variables, se deba al bajo número de muestra, por lo que es necesario continuar con este trabajo con un mayor número de muestras para obtener resultados estadísticamente significantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-MAST, BA., G.S SCHULTZ. 1996. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound repair and Regeneration*. 4:411-20.
- 2.-MOULIN, V. 1995. Growth factors in skin wound healing. *Europ J Cell Biol*. 68:1-7
- 3.-MAST, B.A 1992. the Skin. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, eds. *Wound healing Biochemical and clinical aspects*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company: 344-355
- 4.-BERMAN, B., M.R DUNCAN. 1990. Pentoxifiline inhibits the proliferation of human fibroblasts derived from keloid, scleroderma, morphea skin and their production of collagen, glycosaminoglycans and fibronectin. *Br J Dermatol*. 123: 339-346.
- 5.-SODERBERG, T., G.HALLIMANS, L.BARTHOLDSON.1982 Treatment of keloids and hypertrophic scars with adhesive zinc tape. *Scan J Plast Reconst surg*. 16:261
- 6.-SHIMIZU, Y., Y.MIYAMOTO, T.TERAMATSU. 1978. Studies on composite of collagen and a synthetic polymer. *Biom Med Dev Art Org*.6 (4).
- 7.-KARAM, P., A.G KIBY 1992. Collagen injections. *Inter J Dermatol* 31(7): 467-470.
- 8.-KOEHNLEIN, H.E.1972. Effects of various hemostatic drugs in rats. *Plast Reconst Surg* 50(5): 319.
- 9.-CHARLES G.G 1987 *Advances in biomedical polymers*. Plenum Press. USA. Pp 21-29
- 10.-ROBINSON, B.V., F.M. SULLIVAN, J.F BORZELLECA, S.L. SCHWARTZ. 1990. PVP. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. USA. Pp 1-21.
- 11.-CHIMAL-MONROY, J., T. BRAVO-RUIZ, G.J. FURAZAWA-CARBALLEDA, J.M. LIRA, J.C DE LA CRUZ, A. ALMAZAN, F.E KRÖTZSCH-GÓMEZ, G. ARRELIN, L.DIAZ DE LEON. 1998. Collagen-PVP accelerates new bone formation of experimentally induced bone defects in rats skull and promotes the expression of osteopontin and SPARC during bone repair of rat femora fractures. *Ann NY Acad Sci* 857: 232-236.
- 12.-KRÖTZSCH-GÓMEZ F.E., J. FURAZAWA-CARBALLEDA, R. REYES MÁRQUEZ, E. QUIROZ-HERNÁNDEZ, L.DIAZ DE LEÓN. 1988. Cytokine expression is

downregulated by collagen-polyvinilpyrrolidone in hipertrophic scars. J invest Dermatol. 111:828-834.

13.-FURAZAWA-CARBALLEDA J. GONZÁLEZ-JACOME I, CORCHADO-GÓMEZ, ARELLIN G, KRÖTZSCH E. La colágena-polivinilpirrolidona administrada localmente previene la formación de adherencias peitoneales en un modelo murino. Revista de especialidades Médico Quirúrgicas. En prensa.

14.-FURAZAWA-CARBALLEDA, J., J. ALCOCER VARELA, L. DIAZ DE LEÓN. 1999 Collagen-PVP decreases collagen turnover in synovial tissue cultures from rheumatoid arthritis patients. Ann NY Acad Sci. 878:598-603.

15.-KRÖTZSCH-GÓMEZ F.E., E. GUERRERO PADILLA, L.DIAZ DE LEÓN H. 1993. Morphological studies on the effects of Fibroquel during wound of surgical wounds in rats. J. Cell Biochem; 1993 supplement 17 E:137. R 506, (abstr).

16.- Herovici C. Polychrome stain for differentiation precollagen from collagen. Stain Technol. 1964. 204-205

17.- Bradbury P, Gordon KC. Connective tissues and stains. En: Theory and practice of histological techniques. Editores: John D Bancroft, Alan Stevens. Churchill Livingstone. United Kingdom, 1992, pp. 119-1142.

18.-. Suárez A, Salgado RM, Apis Z, Krötzsch E. Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs. colágena-polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa. Cirugía Plástica. 2004; 14(1):5-13.