

Efecto preventivo de la colquicina en la formación de cicatriz queloide en pacientes postoperados

Prophylactic effect of colchicine for keloids after surgical procedures

SAMUEL LEÓN TAPIA,* ARTURO ORTEGA SOTO,** ROLANDO RAMÍREZ VARGAS,***
LUIS MANUEL SÁNCHEZ NAVARRO****

*MC Médicas. Médico internista, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, SS, Oaxaca **Doctor en genética y biología molecular, Cinvestav-IPN, México, DF

Cirujano plástico, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, SS, Oaxaca *Dermatólogo, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, SS, Oaxaca

RESUMEN

ANTECEDENTES: LA CICATRIZACIÓN DE UNA HERIDA QUIRÚRGICA ES UN PROCESO NORMAL QUE PUEDE VERSE ALTERADO POR LA FIBROPROLIFERACIÓN DE LA PIEL HUMANA, DANDO COMO RESULTADO LA APARICIÓN DE CICATRIZACIONES ANORMALES COMO LA CICATRIZ HIPERTRÓFICA Y LA CICATRIZ QUELOIDE. LA PRIMERA PUEDE DESAPARECER ESPONTÁNEAMENTE CON EL TRANSURSO DEL TIEMPO SIN DAR NINGÚN TRATAMIENTO; EN CAMBIO, LA SEGUNDA DESAPARECE MÁS DIFÍCILMENTE. SE HAN EMPLEADO DIFERENTES RECURSOS Y TRATAMIENTOS SIN QUE A LA FECHA NINGUNO DE ELLOS SE MUESTRE REALMENTE EFECTIVO.

OBJETIVO: DEMOSTRAR QUE DEBIDO A LAS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LA COLQUICINA SOBRE LOS FIBROBLASTOS Y A QUE ÉSTOS PRODUCEN COLÁGENA, PODRÍA SER DE ALGUNA UTILIDAD EN PREVENIR UNA CICATRIZACIÓN ANORMAL EN AQUELLOS PACIENTES SOMETIDOS A UNA CIRUGÍA Y CON TENDENCIA A FORMAR QUELOIDES.

MATERIAL Y MÉTODOS: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y CEGADO CON PACIENTES POSTOPERADOS CON TENDENCIA A FORMAR CICATRIZ QUELOIDE. SE ESTUDIÓ A 25 PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON 1 MG DE COLQUICINA DIARIAMENTE DURANTE 3 MESES, Y A 25 PACIENTES QUE RECIBIERON PLACEBO.

RESULTADOS: LA DIFERENCIA CLÍNICA Y ESTADÍSTICA FUE MUY SIGNIFICATIVA, YA QUE LOS PACIENTES TRATADOS CON COLQUICINA PRÁCTICAMENTE NO MOSTRARON CICATRIZACIÓN ANORMAL; EN CAMBIO, LA GRAN MAYORÍA DE LOS PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO SÍ PRESENTÓ CICATRIZACIÓN ANORMAL.

CONCLUSIONES: LA COLQUICINA TIENE UN EFECTO PREVENTIVO PARA LA APARICIÓN DE LA CICATRIZACIÓN QUELOIDE EN AQUELLOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA QUE TIENEN PREDISPOSICIÓN A FORMARLA.

PALABRAS CLAVE: CICATRIZ QUELOIDE, COLQUICINA.

ABSTRACT

BACKGROUND: WOUND HEALING IS THE WAY TO REPAIR TISSUES AFTER AN INJURY OR LOST OF TISSUE. THIS PROCESS TAKE PLACE WITH SOME EVENTS THAT WE KNOW AS THE *REPAIR CASCADE*. THIS PROCESS CAN PRODUCE KELOID AND HYPERTROPHIC SCARS, DUE TO A DERMAL FIBROPROLIFERATIVE PROCESS THAT OCCURS FOLLOWING ANY TRAUMA OR SURGERY. THE TREATMENTS OF THESE CONDITIONS ARE NOT EFFECTIVE.

OBJETIVE: WE TRIED TO DEMONSTRATE THAT COLCHICINE COULD PLAY A PREVENTIVE ROLE, DECREASING THE FIBROBLASTS REPLICATION AND THE COLLAGEN SYNTHESIS.

MATERIAL AND METHODS: WE PERFORMED A DOUBLE BLIND CLINIC ASSAY IN FIFTY PATIENTS PRONE TO DEVELOP KELOID OR HYPERTROPHIC SCARS. THEY RECEIVED COLCHICINE 1 MG/D/90 DAYS OR PLACEBO, STARTING SEVEN DAYS AFTER SURGERY.

RESULTS: WE FOUND THAT THE PATIENTS TREATED WITH COLCHICINE WERE PRACTICALLY FREE OF KELOIDS, AS COMPARED WITH THE PLACEBO GROUP IN WHOM MOST OF THEM DEVELOP KELOID OR HYPERTROPHIC SCARS.

CONCLUSIONS: COLCHICINE HAS A PREVENTIVE EFFECT IN THE FORMATION OF KELOID AND HYPERTROPHIC SCARS IN PATIENTS PRONE TO DEVELOP THEM.

KEY words: *KELOID SCAR, COLCHICINE, TREATMENT.*

CORRESPONDENCIA:

Dr. Samuel León Tapia, Calzada Porfirio Díaz 400,
Col. Reforma, CP 68050, Oaxaca, Oax.
E-mail: saletapia@hotmail.com

Introducción

La cicatrización de una herida quirúrgica es el proceso por el cual el organismo realiza la reparación y remplazo del tejido perdido. Este proceso sigue una secuencia a la que se ha llamado *cascada de reparación*, donde cada paso completa al anterior y es seguido por uno subsecuente; estas etapas son: hemostasia, inflamación, demolición, proliferación y maduración. En la cicatrización concurren tres mecanismos sincrónicos: la contracción, la reparación y la regeneración, que tardan un tiempo promedio de siete días desde que se presenta la solución de continuidad hasta que se inicia el proceso de remodelación, siempre y cuando la pérdida del tejido no sea considerable; este tipo de cicatrización se conoce como cicatrización de primera intención; en caso de pérdida excesiva de tejidos, se denomina cicatrización por segunda intención.¹⁻¹¹

En la cicatrización influyen factores locales y sistémicos que pueden afectar su curso normal. En los primeros tenemos: tipo, tamaño y localización de la herida, riego sanguíneo, presencia de infecciones, movimiento, radiación ionizante, luz UV; en los sistémicos influye el estado circulatorio, estado metabólico, infecciones, nutrición y medicación hormonal.¹²⁻¹⁵

La cicatrización normal puede sufrir dos tipos de alteraciones: un exceso en la formación de tejido de granulación (cicatriz hipertrófica) o una formación anormal de tejido conjuntivo con abundantes bandas de colágena (cicatriz queloide).

Las cicatrices queloide e hipertrófica son los únicos trastornos fibroproliferativos de la piel humana que siguen a un trauma, inflamación, quemadura o cirugía.¹⁶

La aparición de cicatriz queloide tiene una tendencia familiar, y afecta a ambos sexos por igual a una edad comprendida mayormente entre los 10 a los 30 años.

Su incidencia va de 4.5% al 16%, especialmente en negros, hispanos y orientales. Se asocia con HLA-B14,-B21, HLA-BW16,-BW35, HLA-DR5, DQW3 y sujetos de sangre tipo A+. Se ha reportado su transmisión como autosómica dominante y autosómica recesiva.¹⁷⁻¹⁹

Los mecanismos de la cicatrización que se encuentran alterados en la formación de la cicatriz queloide son: la interacción celular, la colagenización y la resistencia de la herida, mediadas por procesos biológicos como apoptosis, necrosis y proliferación excesiva de fibroblastos; existe un exceso en la síntesis de colágena, fibronectina y proteoglicanos producidos por los fibroblastos; también se encuentra una degradación deficiente de la matriz extra-

celular o está alterada la remodelación de la cicatriz; los efectos mencionados están mediados por la producción autocrina de factores de crecimiento fibrogénicos como el TGF β , PDGF e IGF-I, al activarse las células por la acción de fuerzas que se transmiten de la MEC a las moléculas de adhesión de la superficie celular e integrinas, con la subsecuente alteración del citoesqueleto, el cual incrementa la transcripción de genes intranucleares de dichos factores, además de que estimula los genes de proteínas de la MEC, llevando a una producción anormal de la misma.^{16, 20-25}

El estudio histoquímico de una cicatriz queloide y de una cicatriz hipertrófica prácticamente no muestra diferencias, revelando un incremento en la cantidad de agua, Ca²⁺, histamina, fosfatasa ácida, alanina transaminasa, deshidrogenasa láctica, alfa globulinas (Alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina), inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG), fibronectina y RNAm de fibronectina, elastina, glucosaminoglicanos (proteoglicanos, condroitin 4 sulfato), depósitos de colágena VI y colágena soluble, procolágena tipos I, III, IV y V, galactosil-hidroxilisil glucosil transferasa, prolina hidrolasa, TGF- β y entrecruzamientos anormales de colágena; se han encontrado anticuerpos antifibroblastos y anticuerpos antinucleares.²⁶⁻²⁹

El tratamiento de la cicatriz queloide ha sido variado y sin ninguna definición clara sobre su utilidad; se han probado los corticoides administrados intralesional y tópicamente (triamcinolona, dexametasona e hidrocortisona), radiaciones, presión con diferentes aditamentos, silicones aplicados sobre las lesiones, excisión con diferentes tipos de láser, aplicación de interferón alfa, beta y gama, formalina, pepsina, HCl, etc.³⁰⁻³⁶

Conocida parcialmente la fisiopatología de la cicatriz queloide, pensamos que la colquicina, por sus propiedades farmacológicas, podría ser útil en el tratamiento de esta cicatriz; las mencionadas propiedades consisten principalmente en su unión a los dímeros de la tubulina; ocasiona que no haya formación de los husos de la mitosis y meiosis celular; que haya interrupción del transporte de vesículas y proteínas; impide el ensamblado flagelar e inhibe el movimiento ameboide; detiene el proceso de la mitosis en la metafase; inhibe la liberación de sustancias proinflamatorias de las células cebadas y la migración de granulocitos hacia la zona inflamada; reduce la producción de procolágena impidiendo su secreción celular; tiene una actividad colagenolítica dada por un incremento en la producción de colagenasa, entre otras muchas acciones.³⁷⁻⁴⁴

Su seguridad como medicamento en dosis de 1 a 0.5 mg ha servido para tratar pacientes con cirrosis hepática al inhibir el proceso de fibrosis durante largos periodos de tiempo; ha mostrado buena tolerancia y seguridad en pacientes tratados por gota y enfermedades dermatológicas como la psoriasis, vasculitis, esclerodermia, etc.⁴⁵⁻⁴⁹

Los efectos tóxicos de la colquicina se presentan en dosis de 7-8 mg/día y son principalmente náusea, vómitos, diarrea por su efecto en el epitelio intestinal; ocasiona leucopenia temporal por su acción sobre la médula ósea con agranulocitosis; anemia aplásica; también puede ocasionar azoospermia, miopatía y alopecia, todo lo anterior cuando su uso es prolongado y en dosis elevadas.

Por sus efectos sobre la secreción de colágena y la inhibición de la proliferación de los fibroblastos, la colquicina podría evitar la formación de cicatriz queloide. Nosotros estudiamos el efecto de la colquicina sobre la cicatrización en pacientes que tienen la predisposición a formar cicatriz queloide.

Material y métodos

Realizamos un ensayo clínico controlado y cegado con pacientes del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la SS Oaxaca; los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de uno y otro sexo, b) de 20 años o mayores, c) con una cicatriz queloide o más y d) con cirugía reciente. Los criterios de exclusión fueron: mujeres embarazadas y pacientes con ingestión de corticoides; el criterio de eliminación: herida quirúrgica infectada.

Los pacientes que cumplieron con los requisitos de selección fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento con colquicina 1mg/día o a un placebo de aspecto idéntico, a partir del 7º día de realizada la cirugía, durante tres meses. Se determinó además su estado nutricional, grupo y factor sanguíneo, la ingestión de cítricos. Los pacientes fueron evaluados durante el retiro de puntos de su herida y al primer, segundo y tercer mes de la cirugía; en la última revisión se evaluó la presencia o ausencia de cicatriz queloide y se midieron la longitud, anchura y altura de la herida quirúrgica con un instrumento de Vernier. Cuando la herida estaba sobre una superficie curva, su longitud se medía con un hilo de seda y posteriormente este hilo era medido con el Vernier.

Se evaluaron las siguientes variables: sexo, edad, grupo y factor sanguíneo, región de la cicatriz anormal previa, región de la herida quirúrgica, ingestión de colquicina, ingestión de placebo, formación de cicatriz anormal, formación de cicatriz normal, longitud de la cicatriz, anchura de la cicatriz, elevación de la cicatriz.

Análisis estadístico

Para las frecuencias se manejaron medidas de tendencia central y de dispersión, según el caso. La prueba t de Student se realizó para verificar la homogeneidad de ambos grupos y la diferencia existente entre las cicatrices de los dos tratamientos. La Chi cuadrada y la prueba de Fisher se utilizaron para evaluar la formación de la cicatriz anormal de ambos grupos. Todos los datos fueron procesados mediante el programa de cómputo Stata 2.

Resultados

Se trataron 25 pacientes con colquicina y a 25 pacientes se les suministró placebo; en ambos grupos predominaron las mujeres, 18 en el grupo de colquicina y 21 en el de control; los hombres fueron 7 y 4, respectivamente. El promedio de edad en el grupo tratado con colquicina fue de 34 años, DS ± 14 , con rangos de 20 a 80 y mediana de 31; mientras que para el grupo control el promedio fue 30, DS ± 10.6 , con rangos de 20 a 60 y una mediana de 28 (Cuadro 1).

CUADRO 1

Frecuencia de edad y sexo de pacientes tratados con colquicina y placebo

Grupo de edad	Colquicina			Placebo		
	F	M	Subtotal	F	M	Subtotal
[20-30]	10	2	12	13	2	15
(30-40]	5	2	7	7	1	8
(40-50]	2	1	3	1	0	1
(50-60]	1	1	2	0	1	1
(60-70]	0	0	0	0	0	0
(70-80]	0	1	1	0	0	0
Total	18	7	25	21	4	25

El tipo sanguíneo predominante en ambos grupos fue el O, encontrándose un sujeto con tipo A y 2 con tipo B en el grupo de colquicina, y uno B en el control (Gráficas 1 y 2). La ubicación de la cicatriz anormal previa en ambos grupos

se muestra en las gráficas 3 y 4; predomina en ambos grupos la región del abdomen. Mientras que la región donde se realizó la herida quirúrgica con mayor frecuencia en ambos grupos fue el abdomen (Gráficas 5 y 6).

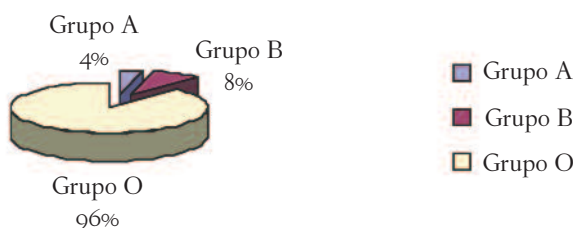
GRÁFICA 1

Frecuencia del grupo sanguíneo en los pacientes que tomaron placebo



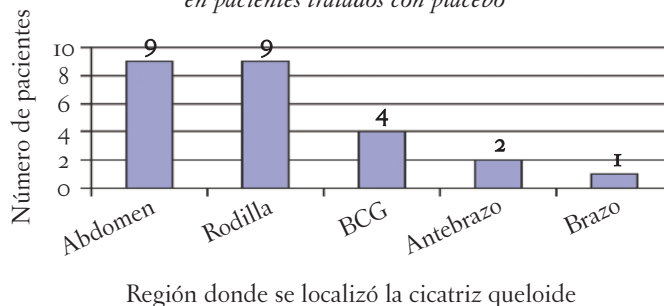
GRÁFICA 2

Frecuencia del grupo sanguíneo en pacientes con tratamiento con colquicina



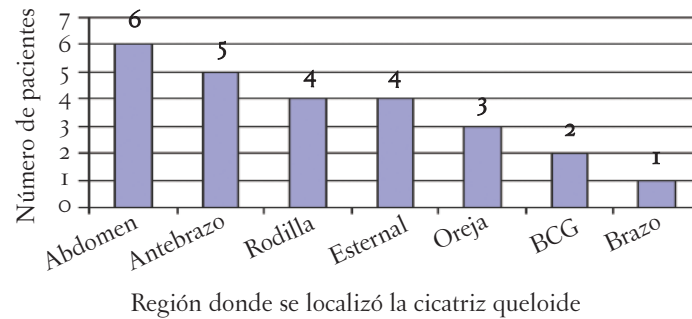
GRÁFICA 3

Localización de la cicatriz queloide previa en pacientes tratados con placebo



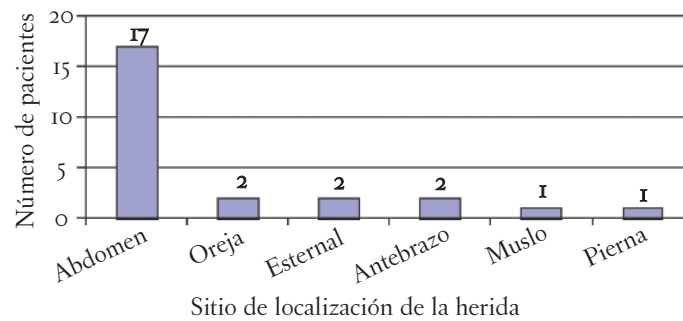
GRÁFICA 4

*Localización de la cicatriz queloide
en los pacientes tratados con colquicina*



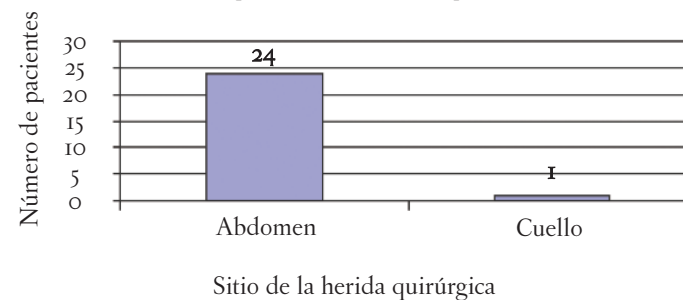
GRÁFICA 5

*Localización de la cicatriz quirúrgica
de los pacientes tratados con colquicina*



GRÁFICA 6

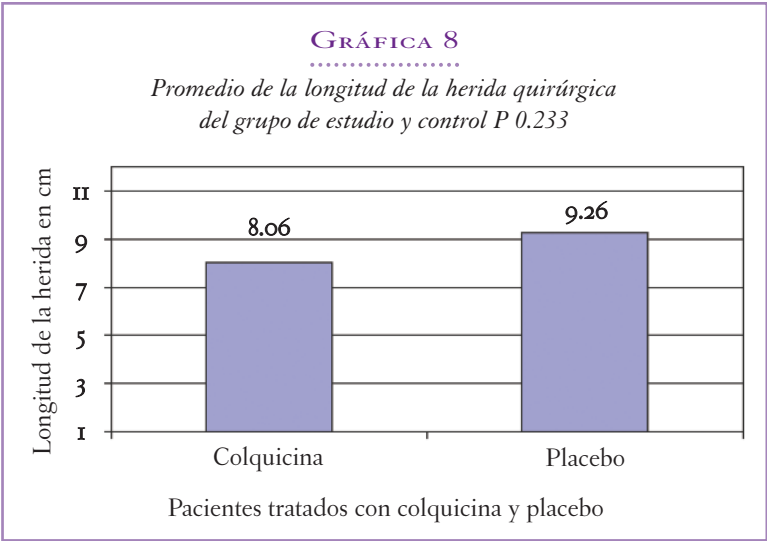
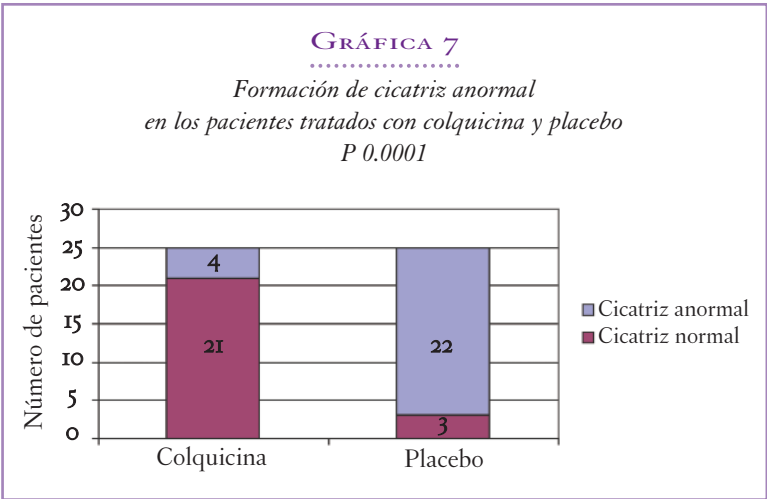
*Localización de la herida quirúrgica
en los pacientes tratados con placebo*



En el grupo que ingirió 1 mg de colquicina, 21 (84%) no presentaron anormalidad en la cicatrización, mientras que 4 (16%) sí la presentaron; en tanto que en el grupo control, tres (12%) pacientes no presentaron anormalidad y 22 (88%) sí lo hicieron; el análisis estadístico con Chi cuadrada y prueba de Fisher dio un valor de $p < 0.0001$ extremadamente significativo y una razón de momios de 38.5 (Cuadro 2, Gráfica 7).

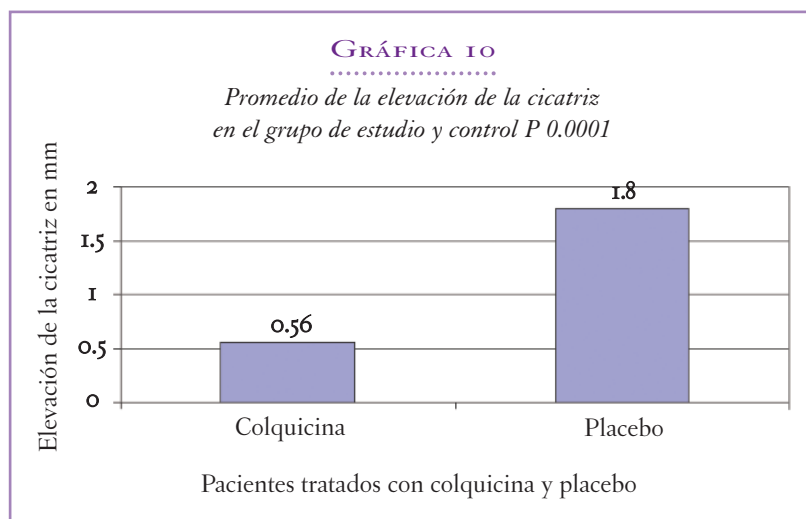
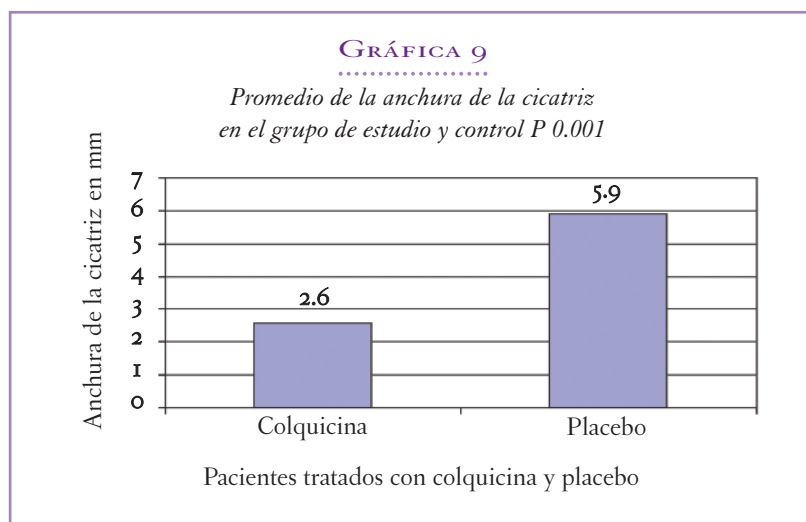
También se comparó la longitud de las cicatrices de ambos grupos y se obtuvo un promedio en el grupo de la colquicina de 8.06 cm con $DS \pm 3.7$, un rango de 2 a 15 y un IC al 95% de 6.5 a 9.6, con una mediana de 10. Para el control, un promedio de 9.26 cm con $DS \pm 3.2$ rangos de 3 a 19 y un IC al 95% de 7.9 a 10.6, y una mediana de 9, con un valor para $p 0.233$, lo que muestra que no hay diferencia en la longitud de las cicatrices en ambos grupos (Gráfica 8).

CUADRO 2			
Formación de cicatriz anormal en pacientes tratados con colquicina y placebo			
	Cicatriz normal	Cicatriz anormal	
Colquicina	21 (84%)	4 (16%)	25
Placebo	3 (12%)	22 (88%)	25
	24	26	50



En cambio, para la anchura y elevación de la cicatriz las diferencias fueron notables. La anchura promedio de la cicatriz en el grupo de la colquicina fue de 2.6 mm con DS ± 2.6 , rangos de 0 a 10, IC al 95% 1.5 a 3.7 y una mediana de 2; mientras que para el grupo control el promedio fue de 5.9 mm, DS ± 4 , con rangos de 2 a 20, IC al 95% de 4.2 a 7.6 y una mediana de 5 (Gráfica 9), con un valor de p 0.001, considerado muy significativo.

La elevación promedio de la cicatriz en los pacientes que tomaron colquicina fue 0.56 mm, DS ± 0.71 con rangos de 0 a 3, un IC al 95% de 0.26 a 0.85 y una mediana de 2; para el grupo control el promedio de la elevación fue de 1.8 mm con DS ± 0.6 con rangos de 0 a 3, un IC al 95% de 1.53 a 2.06 con un valor para p 0.0001, considerado extremadamente significativo (Gráfica 10). No hubo diferencia en el estado nutricional de ambos grupos, datos no mostrados.

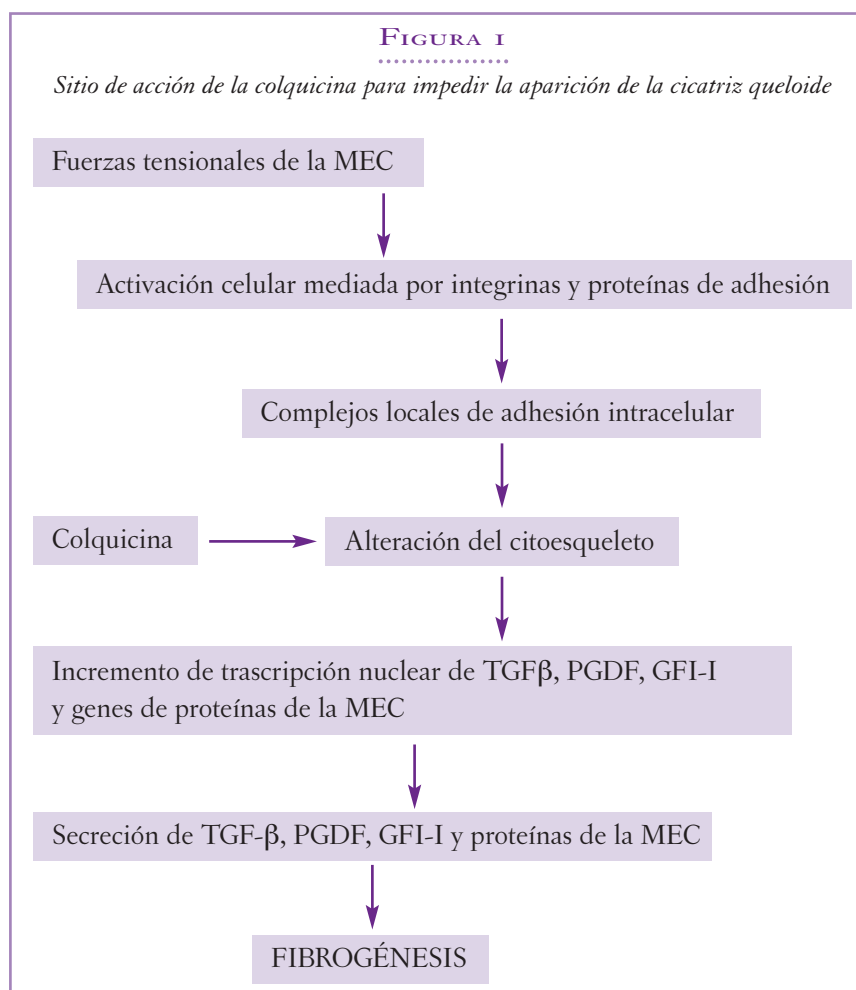


Discusión

El efecto de la colquicina sobre el proceso de la cicatrización fue probado suponiendo un efecto benéfico de esta sustancia para evitar una cicatrización anormal, basándose en los efectos que la misma tiene al inhibir la proliferación de fibroblastos y disminuir la secreción de colágena, que se encuentran aumentados tanto en la cicatriz hipertrófica como en la queloide. En nuestro estudio encontramos que entre los pacientes con tendencia a formar cicatriz queloide en ambos grupos no hubo diferencias en lo que se refiere al sexo, edad, estado nutricional, grupo y factor sanguíneo, sitio de la cicatriz queloide previa, sitio de la herida quirúrgica, longitud de la herida; pero sí hubo diferencia en el desarrollo de una cicatrización normal entre los pacientes que tomaron 1 mg de colquicina diariamente durante tres meses a partir del 7º día de la cirugía: el 16% de los pacientes desarrollaron una cicatriz queloide, mientras que el 84% tuvo una cicatrización normal; y en el grupo control el 88% de los pacientes presentaron algún tipo de cicatrización anormal,

queloide o hipertrófica, mientras que en el 12% la cicatrización fue normal, con un nivel de significancia con $p < 0.001$, con una razón de momios de 38.5, lo que nos indica que los pacientes que tienen la tendencia de formar cicatriz anormal e ingieren colquicina tienen 38.5 veces más probabilidad de presentar una cicatrización normal que aquellos que no la toman. Asimismo, esta diferencia afloró cuando se consideraron la anchura y la altura de las cicatrices.

La anchura de la cicatriz de los pacientes que tomaron colquicina tuvo un promedio de 2.6 ± 2.6 mm con rangos de 0 a 10 y un IC al 95% de 1.5 a 3.7; en el grupo control el promedio fue de 5.9 ± 4 mm con rangos de 2 a 20 y un IC al 95% de 4.2 a 7.6 para un valor de $p = 0.001$ considerado muy significativo. La elevación promedio de la cicatriz de los pacientes que tomaron colquicina fue de 0.56 ± 0.71 mm con rangos de 0 a 3 mm y un IC al 95% de 0.26 a 0.85; el grupo placebo tuvo un promedio de 1.8 ± 0.6 mm con rangos de 0 a 3 y un IC al 95% de 1.53 a 2.06 con un valor $p = 0.0001$, considerado extremadamente significativo.



La cicatrización como proceso natural de reparación puede sufrir alteración en su curso normal y presentarse cicatrizaciones del tipo hipertrófico o queloides; este tipo de cicatrización ocasiona problemas tanto estéticos como funcionales. El tratamiento de estas cicatrices, especialmente la queloides, ha mostrado serias dificultades, poco éxito y una alta probabilidad de recurrencia cualquiera que sea el método utilizado. En el estudio donde Lawrence probó la eficacia de la coluicina en pacientes portadores de cicatriz queloides localizada principalmente en las orejas y extirpada quirúrgicamente seguido de un tratamiento de 1.2 mg de coluicina durante cinco meses a partir de la 3ª semana de la cirugía, comparado con un grupo tratado con triamcinolona intralesional, no encontró diferencia significativa entre los dos tratamientos. Sin embargo, el estudio de Peacock en diez pacientes con exéresis de la cicatriz, inducción de latirismo y suministro de coluicina produjo un efecto benéfico sin recidivas de la cicatriz, reportes que mantienen la controversia sobre el tratamiento de la cicatriz queloides, en donde se incluyó a la coluicina.⁵⁰⁻⁵¹

Nuestros resultados sugieren que la coluicina, al afectar la estructura del citoesqueleto, impide el paso de las señales que se originan mediadas por las fuerzas tensionales de la MEC y que son transmitidas por el citoesqueleto, impidiendo la transcripción de TGF β , PGDF y GFI-I y proteínas de la MEC, lo que evita la aparición de la fibrogénesis (Figura 1).

En la atención médica en general tiene una gran importancia la prevención de enfermedades, y dado que el tratamiento ideal para la cicatriz queloides no ha sido encontrado, concluimos, por los datos obtenidos en este estudio, que la prevención de la aparición de la cicatriz queloides en pacientes con predisposición a formarlas puede hacerse con la coluicina en dosis de 1 mg diariamente durante tres meses a partir del 7º día de realizada la cirugía, sin efectos colaterales o indeseables.

Consideramos que el siguiente paso para seguir conociendo el efecto de la coluicina sobre la cicatrización queloides será probar esta sustancia de manera tópica sobre las heridas quirúrgicas. ■

REFERENCIAS

- Martínez-Hernández A. *Repair, regeneration and fibrosis*. Pathology. Lippincott-Raven USA 1999; 77-103
- Pratt BM, Harris AS, Morrow JS et al. *Mechanism of cytoskeleton regulation*. Am J Pathol 1984; 117 (3): 3499-3554
- Doillon CJ, Hembry RM, Ehrlich HP et al. *Actin filaments in normal dermis and during wound healing*. Am J Pathol. 1987; 126 (1): 164-170
- Riddelle KS, Hopkinson SB, Jones JC et al. *Hemidesmosomes in the epithelial cell line 804G: Their fate during wound closure*. J Cell Sci 1992; 103: 475-490
- Yang L, Qiu CX, Ludlow A et al. *Active transforming growth factor in wound repair*. Am J Pathol 1999; 154: 105-111
- Bello MY, Phillips JT. *Recent advances in wound healing*. JAMA 2000; 283 (6)
- Dipietro LA, Nissen NN, Gamelli RL et al. *Trombospondin 1 synthesis and function in wound repair*. Am J Pathol 1996; 148 (6): 1851-1860
- Nickoloff BJ, Mitra RS, Riser BL et al. *Modulation of keratinocyte motility, correlation with production of extracellular matrix...* Am J Pathol 1988; 132 (3): 543-551
- Bell E, Ivarsson B, Merrill Ch *Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts*. Proct Natl Acad Sci. USA 1979; 76 (3): 1271-1278
- Teri S, Lucas R. *Scar revision*. Derm Clin 1998; 16 (1): 165-180
- Singer JA, Clark AF. *Cutaneous wound healing*. NEJM 1999; 341 (10): 738-746
- Schafer BM, Maier K, Eickhoff U. *Plasminogen activation in healing...* Am J Pathol 1994; 144: 1269-1280
- Antoniades HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J et al. *Expression of growth factor and...* Am J Pathol 1993; 142: 1099-1280
- Martin P. *Wound healing aiming for perfect skin regeneration*. Science 1997; 276: 75-81
- Reichner JS, Meszaros AJ, Louis CA. et al. *Molecular and metabolic evidence for the restricted expression of inducible nitric oxide synthase in healing wounds*. Am J Pathol 1999; 154: 1097-1104
- Tredget EE, Nedelec B. *Hypertrophic scars, keloid...* Sur Clin of North Am 1997; 77 (3): 701-725
- Falabella FR. *Queloides en dermatología*. CIB Colombia. 1985: 291-293
- Fitzpatrick TB. *Cicatrices hipertróficas y queloides*. Dermatología. Panamericana Argentina. 1980: 758-759
- Berman B, Harlan CB. *Keloids*. J Am Acad Dermatol 1995; 33 (1): 117-120
- Appleton I, Brown NJ, Willoughby DA et al. *Apoptosis, necrosis and proliferation*. Am J Pathol 1996; 149
- Wayne A. *Border transforming growth factor in tissue fibrosis*. NEJM 1994; 331 (19): 1286-1292
- Sharon M. *Regulation of macrophage collagenase, prostaglandin, and fibroblast activating factor production by...* Cell Immunology 1985; 92: 302-312
- Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. *Apoptosis mediates the decrease in cellularity during transition between granulation tiss...* Am J Pathol 1995; 146: 56-66
- Machesney M, Tidman N, Waseem A, Kirby L, Leigh I. *Activated keratinocytes in the epidermis of hypertrophic scars* Am J Pathol 1998; 152: 1133-1141
- Knapp TR, Daniels RJ, Kaplan EN et al. *Pathologic scar formation*. Am J Pathol 1977; 6: 4770
- Blackburn WR et al. *Histologic basis of keloid and hypertrophic scar differentiation, clinicopathologic correlation*. Arch Path 1966; 82: 65-71
- Engelhardt E, Toksoy A, Goebeler M et al. *Chemokines IL8, GRO α MPC-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing*. Am J Pathol 1998; 153: 1849-1860
- Murray JC. *Keloids and hypertrophic scars*. Clinics in Dermatology 1984; 2 (3): 121-133
- Ehrlich HP, Desmouliere A, Diegelmann RF. *Morphological and immunochemical differences*. Am J Pathol 1994; 145: 105-113

30. Griffith BH et al. *A follow-up study on the treatment of keloids with triamcinolone acetonide*. Plast Reconstr Surg 1970; 46: 145-150
31. Young C. *Major suppression of pro alpha 1(I) type I collagen gene expression in the dermis after keloid excision and immediate intrawound injection of triamcinolone acetonide*. J Am Acad Dermatol 1977; 37 (4): 586-589
32. Thompson WG. *Treatment of hypertrophic scarring by compression and occlusion*. Proc R Soc Med 1974; 67: 256-257
33. Theodore CM. *Single dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars*. Rad Ther and Onco 1990; 19: 267-272
34. Ahn ST et al. *Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scars*. Arch Of Surg 1991; 126: 499-504
35. Cruz KN. *Effectiveness of silicone sheets in the prevention of breast scars*. Annal Plas Surg 1996: 345-348
36. Ricketts C. *Cytokina mRNA changes during the treatment of hypertrophic scars with silicone and non silicone gel dressings*. Derma Surg 1996; 22: 955-959
37. Sullivan TP, King L. *Colchicin in dermatology*. J Am Acad Dermatol 1998; 39 (6): 993-997
38. Liaw L, Schwartz SM. *Microtubule disruption stimulates DNA synthesis in bovine endothelial cells and...* Am J Pathol 1993; 143 (3): 937-948
39. Rouan SK, Otternes IG, Cunningham AC et al. *Reversal of colchicine induced mitotic arrest in Chinese hamster cells with a colchicine specific antibody*. Am J Pathol 1990; 137 (4): 779-787
40. Brown AR, Talas G. *Balanced mechanical forces and microtubule contribution to fibroblast contraction*. J Cell Phys 1996; 169 (139): 439-447
41. Santiago FS, Lowe CH, Fiona L et al. *Effects of colchicine and vinca alkaloids on human platelets I. influence on platelet microtubules and contractile function*. Am J Pathol 1968; 53: 281-291
42. Dunlap KM, Donaldson JD. *Inability of colchicine to inhibit newt epidermal cell migration or prevent concanavalin a- mediated inhibition of migration* Ex Cell Res 1978; 116:15-19
43. Brown LF, Lanir N, McDonagh J. *Fibroblast migration in fibrin gel matrices*. Am J Pathol 1993; 142: 273-283
44. Selden CS, Rabinovitch SP, Schwartz MS. *Effects of cytoskeletal disruption on replication of bovine endothelium*. J Cell Phys 1981; 108: 195-211
45. Goodman & G et al. "Colquicina". En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9ª ed., McGraw-Hill Interamericana, México, 1997: 695-697
46. Kershenovich D, Vargas F, García Tsao et al. *Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver*. N Engl J Med 1988; 318: 1709-1713
47. Kershenovich HD. *Effectiveness of colchicine in patients with cirrhosis*. Hepathology 1982; 2: 379
48. Sullivan TP, Lloyd EK, Boyd AS et al. *Colchicina in dermatology*. J Am Acad Dermatol 1998; 39 (6): 993-999
49. Jaimovich L. *Colchicina, su empleo en dermatología* Med Cut I L A 1992: 184-188
50. Lawrence WT. *In search of the optimal treatment of keloids*. Ann Plast Surg 1991; 27 (2): 164-178
51. Peacock EE. *Pharmacologic control of surface scarring...* Ann Surg 1981; 193 (5): 592-597