

Cicatrización queloide: actualización de las opciones terapéuticas

Keloid scarring: Update on therapeutic options

*Karen Sánchez Armendáriz, **Miriam América Jesús Silva, ***Marcia Karam Orantes

*Departamento de Dermatología, Hospital Dr. Manuel Gea González

**Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur

***Coordinadora del servicio de consulta externa de Dermatología, Hospital Dr. Manuel Gea González.

RESUMEN

A pesar de los avances científicos, no existe ningún tratamiento 100% efectivo para las cicatrices queloides. Éstas representan un reto no solo por la desfiguración cosmética, que en algunos casos puede producir, sino también por dar síntomas que incomodan al paciente como prurito y dolor.

Existe una amplia gama de opciones terapéuticas para las cicatrices queloides, entre ellas las más comúnmente utilizadas son: el corticosteroide intralesional (71%), la escisión quirúrgica (50%), la crioterapia (64%), la terapia con láser (10%), la radioterapia (70%), y la aplicación de parches de silicón (79-90%). Otros tratamientos que han sido utilizados con tasas de éxito variables son: el imiquimod y el interferón- α 2b, así como 5-FU (50%) y bloqueadores de canales de calcio (44%). De igual manera, se han utilizado productos naturales como la vitamina E, el extracto de cebolla, beta-sitosterol, centella asiática y *Bulbine frutescens*, pero éstos han tenido mayor efecto preventivo que terapéutico. Algunos provocan reacciones secundarias, como dermatitis de contacto. Es importante resaltar que la mayoría de la evidencia para estas modalidades está basada en estudios pequeños, que pocas veces emplean controles con placebo ni tampoco son doble ciego. Por esta razón, es posible que tratamientos actuales no tengan efectos significativos en la evolución clínica. Basados en la información emergente sobre la fisiopatología de las cicatrices queloides, han surgido nuevas y prometedoras terapias moleculares, principalmente en relación a la vía de activación del TGF- β . No obstante, por el momento existe la necesidad de más ensayos clínicos con el fin de desarrollar mejores terapias para la cicatrización patológica.

Se realiza este artículo con el fin de revisar las terapéuticas existentes para la cicatrización queloide, así como las nuevas opciones ahora en estudio.

PALABRAS CLAVE: *queloide, cicatrización, terapéutica.*

ABSTRACT

Despite scientific advances, there is no 100% effective treatment for keloid scars, so it is still a challenge not only for cosmetic disfigurement but also because of uncomfortable symptoms such as itching and pain.

A wide range of therapies do exist, and the most commonly used modalities are intralesional steroid (71%), surgical excision (50%), cryotherapy (64%), laser therapy (10%), radiation therapy (70%) and the application of silicone gel sheets (79-90%). Other treatments that have been used with variable success rates include imiquimod, interferon- α 2b, 5-FU (50%) and calcium channel blockers (44%). Furthermore, natural products like vitamin E, onion extract, beta-sitosterol, gotu kola and *Bulbine frutescens*, have shown some effectiveness to prevent more than treat keloids. Some of these, however, can produce adverse effects such as contact dermatitis. It should be noted that the bulk of the evidence for these modalities is based on small open label and uncontrolled studies. Therefore, it is possible that current treatments may not have any significant effect on clinical improvement. Based on emerging information on keloid pathophysiology, there have been promising new molecular therapies primarily related to TGF- β pathway. But currently, there is a need for further studies in order to develop better therapies for this pathological scarring.

We carried out this article to review the existing treatment for keloid scarring and the new options.

KEYWORDS: *keloid, scarring, therapies.*

CORRESPONDENCIA

Dra. Karen Sánchez Armendáriz

■ kmosa7@yahoo.com

Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA, Calzada de Tlalpan #4800, México D.F.

Introducción

La palabra queloide tiene un origen incierto. Se deriva del griego “*kbele*” que significa pinza de cangrejo, aunque también se sugieren “*kelis*”= ruptura, y/o “*kel*”= tumor y “*idos*”= forma.

En la literatura existen reportes de esta entidad desde 1700 a. C. en el Papiro de Smith,² pero fue hasta 1806 que Alibert realizó la primera descripción clínica.³ Pese a su larga historia, la fisiopatología de la cicatrización queloi- de aún no es bien comprendida.

Se estima que la incidencia de la presentación de que- loides en la población anglosajona es de 0.09%.⁹⁸ Los fototipos oscuros, como pacientes de raza negra, hispanos y asiáticos forman queloides con una frecuencia de 2 a 19 veces mayor a los caucásicos (4.5-16%).⁴

Las cicatrices queloides se presentan por la prolife- ración de fibroblastos en respuesta al trauma, a procesos inflamatorios o, menos frecuentemente de *novo*, sin lesión ni trauma aparente.⁵

Clínicamente y de forma característica, rebasan los lí- mites del daño cutáneo inicial, con un borde eritematoso, y suelen recurrir después de la escisión sin presentar re- gresión espontánea²⁰ (fotografía 1).

Los individuos afectados presentan consecuencias como: contracturas, dolor, prurito, parestesias y altera- ciones psicológicas,²¹ con el consecuente deterioro de la calidad de vida.

La cicatrización se define como el proceso mediante el cual un tejido dañado es reparado. Consiste de 4 fases:

1. Hemostasia
2. Inflamación
3. Proliferación
4. Remodelación

La primera fase se caracteriza por la activación de la cascada de coagulación con la subsecuente formación de un coágulo de fibrina, y se da minutos después del trauma o herida. Durante las siguientes 72 horas, aproxi- madamente, existe una migración de células inflamato- rias, principalmente neutrófilos y macrófagos, los cuales coordinan el paso a la siguiente fase en conjunto con cito- cinas proinflamatorias como el factor de crecimiento trans- formante- β (TGF- β), IL-1, el factor de crecimiento epi- dérmico y el factor de crecimiento de fibroblastos.

A partir del día 4 y hasta el 21, se desarrolla la fase proliferativa que es moderada por las metaloproteinasas de matriz. Para su entendimiento, se puede subdividir en fibroplasia (etapa alterada en la formación de queloides), contracción, angiogénesis y epitelización.

Por último, la remodelación de la cicatriz, que consiste en la destrucción desordenada de colágeno y la sustitu-

ción de colágeno tipo III por tipo I, dura hasta 2 años y solo recupera 80% de la fuerza tensil.

En comparación con las cicatrices normales, las queloi- des exhiben una producción incrementada de colágeno y metaloproteinasas de matriz.¹⁴ Un proceso de cicatriza- ción fisiológico involucra un delicado balance entre una producción de colágeno aumentada así como una des- trucción de tejido, facilitada por las metaloproteinasas de matriz. Las cicatrices normales presentan un mecanismo de autorregulación negativa para prevenir una reparación excesiva, lo que sugiere que este mecanismo se encuen- tra de alguna manera alterado en los fibroblastos queloides, resultando en cicatrices exuberantes con propensión a recurrir.

Etiopatogenia

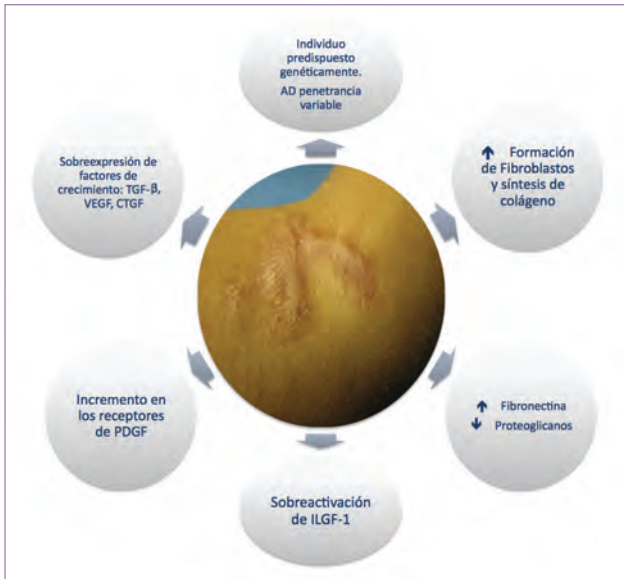
La patogénesis de las cicatrices queloides es compleja, e involucra factores genéticos y ambientales. Los estudios genéticos han descrito formas familiares con herencia autosómica dominante, penetración incompleta y expre- sión variable, así como con el HLA-B14, B21, Bw16, DR5, DQw3 y con el grupo sanguíneo tipo A. Con todo, no se han identificado los genes específicos¹⁹ (figura 1).

La edad media de presentación es de 22.3 años en mu- jeres, y 22.8 en hombres.⁵ Se ha sugerido una relación hor- monal, ya que se ha reportado elevación del receptor de andrógenos.²⁰ En el embarazo se ha descrito una mayor incidencia en relación al incremento de alfa globulinas séricas y la neoangiogénesis durante este periodo.

Por razones aún desconocidas, predominan en pecho, hombros, espalda superior, nuca y lóbulos auriculares (fo- tografía 2 y 3).



Fotografía 1. Cicatriz queloide presternal típica. Se observan los bordes eritematosos, con un crecimiento digitiforme hacia la piel sana circundante, mientras el centro se observa pálido y deprimido.

Figura 1. Patogénesis de las cicatrices queloides.

Se ha propuesto que las cicatrices queloides se presentan en zonas de alta tensión, aunque esto no explica la topografía más frecuente como los lóbulos auriculares, en contraste con su ausencia en palmas y plantas⁵ (fotografía 4).

Los procesos inflamatorios como el acné vulgar, la foliculitis, o la aplicación de vacunas, principalmente la BCG, pueden inducir la formación de queloides que pueden aparecer meses o hasta años después del insulto.

No existe relación directa entre el tamaño de la herida y la incidencia de cicatrización queloide. Se pueden presentar formas de *novo*, en donde aparentemente no existe antecedente de trauma y se postula que son causadas por un proceso inflamatorio que el paciente no recuerda.

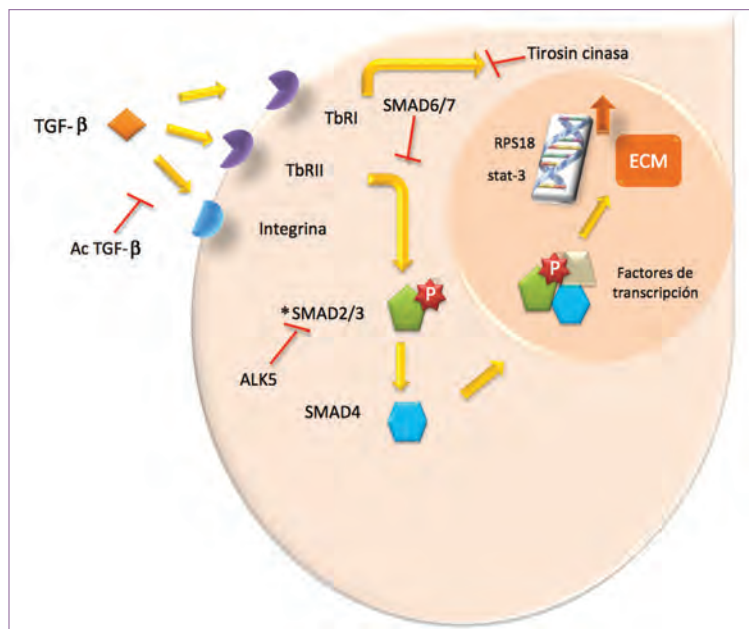
Diversos estudios han examinado la fisiopatología de las cicatrices queloides en el nivel celular. Los fibroblastos, las citocinas e inmunoglobulinas son importantes componentes extracelulares de las cicatrices queloides. Los fibroblastos tienen una actividad anormal; producen altos niveles de colágeno, elastina, fibronectina y proteoglicanos, dando una respuesta exagerada a la estimulación.

Los fibroblastos queloides producen predominantemente colágeno tipo I. Hay un incremento de niveles de citocinas entre las que se encuentran TGF- β , subtipos 1 y 2, que son estimuladores de los fibroblastos. El TGF- β 3 ha sido asociado con efectos antifibróticos.²²

Por lo anterior, se han realizado estudios moleculares que involucran al factor de crecimiento transformante- β (TGF- β),^{6,7} el factor de crecimiento del endotelio vas-

**Fotografía 2.** Cicatriz queloide en espalda.**Fotografía 3.** Acercamiento de la lesión.**Fotografía 4.** Cicatriz queloide en lóbulo auricular, representa la topografía más frecuente.

Figura 2. Cicatrización queloide . Vía de señalización TGF-β.



cular (VEGF), el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF),⁷ el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF),⁸ y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1),⁹ como responsables del depósito excesivo de matriz extracelular (ECM), principalmente colágeno.

Las investigaciones recientes se han centrado en esclarecer la relación entre estos factores de crecimiento sobreexpresados y una cicatrización patológica.

La pregunta clave consiste en definir si estos factores causan la formación de queloides o simplemente se encuentran incrementados en respuesta al proceso de cicatrización.

Específicamente, el TGF-β ha sido bien estudiado en la patogénesis de la cicatrización anormal, y muchas investigaciones han sido guiadas en torno a su vía de activación.

El TGF-β latente puede ser activado por las integrinas, o bien uniéndose a los receptores de superficie celular TbRI y RII. Lo anterior, inicia la fosforilación de SMAD2/3 y, posteriormente, la activación de SMAD4. El complejo SMAD* se trasloca entonces al núcleo celular y

activa, junto con factores de transcripción, la regulación a la alta de los genes blanco induciendo un incremento ECM.

Existen diferentes pasos susceptibles de inhibición a lo largo de la vía de señalización TGF-β. Un ejemplo de esto son los anticuerpos TGF-β, que impiden la unión a los receptores de superficie. La activación del complejo SMAD puede ser interrumpida por inhibidores tipo activina (ALK5) y por inhibidores tipo tirosinasa o SMAD6 y 7 por la vía de activación independiente (figura 2).

En 2006, Capaner y colaboradores reportaron que la sobreexpresión de TGF-β es un componente importante en la formación de queloides, pero no es suficiente como un factor independiente, lo cual apoya la hipótesis de una causa multifactorial.¹⁰

De igual manera, existen series de casos donde se presenta disminución de la expresión de proto genes relacionados con la apoptosis en fibroblastos de tejido queloide,¹⁸ entre

los que resaltan la proteína ribosomal 18 (RPS18)¹⁵ y el STAT-3,¹⁶ explicando así la producción continua de tejido conectivo posterior al tiempo esperado en una cicatriz normal.¹⁷ Es claro que el análisis de múltiples genes a partir de microarreglos, para compararlos entre cicatrices normales y queloides, resulta prometedor para entender mejor el control genético de las cicatrices queloides.

Opciones terapéuticas

El mejor tratamiento para una cicatriz queloide es la prevención de trauma o cirugías innecesarias en pacientes predisuestos.

Se han recomendado varios tratamientos establecidos y algunos experimentales.²²

- Corticosteroides intralesionales
- Escisión quirúrgica
- Parche de gel de silicón
- Crioterapia
- Láser
- Radioterapia
- Presión
- Interferón-α2b

* **SMAD:** familia de proteínas intracelulares que traducen señales extracelulares de ligandos del factor de crecimiento transformante beta hacia el núcleo donde activan la transcripción del gen TGF-β.

El nombre surge de la combinación de 2 proteínas: una, denominada MAD (*mothers against decapentaplegic*) en la especie *Drosophila*, y otra denominada SMA en *Caenorhabditis elegans*.

Las mutaciones en la primera proteína suprimen la expresión del gen *decapentaplegic* en el embrión.

- 5 fluorouracilo
- Imiquimod
- Verapamilo

La combinación de las terapias ha mostrado ser efectiva, sobretodo en lesiones tempranas.²³ Siempre se debe de informar al paciente acerca de la inminente posibilidad de recurrencia a pesar de las terapias.²³

Corticosteroides

Los corticosteroides intralesionales o tópicos se consideran el tratamiento estándar pues inhiben la transcripción de la óxido nítrico sintetasa (NOS).²⁴ Ésta, a su vez, inhibe la síntesis de colágeno por los fibroblastos, el crecimiento de fibroblastos queloides, la degeneración de éstos, y la regulación a la baja de la expresión del gen de colágeno Tipo I.²⁶

En 2002, una revisión sistemática demostró éxito en 70% de los pacientes, aunque la recurrencia reportada fue de hasta 50% a 5 años.²⁵

Existe una amplia gama de presentaciones de corticosteroides para su aplicación intralesional: acetato de hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona. La más utilizada es el acetónido de triamcinolona a dosis de 10-40mg/ml por aplicación cada 4 semanas.²⁹

La triamcinolona es un corticosteroide fluorinado de alta potencia. De él se registran en la literatura cuatro ensayos clínicos controlados que evalúan su eficacia. Darzi y colaboradores demostraron su superioridad al compararlo con la radioterapia,³⁰ mientras que Layton y colaboradores lo consideraron inferior a la crioterapia,³¹ pero no así cuando se combinan estas dos técnicas, pues presentan efectos sinérgicos, según lo descrito por Yosipovitch y colaboradores.³² Por último, en el estudio de Manuskiatti y colaboradores, no se encontraron diferencias significativas al evaluar eritema y tamaño de la cicatriz, entre los grupos de triamcinolona intralesional, 5-FU y la combinación de ambos.³³

El Panel Internacional sobre el Manejo de Cicatrices publicó unas guías de práctica clínica donde se recomienda, como primera línea, el uso de parches de gel de silicona asociado a la aplicación de corticosteroides intralesionales y, según el sitio anatómico (lóbulo auricular), terapia compresiva. Para los casos resistentes, se recomienda terapia con láser y cirugía, junto con parche de gel de silicona, en caso de ser necesario.²⁸

En cuanto a la aplicación intralesional de colagenas, fue inefectiva con un seguimiento a 6 meses según el estudio de Kang y colaboradores donde, además, se asoció a efectos secundarios severos.²⁷

Quirúrgico

Se indica si la terapia con corticosteroide intralesional no ha sido efectiva. Debe combinarse con triamcinolona o interferón- $\alpha 2b$ antes, durante y después de la misma.²³ Las recurrencias varían 45-100% como monoterapia y disminuyen hasta 50% en terapia combinada, ya sea con imiquimod, interferón- $\alpha 2b$, o silicón.^{22,61}

Terapia con silicón

Se desconoce su mecanismo de acción. Se postula tanto el efecto oclusivo como la hidratación del estrato córneo con la consiguiente activación de citocinas estimuladoras hacia los fibroblastos dérmicos,⁶⁴ la generación de electricidad estática⁶² y la reducción de mastocitos,⁶³ efectos probables con la aplicación durante un periodo mínimo de 12-24 horas por día, con cambios cada 10-14 días, durante 2-6 m.³⁵

Se utiliza como tratamiento sintomático (dolor y prurito),⁶³ para el tratamiento de lesiones recientes, y como prevención, con resultados positivos de 79%-90%.⁶⁵

En una revisión sistemática se reporta evidencia positiva en relación con la formación de tejido cicatrizal anormal, pero concluyen que los resultados son inciertos pues los estudios son de calidad escasa.³⁶

Crioterapia

Su mecanismo de acción se basa en la producción de anoxia celular y necrosis. Se sugiere la aplicación de 2 ciclos, con un periodo de congelamiento de 10 segundos, que pueden repetirse cada 4-6 semanas, con resultados positivos en 64% de 394 pacientes.^{37,66} No presenta evidencia en su uso como monoterapia^{35,38} dado que, al inducir daño tisular, puede favorecer la formación de una cicatriz queloide. Como terapia combinada con corticosteroides IL, la efectividad se eleva a 73%.

Láser

Produce una reacción térmica tejido específica según la longitud de onda empleada. Induce regresión del tejido queloide al suprimir la proliferación de fibroblastos anormales y estimular la apoptosis y la actividad enzimática.⁶⁸

El láser de luz pulsada ha demostrado buena respuesta clínica en cicatrices queloides tempranas (57-83%), aparentemente asociada a la mayor afinidad de este láser por la vasculatura.

Alster y colaboradores reportaron una importante reducción del eritema y el prurito en cicatrices tanto hipertróficas como queloides (sin distinguir entre los grupos), con la aplicación de luz pulsada (585 nm), un se-

guimiento a 6 meses.³⁹ Algunas series de casos muestran evidencia a favor del láser Nd:YAG (1064nm)⁴⁰ y del CO₂ (10600nm),⁴¹ aunque las tasas de recurrencia se elevan a 90%. La terapia combinada con corticosteroides y 5-FU es superior (88%).⁶⁷

Radioterapia

Intenta reestablecer la homeostasis entre la producción y degradación de colágeno.⁴² Actúa a nivel de las células madre del tejido conectivo, la expresión del gen de la matriz extracelular, así como los fibroblastos queloides y la piel normal.

Se la considera tratamiento de segunda línea, y solo es útil los primeros 6 meses.⁴³ Cuando se indica, siempre es en conjunto con un tratamiento quirúrgico para prevenir recurrencias. En la mayoría de los estudios, los resultados positivos oscilan entre 70-90%.^{43-45,59}

Sclafani y colaboradores observaron recurrencia en 2 de 17 queloides de lóbulo auricular (13%) de los pacientes tratados con radioterapia a dosis de 7-10Gy vs 4 de 12 (33%) tratados con el corticosteroide intralesional.⁴⁶ De acuerdo con Kovalic y colaboradores la dosis total es más importante que la frecuencia.⁴⁷ Doornbos y colaboradores sugieren dosis efectivas entre 9-15Gy,⁴⁸ pero la mayoría de los estudios no definen la dosis.

La gran preocupación acerca del potencial de malignidad en el tratamiento de una patología benigna limita su utilidad en la mayoría de los pacientes.⁷² Solo se han reportado algunos casos y, aunque la causalidad no puede definirse, debe recomendarse esta opción con cautela en pacientes jóvenes,^{45,72} y siempre como una opción para casos resistentes no susceptibles de escisión quirúrgica.⁷³

Las características de la cicatriz que loide son predictivas de la respuesta terapéutica, definiendo la topografía (tórax), el tamaño (grande) y etiología (quemadura) como factores de mal pronóstico en un estudio realizado con braquiterapia.⁷¹

Presión

Aunque el mecanismo de acción es incierto, se cree que disminuye la perfusión capilar, provocando hipoxia y degeneración de fibroblastos; también, acelera la maduración de colágeno.⁴⁹ Deben aplicarse 20-30mmHg durante 24 horas. Rauscher y colaboradores evaluaron la eficacia del tratamiento quirúrgico y la presión posterior con parches de corticosteroides en el lóbulo auricular de 57 pacientes con cicatrices queloides recurrentes. En un seguimiento de 4 años, se presentaron 4 recurrencias, con una efectividad 70-90%.⁵⁰

Interferón

Se han realizado diversos estudios moleculares en relación al papel que tienen algunos subtipos de interferón en la cicatrización. Jiménez y colaboradores reportaron que, tanto la variedad alfa como la gama, inhiben la síntesis de colágeno por los fibroblastos.⁵⁵ Posteriormente, Berman y colaboradores describen que el tratamiento con interferón- α 2b es capaz de normalizar la producción de colágeno, de glucosaminoglucanos y de colagenasa de fibroblastos queloides *in vitro*.⁵⁶ Esta aseveración fue declinada en 1996 con un estudio comparativo, mostrándose como tratamiento ineficaz para reducir el tamaño de las cicatrices queloides.⁵⁷ De cualquier manera, la mayoría de la literatura publicada presenta problemas metodológicos, lo cual dificulta la capacidad de hacer recomendaciones basadas en evidencia.²⁵

5-Fluorouracilo (5-fu)

Análogo de pirimidina, es utilizado principalmente como agente quimioterapéutico. Su mecanismo de acción en la formación de cicatrices queloides se ha sugerido a través de la inhibición de la proliferación de fibroblastos.⁵⁸

En una serie de casos, 28 pacientes fueron tratados con 5-FU 50 mg/ml, aplicando 0.5-2.0 ml por sesión. Alrededor de 50% presentó resultados positivos a las 12 semanas, presentando ulceración 21% de los pacientes.⁶⁹ En una segunda serie de 20 pacientes, 17 tuvieron una respuesta de 50%, de los cuales 9 presentaron recurrencia a un año, y solo uno no presentó respuesta.⁷⁰

Los resultados con aplicación intralesional se han equiparado con el tratamiento con láser de luz pulsada y la monoterapia con corticosteroides; resulta superior en combinación con estos últimos (88%).⁵⁴

Imiquimod

Inmunomodulador en crema, considerado como antibiótico al activar el interferón alfa.⁵¹ Se ha utilizado a 5% en combinación con biopsia por rasurado, observándose resultados superiores al tratamiento con corticosteroides según Martín-García y colaboradores.⁵² Para esta opción terapéutica es de suma importancia el tiempo de aplicación para valorar efectividad, ya que se han descrito recurrencias con aplicaciones durante periodos cortos de 8 semanas en tronco (28%).⁵³ En cambio, aplicaciones durante un año en cicatrices queloides de lóbulo auricular han demostrado prevenir recurrencias (2.9%).⁵⁴

Verapamilo

Antagonista de canales de calcio que ha demostrado inhibir la síntesis de colágeno, al mismo tiempo que incre-

menta la actividad de la colagenasa. En una serie de casos, publicada en 2004, demostró que puede ser útil para prevenir recurrencias al aplicarlo intralesional durante el evento quirúrgico y posterior a éste (54%).⁶⁰

Otras alternativas

Vitamina E (alfatocoferol)

Debido a sus propiedades antioxidantes, esta sustancia ha sido utilizada para prevenir la formación de cicatrices. Existe poca evidencia reportada y efectos adversos frecuentes, como dermatitis por contacto,⁷⁴ mismos que retrasan el proceso de cicatrización al disminuir la fuerza tensil del tejido.

Extracto de cebolla

Existen en el mercado algunos productos tipo gel para la administración tópica que no han demostrado mejoría en el tamaño de la cicatriz, ni respecto al eritema y el prurito.^{75,76}

Por lo anterior, han aparecido nuevos compuestos adionados con heparina, con la intención de acelerar el proceso de maduración de la cicatriz. A pesar de que en un ensayo clínico fueron comparados de manera favorable con los corticosteroides,⁷⁷ continúan siendo poco efectivos en el control del prurito y el tamaño de la cicatriz.⁷⁸

Beta-sitosterol, centella asiática y *Bulbine frutescens*

Estudios realizados en pacientes quemados han demostrado que los ungüentos que contienen beta-sitosterol proveen una adecuada hidratación a las heridas, promoviendo una mejor cicatrización.⁷⁹ Así también, la centella asiática y *Bulbine frutescens* incrementan la fuerza tensil si se administran en las primeras 6 a 8 semanas,⁸⁰ subrayando su papel preventivo y no terapéutico.

Terapias en desarrollo

De manera interesante, algunos ensayos clínicos han demostrado la efectividad de los anticuerpos monoclonales TGF- β (metelimumab, ledelimumab) en patologías como la fibrosis pulmonar, la esclerosis sistémica y el manejo postquirúrgico del glaucoma.^{81,82} A nivel dérmico, Sha y colaboradores reportaron su aplicabilidad en modelos animales experimentales, obteniendo una reparación tisular sin evidencia de tejido cicatrizal.⁸³

Debido a que la manosa-6-fosfato (M6P) inhibe la activación de TGF- β -1 y TGF- β -2⁶⁶, la aplicación local de M6P recombinante podría resultar en una alternativa terapéutica.⁸⁴ Así también, la aplicación de un receptor

TGF- β soluble (TbRIII) ha demostrado su capacidad de secuestrar e inactivar al TGF- β , previniendo la esclerosis sistémica inducida por bleomicina.⁸⁵ Esta estrategia terapéutica podría extrapolarse en un futuro a la cicatrización queloide.

El TGF- β latente es activado por receptores de integrinas en la superficie celular.⁸⁶ Los anticuerpos que inhiban esta vía representarán una opción terapéutica interesante.

La fosforilación de SMAD2/3 por TbRI es un paso crucial en la activación intracelular de la cascada de señalización TGF- β y la producción de matriz extracelular. Moléculas con actividad similar a cinasas (ALK5) se unen a TbRI e inhiben la fosforilación SMAD2/3, mostrando mejoría de la fibrosis en modelos experimentales.^{87,88} Se auguran resultados equiparables en estudios clínicos.

El mesilato de imatinib (Glivec®) es un inhibidor tipo tirosin cinasa ampliamente utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica,⁸⁹ que bloquea la señalización independiente o no-SMAD del TGF- β . Distler y colaboradores demostraron que este compuesto puede reducir de manera efectiva, y en una relación dosis-dependiente, la síntesis de colágeno en la esclerosis sistémica, así como en fibroblastos dérmicos normales. Estos resultados sugieren que el mesilato de imatinib tiene una potente actividad fibrinolítica, siendo un candidato prometedor para el manejo de procesos fibrosantes como las cicatrices queloides.⁹⁰

Otro evento promisorio en el tratamiento de cicatrices queloides surge con base en la presencia incrementada de TGF- β -3 en piel embrionaria y disminuida en queloides.⁹¹ La aplicación de TGF- β -3 recombinante en modelos animales ha demostrado mejoría en la presencia de cicatrices.⁹²

Ferguson y colaboradores reportaron 3 estudios doble ciego, controlados con placebo, fase I/II con avotermin (TGF- β -3) proteína recombinante humana.⁹³ Ésta se administró de manera intradérmica en heridas cutáneas, antes y después de la cicatrización, en individuos sanos de ambos géneros. Se realizó una evaluación visual de la cicatriz a los 6 y 12 meses, encontrándose mejoría significativa en las mismas.

Ghazizadeh y colaboradores demostraron una mayor expresión de interleucina 6 (IL-6) y su receptor en fibroblastos queloides, traduciendo en una síntesis de colágeno incrementada.⁹⁴ Los anticuerpos anti-IL-6 suscitaron una disminución en la síntesis de colágeno, lo cual sugiere un papel importante para la IL-6 en la regulación del colágeno, y un posible blanco terapéutico.

La ausencia de IL-10 en piel embrionaria se traduce en la formación de cicatrices. Resulta en la amplificación de

la cascada de la inflamación, con una estimulación continua de fibroblastos y depósito de colágeno anormal. La IL-10 es indispensable para una reparación cutánea sin cicatrices.⁹⁵

Peranteau y colaboradores demostraron que la sobreexpresión de IL-10 modula la respuesta inflamatoria en la herida de un adulto, acercándose al perfil observado en el embrión. Por lo tanto, la aplicación de IL-10 recombinante podría ofrecer un tratamiento potencial para queloides.⁹⁶

VEGF juega un papel importante en la regulación de la angiogénesis y la inflamación en la cicatrización. Zhang y colaboradores aplicaron RNA contra VEGF a fibroblastos queloides. Además de una inhibición significativa de la expresión de VEGF, demostraron una disminución significativa en el crecimiento de fibroblastos y otra posibilidad terapéutica promisoriosa.⁹⁷

Conclusiones

En el pasado, el tratamiento de las cicatrices queloides se fundamentó en el azar. Actualmente, la investigación del proceso de cicatrización ha resultado en nuevas y variadas líneas terapéuticas de estudio. Todas ellas han tenido aciertos y errores que deben ser contrapuestos estadísticamente en ensayos clínicos, con poblaciones representativas y seguimientos mínimos de 1 año, siempre valorando los efectos cosméticos y funcionales por separado. Por ahora, nuestra mejor arma es la educación del paciente, la terapia combinada y la prevención (tablas 1 y 2).

Tabla 2. Recomendaciones y evidencia en la literatura mundial.

AUTOR	OPCIÓN TERAPEÚTICA	EVIDENCIA O RECOMENDACIÓN
Mustoe TA, <i>et. al.</i> (2002)	Corticosteroides intralesionales	Útiles en combinación con parche de silicón.
Darzi, <i>et. al.</i> (1992)	Triamcinolona	Superior a la radioterapia
Shaffer, <i>et. al.</i> (2002)	Corticosteroides	Útiles pero con riesgo de recurrencia en 50%.
Shaffer, <i>et. al.</i> (2002)	Manejo quirúrgico	Útil en combinación con triamcinolona intralesional.
Tyring, <i>et. al.</i> (2001)	Manejo quirúrgico	En combinación con Imiquimod reduce la recurrencia de las lesiones.
O'Brien, <i>et. al.</i> (2006)	Parche de silicón	Resultados positivos, pero inciertos.
Ernst, <i>et. al.</i> (1995)	Crioterapia	Útil con periodos de congelamiento de 10 segs. Repetir terapia en 4 a 6 semanas.
Alster, <i>et. al.</i> (1995)	Láser	Disminución en el eritema y prurito lesional con el uso de luz pulsada.
Kumplar DJ, <i>et. al.</i> (1994)	Radioterapia	Útil en los primeros 6 meses como tratamiento de 2ª línea.
Kovalic JJ, <i>et. al.</i> (1989)	Radioterapia	Resultados dependientes de la dosis total utilizada.
Doornbos JF, <i>et. al.</i> (1990)	Radioterapia	Útil en dosis de 9 a 15 Gy.
Rauscher GE, <i>et. al.</i> (1986)	Presión	Útil si se utilizan de 20 a 30 mmHg en 24 hrs.
Berman B, <i>et. al.</i> (1989)	Interferón	El IFN a2b es capaz de disminuir la producción de colagenasa y colágeno in vitro
Al-Khawajah <i>et. al.</i> (1996)	Interferón	Ineficaz en disminuir el tamaño de las cicatrices queloides.
Nanda S, <i>et. al.</i> (2004)	5-FU	Resultados positivos en el 50% de los pacientes a 12 semanas, con riesgo de ulceración importante.
Martin-García, <i>et. al.</i> (2005)	Imiquimod	En combinación con biopsia por rasurado presenta resultados positivos al de esteroides en 50%.
Copcu (2004)	Verapamilo	Útil en la prevención de recurrencias si se utiliza en el periodo quirúrgico y post quirúrgico.

Tabla 1. Respuesta clínica y recurrencia.

OPCIÓN TERAPÉUTICA	RESPUESTA (%)	RECURRENCIA (%)
Corticosteroide	50-100	9-50%
Quirúrgico	ND	45-100
Terapia con silicón	79-90	
Crioterapia	64	ND
Láser	57-83	90
Radioterapia	56	13
5 FU	50-85	45
Alfatocoferol	ND	ND
Extracto de cebolla	ND	ND
Beta-sitosterol, centella asiática y <i>Bulbine frutescens</i>	ND	ND
Crioterapia + silicón	73	ND
Verapamilo IL + quirúrgico + silicón	54	ND
5 FU + láser + corticosteroide IL	88	ND
Quirúrgico + presión	70-90	5-7
Quirúrgico + radiación	70-90	ND
Quirúrgico + silicón	0-75	25-36
Quirúrgico + imiquimod	ND	2.9-28
Quirúrgico + corticosteroide IL	ND	50
Quirúrgico + corticosteroide IL + silicón	88	12.5

ND No disponible

REFERENCIAS

- Ladin D. "The art and science of wound care". *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 748.
- Breasted JH. *The Edwin Smith surgical papyrus. Hieroglyphic translation and commentary*. Chicago, University of Chicago Press, 1930.
- Alibert JLM. *Description des maladies de la peau observées à l'hôpital Saint-Louis et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement*. Paris, Barrois l'aîné et fils, 1806: 113.
- Tuan TL, Nichter LS. "The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation". *Mol Med Today* 1998; 4: 19-24.
- Wolfram D, Tzankov A, Pulz P, Piza-Katzer H. "Hypertrophic scars and Keloids –a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management". *Dermatol Surg* 2009; 35: 171.
- Lee TY, Chin GS, Kim WJ, et al. "Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids". *Ann Plast Surg* 1999; 43: 179.
- Colwell AS, Phan TT, Kong W, et al. "Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-beta stimulation". *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1387.
- Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR. "Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF". *J Invest Dermatol* 1994; 103: 560.
- Ohtsuru A, Yoshimoto H, Ishihara, H, et al. "Insulin-like growth factor-I (IGF-I)/IGF-I receptor axis and increased invasion activity of fibroblasts in keloid". *Endocr J* 2000; 47 Suppl: S41.
- Campaner AB, Ferreira LM, Gagnani A, et al. "Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring". *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1168-1176.
- Marneros AG, Krieg T. "Keloids –clinical diagnosis, pathogenesis, and treatment options". *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 905-913.
- Messadi DV, Le A, Berg S, et al. "Effect of TGF-beta 1 on PDGF receptors expression in human scar fibroblasts". *Front Biosci* 1998; 3: a16-22.
- Sayah DN, Soo C, Shaw WW, et al. "Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues". *J Surg Res* 1999; 87: 209-216.
- Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. "Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration". *Br J Dermatol* 2005; 153: 295-300.
- Satish L, Lyons-Weiler J, Hebda PA, et al. "Gene expression patterns in isolated keloid fibroblasts". *Wound Repair Regen* 2006; 14: 463-470.
- Lim CP, Phan TT, Lim IJ, et al. "Stat3 contributes to keloid pathogenesis via promoting collagen production, cell proliferation and migration". *Oncogene* 2006; 25: 5416-5425.
- Sayah DN, Soo C, Shaw WW, et al. "Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues". *J Surg Res* 1999; 87: 209.
- Teofoli P, Barduagni S, Ribuffo M, et al. "Expression of Bcl-2, p53, c-jun and c-fos protooncogenes in keloids and hypertrophic scars". *J Dermatol Sci* 1999; 22: 31.
- Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, Reichenberger E. "Clinical genetics of familial keloids". *Arch Dermatol* 2001; 137: 1429.

20. Schierle HP, Scholz D, Lemperle G. "Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation". *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 390-395.
21. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. "Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring". *Arch Dermatol Res* 2006; 297: 433-438.
22. Berman B, Bielewicz HC. "Adjunct therapies to surgical management of keloids". *Dermatol Surg* 1996; 22: 126.
23. English RS, Shenefelt PD. "Keloids and hypertrophic scars". *Dermatol Surg* 1999; 25: 631.
24. Schaffer MR, Efron PA, Thornton FJ, Klingel K, Gross SS, Barbul. "A Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function". *J Immunol* 1997; 158: 2375-2381.
25. Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. "Keloidal scars: A review with a critical look at therapeutic options". *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: S63.
26. Kauh YC, Rouda S, Mondragon G, Tokarek R, diLeonardo M, Tuan RS, et al. "Major suppression of pro-alpha1(I) type I collagen gene expression in the dermis after keloid excision and immediate intrawound injection of triamcinolone acetate". *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 586-589.
27. Kang N, Sivakumar B, Sanders R, Nduka C, Gault D. "Intra-lesional injections of collagenase are ineffective in the treatment of keloid and hypertrophic scars". *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59(7): 693-699.
28. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. "International clinical recommendations on scar management". *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: S60-S71.
29. Jalali M, Bayat A. "Current use of steroids in management of abnormal raised skin scars". *Surgeon* 2007; 5: 175-180.
30. Enriquez MJ, Caballero AM. "Opciones terapéuticas para cicatrices queloides e hipertróficas". *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007; 16(2): 80-84.
31. Darzi MA, Chowdhri NA, Kaul SK, Khan M. "Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study". *Br J Plast Surg* 1992; 45: 374-379.
32. Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ. "A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne Keloids". *Br J Dermatol* 1994; 130: 498-501.
33. Yosipovitch G, Widjanti Sugeng M, Goon A, Chan YH, Goh CL. "A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study". *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 87-90.
34. Manuskhatti W, Fitzpatrick RE. "Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments". *Arch Dermatol* 2002; 138: 1149-1155.
35. Berman B, Pérez OA, Konda S, Kohut BE, Viera MH, Delgado S, et al. "A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management". *Dermatol Surg* 2007; 33: 1291-1302.
36. O'Brien L, Pandit A. "Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars". *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003826.
37. Ernst K, Hunderiker M. "Results of cryosurgery in 394 patients with hypertrophic scars and Keloids". *Hautarzt* 1995; 46: 462-466.
38. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. "On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review". *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1435-1458.
39. Alster TS, Williams CM. "Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser". *Lancet* 1995; 345: 1198-1200.
40. Kumar K, Kapoor BS, Rai P, Shukla HS. "In-situ irradiation of keloid scars with Nd:YAG laser". *J Wound Care* 2000; 9: 213-215.
41. Kantor GR, Wheeland RG, Bailin PL, Walker NP, Ratz JL. "Treatment of earlobe keloids with carbon dioxide laser excision: a report of 16 cases". *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 1063-1067.
42. Panizzon RG. "Dermatologic radiotherapy". *Hautarzt* 2007; 58: 701-710.
43. Klumpp DJ, Murray JC, Anscher M. "Keloids treated with excision followed by radiation therapy". *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 225-231.
44. Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. "Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months". *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 547-553.
45. Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. "Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy". *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1853-1859.
46. Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T. "Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature". *Dermatol Surg* 1996; 22: 569-574.
47. Kovalic JJ, Pérez CA. "Radiation therapy following keloidectomy: a 20-year experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 77-80.
48. Doombos JF, Stoffel TJ, Hass AC, Hussey DH, Vigliotti AP, Wen BC, et al. "The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 833-839.
49. Brent B. "The role of pressure therapy in management of earlobe keloids: preliminary report of a controlled study". *Ann Plast Surg* 1978; 1: 579-581.
50. Rauscher GE, Kolmer WL. "Treatment of recurrent earlobe keloids". *Cutis* 1986; 37: 67-68.
51. Berman B, Kaufman J. "Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5 % cream on the recurrence rate of excised keloids". *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S209-S211.
52. Martín-García RF, Busquets AC. "Postsurgical use of imiquimod 5% cream in the prevention of earlobe keloid recurrences: results of an open-label, pilot study". *Dermatol Surg* 2005; 31: 1394-1398.
53. Cacao FM, Tanaka V, Messina MC. "Failure of imiquimod % cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids". *Dermatol Surg* 2009; 35: 629-633.
54. Mrowietz U, Seifert O. "Keloid Scarring: New Treatments Ahead". *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100(2): 75-83.
55. Jiménez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. "Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons". *J Clin Invest* 1984; 74: 1112-1116.
56. Berman B, Duncan MR. "Short-term keloid treatment *in vivo* with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production *in vitro*". *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 694-702.
57. Al-Khawajah MM. "Failure of interferon-alpha 2b in the treatment of mature keloids". *Int J Dermatol* 1996; 35: 515-517.
58. De Waard JW, de Man BM, Wobbes T, van der Linden CJ, Hendriks T. "Inhibition of fibroblast collagen synthesis and proliferation by levamisole and 5-fluorouracil". *Eur J Cancer* 1998; 34: 162-167.
59. Van de Kar AL, Kreulen M, van Zuijlen PP, Oldenburger F. "The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: a prospective clinical outcome study". *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 2248.
60. Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. "Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid". *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 1-7.
61. Tyring S. "Imiquimod applied topically: A novel immune response modifier". *Skin Therapy Lett* 2001; 6: 1.
62. Hirshowitz B, Lindenbaum E, Har-Shai Y, et al. "Static-electric field induction by a silicone cushion for the treatment of hypertrophic and keloid scars". *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1173.
63. Eishi K, Bae SJ, Ogawa F, et al. "Silicone gel sheets relieve pain and pruritus with clinical improvement of keloid: possible target of mast cells". *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 248.
64. Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, et al. "Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts". *J Surg Res* 1995; 59: 705.
65. Fulton JE Jr. "Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars". *Dermatol Surg* 1995; 21: 947.

66. Zouboulis CC, Blume U, Buttner P, Orfanos CE. "Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars. A prospective consecutive trial of case series". *Arch Dermatol* 1993; 129: 1146.
67. Asilian A, Darougeh A, Shariati F. "New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars". *Dermatol Surg* 2006; 32: 907.
68. Alster TS. "Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae". *Dermatol Clin* 1997; 15: 419.
69. Nanda S, Reddy BS. "Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids". *Dermatol Surg* 2004; 30: 54.
70. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A, et al. "Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study". *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 474.
71. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI. "Postoperative strontium-90 brachytherapy in the prevention of keloids: results and prognostic factors". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1510.
72. Botwood N, Lewanski C, Lowdell C. "The risks of treating keloids with radiotherapy". *Br J Radiol* 1999; 72: 1222.
73. Malaker K, Vijayraghavan K, Hodson I, Al Yafi T. "Retrospective analysis of treatment of unresectable keloids with primary radiation over 25 years". *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 290.
74. Khoosal D, Goldman R. "Vitamin E for treating children's scars. Does it help reduce scarring?". *Can Fam Physician* 2006; 52: 855-856.
75. Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA. "Effect of Mederma on hypertrophic scarring in a rabbit ear model". *Plast Reconstr Surg* 2002; 110(1): 177-183.
76. Jackson BA, Shelton AJ. "Pilot study evaluating topical onion extract as a treatment for postsurgical scars". *Dermatol Surg* 1999; 25(4): 267-269.
77. Hosnutter M, Payasli C, Isikdemir A, Tekerekoglu B. "The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars". *J Wound Care* 2007; 16(6): 251-254.
78. Beuth J, Hunzelman N, Van Leendert R, Basten R, Noehle M, Schneider B. "Safety and efficacy of local administration of Contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany". *In Vivo* 2006; 20(2): 277-283.
79. Jurjus A, Atiyeh BS, Abdallah IM, et al. "Pharmacological modulation of wound healing in experimental burns". *Burns* 2007; 33(7): 892-907.
80. Widgerow AD, Chait LA, Stals R, Stals PJ. "New innovations in scar management". *Aesthetic Plast Surg* 2000; 24(3): 227-234.
81. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, Khanna D, Emery P, Hs VM, et al. "Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192". *Arthritis Rheum* 2007; 56: 323-333.
82. Mead AL, Wong TT, Cordeiro MF, Anderson IK, Khaw PT. "Evaluation of anti-TGF-beta2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3394-3401.
83. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. "Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta". *Lancet* 1992; 339: 213-214.
84. Gary-Bobo M, Nirde P, Jeanjean A, Morere A, García M. "Mannose 6-phosphate receptor targeting and its application in human diseases". *Curr Med Chem* 2007; 14: 2945-2953.
85. Santiago B, Gutiérrez-Canas I, Dotor J, Palao G, Lasarte JJ, Ruiz J, et al. "Topical application of a peptide inhibitor of transforming growth factor-beta1 ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis". *J Invest Dermatol* 2005; 125: 450-455.
86. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, Griffiths MJ, Dalton SL, Wu J, et al. "The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis". *Cell* 1999; 96: 319-328.
87. Ishida W, Mori Y, Lakos G, Sun L, Shan F, Bowes S, et al. "Intracellular TGF-beta receptor blockade abrogates Smad-dependent fibroblast activation *in vitro* and *in vivo*". *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1733-1744.
88. Mori Y, Ishida W, Bhattacharyya S, Li Y, Platanius LC, Varga J. "Selective inhibition of activin receptor-like kinase 5 signaling blocks profibrotic transforming growth factor beta responses in skin fibroblasts". *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4008-4021.
89. Krause DS, Van Etten RA. "Tyrosine kinases as targets for cancer therapy". *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
90. Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. "Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis". *Arthritis Rheum* 2007; 56: 311-322.
91. Bock O, Yu H, Zitron S, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U. "Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars". *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 216-220.
92. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. "Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring". *J Cell Sci* 1995; 108 Pt 3: 985-1002.
93. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, Bush J, Durani P, So K, et al. "Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies". *Lancet* 2009; 373: 1264-1274.
94. Ghazizadeh M. "Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis". *J Nippon Med Sch* 2007; 74: 11-22.
95. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM. "Fetal wound repair results in scar formation in interleukin10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair". *J Pediatr Surg* 2000; 35: 866-872.
96. Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, Badillo AT, Radu A, Zoltick PW, et al. "IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation". *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1852-1860.
97. Zhang GY, Yi CG, Li X, Zheng Y, Niu ZG, Xia W, et al. "Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in keloid fibroblasts by vector-mediated vascular endothelial growth factor shRNA: a therapeutic potential strategy for keloids". *Arch Dermatol Res* 2008; 300: 177-184.
98. Nemej AJ. "Keloids and hypertrophic scars". *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 738-746.