

LA CICATRIZ HIPERTRÓFICA POSQUEMADURA ¿UN PROBLEMA DE SALUD?*

Luz Alcántara Quintana¹, Andrés Castell Rodríguez² y Marco Cerbón Cervantes³

RESUMEN

Las heridas producidas por quemaduras constituyen un problema médico importante y son causa de un incremento de la morbilidad con un gran costo al sistema de salud. La cicatriz hipertrófica posquemadura, se ha definido como una patología de origen postraumático, que se caracteriza por presentar un daño en la dermis profunda combinado con una alteración en los factores que conllevan a la cicatrización debido a la presencia del proceso inflamatorio crónico. Se caracteriza por una gran síntesis de componentes de matriz extracelular predominantemente colágena, además de presentar un incremento en la retracción cicatrizal. Por lo que gran parte de la investigación en salud se ha enfocado en el mejoramiento de los procesos de reparación, evitar la formación de secuelas fibrosas y la resolución de patologías fibrosantes dérmicas. Desafortunadamente no se ha logrado un éxito total, lo que deja un amplio campo para la investigación de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan resolver las patologías fibrosantes. El objetivo de este artículo es revisar la información actual de la fisiopatogenia de la cicatriz hipertrófica posquemadura y la terapéutica actual de la misma.

PALABRAS CLAVE: Cicatriz hipertrófica, fibroblastos, citocinas proinflamatorias.

INTRODUCCION

Desde años inmemorables se ha estudiado el proceso de cicatrización, los primeros escritos médicos conocidos se ocupan ampliamente del cuidado de las heridas, siete de los 48 informes de casos incluidos en el Papiro Smith (1770 A.C.) describen heridas y su atención. En forma empírica, los anti-

guos médicos de Egipto, Grecia, India y Europa crearon métodos adecuados para tratarlas y advirtieron la necesidad de extraer cuerpos extraños, suturar, cubrir las lesiones con material limpio y protegerlas de la acción de agentes corrosivos. Durante el siglo XIV, con el empleo extenso de la pólvora y la frecuencia de heridas de

bala, surgió una nueva época en su tratamiento. En vez de adoptar una actitud pasiva en su atención y depender de los procesos naturales de reparación, los cirujanos asumieron una postura más dinámica y emprendieron actos impresionantes para facilitar la "curación de todo tipo de lesiones". A mediados del siglo XVI Ambroise

ABSTRACT

Wounds caused by burns are a major medical problem and cause an increase in morbidity and mortality at great cost to the health system. The hypertrophic scar has been defined as pathology of postraumatic origin, which is characterized by an injury in the deep dermis along with a change in the factors that lead to healing, due to the presence of chronic inflammatory process. It is characterized by a great synthesis of extracellular matrix components, predominantly collagen, besides presenting an increase in scar retraction. Therefore, most of health research has focused on improving repair processes, preventing the formation of fibrous sequelae, and resolution of fibrosing skin pathologies. Unfortunately it has not achieved a complete success, leaving a vast field for research into new therapeutic strategies that will enable us to resolve the fibrosing pathologies. The objective of this article is to review current information on the physiopathology of hypertrophic scar and its new therapies.

KEY WORDS: Hypertrophic scar, fibroblasts, proinflammatory cytokines.

*Recibido: 16 de noviembre de 2008 Aceptado: 11 de agosto de 2009

¹Posgrado en Ciencias Biológicas, Facultad de Medicina, UNAM, Correo E: luzalcantara@gmail.com; ²Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM, Correo E: castell@servidor.unam.mx; ³Biología, Facultad de Química, UNAM, México, D.F. Correo E: mcerbon85@yahoo.com.mx

Paré, el gran cirujano militar francés, redescubrió los métodos atraumáticos. John Hunter, William Stewart Halsred, Alexis Carrel y otros grandes clínicos biólogos demostraron que minimizar la lesión tisular permitía la cicatrización rápida y eficaz. Sin embargo, por desgracia la reacción normal de los tejidos a la lesión no siempre culmina en un resultado perfectamente funcional. Los mismos procesos que generan potencia e integridad producen estenosis fibrosas, cicatrices hipertróficas, cicatrices queloides, adherencias y otras anomalías. Si existieran métodos eficaces para controlar forma, tamaño y propiedades físicas de las cicatrices, surgiría una nueva época en su tratamiento. El objetivo de este artículo es revisar la información actual de la fisiopatogenia de la cicatriz hipertrófica posquemadura y la terapéutica actual de la misma.

La cicatrización es un proceso de reparo de un tejido alterado, dando como resultado final la formación de un tejido cicatrizal. El término (cicatriz) proviene de la palabra griega (eschara), que significa hogar. En el hogar tenía lugar toda la vida doméstica, y a causa de la reunión de niños alrededor del fuego, las quemaduras que producían cicatrices eran tan frecuentes que el nombre de la causa vino a ser sinónimo del efecto. Gracias al tráfico comercial, la palabra emigró a Roma, y se transformó en "cicatriz", de allí pasó a Francia en forma de la palabra "eschare", que significa el encostramiento que recubre una ulceración. En las islas británicas, la palabra "eschare", se encontró con la palabra sajona "scaur", muy semejante a ella tanto en sonido como en significado. En la Edad Media la palabra "cicatriz" tuvo una significación muy amplia, llegando a abarcar cualquier tipo de mancha blanca en la piel. Actualmente se utiliza el término de cicatriz para referirnos a una secuela después de un daño a la piel. El pro-

TABLA 1
Fisiología de la Cicatrización Normal

FASES DEL PROCESO DE CICATRIZACIÓN NORMAL	
	Inflamación aguda
Proliferación celular	A Fibroblástica B. Angiogénica
	Epitelización
Formación de la matriz extracelular	A. Colágena B. Fibronectina C. Sustancia Fundamental
	Remodelación de la colágena
	Contracción de la herida
	Fuerza de la herida

TABLA 2
Factores que alteran el proceso normal de cicatrización

LOCALES	SISTÉMICOS
Inadecuado aporte nutricional	Inadecuado volumen sanguíneo
Hipoxia tisular	Pérdida de proteínas corporales
Desecación tisular (necrosis)	Inadecuado aporte nutricional
Exudados	Infección sistémica (aumenta catabolismo)
Infección	Respuesta al estrés no controlada
Trauma	

ceso de cicatrización normal ha sido ampliamente estudiado y se ha dividido en fases (Tabla 1), lo que nos ha permitido conocer los factores que alteran el proceso normal de reparación, los cuáles se enlistan en la Tabla 2.

Proceso de cicatrización patológica. La causa exacta de las cicatrices patológicas aún no se conoce pero ya se han identificado varios factores que predisponen a las mismas (Tabla 3). Uno de estos factores es el tono de la piel, las pieles más oscuras son más propensas a la cicatrización queloidea. La pigmentación de la piel parece ser uno de los factores decisivos, puesto que las zonas con menor índice de melanocitos -la plantar, la palmar y las mucosas- tienen una menor propensión

a la formación de cicatrices patológicas. También existe un mayor riesgo en las regiones ricas de glándulas sebáceas. Otros de los factores que intervienen en la cicatrización patológica, son el trauma (etiología) y la tensión o retracción de la piel, de esta forma el conocer los factores que predisponen a la formación de la cicatriz patológica ha cobrado mucho interés en la última década (1). Se ha tratado de comprender las relaciones celulares y bioquímicas que se llevan a cabo en un proceso de reparación normal y patológica, con la finalidad de tener un buen diagnóstico y una terapia exitosa.

¿Qué es una Cicatriz Hipertrófica?
Las heridas o daños producidos por

TABLA 3
Factores que predisponen a la cicatriz patológica

CICATRIZACIÓN ANORMAL		
	Cicatriz Queloide	Cicatriz Hipertrófica
Genética	Predilección familiar	Menor asociación familiar
Raza	Negros y Orientales	Menor asociación con raza
Sexo	Mujeres más que hombres	Igual en ambos sexos
Edad	Entre 10 y 30 años	A cualquier edad
Bordes	Sobrepasa los bordes originales de la lesión	Se mantiene dentro de los límites de la lesión
Inicio	Tardía post-cirugía	Temprano post-cirugía
Curación Espontánea	No se resuelve con el tiempo	Puede resolverse espontáneamente en períodos menores a un año
Localización	Cara, orejas, tórax	Sin predilección
Etiología	Causa de un proceso inflamatorio crónico con trasfondo genético	Causa de un proceso inflamatorio crónico
Cirugía	Empeora	Mejora

quemaduras en la piel constituyen en la actualidad un problema médico importante y son causa de un incremento de la morbilidad con un gran costo al sistema de salud (2, 3). En el caso de la cicatriz hipertrófica de origen posquemadura, existen dos problemas predominantes como problema de salud en nuestro país, uno es la lesión, es decir las quemaduras y otro problema igualmente importante es la secuela, "la cicatriz hipertrófica".

A la cicatriz hipertrófica (Hsc, hypertrophic scars), se le ha definido como una patología de origen postraumático, que se caracteriza por presentar un daño en la dermis profunda combinado con una alteración en los factores que llevan a la cicatrización debido a la presencia del proceso inflamatorio crónico. Se sintetizan un exceso de componentes de matriz extracelular (MEC) predominantemente colágena, además de presentar un incremento en la contractilidad, participando diferentes tipos celulares, citocinas, proteasas y otros mediadores tisulares.

En nuestro país hay en un año más de 100,000 pacientes quemados que

requieren atención especializada en hospitalización (Fig. 1). Las quemaduras son una de las lesiones catastróficas más costosas a tratar. Por ejemplo, una quemadura del 30% del área total del cuerpo puede costar hasta 200,000 dólares en costos iniciales de hospitalización y honorarios médicos. Para quemaduras extensas, existen costos adicionales significativos que incluyen costos por readmisión para reconstrucción y rehabilitación del paciente (4).

Por tal razón es necesario entender la fisiopatología de la cicatrización, la cual se ha tornado más compleja, ya que para su estudio tienen que considerarse estadios de maduración, variaciones histomorfológicas, bioquímicas y moleculares. Por lo que este artículo revisa la información de la fisiopatogenia de la cicatriz hipertrófica posquemadura y la terapéutica actual de la misma. Se divide en secciones para explicar el papel de cada una de las estirpes celulares que participan en el proceso de cicatrización normal y patológico, así como el de la MEC y finalmente las terapias que se han uti-

lizado para el tratamiento de la cicatriz hipertrófica.

El papel de los fibroblastos

Los fibroblastos son las células más estudiadas en las patologías fibrosantes, son los responsables de la síntesis de colágena y del depósito de matriz extracelular. Aproximadamente 72 horas después de producida la herida, los fibroblastos y capilares se infiltran en el sitio de la herida en respuesta al Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF) y a el Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β). Una vez en el sitio de la lesión y por estimulación del TGF- β comienzan a sintetizar colágena, este fenómeno se ha evaluado cuantificando los transcritos de la cadena pro- $\alpha 1$ de la colágena I y de la colágena III observándose un incremento en los mensajeros y en la proteína (5). El papel preponderante del TGF- β en la cicatriz hipertrófica, se ha propuesto por Kopp(6) y colaboradores. Ellos inhibieron la vía de señalización canónica del TGF- β este factor con SMAD 7 (un antagonista) y observaron que al suprimir esta vía se inhibía

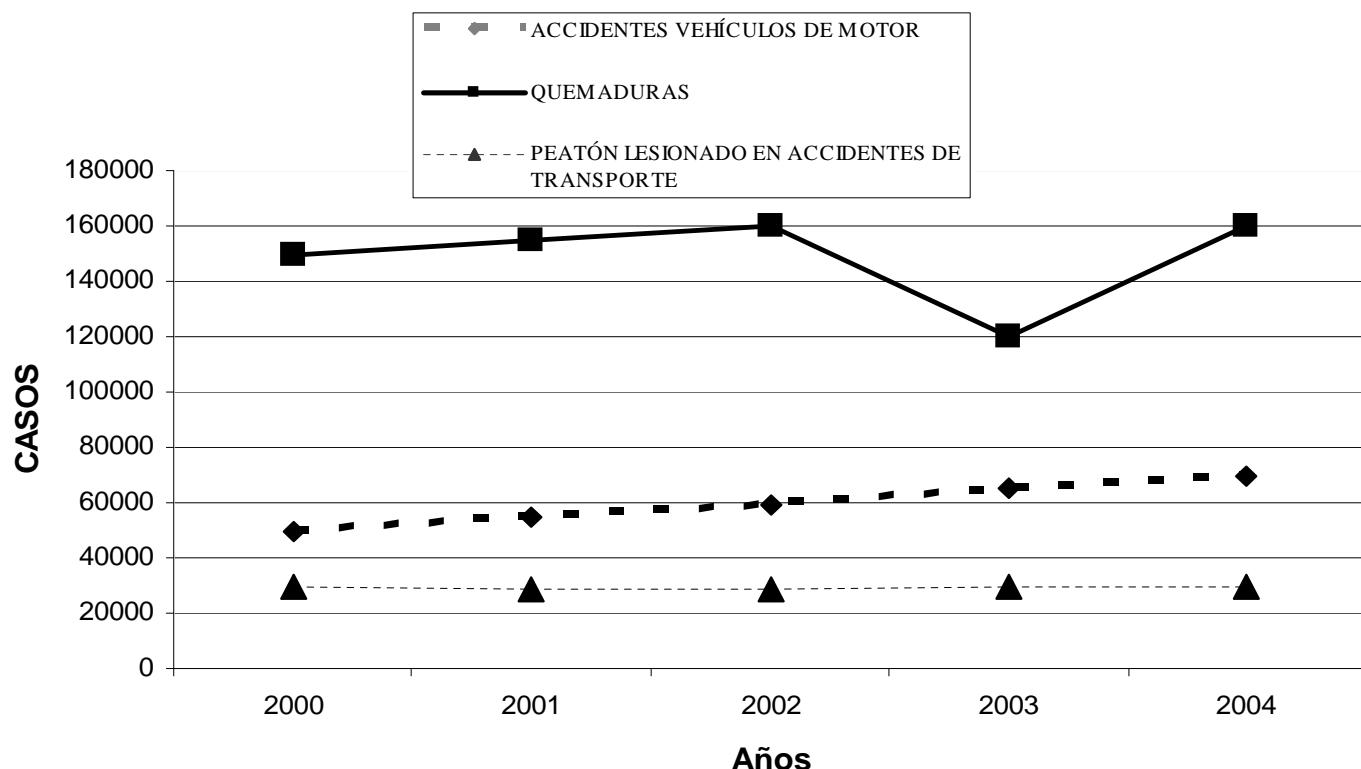


Figura 1. Tendencia de accidentes en México, 2003.

la expresión del mensajero de la cadena $\alpha 1$ de la colágena I y el de la proteína de citoesqueleto actina de músculo liso α (α -SMA, Smooth Muscle Actin) confirmando así su importancia, al desaparecer la fibrosis. Actualmente se conoce que la producción de colágena por los fibroblastos no solo está regulada por TGF- β , sino que otras citocinas como PDGF, Interleucina-1 β (IL-1 β) y el Factor de Crecimiento Fibroblástico 2 (FGF $_2$) también son fundamentales en el espacio-tiempo que deben expresarse para que se logre una reparación exitosa.

El papel de los miofibroblastos y fibroцитos

Estos tipos celulares intervienen en el proceso de contracción de la cicatriz y la diferenciación de los miofibroblastos es un proceso complejo regulado por citocinas, componentes de matriz extracelular y por la presencia de tensión mecánica. Así se les

ha considerado clave para la remodelación del tejido conjuntivo durante la cicatrización (7). Se ha sugerido que un defecto en la apoptosis de los miofibroblastos puede ser el mecanismo responsable de la formación de Hsc, confirmándose con la cuantificación de niveles bajos de expresión a nivel del mensajero de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y Bcl-x (8).

Por otro lado, los fibroцитos circulantes, única subpoblación de leucocitos implicados en la cicatrización y derivados de células mononucleares de sangre periférica, descritos en 1994 como la única población celular CD34 $^+$ que produce colágena, identificados en exudados inflamatorios, sintetizan moléculas de matriz extracelular, como vimentina, colágena I y III, además son células presentadoras de antígenos las cuales pueden potencialmente regular la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la formación de Hsc (9). La regula-

ción de la respuesta inflamatoria puede llevarse a cabo porque los fibroцитos presentan algunos receptores membranales de bajo peso molecular para quimiocinas como CCR3, CCR5, CXCR4, CCR7 y CCR2. O bien al diferenciarse a miofibroblastos e infiltrar áreas de inflamación y tejido dañado, constituyen parte de la respuesta estromal. Los fibroцитos sintetizan numerosas citocinas y contribuyen a la remodelación del tejido porque secretan factores de crecimiento fibrogénicos y angiogénicos como el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, (VEGF), Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas A (PDGF-A), Factor Estimulante de Macrófagos (M-CSF), Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF), Factor Estimulante de Macrófagos-Granulocitos (GM-CSF), Factor de Crecimiento Fibroblástico (b-FGF), Factor de Crecimiento del Tejido Conectivo (CTGF) y metaloproteinasas de matriz (MMPs). También sintetizan

factores proinflamatorios como IL1- β , TGF- β , quimiocinas y suero amiloide P los cuales modulan la apariencia y función de los fibroblastos (10). Sin embargo las señales que modulan la circulación de los fibroblastos, así como su proliferación y diferenciación se están comenzando a entender. En las cicatrices, especialmente en los bordes la expresión de CD34+ disminuye mientras aumenta la producción de prolina 4 hidroxilasa (enzima necesaria para la producción de colágena madura). Y se piensa que la adquisición de la expresión de la α -SMA es su transición del fenotipo de fibroblasto al de miofibroblasto (11), fenotipo que contribuye a la progresión de las patologías fibrosantes (Fig. 2).

El papel de los queratinocitos

La cicatriz hipertrófica se describió convencionalmente como una patología dermal en la cual la epidermis tenía sólo un papel pasivo. Sin embargo, se han cuantificado las queratinas K6, K16 y la filagrina encontrándose una hiperexpresión tanto de la proteína como del mensajero, así que se ha sugerido que los queratinocitos pre-

sentan una ruta alternativa de diferenciación y que expresan un fenotipo "activado". Aunque la activación de este tipo celular, es un término ambiguo, generalmente utilizado como una característica cuando los queratinocitos son capaces de分泌 citocinas y presentar antígenos, tal es el caso de las heridas en estadios tempranos, los queratinocitos "activados" producen factores de crecimiento que influencian a los fibroblastos, células endoteliales y a la respuesta inflamatoria; así mismo esto implicaría interacciones anormales epidermales-mesenquimales. Estudios *in vitro* sugieren que los queratinocitos participan en el desarrollo de la fibrosis, debido a que ejercen una influencia hacia las células dermáticas por la secreción de citocinas (12) y de metaloproteinasas de matriz (MMPs), tal es el caso de la secreción de la epsilina o MMP-28.

El papel de las células dendríticas epidermales y dermáticas

Las células dendríticas (CD) son claves para la inmunovigilancia cutánea e iniciar la respuesta inmune innata y

adaptativa. En la piel normal se localizan a dos poblaciones de células dendríticas: las células de Langerhans epidermales caracterizadas por la expresión de Langerina/CD207 y las células dendríticas dermáticas también llamadas dendrocitos tipo-I, son localizadas en la parte alta de la dermis reticular caracterizadas en humanos por los marcadores DC-SIGN/CD208. En condiciones patológicas, en la epidermis se localiza una población de células epiteliales dendríticas IDEC) caracterizadas por los marcadores Gránulo de Birbeck-negativo/Langerina. En la dermis en las mismas condiciones patológicas se localizan a las células plasmacitoides que son de origen linfocito y también se conocen como células productoras de Interferón- α y de Interferón β . La formación de Hsc se ha atribuido a un incremento en el número de células de Langerhans, sin embargo el mecanismo por el cual hay más células y su papel en Hsc no se ha estudiado. Sin embargo probablemente se deba a la secreción del Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) y de IL-1 β por los queratinocitos, estas

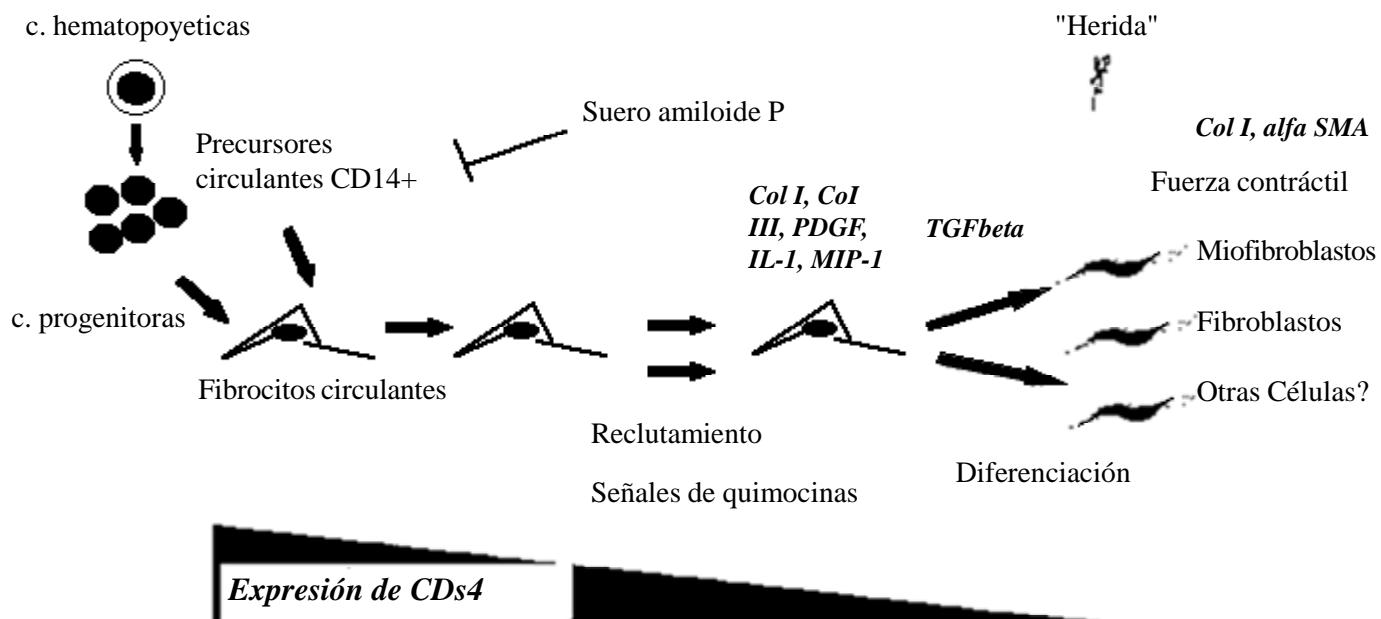


Figura 2. Modelo de la función de los fibroblastos y su diferenciación.

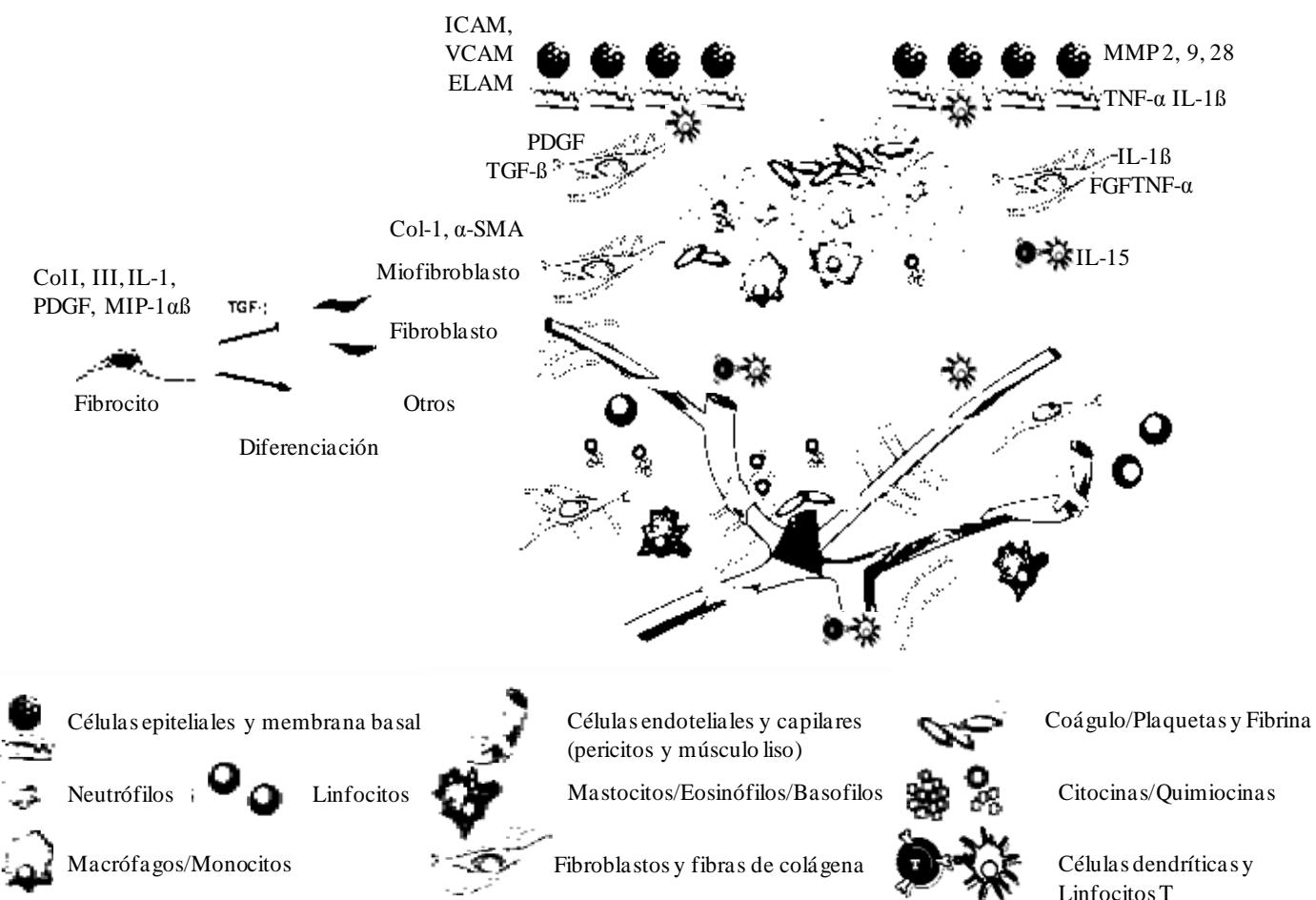


Figura 3. Elementos celulares y citocinas que participan en la cicatriz hipertrófica posquemadura.

citocinas inducen la migración de células de Langerhans afuera de la epidermis (13) migrando hacia dermis en donde probablemente modifiquen señales inflamatorias, como la expresión de las quimiocinas. Por otro lado el papel de las células dendríticas dermales no se conoce en la cicatriz hipertrófica.

El papel de la Matriz Extracelular (MEC)

En las patologías fibrosantes dérmicas se ha estudiado a la MEC, encontrándose que diferentes proteínas como la fibrilina 1 y la elastina (constituyentes de las fibras elásticas presentes en piel) presentan un arreglo diferente cuando se comparan con las fibras elásticas de la piel normal. La colágena también ha sido estudiada

encontrándose que gracias a los enlaces cruzados de piridinolina que presenta esta molécula, se incrementa la expresión del telopeptido LH2b (lisil hidroxilasa) lo que lleva a la formación de más enlaces de piridinolina, proceso que favorece la cicatriz hipertrófica (14). Se sabe que la MEC es un reservorio de factores multifuncionales, que conlleva a una regulación bastante compleja, ya que cuando existe un daño en el tejido conjuntivo, se liberan además de citocinas, péptidos biológicamente activos y su participación es altamente regulada en la MEC. Se ha cuantificado una alta expresión de los mensajeros de fibronectina, tenascina C y una expresión baja de integrina $\alpha 5 \beta 1$ en fibroblastos de Hsc. Así mismo se ha localizado a la angiotensina II (hor-

mona vasopresora) en fibroblastos de Hsc y a sus receptores AT1 y AT2, y la principal función de esta vía es el incremento de la síntesis de ADN en fibroblastos, vía fosforilación de la cinasa de serina treonina llamada AKT y de la fosfoinositol 3 cinasa (PI-3K). A pesar de que los componentes de matriz han sido los más estudiados en la cicatriz hipertrófica aún no se ha podido elucidar del todo un mecanismo por el cual la matriz extracelular sea el mejor blanco terapéutico para tratar a la Hsc, debido a la complejidad de moléculas y de interacciones que se dan en la misma (Fig. 3).

Biología molecular de la Hsc

En los últimos ocho años se ha abordado el estudio de la cicatriz hipertrófica desde el punto de vista

molecular, se ha estudiado por microarreglos y entre los hallazgos más sobresalientes se han encontrado que genes como α -SMA, tropomiosina (TM30), vimentina, profilina y osteonectina (BM40) están sobreexpresados, así como genes de citoesqueleto (15). También la MMP-16, la cadena α 1 de la colágena I, pleiotropina y trombospondina 4 se encuentran sobreexpresados.

En las publicaciones recientes se han cuantificado los mensajeros de otros genes encontrando que TNF- α , TGF β 1, TGF β 2 y TGF β RI (16) MMP-16, cadena α 1 de la colágena I, pleiotrofina, trombospondina, MEK1/2, ERK 1/2 aumentan su expresión conforme la Hsc madura. Por el contrario MKK7 y SAPK son subexpresados (17). Al catalogar todos los genes que participan en la patología de la Hsc se pretende a demás de estudiar la organización y estructura de cada uno de ellos descubrir su función, los mecanismos implicados en la regulación de la expresión y el modo en que unos genes interaccionan con otros. Las aproximaciones de la genómica permiten el estudio del conjunto de genes, proteínas y metabolitos que participan en Hsc, así como las complicadas redes de interacciones que entre ellos se establecen en el interior de las células, por lo que aún falta ahondar en este campo.

Características de la Hsc

Como ya se mencionó en los párrafos anteriores se considera que los pacientes con Hsc presentan una patología dermal, así que algunas de sus características más sobresalientes son, que la dermis papilar presenta un mayor número de vasos sanguíneos que la piel normal y están además más dilatados, sin embargo en la dermis reticular no varía el patrón de vascularización. Los microvasos son significativamente mayor en número para Hsc que para la piel normal, esto

puede atribuirse al efecto de la Interleucina 8 (IL-8), al de la proteína monocítica quimiotáctica 1, (MCP1) y a la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α) las cuales promueven la neovascularización en Hsc. Respecto a la regeneración de las fibras de nervios sensoriales en Hsc se ha observado que son reguladas por la secreción de factores tróficos, particularmente de la epidermis basal y moléculas de matriz, las uniones dermo-epidermales presentan neuritas más largas que las de piel normal. De igual forma los neuropéptidos (proteínas que funcionan como neurotransmisores, neuromoduladores, y neurohormonas) que se secretan al producirse un daño en la piel, inducen la liberación de histamina de los mastocitos, regulan el flujo sanguíneo cutáneo, y participan en la regulación de las glándulas sudoríparas. El antígeno S-100 y el neurofilamento F son buenos marcadores para definir la regeneración nerviosa en cicatriz hipertrófica, ya que esta va cambiando con el tiempo, siendo más conspicua en Hsc. Cuando se incrementa la concentración de sustancia P (neuropéptido) se incrementa el número de nervios y disminuye la actividad de la endopeptidasa y esto da como resultado una exuberante respuesta neuroinflamatoria.

En Hsc no existen glándulas sudoríparas ni folículos pilosos porque generalmente existió un daño dérmico profundo, y por lo tanto la regulación de la temperatura es inadecuada, en este contexto se ha intentado analizar si la regeneración de las glándulas sudoríparas podrían estar involucradas en el proceso de reparación de las cicatrices patológicas. Por lo que se ha utilizado a la queratina 19 (K19) para marcar células madre epidermales y para marcar a la porción secretora de las glándulas, por otro lado la queratina 14 (K14) es utilizada para marcar la porción del

túbulo de la glándula. En la Hsc, los esbozos residuales de la porción de los túbulos de las glándulas sudoríparas están más engrosadas y se ha observado un proceso de regeneración de la porción secretora de estas glándulas a través de las células madre epidermales por lo que es posible considerar que la arquitectura tridimensional de la piel pueda deberse a la posición y regeneración de las glándulas sudoríparas y por lo tanto también estarían interviniendo en el proceso de reparación de las cicatrices. Otro aspecto importante que se ha evaluado en Hsc es el incremento en la pigmentación, ya que se conoce que la hiperpigmentación disminuye la síntesis de vitamina D-3 (anti-inflamatorio) en la piel, por lo que se ha sugerido que la propensión a la inflamación es consecuencia del color de la piel, ya que la elevada expresión de melanina reduce los niveles de la producción de la vitamina D-3. Sin embargo aún falta por evaluar más esta aseveración, finalmente se ha llevado a la Hsc al terreno de la inmunología tratando de explicar que esta patología es asociada a una respuesta sistémica polarizada Th2 que lleva a un incremento de las células T y sus citocinas fibrogénicas Th2 (18). Esto último nos indica que es fundamental entender el proceso inflamatorio crónico para poder tratar la cicatriz hipertrófica y que probablemente por ahí se encuentre la respuesta a las terapias futuras que puedan aplicarse a las patologías cicatrizantes.

Terapias actuales y futuras

Para el tratamiento de la Hsc se han probado terapias tan variadas como la información que existe acerca de esta patología. Las aplicaciones de corticoides intra-lesión se utilizan desde los años 70s y aún en la actualidad no existe una terapia con éxito total, ya que en la mayoría de los casos, los tratamientos resultan caros, incómo-

dos o con efectos colaterales adversos; en el caso de las cicatrices hipertróficas se considera que el tratamiento es politerapeútico. Las terapias más utilizadas son las aplicaciones tópicas de ácido retinoico, de prednisona (forma metabólicamente no activa de la prednisolona), de vitamina A y de sulfadiazina nitrato de plata, la crioterapia, la radioterapia, la cirugía láser, la silicona, las inyecciones intradermales de diferentes compuestos como la colágena-pvp, factor de crecimiento fibroblástico-b, anticuerpos monoclonales anti-TGF, inmunoglobulina intravenosa,

topiramato, hialuronidasa, bleomicina, interferón (19).

La compresión también se ha usado como terapia y en la última década la ingeniería de tejidos ha tomado auge y para la cicatriz hipertrófica se realizan procedimientos quirúrgicos reconstructivos que incluyen transferencia de tejidos autógenos, alógenos y xenógenos así como implantación de materiales aloplásticos de epidermis, dermis y piel completa utilizando substitutos tales como, Mepiform, Integra, Contractubex, entre muchos otros. Uno de los últimos tratamientos de mayor impacto ha sido el 5-Fluorouracil (5-

FU), un análogo de la pirimidina ampliamente usado como quimioterapia para cáncer, 5-FU es capaz de bloquear al TGF- β activo y a su vez la sobreexpresión del gen de la colágena.

Conclusiones

A pesar de tan variada terapéutica no se ha logrado un éxito total en la reparación de las secuelas hipertróficas, lo que deja un amplio campo para la investigación de nuevas estrategias terapéuticas que se puedan extrapolar a otros tipos de patologías fibrosantes, donde el componente predominante sea la inflamación crónica.

REFERENCIAS

1. Andrades P, Benítez S, Prado A (2006) Recomendaciones para el manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. Rev. Chilena de Cirugía. 58(2): 78-88.
2. Instituto Nacional de Geografía, Estadística e Informática (2003) Manual de Información Estadística de Salud.
3. Asociación Mexicana de Quemaduras (1999) Las quemaduras un problema de salud en México. Cirugía Plástica. 9 (1): 4.
4. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Epidemiología. Secretaría de salud. Anuarios de Morbilidad. Dirección General de Epidemiología. 2003.
5. Ali-Bahar M, Bauer B, Tredget EE, Ghahary A (2004). Dermal fibroblasts from different layers of human skin are heterogeneous in expression of collagenase and types I and III procollagen mRNA. Wound Repair Regen. 12(2): 175-182.
6. Kopp J, Preis E, Said H, Hafemann B, Wickert L, Gressner AM, Pallua N, Dooley S (2005) Abrogation of transforming growth factor-beta signaling by SMAD7 inhibits collagen gel contraction of human dermal fibroblasts. J Biol Chem. 280(22): 21570-6.
7. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G (2005) Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. Wound Repair Regen. 13(1): 7-12.
8. Moulin V, Larochelle S, Langlois C, Thibault I, Lopez-Valle CA, Roy M (2004) Normal skin wound and hypertrophic scar myofibroblasts have differential responses to apoptotic inducers. J Cell Physiol. 198(3): 350-358.
9. Yang L, Scott PG, Dodd C, Medina A, Jiao H, Shankowsky HA, Ghahary A, Tredget EE (2005) Identification of fibrocytes in postburn hypertrophic scar. Wound Repair Regen. 13(4): 398-404.
10. Quan TE, Cowper SE, Buccala R (2006) The role of circulating fibrocytes in fibrosis. Curr Rheumatol Rep. 8(2): 145-150.
11. Buccala R (2006) Fibrocytes: Discovery of a Circulating ConnectiveTissue Cell Progenitor. Yale University, The School of Medicine, The Anlyan Center.
12. Bellemare J, Roberge CJ, Bergeron D, Lopez-Valle CA, Roy M, Moulin VJ (2005) Epidermis promotes dermal fibrosis: role in the pathogenesis of hypertrophic scars. J Pathol. 206(1): 1-8.
13. Niessen FB, Schalkwijk J, Vos H, Timens W (2004) Hypertrophic scar formation is associated with an increased number of epidermal Langerhans cells. J Pathol. 202(1): 121-129.
14. Van der Slot AJ, Zuurmond AM, van den Bogaerd AJ, Ulrich MM, Middelkoop E, Boers W, Karel Ronday H, DeGroot J, Huizinga TW, Bank RA (2004) Increased formation of pyridinoline cross-links due to higher telopeptide lysyl hydroxylase levels is a general fibrotic phenomenon. Matrix Biol. 2004 23(4): 251-257.

15. Wu J, Ma B, Yi S, Wang Z, He W, Luo G, Chen X, Wang X, Chen A, Barisoni D (2004) Gene expression of early hypertrophic scar tissue screened by means of cDNA microarrays. *J Trauma.* 57(6): 1276-86.
16. Zhang JL, Lin ZH, Jiang H, Yuan XB, Zhao YZ, Wu JM, Zhu XH, Wu H (2004) The dynamic expression of TNF-alpha mRNA of hypertrophic scars and its roles. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 20(1): 57-9.
17. Chen W, Fu XB, Sun TZ (2004) Gene expression of stress activated protein kinase and its MAPKs in hypertrophic scar. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 18(1): 1-3.
18. Tredget EE, Yang L, Delehanty M, Shankowsky H, Scott PG (2006) Polarized Th2 cytokine production in patients with hypertrophic scar following thermal injury. *J Interferon Cytokine Res.* 26(3): 179-89.
19. Aarabi S., Longaker M, Gurtner G (2007) Hypertrophic scar formation following burns and trauma: News approaches to treatment. *Plos Medicine.* 9 (4): e234-1464.