



Fisiopatología de la cicatrización patológica

Pathophysiology of pathological scarring

¹Dra. Pamela Cambronero Ulate

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-0240-0548>

²Dr. Andrés Cerdas Fernández

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-8497-327X>

³Dra. Victoria Chang Chen

Investigadora independiente, Limón, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-7692-8065>

Recibido
30/03/2022

Corregido
10/04/2022

Aceptado
20/04/2022

RESUMEN

La cicatrización es un proceso por el cual se regenera la piel después de que esta sufre un evento traumático. La cicatrización normal se divide en tres fases, homeostasis-inflamación, proliferación y maduración-remodelación. En estas fases se ven implicados diferentes procesos biológicos y moleculares perfectamente adaptados para la formación de una cicatriz. A su vez, si alguna de estas se ve alterada, surgen las cicatrices patológicas. Entre las cicatrices patológicas se encuentran los queloides y las cicatrices hipertróficas. Estas son lesiones fibróticas, que clínicamente se caracterizan por ser eritematosas, dolorosas y pruriginosas. No se conoce por completo la patogénesis de estas dos formas de cicatrices, sin embargo, se sabe que hay un desbalance entre las fases catabólicas y las anabólicas. Su formación va a depender de factores sistémicos, factores genéticos y estrés mecánico local. Además, entre los factores sistémicos que influyen en la aparición de la cicatrización patológica, están los factores de equilibrio angiogénico, factores inflamatorios o inmunológicos y factores endocrinológicos. Como se puede ver, no es un solo factor el que define la formación de los queloides o de las cicatrices patológicas, sino que es un conjunto de determinantes que provoca la formación de estas.

PALABRAS CLAVE: cicatrización de heridas, queloide, cicatriz hipertrófica, colágeno, piel.

ABSTRACT

Wound healing is a process by which the skin regenerates after it suffers a traumatic event.



Normal healing is divided into 3 phases: homeostasis-inflammation, deterioration, and maturation-remodeling. Different biological and molecular processes perfectly adapted to the formation of a scar are involved in these phases. In turn, if any of these is altered, pathological scars arise. Pathological scars include keloids and hypertrophic scars. These are fibrotic lesions, which are clinically characterized as erythematous, painful, and pruritic. The pathogenesis of these two forms of scarring is not completely understood, however, it is known that there is an imbalance between the catabolic and anabolic phases. Its formation will depend on systemic factors, genetic factors, and local mechanical stress. In addition, among the systemic factors that influence the appearance of pathological scarring are angiogenic balance factors, inflammatory/immunological factors, and endocrinological factors. As can be seen, it is not a single factor that defines the formation of keloids or pathological scars, but rather a set of determinants that causes their formation.

KEY WORDS: wound healing; keloid; cicatrix, hypertrophic; collagen; skin.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED17349](#). Correo: pame.cambroner@hotmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: acerdasf.cr@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED17362](#). Correo: v17chang@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El proceso de cicatrización es un paso fisiológico fundamental para mantener la integridad de la piel posterior a eventos traumáticos (1). El proceso normal de cicatrización involucra tres fases (de homeostasis-inflamatoria, proliferativa y de maduración-remodelación), las cuales se desarrollan de forma continua, sucesiva y sobrepuestas una sobre otra (1).

Las cicatrices cutáneas patológicas se conocen como cicatrices hipertróficas y queloides (2). Clínicamente, son lesiones eritematosas, dolorosas y pruriginosas (2,3,4). La intensidad de su sintomatología, su velocidad y dirección de crecimiento va a estar determinada según la intensidad, frecuencia y duración del estímulo (2). Además, su formación se va a encontrar determinada según factores locales, sistémicos y genéticos (3,4,5).

Los queloides parecen ser un trastorno fibrótico más sostenido y agresivo que las cicatrices hipertróficas (3). Estos logran invadir piel y articulaciones adyacentes e

inducir contractura de estas (2). Además, ocurren más frecuentemente en personas con fototipo Fitzpatrick IV-VI, mientras que la incidencia de las cicatrices hipertróficas no varía según fototipo de piel. Las cicatrices hipertróficas no suelen recurrir una vez que son extirpadas y, con el tiempo, suelen reducir su tamaño (5). Por el contrario, los queloides pueden ocurrir espontáneamente, recurrir si se extirpan y no involucionan espontáneamente (5).

Las cicatrices hipertróficas y los queloides ocurren en aproximadamente un 30-90% de los pacientes (6). Se asocian a impedimento funcional y consecuencias cosméticas desfavorables (6). Los pacientes son más susceptibles a padecer problemas de salud mental como ansiedad y depresión, son víctimas de estigmatización y desarrollan mecanismos adaptativos evitativos que afectan sus relaciones interpersonales y prospectos laborales (5). Esta revisión tiene como objetivo analizar la información más actualizada en relación con la curación de heridas y la fisiopatología de la cicatrización patológica, bajo la premisa de que la

comprensión de esta es esencial para el continuo desarrollo de nuevas y mejores estrategias de abordaje.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda de la bibliografía científica relevante en las bases de datos Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PUBMED) y Scientific Electronic Library Online (SciELO), así como el sitio web Uptodate.

Se buscaron en estos medios artículos en los idiomas inglés y español, utilizando como términos de búsqueda: “curación de heridas”, “queloides”, “cicatriz hipertrófica”, “cicatrización patológica” y sus equivalentes en inglés: “wound healing”, “keloid”, “cicatriz”, “hypertrophic”, “pathological scarring”. Se preseleccionaron aquellos que abordaran el proceso de cicatrización normal o la fisiopatología de la cicatrización patológica, excluyendo todo aquel que no brindara información referente a la temática de la presente y aquellos duplicados. Entre estos, se seleccionaron aquellos publicadas entre los años 2017-2022, excluyendo aquellas fuentes publicadas previo a este rango, con el fin de utilizar la información más actualizada. El resultante cuerpo bibliográfico que cumpliera con los mencionados criterios fue de 15 artículos en idioma inglés, utilizado para la realización de la presente revisión.

CICATRIZACIÓN NORMAL

Para poder entender de una mejor manera la patogénesis de la cicatrización patológica, es necesario comprender el proceso normal de cicatrización (7).

La cicatrización normal implica una serie de eventos biológicos y moleculares complejos, perfectamente adaptados para que se dé la

migración, proliferación celular y el depósito de matriz extracelular necesarios para la formación de una nueva cicatriz (8,9). Existe controversia con respecto al número de fases que esta comprende (7,10,11). Según la bibliografía que se consulte, se pueden tomar las fases de homeostasis e inflamación como una sola fase o dividir las en dos, seguidas del proceso de proliferación, y nuevamente las fases de maduración y remodelación presentadas en una o dos fases separadas (7,10,11).

Homeostasis

Una lesión inicial genera la exposición del subendotelio, colágeno y factor tisular, activando la agregación plaquetaria (1,2,7,12). Esta resulta en degranulación, liberación de quimioquinas y factores de crecimiento, que permiten la formación de un coágulo inicial, encargado de detener el sangrado y prevenir la invasión microbiana (1,2,7,12). Los factores de crecimiento y quimioquinas (factor de crecimiento transformante beta [TGF-β], interleucinas, factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF], entre otros) se van a involucrar en el depósito de matriz extracelular y, además, sirven como plataforma para la migración de células inflamatorias, fibroblastos y células sanguíneas para promover procesos de reepitelización y angiogénesis (1,2,7,12).

Inflamación

Citoquinas liberadas generan vasodilatación y facilitan que los componentes del sistema inmune migren hacia la herida durante los primeros días (1,5).

La primera célula en aparecer es el neutrófilo, este es el encargado de fagocitar bacterias, cuerpos extraños, detrito celular y

liberar proteasas que degradan el tejido desvitalizado, promoviendo un ambiente apropiado para que se dé la cicatrización (1,5). Esta célula en heridas crónicas se ha asociado a liberación de radicales libres de oxígeno y otras citoquinas de forma persistente (12).

Seguidamente, aparecen los macrófagos, los cuales se encargan de mayor debridación tisular, promover la proliferación de fibroblastos, angiogénesis y migración de queratinocitos (7). Se dice que los macrófagos poseen un papel vital para la curación de una herida, ya que ayudan a eliminar neutrófilos y, por consiguiente, detienen estados de inflamación prolongada (7). Las fases de hemostasis e inflamación generalmente se completan en las primeras 72 horas (1).

Proliferación

Esta fase se caracteriza por procesos nuevos de epitelización, angiogénesis, formación de tejido de granulación y depósito de colágeno (1,12). Usualmente, esta fase demora entre días a semanas. Varios tipos de citoquinas y factores de crecimiento (por ejemplo, familia de factor transformante β , interleucinas y factores de angiogénesis) se encargan de mediar este proceso (1,12).

El coágulo formado previamente va a ser reemplazado por matriz extracelular formada a partir de proteoglicanos, ácido hialurónico, colágeno y elastina (1).

La epitelización inicia a partir del borde de la herida por queratinocitos y células madre epidermales (provenientes de la dermis folicular y apéndices dérmicos), que migran hacia la superficie, se dividen y diferencian hasta formar una capa externa protectora (5,13,14). Además, estas células poseen la

función de fagocitar el material no deseado (5,13,14).

La angiogénesis involucra la formación de endotelio nuevo de paredes delgadas por migración de células endoteliales desde capilares adyacentes (5,13,14).

En esta fase los fibroblastos son células cruciales, ya que son responsables de la producción de elastina y organización de la matriz extracelular para formar una cicatriz inmadura (5,12). Esta cicatriz se va a componer predominantemente de fibras de colágeno tipo III desorganizadas (5,12).

Los fibroblastos son células que requieren un suplemento adecuado de oxígeno para poder mediar la producción de colágeno (5,12). Sin oxígeno que asista la hidroxilación de residuos de prolina y lisina, no se dan los enlaces químicos necesarios para formar colágeno maduro, por lo que se dice que la cicatrización es un proceso con aumento de requerimientos metabólicos y altamente receptivos a cambios en los niveles de oxígeno corporal (5,12).

Maduración y remodelación

El proceso de maduración requiere de la reorganización de los recientes depósitos de colágeno en estructuras organizadas y entrelazadas; mientras que el proceso de remodelación involucra un balance entre apoptosis de las células ya existentes y producción de células nuevas (1,12,13). Esta fase puede continuar por meses, inclusive años. Alguna aberración puede llevar a cicatrización patológica o formación de heridas crónicas (1,12,13).

Inicialmente, los fibroblastos se multiplican e incrementan la producción de colágeno por célula (1). Este colágeno inicial va a ser más delgado y sus fibras van a tener un recorrido paralelo a la piel, contrario al acomodo

habitual que poseen en forma de canasta (1).

El porcentaje de colágeno tipo III aumenta inicialmente a un 30% (en comparación a 10-20% de la piel sin lesión) con un posterior descenso, mientras que el porcentaje de colágeno tipo I aumenta progresivamente (12). La degradación gradual de la matriz extracelular y el colágeno inmaduro tipo III, junto a la formación de colágeno maduro tipo I es crítico en esta fase (1).

La relación final de colágeno tipo I y tipo III vuelve a ser 5:1 y no 2:1, como lo es en la matriz temporal (13). Además, el tamaño de la fibra incrementa con el curso del tiempo (13). En esta fase, las células que entraron en la fase inflamatoria se van o sufren apoptosis y el exceso de tejido endotelial sufre regresión (5).

En las fases finales, los fibroblastos, una vez que han depositado suficiente colágeno, se diferencian en miofibroblastos (12). Estos actúan contrayéndose y minimizando el tamaño de la superficie de la herida (12). Los miofibroblastos expresan la alfa-actina de músculo liso, que les permite tener la capacidad de contracción (12). Se cree que, además, contribuyen en el proceso de angiogénesis de la cicatrización al disminuir la actividad de metaloproteinasa de matriz (12).

La cicatriz madura, que se obtiene alrededor de tres meses después del trauma, resulta en aproximadamente 80% de la fuerza tensil que tiene la piel sin lesión (5,12). La fuerza de la cicatriz es determinada por la calidad y cantidad de colágeno (5,12).

CICATRIZACIÓN PATOLÓGICA

La cicatrización patológica involucra a los queloides y a las cicatrices hipertróficas. Ambas son lesiones fibróticas, que se

caracterizan por la acumulación de matriz extracelular (colágeno tipo I) y células (fibroblastos) (2,3).

Estas se van a diferenciar una de la otra según la intensidad, frecuencia y duración de la inflamación de la dermis reticular (4).

La patogénesis de los 2 tipos de lesiones no se entiende por completo, pero se sabe que ambos representan alteraciones en el proceso fundamental de la curación de una herida. Existe un desbalance entre las fases catabólicas y las anabólicas (4). Hay una mayor densidad de fibroblastos y tasa de proliferación, en contraposición a la baja tasa de apoptosis (5,12,15). Los fibroblastos activados y los miofibroblastos, en las cicatrices patológicas, secretan niveles elevados de componentes de matriz extracelular con propiedades estructurales y mecánicas anormales (13).

Una sobreexpresión de factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) parecen desempeñar un papel en la formación de estas lesiones (13,15). Los fibroblastos de los queloides muestran un número aumentado de receptores de factores de crecimiento y responden más rápidamente a factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y TGF- β , que regulan positivamente estas células anormales desde el comienzo de la cicatrización de la herida para la producción de niveles elevados de colágeno y de componentes de la matriz extracelular (15).

Para un mejor entendimiento sobre la formación de estos tipos de cicatrización, se puede hablar de tres grupos de factores importantes que contribuyen a su formación:

factores sistémicos, estrés mecánico local y factores genéticos (2).

Factores sistémicos

Los factores sistémicos que se cree que contribuyen a la cicatrización patológica son: factores de equilibrio angiogénico, factores inflamatorios o inmunológicos, y factores endocrinológicos. Estos impactan en la angiogénesis, la inflamación, la fibrosis y en el remodelado de las cicatrices patológicas (2).

Factores de equilibrio angiogénico

Los vasos sanguíneos juegan un rol esencial en la cicatrización, ya que ellos son un conducto dinámico que transporta los factores biológicos, desde la circulación hacia los tejidos (13). Se ha demostrado que en la cicatrización patológica hay angiogénesis excesiva y de estructura alterada (13). Se ha visto que los vasos son densos en la periferia inflamada de la herida y ausentes en el centro inactivo (2).

En los pacientes con queloides, el balance entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos está alterado (2). Se ha visto en varios estudios que pacientes con queloides tienen niveles altos de VEGF (2). Este factor promueve la diferenciación de las células progenitoras endoteliales (CPE) y participa de forma importante en la angiogénesis al hacer que las células endoteliales proliferen y migren para formar capilares, previene la apoptosis de las células endoteliales y aumenta la permeabilidad vascular y, así, promover la entrada de proteínas plasmáticas y la deposición de ECM (2). Aunado a esto, se vio que los pacientes con queloides tenían niveles más bajos de endostatina que los

pacientes control sin queloides (2). La endostatina es un inhibidor endógeno de la angiogénesis (2).

Factores inmunológicos e inflamatorios

El sobrecrecimiento de las cicatrices se cree que es controlado por la inflamación en la dermis reticular, donde se acumulan células inflamatorias, un número aumentado de fibroblastos, vasos sanguíneos recién formados y depósitos de colágeno (7,13). Es interesante que las heridas superficiales que no alcanzan a la dermis reticular no causan queloides ni cicatrices hipertróficas (4).

La evidencia sugiere que en los queloides hay un periodo más prolongado de inflamación, con un infiltrado de células inmunes presentes en el tejido de la cicatrización (13). En los queloides hay depósito de mastocitos, linfocitos T y B; y un acúmulo importante de macrófagos tipo M2, los cuales se han asociado a mayor activación de fibroblastos, formación de colágeno y desórdenes fibrogénicos (13).

Asimismo, la angiogénesis excesiva en los queloides provoca un flujo masivo de factores biológicos en el lecho de la herida, lo que puede provocar una inflamación crónica en la cicatriz patológica (2). Esta inflamación implica muchas citocinas, quimiocinas y el sistema del complemento, incluidas las interleucinas (IL), los interferones (IFN) y el factor de crecimiento transformante (TGF) en el área de la lesión (2). La IL-6 parece que tiene un papel clave en la patogénesis de los queloides, ya que promueve muchas actividades inflamatorias. Se sugiere que en pacientes con queloides hay niveles excesivos de IL-6 y este, a su vez, activa un ciclo autocrino en los queloides que lleva a una inflamación incesante (2,6). En el estudio de caso de una

paciente con la enfermedad de Castleman (trastorno linfoproliferativo con altos niveles de IL-6 no regulada), se vio que cuando el nivel de concentración de la citocina estaba elevado sus queloides auriculares empeoraban (4).

La IL-37 es una citocina, y es un factor inmunosupresivo que inhibe tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. (2) Varios estudios han demostrado que los niveles de IL-37 están disminuidos en pacientes con queloides severos (2). Un estudio realizado demostró que los niveles de IL-37 en el suero sanguíneo se correlacionaban de modo inversamente proporcional con la severidad del queloide (2). Lo que se cree es que IL-37 suprime la respuesta inflamatoria del sistema innato del queloide y así inhibe la formación de este (2). También se han descrito niveles elevados de IL-1 y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que promueven la inflamación crónica y resulta en la protrusión del queloide más allá del área de la cicatriz (2,13).

Factores endocrinológicos

La adolescencia y el embarazo se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cicatrización patológica (2,4). El sexo femenino es un factor de riesgo para la patogénesis de los queloides (2,4). Las hormonas sexuales, tales como el estrógeno y los andrógenos, tienen efectos vasodilatadores que exacerbaban la inflamación y por ende la formación de queloides (4). Esto se ha visto evidenciado en estudios con tamoxifeno, ya que, si bien este se une al receptor de estrógenos, no lo activa por completo, por lo tanto, suprime el crecimiento inducido por estrógenos de los queloides (4). Se ha visto que aquellos

pacientes que se someten a una cirugía y se les da tamoxifeno oral por dos meses después de la cirugía la tasa de cicatrización hipertrófica disminuye de un 92% a un 52% (4). También se ha visto que cuando a un queloide se le inyecta tamoxifeno intralesional una vez a la semana por ocho semanas, los queloides pierden sus características morfológicas y morfométricas (2). Se ha asociado la hipertensión arterial debida al sistema renina angiotensina aldosterona en la participación de la patogénesis de los queloides (2,3). En un estudio, se demostró que pacientes con hipertensión que se sometieron a cirugías eran más propensos a desarrollar queloides o cicatrices hipertróficas que aquellos pacientes normotensos que se sometieron a cirugías (2,4). En un estudio aleatorizado controlado con placebo de pacientes con cicatrización patológica, se demostró que la aplicación de una crema dos veces al día que contiene losartán al 5%, que inhibe AT1R, mejoró significativamente las cicatrices patológicas de los pacientes en las puntuaciones de la escala de cicatrices de Vancouver (2,4). También se vio en un reporte de caso un efecto beneficioso del captopril en queloides (2,4). La razón por la que se cree que la hipertensión arterial afecta en la cicatrización patológica es porque se piensa que agrava la disfunción endotelial en las cicatrices patológicas y que también al activar el sistema renina angiotensina en la piel de la cicatriz patológica promueve la fibrosis en los fibroblastos y la inflamación local (4). En un estudio transversal de 32 pacientes con queloides se vio que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D se correlacionan inversamente con la gravedad del queloide (2).

Por lo tanto, niveles sistémicos normales de vitamina D se han asociado con protección de formación de cicatrización patológica (2). Esto se demostró en un estudio in vitro en el que se vio la capacidad de la 1,25-dihidroxitamina D3 para suprimir la fibrosis (2).

ESTRÉS MECÁNICO LOCAL

Varios factores locales incrementan o prolongan la inflamación de la dermis reticular durante la cicatrización (3,4). Entre estos factores se encuentra la repetición de lesión en el sitio de la herida (4). Otro es la infección como es el caso del acné y la foliculitis, y en ambos casos se ha visto un mayor riesgo de desarrollar cicatrización patológica (4).

De todos los factores locales que contribuyen a la cicatrización patológica, el más importante es la fuerza mecánica local (4). Se sugiere que el crecimiento del queloide es determinado por la dirección de la tensión que es aplicada a la piel alrededor del sitio de la herida (4). Asimismo, otro factor que evidencia la importancia de las fuerzas mecánicas locales es que los queloides tienen una preferencia bien marcada por aquellas partes del cuerpo que están en constante o frecuente tensión (4). Los fibroblastos mediante diferentes mecanorreceptores como integrinas, receptores de factores de crecimiento, receptores acoplados a la proteína G y canales iónicos son sensibles a fuerzas mecánicas exógenas que desencadenan regulación positiva de varios genes fibróticos, que codifican proteínas como TGF- β , α SMA y colágeno tipo I (13). La vía de la integrina-quinasa de adhesión focal (FAK) es fundamental en la regulación de la mecánica de la transducción de la piel (13).

En heridas que no sanan, se ha visto la señal de FAK disminuida; por otro lado, en las cicatrices hipertróficas se ha visto una activación de FAK excesiva (13). La tensión aumentada en el área de la herida induce a la formación de cicatrices hipertróficas (13). También se sustenta el papel del estrés mecánico local en la patogénesis por medio del efecto que se ha observado del ejercicio en la formación de los queloides (2). Esto se evidencia en un reporte de caso de una saltadora olímpica que fue operada de su tendinopatía crónica de Aquiles (2). Aunque dicha cirugía se realizó mediante una técnica endoscópica mínimamente invasiva, desarrolló un queloide doloroso y pruriginoso en el sitio de la cirugía 8 semanas después de la misma, poco después de comenzar a realizar flexiones de piernas con pesas en equipos de estiramiento para fortalecer los isquiotibiales (2).

FACTORES GENÉTICOS

Algunos pacientes con queloides o cicatrices hipertróficas tienen historia familiar de cicatrización patológica lo que sugiere que estas cicatrices pueden ser provocadas por factores genéticos (4).

Se ha visto que las personas de ascendencia africana y asiática son más susceptibles a desarrollar queloides (15). Los estudios de queloides familiares han revelado de varios modos de herencia. Un estudio a 14 familias sugirió un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresión variable (5,15). Por el contrario, en las cicatrices hipertróficas no hay evidencia de predisposición genética (15).

Pacientes con piel oscura tienen 15 veces más de probabilidad que los pacientes con piel clara de desarrollar cicatrices

patológicas, principalmente queloides, los cuales no se presentan en albinos (4).

CONCLUSIONES

La curación de heridas es un proceso vital para preservar la integridad, funcionalidad y estética de la piel. Esta se da mediante un proceso complejo, dinámico y de influencia multifactorial; y precisamente la presencia de múltiples factores involucrados le hacen susceptible a desarrollarse de modo patológico cuando alguno de estos factores (comúnmente múltiples de manera concomitante) se disrumpe o predispone al desarrollo anormal de la cicatrización. Su consecuencia, la cicatrización patológica, conlleva por lo tanto problemas funcionales y estéticos para el paciente, con el potencial de causar una mella en su esfera biológica, psicológica y social. Así pues, las etiologías posibles son múltiples, así como sus consecuencias sobre el paciente, lo cual exige para su abordaje un enfoque multidisciplinario, integral y completo.

El estudio minucioso de su fisiopatología es un pilar para la implementación de medidas dirigidas a su prevención, así como métodos y terapias de manejo tanto agudo como crónico de estos pacientes.

A pesar de los múltiples estudios y avances tecnológicos que se han desarrollado con respecto al tema, el abordaje de la cicatrización patológica prevalece como todo un reto clínico, por lo que es necesario el continuo estudio sobre su fisiopatología y aumentar esfuerzos para incrementar el conocimiento científico al respecto con miras a optimizar su manejo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés

REFERENCIAS

1. Wang P, Huang B, Horng H, Yeh C, Chen Y. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018;81(2):94-101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
2. Huang C, Ogawa R. Systemic factors that shape cutaneous pathological scarring. *The FASEB Journal*. 2020;34(10):13171-13184. <https://doi.org/10.1096/fj.202001157R>
3. Huang C, Liu L, You Z, Zhao Y, Dong J, Du Y, et al. Endothelial dysfunction and mechanobiology in pathological cutaneous scarring: lessons learned from soft tissue fibrosis. *British Journal of Dermatology*. 2017;177(5):1248-1255. <https://doi.org/10.1111/bjd.15576>
4. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):606. <https://doi.org/10.3390/ijms18030606>
5. Potter D, Veitch D, Johnston G. Scarring and wound healing. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019;80(11):166-171.
6. Yuan F, Sun Z, Feng Y, Liu S, Du Y, Yu S et al. Epithelial-mesenchymal transition in the formation of hypertrophic scars and keloids. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(12):21662-21669.
7. Wilkinson H, Hardman M. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology*. 2020;10(9):200223. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.200223>
8. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1-3.
9. Kaplani K, Koutsi S, Armenis V, Skondra F, Karantzelis N, Champeris Tsaniras S, et al. Wound healing related agents: Ongoing research and perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;129:242-253.
10. Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1). <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1212-2>
11. Armstrong D, Meyr A. Basic principles of wound healing. In Berman R, Eidt J, Mills J, Collins K,

- editors. Uptodate. [Internet]. Waltham (MA). UpToDate Inc; 2022 [updated July 02, 2020; cited January 18, 2022].
12. Janis J, Harrison B. Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;138:9S-17S.
 13. Karpainen S, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research*. 2019;8:787.
 14. Flegg J, Menon S, Byrne H, McElwain D. A Current Perspective on Wound Healing and Tumour-Induced Angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2020;82(2). <https://www.worldcat.org/title/current-perspective-on-wound-healing-and-tumour-induced-angiogenesis/oclc/1196785217>
 15. Goldstein A, Hong A. Keloids and hypertrophic scars. In: Delavalle R, Levy M, Alexis A. Corona R, editors. Uptodate. [Internet]. Waltham (MA). UpToDate Inc; 2022 [updated February 16, 2021; cited January 18, 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/keloids-and-hypertrophic-scars>