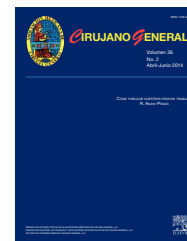




Cirujano General

www.elsevier.es/cirujanogeneral



ORIGINAL

Uso de toxina botulínica en cicatriz queloide

Ulises Flores Hernández*, Jorge Arellano Arreguín, Claudia Zaragoza Álvarez, Nahiely Flores Hernández, Zeleyma Juárez Gutiérrez, Víctor Ramón Gamboa

Departamento de cirugía General ISSEMyM, Ecatepec, Estado de México

PALABRAS CLAVE

Cicatriz queloide;
Cicatrización;
Toxina botulínica

Resumen

Introducción. Las cicatrices queloides han representado siempre lesiones difíciles de tratar. Hasta el momento no hay tratamiento que haya presentado resultados satisfactorios al 100%. En este trabajo investigamos el efecto de la toxina botulínica en la cicatrización queloide.

Material y métodos. Ensayo clínico abierto en el que se incluyó pacientes que presentaban cicatriz queloide. Muestra de estudio no probabilística de oportunidad o voluntario. Realizamos evaluación clínica y antropométrica la cicatriz queloide, con controles fotográficos antes y un mes después, se infiltró Toxina Botulínica tipo A intralesional a dosificación de 2 unidades por centímetro de cicatriz queloide. Evaluación al mes de la aplicación.

Resultados. Se incluyeron 64 pacientes voluntarios, 70.3% femenino, edad promedio de 35 años, localización más frecuente en tórax 21.8% y abdomen 33%, la etiología fue por procedimientos quirúrgicos 46.88% y accidentes 29.68%. El tipo de piel IV fue más frecuente con 53.12%. Porcentajes de mejoría de la cicatriz en un mes de la aplicación de toxina botulínica tipo A predominó 60, 70 y 80%, con una desviación típica de 14.09 y $p = 0.11$. Hallazgo adicional de aclaramiento de la cicatriz en 71.87% y disminución de la hipersensibilidad y prurito cicatrizal en 65.62%.

Conclusión. El uso de la toxina botulínica tipo A en la cicatrización queloide representa una opción terapéutica eficaz, comparable con los tratamientos estándar actuales.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia. Avenida del Trabajo sin número Colonia El Carmen, Ecatepec de Morelos Estado de México. C.P. 55000.
Teléfono: (55) 5658-24-31.

Correo electrónico: dr_odiceofh@hotmail (Dr. U. Flores Hernández).

KEYWORDS

Keloid scar;
Scarring;
Botulinum toxin

Use of Botulinum Toxin in Keloid Scar**Abstract**

Introduction. Keloid scars are difficult to treat lesions. There is no current treatment that has demonstrated 100% satisfactory results. The purpose of this work was to determine whether the use of botulinum toxin in keloid scarring provides aesthetic and functional improvement.

Material and Methods. In this open clinical trial we included patients with keloid scar. This was a Nonrandom sample study of patients or volunteer. We performed a Clinical and anthropometric evaluation of the keloid scar, with photographic controls before and a month later, Botulinum toxin type A was infiltrated in the scar 2 units per centimeter of scar tissue. We reevaluated a Month after the injection.

Results. 64 volunteer patients, 70.3% female, mean age 35 years, most commonly located in the thorax 21.8% and abdomen 33% were included, the etiology was surgical procedures 46.88% and accidents 29.68%. Skin type IV was more common with 53.12%. Percentages scar improvement within a month of the application of botulinum toxin type A predominance 60, 70 and 80%, with a standard deviation of 14.09 and $p = 0.11$. Additional finding lightening scar on 71.87% and decreased scar tenderness and itching 65.62%.

Conclusion. The Use of Botulinum toxin type A in keloid scarring is an effective option as compared with current standard treatments.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las cicatrices queloides han representado siempre lesiones difíciles de tratar. Hasta el momento no hay tratamiento que haya presentado resultados satisfactorios al 100%. Los pacientes con una lesión tienen repercusión biopsicosocial, funcionalmente limita la movilidad, elasticidad y otras funciones cutáneas, estéticamente representa una lesión nada deseable. Las descripciones de la fisiología cicatrizal más clásicas hablan de tres fases: inflamación, proliferación y maduración. Las etapas de cicatrización de la herida son secuenciales y simultáneas^{1,2}. Con exposición del colágeno, el endotelio y las proteínas intra y extravasculares comienza con la hemostasia. La vasoconstricción y la formación del coágulo hacen que se detenga la hemorragia. El endotelio de los vasos dañados produce su propio vasoconstrictor, la endotelina. Los demás mediadores de la vasoconstricción derivan de las catecolaminas circulantes, el sistema nervioso simpático y las prostaglandinas liberadas por las células dañadas³. La cascada de la coagulación se compone de dos vías convergentes: extrínseca e intrínseca. La vía extrínseca de la coagulación es una vía esencial para la formación normal del trombo y comienza por la exposición del factor tisular sobre la superficie subendotelial⁴. Pese a que cada vía posee un desencadenante diferente, las dos activan el factor X y la producción de trombina.

La trombina cumple dos funciones esenciales en la formación del coágulo: cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina e inicia la activación plaquetaria⁵. Las plaquetas activadas contribuyen a la hemostasia a través de su adherencia, agregación y desgranulación, la agregación plaquetaria en el entorno de la matriz de fibrina forma un coágulo⁶. Con la hemostasia se inicia de inmediato la inflamación. La extravasación de los líquidos y la migración de las células explican el edema de la herida. Los neutrófilos son el primer subgrupo de leucocitos que penetra en la herida. Los neutrófilos liberan diversos tipos de enzimas

proteolíticas, descomponen las bacterias y la matriz extracelular del foco de lesión⁷. Los macrófagos, procedentes de los monocitos extravasados, son esenciales para la cicatrización y cumplen diversas tareas en las fases inflamatoria y proliferativa. Fuente mayoritaria de citocinas y factores de crecimiento, los macrófagos resultan necesarios para el reclutamiento y la activación celulares, la síntesis de la matriz, la angiogenia y la remodelación⁸. La proliferación tiene lugar entre el 4.1 y el 12.1 días después de la lesión. En este período, los fibroblastos, las células musculares lisas y las células endoteliales infiltran la herida, mientras que las células epiteliales empiezan a cubrir la zona dañada. Los fibroblastos son una de las últimas poblaciones celulares en llegar a la herida. Las primeras señales para el reclutamiento de los fibroblastos provienen de productos derivados de las plaquetas: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento insulina dependiente (IGF-1) y TGF- β , los fibroblastos proliferan y empiezan a sintetizar colágeno^{9,10}. A medida que se crea la matriz, el TGF- β también actúa proporcionando una estabilidad estructural a través del descenso en la actividad de la proteasa, el aumento de los inhibidores tisulares de la metaloproteínasa y una mayor producción de proteínas de adhesión celular¹¹. El colágeno de tipo I predomina en la matriz extracelular de la piel intacta. El colágeno de tipo III, presente en menores cantidades en la piel no dañada, es el más importante para la reparación de la herida¹². Además del colágeno, los fibroblastos producen y secretan glucosaminoglicanos que se acoplan a la proteína para convertirse en cadenas de polisacáridos sulfatadas, conocidas como proteoglicanos. Se cree que los proteoglicanos son el componente principal de la «sustancia fundamental» del tejido de granulación¹³.

El incremento del lactato, junto con el descenso del pH y de la tensión de oxígeno contribuye a inhibir de la angiogenia¹⁴. La etapa siguiente en la cicatrización corresponde a la epitelización. En el lugar de la lesión se crea una nueva

monocapa de epitelio. Las células de esta capa se diferencian adoptando un aspecto menos elongado y más cuboidal que las células basales. La proliferación celular posterior restablece la epidermis multiestratificada¹⁵. Por último, con la cicatriz conformada se inicia la etapa de "Maduración y Remodelación" de la cicatriz empieza una semana después de la lesión y continúa entre 12 y 18 meses. Al cabo de 1 semana, la fuerza de la matriz corresponde a un 3% de la del tejido no dañado. Las colagenasas y las proteasas aumentan y descomponen estas primeras fibrillas de colágeno. A las 3 semanas la fuerza del tejido aumenta hasta un 30%, y a los 3 meses alcanza un máximo del 80% de la fuerza original^{16,17}. La cicatriz queloide se define como cicatrización patológica caracterizada por depósito anormal de colágeno, que únicamente ocurre en humanos¹⁸. Las queloides fueron descritas hace siglos en el Papiro de Smith, el cual describe técnicas quirúrgicas usadas en Egipto alrededor de 1700 a.C. La primera descripción clara de un queloide fue dada por Alibert en 1806. El término deriva de la palabra griega chele, que significa "tenaza de cangrejo"¹⁹. La mayoría de las cicatrices queloides ocurren dentro de 1 año después de un daño local tal como acné vulgar, vacunación por BCG, o trauma local, pero el retraso puede ser de hasta 24 años. Las personas de piel oscura, forman queloides con una frecuencia de 2 a 19 veces mayor a los caucásicos.

Existe una tendencia familiar a desarrollar cicatrices queloides. Afecta ambos sexos igualmente dentro del mismo grupo de edad. Aunque en algunos estudios se ha reportado una mayor incidencia en mujeres. La edad de inicio más comúnmente observada es entre los 10 y 30 años de edad, siendo rara en los extremos de la vida^{18,19}. Genéticamente asociado con HLA-B14, -B21, HLABW16, -BW35, HLA-DR5, -DQW3, grupo sanguíneo A. La transmisión reportada es autosómica dominante con penetrancia clínica incompleta y expresión variable. La formación de queloides es causada por un incremento en la actividad anabólica en ausencia de un mayor catabolismo en la síntesis de colágeno y glucosaminoglicanos (GAG). El colágeno formado es de composición normal, con sólo un ligero aumento en la proporción usual entre tipo I y tipo III. El número de fibroblastos no aumenta y parece histológicamente normal²⁰. Se sabe que las alfa globulinas séricas son inhibidores de la colagenasa. Los estrógenos elevan el nivel de alfa globulinas séricas, lo cual puede ayudar a explicar la mayor incidencia de queloides en las mujeres. Las cicatrices queloides se caracterizan por una cicatriz en relieve, dolorosa o pruriginosa y fuera de los límites de la herida original. Es común que involucre lóbulos auriculares, hombros, tercio proximal de brazos, tórax anterior, especialmente área preesternal y parte superior de tórax posterior. La tasa de recurrencia en queloides después de escisión quirúrgica varía del 50 al 80%²¹. La prevención es el tratamiento ideal. El cierre temprano de la herida al disminuir el tiempo de la fase inflamatoria decrece la cantidad de fibrosis. Siempre que se pueda, las incisiones deben planearse paralelas a las líneas de menor tensión de la piel, y suturar sin tensión²². Los corticoesteroides se consideran el estándar de oro, dentro de los cuales se administra en 2 formas, intralesional como el acetato de Triamcinolona, el fosfato de dexametasona solo o combinado con hialuronidasa, y con aplicación tópica se administra la hidrocortisona. La Triamcinolona es la más popular. La tasa de éxito es de cerca de 70%. Los corticosteroides tienen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de

fibroblastos y alfa2 macroglobulina, el cual resulta en degradación del colágeno²³.

La radiación después de la resección quirúrgica puede prevenir la recurrencia en aproximadamente el 75% de los casos²⁴. El uso de compresión en la prevención de cicatrices queloides con prendas elásticas que proporcionen una presión de 24 mmHg para que exceda la presión capilar normal. El efecto buscado es causar hipoxia, disminuye los niveles de la alfa2 macroglobulina que inhibe la colagenasa²⁵. Unos autores sugieren el efecto benéfico del incremento en la humedad de la piel con uso de laminas de silicona²⁶. La escisión quirúrgica de la cicatriz queloide sin una terapia adyuvante tiene un alto porcentaje de recurrencia que varía entre el 50 y el 80% y a menudo aparece una cicatriz de mayor tamaño^{27, 28}. La Toxina Botulínica es producida por el bacilo *Clostridium botulium*. La historia de este bacilo se inicia oficialmente en 1820, con las investigaciones realizadas por Justinus Kerner (1786-1862), en el reino de Wurtemberg, sobre los envenenamientos producidos por salsas con carne, fue hasta 1870 cuando Muller lo describió como síndrome "Botulus" (del latín *botulus que significa salchicha*). En 1895 Van Ermengem fue el primero en aislar el germen *Clostridium botulium* en la comida consumida por pacientes intoxicados. En 1928 Snique y Sommer, de la Universidad de California, fueron los primeros en purificar la toxina Botulínica A. Descubrieron que el 90% de la toxina es producida en cultivo, y no fue hasta 1979 cuando la FDA (Federal Drug Administration) aprobó su uso para la utilización en estudios en pacientes humanos voluntarios^{29,30}. La neurotóxica se expresa inicialmente como un polipéptido único de casi 1,300 residuos de aminoácidos (MW ~150 kDa). Los extractos crudos de toxina (MW varía de ~300 a 900 kDa) contienen varias proteínas tóxicas auxiliares que forman un complejo con la neurotóxica³¹. La toxina botulínica tiene alta afinidad por la unión neuromuscular. Los serotipos A, E y C1 tienen afinidad por la proteína SNAP-25 de membrana, los tipos B, D, F y G por la proteína VAMP y el serotipo C1 también por la sintaxina^{32,33,34}. La toxina botulínica actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina en la zona presináptica de la unión neuromuscular, el proceso involucra tres etapas: unión, internalización y el bloqueo neuromuscular³⁵⁻⁴⁰.

La toxina libre puede ser fácilmente eliminada si la temperatura se eleva por encima de los 80 °C durante más de 10 min⁴¹. La toxina tiene interacción en potencialización con los aminoglucosidos, ciclosporina, D-penicilamina, estreptomycin y por otros fármacos que interactúen en la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares. La cloroquina disminuye el efecto de la toxina. Los eventos adversos reportados por la aplicación de la toxina botulínica se describen con cuadros pseudogripales, y en forma local debilidad muscular, dolor, edema, equimosis, cefalea, boca seca y alteraciones en la mímica perioral o periocular. No se conoce la dosis letal de la Toxina botulínica en aplicación exógena, aunque algunos autores estimaron más de 3500 U en varones de más de 100 kg^{42,43}. En la actualidad, la toxina ha sido aprobado por la FDA para estrabismo, blefarospasmo, disfonía cervical, espasticidad de las extremidades superiores, la hiperhidrosis maxilar, migraña crónica, y la incontinencia urinaria⁴⁴. Actualmente hay un aumento en la aplicación cosmética de la toxina en arrugas moderadas a severas en adultos^{45,4}. En este trabajo determinamos el efecto de la toxina botulínica en la cicatrización queloide.

Material y métodos

Realizamos un Ensayo clínico abierto. Se captaron los pacientes con cicatrices queloides en consulta externa del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec. Previa autorización del paciente voluntario con firma de consentimiento informado se realizó medición de la cicatriz queloide, anotando tamaño, área corporal, tipo de piel, sexo, edad. Se aplicó Toxina Botulínica tipo A, sin complejo proteico en plano intralesional a dosis 2 unidades por cada centímetro de cicatriz queloide. Se tomó fotografía de la cicatriz queloide antes de la aplicación de la toxina botulínica. Se realizó revisión clínica y fotográfica de la cicatriz queloide al mes de la aplicación. Se aplicó cuestionario de evolución clínica a los pacientes voluntarios en el estudio para determinar grado de mejoría, aparición de eventos indeseables o adversos, cambios de sensibilidad y cambios en coloración. La selección de la muestra es no probabilística de oportunidad o voluntario, secuencial. Los criterios de inclusión fueron la presencia de cicatriz queloide en alguna parte del cuerpo, cualquier edad, ambos sexos, cualquier tipo de piel de acuerdo a la Clasificación de Fitzpatrick. Los criterios de no inclusión fueron pacientes embarazadas, el uso de medicamentos, padecer enfermedades neuromusculares, alergias conocidas a la toxina botulínica o al huevo y presentar infección en el área de la cicatriz queloide. Los criterios de eliminación fueron recibir otro tratamiento para cicatriz queloide durante el estudio, abandono voluntario al tratamiento establecido en el estudio. Se realizó un análisis descriptivo para identificar frecuencias, se organizaron los datos de carácter nominal en tablas de contingencia, identificando las proporciones porcentajes o tasas; a través de análisis de Media, Desviación típica y Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Este estudio fue sometido para su aprobación por el comité local de investigación y ética y se siguieron los lineamientos éticos de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas y lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para La Salud en su título segundo, sobre aspectos éticos de la investigación. Todos los pacientes participantes firmaron Consentimiento Informado para su participación voluntaria en el estudio.

Resultados

En el estudio se incluyeron a 68 pacientes voluntarios, 4 fueron eliminados de los resultados finales 3 por no acudir a su cita de evaluación clínica y uno por aplicación de esteroide intralesional en la cicatriz que estaba siendo evaluada. 64 pacientes se incluyeron en los resultados finales, pacientes femeninos (70%), y del género masculino 19 pacientes (30%). La Media en la edad fue de 35 años, teniendo una edad mínima de 4 años y una máxima de 62 años, desviación típica de 17.46. La localización de cicatrices fue en abdomen con 21 pacientes (33%) en tórax con 14 pacientes (22%), extremidades torácicas o superiores con 10 pacientes (16%) y en cara con 8 pacientes (13%), cuello con 6 pacientes (9%) y extremidades pélvicas o inferiores con 5 pacientes (8%). La etiología fue predominante por procedimientos quirúrgicos con 30 pacientes (47%) y por accidentes con 19 pacientes (30%), espontánea con 13 pacientes (20%) y perforación en 2 pacientes (3%). El tipo de piel evaluada de acuerdo a la

clasificación dermatología de Fitzpatrick de tipos de piel, se encontró predominio de tipo de piel IV en 34 pacientes (53%) seguida de tipo de piel III con 21 pacientes (33%) y por último el tipo de piel II con 9 pacientes (14%). No hubo ningún paciente con tipo de piel I, V y VI. La mejoría clínica y fotográfica con una sola aplicación un mes después se obtuvieron resultados con mayor frecuencia de reportes entre 60% en 19 pacientes (30%), del 70% en 18 pacientes (28%) y del 80% en 11 pacientes (17%), los reportes restantes de 50% con 8 pacientes (13%), 30% en 5 pacientes (8%), 40% en 3 pacientes (5%) y los porcentajes de mejora del 10, 20, 90 y 100% no registraron en ningún paciente. El valor mínimo de mejoría registrado es de 30 y máximo de 80%. Se obtuvo una Media de 61.72, Desviación típica de 14.09 y $p=0.11$. En 46 pacientes (72%) se reportó aclaramiento en la coloración de la piel. En 42 pacientes (66%) reportó disminución en la sensibilidad (hipostesia) y desaparición del prurito en la cicatriz. No se reportó ningún evento (figs. 1 y 2).



Figura 1 Cicatriz queloides en cuello y brazo antes y 1 mes después de aplicación de toxina botulínica.



Figura 2 Cicatriz queloides en cuello de 2 pacientes antes y 1 mes después de aplicación de toxina botulínica.

Discusión

La cicatrización queloide ha representado un reto para la ciencia médica, hasta el momento no existe un método terapéutico que garantice al 100% la eliminación de las cicatrices queloides, siendo el manejo preventivo el mejor método para el manejo de esta forma de cicatrización²². La presencia de una cicatriz queloide representa para el paciente una afección que repercute tanto física como psicosocialmente, variando dependiendo de su localización. En este estudio se pretende conocer si la aplicación de la toxina botulínica en las cicatrices queloides puede producir una mejoría en la funcionalidad y la estética de la zona afectada por la cicatriz queloide, se corrobora datos epidemiológicos que ya habían sido descritos, como la localización de las cicatrices queloides en las llamadas zonas queloidogénicas^{18,19,47}, sin embargo también fue una porción importante la que se tuvo a nivel abdominal, siendo todas producto de procedimientos quirúrgicos.

El reporte es muy variable con respecto a la presencia de algunos factores que influyen en la capacidad cicatrizal del organismo como la edad en la cual se tiene predominio en personas jóvenes, encontrando en este estudio una mayor proporción de pacientes adultos, no se encontró relación entre la edad, las enfermedades concomitantes y el consumo de tabaco, alcohol u otros medicamentos (analgésicos, antimicrobianos) con la efectividad o la mejoría de la cicatriz queloide posterior a la aplicación de la toxina botulínica, ya que en todos estos pacientes las cifras de mejoría fueron iguales a la de los pacientes sin estos factores. No se encontró ninguna relación en estos pacientes con antecedentes heredofamiliares conocidos por los pacientes, aunque ya está demostrada la predisposición genética para el desarrollo de cicatriz queloide⁴⁸. Se confirma también el predominio de aparición de cicatrización queloide respecto al tipo de piel, sabiéndose que tiene más predominio de aparición en raza negra y asiática, en este estudio existió más frecuencia en pacientes con tono de piel más oscuro, aunque los reportes de mejoría no fueron significativamente diferentes de los pacientes con tipo de piel más blanca. El tamaño de la cicatriz fue muy variable y no se observó ninguna relación o diferencia entre los diferentes tamaños de cicatrices con los porcentajes de mejoría. Se obtuvo una mejoría clínica de la cicatriz queloide que se reporta en nuestro estudio hasta en un 80 % con una sola aplicación, en el primer mes, resultado que es comparable con los reportes hechos con el tratamiento estándar o ideal hasta el momento que es el uso de Triamcinolona^{23,49,50,51}. Sin embargo los resultados son aun preliminares ya que sería conveniente llevar un seguimiento a los 6, 12 y 24 meses para determinar la resultante cicatrizal final el índice de recurrencia que pueda existir. Hasta el momento con los resultados obtenidos en un primer mes, con una sola dosis, se pueden considerar alentadores para la mejoría cicatrizal, siendo entonces una opción válida la implementación de mayor dosis en periodos mensuales para favorecer mejores resultados.

Los hallazgos en cuanto a la disminución en la sensibilidad en la cicatriz queloide y desaparición del dolor y prurito, además del aclaramiento de la cicatriz, teniendo mejores resultados en aquellas cicatrices localizadas en la cara, representan un beneficio adicional a la terapia, ya que esto mejora la funcionalidad y la estética en la cicatriz, la fun-

cionalidad respecto a que disminuyen las molestias en la fricción o movilidad de la cicatriz y la estética al tener un aclaramiento que puede dar semejanza dérmica con la piel circundante sana. En este estudio no se tuvo ningún efecto adverso por la aplicación de la toxina y únicamente se reporta como evento indeseable y conocido es la presencia de dolor durante la aplicación intralesional de la toxina botulínica, evento que se presenta con cualquier forma terapéutica que se aplica mediante punción en la lesión, sin embargo el dolor desaparece rápidamente y no se registran ninguna otra molestia con la dosis y forma de aplicación implementados en este estudio. Dentro del análisis estadístico se obtuvo una $p=0.011$ lo cual presenta significancia estadística. Se Obtuvieron resultados comparables con los expuestos recientemente con el imiquimod⁵², colchicina⁵³, luz intensa pulsada⁵⁴ y Bleomicina⁵⁵, terapéuticas comparadas en efectividad con la Triamcinolona.

Conclusiones

En este estudio se evaluó el uso de la Toxina Botulínica en cicatriz queloide proporcionada beneficio o mejoría en la cicatriz queloide, teniendo resultados positivos ya que se demuestra que el uso de la toxina botulínica si proporciona mejoría estética y funcional en la cicatriz queloide, comparable con las terapéuticas ideales hasta el momento implementadas, por lo tanto la aplicación de toxina botulínica para el manejo de la cicatriz queloide es un método terapéutico eficaz y debe ser considerado como una opción importante en el manejo de las cicatrizaciones queloides.

Referencias

1. Teller P, White TK. Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. *Surg Clin N Am*. 2009; 89: 599-610.
2. Lawrence WT. Wound healing biology and its application to wound management. In: O'Leary JP, Capota LR, editors. *Physiologic basis of surgery*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. p. 118-35.
3. Singer AJ, Clark RAF. Mechanisms of disease: Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999; 341:739.
4. Efron DE, Chandrakanth A, Park JE. Wound healing. In: Brunicki C, Andersen DK, Billiar TR, editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. p 223-248.
5. Schmaier A. The elusive physiologic role of Factor XII. *J Clin Invest*. 2008; 118: 3006-3009.
6. Furie B, Furie C. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359: 938-949.
7. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*. 2007; 16:4.156-65.
8. Hunt TK. Wound healing. In: Docherty GM, Way LW, editors. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. 12th edition. New York: McGraw-Hill; 2006. p 64-76.
9. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 514-21.
10. Schugart RC, Friedman A, Zhao R. Wound angiogenesis as a function of oxygen tension: a mathematical model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 2628-2633.

11. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*. 1997; 77: 513.
12. Broughton G. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117: 7. 12-34.
13. Diegelmann RF. Cellular and biochemical aspects of normal wound healing: an overview. *J Urol*. 1997; 157: 1. 298-302.
14. Adams CA, Biffi WL, Cioffi WG. Wounds, bites and stings. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, editors. *Trauma*. 6th edition New York: McGraw-Hill; 2008. p 57-89.
15. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997; 276: 76-81.
16. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003; 83: 835-70.
17. Gillitzer R, Geobeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*. 2001; 69: 513-21.
18. Berman B, Bieleley HC. Keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 3: 117-123.
19. Nemeh AJ. Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993; 19: 738-746.
20. Yu-Yun Lee J, Chao-Chun Y. Histopathological Differential Diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol*. 2004; 26: 379-384.
21. Shaffer JJ, Taylor SC, Cok-Bolden F. Keloidal Scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 63-97.
22. Shejbal D, Bedekovic V. Strategies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *Acta Clin Croat*. 2004; 43: 417-422.
23. Maldonado SC, Manjón HJA. Tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides. *Rev Intern Dermatol Dermocosm* 2002; 5: 268-270.
24. Gold MH. A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 506-507.
25. Fulton JE. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg*. 1995; 21: 947-951.
26. Berman B, Bieleley HC. Adjunct therapies of surgical management of keloids. *Dermatol Surg*. 1996; 22: 126-130.
27. Rusciani L, Rossi G, Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993; 19: 529-534.
28. Tayfun Aköz. Combination of different Techniques for the treatment of earlobe keloids. *Aesth Plast Surg*. 2002; 26: 184-188.
29. Schaffner W. Clostridium botulinum. In: Mandell, Douglas & Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE and Dolin R, editors. 3rd edit. Churchill Livingstone. NY. 1990; pp: 1847-1850.
30. Hanchanale VS, Rao AR, Martin FL, Matanhelia SS. The unusual history and the urological applications of botulinum neurotoxin. *Urologia Internationalis*. 2010; 85: 2. 125-130.
31. Singh BR, Li B, Read D. Botulinum versus tetanus neurotoxins: why is botulinum neurotoxin but not tetanus neurotoxin a food poison?. *Toxicon*. 1995; 33: 12. 1541-1547.
32. Arnon SS, Schechter R. Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001; 285: 1059-1070.
33. Huttner WB. Cells biology. Snappy exocytosis. *Nature*. 1993; 365: 6442. 104-105.
34. De Camilli P. Exocytosis goes with a SNAP. *Nature*. 1993; 364: 6436. 387-388.
35. Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*. 2000; 82: 427-46.
36. Black JD, Dolly JO. Interaction of ¹²⁵I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. Ultrastructural autoradiographic localization and quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves. *J Cell Biol*. 1986; 103: 521-534.
37. Black JD, Dolly JO. Interaction of ¹²⁵I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. *J Cell Biol*. 1986; 103: 535-544.
38. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve Suppl*. 1997; 6: 146-168.
39. Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999; 354: 259-268.
40. Sollner T, Whiteheart SW, Brunner M, Erdjument Bromage H, Geromanos S, Tempst P. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature*. 1993; 362. 318-324.
41. Arnon SS. Clinical Botulism. In: Brin MF, Jankovic J, Hallet M editors. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. P. 145-150.
42. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Kimura J. Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after focal botulinum toxin injection. *Neurology*. 1996; 46: 845-846.
43. Schulte-Mattler WJ, Martinez-Castrillo JC. Botulinum toxin therapy of migraine and tension-type headache: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 1. p 51-54
44. US Food and Drug Administration, FDA approves Botox to treat specific form of urinary incontinence. 2011. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm269509.htm>. 25 de mayo del 2014
45. US Food and Drug Administration, Onabotulinumtoxin A, (marketed as Botox/Botox Cosmetic), Abobotulinumtoxin A, (marketed as Dysport) and Rimabotulinumtoxin B (marketed as Myobloc) Information, 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm175011.htm>. 1 de junio del 2014
46. Gassner H. G, Sherris D. A, Otley C. C. "Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates". *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000; 105: 6. 1948-1955.
47. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloidal scars: a review. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 105: 1435-1458.
48. Marneros A G. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1429-34
49. Enriquez M J, Caballero A M. Opciones terapéuticas para cicatrices queloides e hipertróficas. *Rev Cent Dermatol Pacua*. 2007; 16: 2. 80-84.
50. Jalali M, Bayat A. Current use of steroids in management of abnormal raised skin scars. *Surgeon*. 2007; 5: 175-180
51. Darzi M A, Chowdri N A, Kaul S K, 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.
52. Martínez Mosqueira J, Ortiz López J. Cicatriz queloide: comparación de la efectividad del imiquimod como modalidad terapéutica. *Cirugía Plástica*. 2012; 22: 1. 22-32.
53. Gutiérrez Gómez C, Quinto Balanzar P, Andrade Delgado L, Alfaro Rodríguez H. Uso de la colchicina como adyuvante en el tratamiento de cicatrices queloides recidivantes. Reporte de un caso. *Cirugía Plástica*. 2001; 11: 3. 126-130.
54. Contreras-Rivas M, Magaña-Ramírez M. Estudio comparativo de tres modalidades terapéuticas para cicatrices queloides e hipertróficas. *Rev Sanid Milit Mex* 2012; 66: 4. 163-171
55. Rodas EAF, Enriquez MJ, Alcalá PD, Peralta PML. Efectividad de la bleomicina intralesional para el tratamiento de pacientes con cicatrices queloides. Estudio comparativo con dexametasona. *Dermatología Rev Mex*. 2011; 55: 3. 119-126.