

# Cicatriz hipertrófica: Uso de Pirfenidona a nivel local como modulador de TGF $\beta$ (factor de crecimiento transformador- $\beta$ ) con acción mitógena y quimiotáctica en los fibroblastos (antifibrótica)

*Hypertrophic scar: Use of Pirfenidone locally as a modulator of TGF  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) with mitogenic and chemotactic action on fibroblasts (antifibrotic)*

**Dr. Osorio Fernández Sebastián**

*Rotación Patología y Tratamiento de las Quemaduras. Agosto-Diciembre 2023, Hospital Alemán  
Carrera de Especialista en Cirugía Plástica, Reconstructiva y Reparadora. Universidad del Salvador  
Prof. Dr. Alberto Bolgiani  
seba.osorio77@gmail.com*

## RESUMEN

El uso de gel tópico de Pirfenidona a una concentración del 8% se prescribe comúnmente para el tratamiento de heridas como las cirugías, quemaduras, dehiscencias y úlceras. Se aplica de manera tópica sobre las zonas a tratar, siendo menores los efectos adversos informados que con la administración sistémica. La frecuencia de aplicación es dos veces por día en forma de capa delgada y la duración del tratamiento puede variar según la gravedad de las cicatrices y la respuesta individual al medicamento.

**Palabras clave:** cicatriz hipertrófica, pirfenidona, TGF- $\beta$ , agente antifibrinótico.

## Abstract

The use of topical Pirfenidone gel at a concentration of 8% is commonly prescribed for the treatment of wounds such as surgeries, burns, dehiscence and ulcers. It is applied topically to the areas to be treated, with fewer reported adverse effects than with systemic administration. The frequency of application is 2 times a day in the form of a thin layer and the duration of treatment may vary depending on the severity of the scars and the individual response to the medication.

**Keywords:** hypertrophic scar, pirfenidone, TGF- $\beta$ , antifibrinotic agent.

---

### Introducción

Las cicatrices hipertróficas son el resultado del daño tisular y de una respuesta inflamatoria prolongada y fibrótica excesiva, que produce la deposición exorbitante de colágeno durante el proceso de reparación. Son elevadas, rojas, se asocian con dolor intermitente, picazón persistente y sensación de contracción. Estas cicatrices patológicas pueden provocar un deterioro funcional grave y morbilidad psicológica. Las principales células efectoras son los fibroblastos, que se asocian con una inflamación excesiva en la dermis reticular y el depósito de proteínas de la matriz extracelular junto con niveles elevados de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) y factor de crecimiento transformante b1 (TGF- $\beta$ 1). La pirfenidona (Pf) es un fármaco de molécula pequeña aprobado por la FDA indicado para la fibrosis pulmonar idiopática y se están realizando estudios para reutilizar el fármaco para otras enfermedades fibróticas <sup>(1)</sup>. La Pf se aplica tópicamente para prevenir y mitigar las cicatrices hipertróficas asociadas a quemaduras. La Pf tópica existe comercialmente en México en formato de gel <sup>(2)</sup>.

### Método

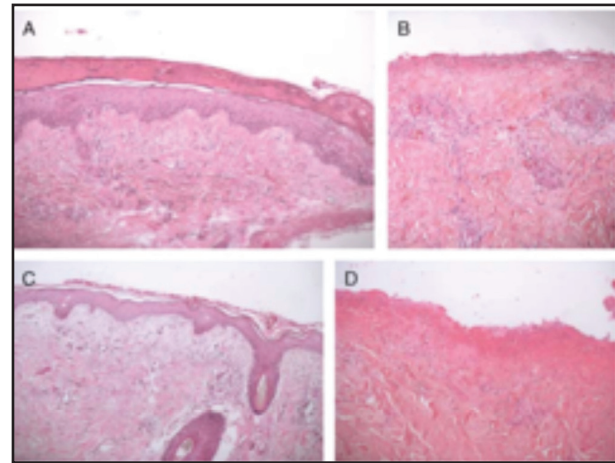
Revisión bibliográfica acerca del uso de la pirfenidona en cicatrización. La búsqueda se realizó en PubMed utilizando los siguientes términos: “hypertrophic scarring and piferidone”, “pirfenidone skin injuries”, “pirfenidone and TGF  $\beta$ ”, aplicando filtro de los últimos 5 años.

### Epidemiología

Las cicatrices hipertróficas pueden ocurrir hasta en el 91% de todas las lesiones por quemaduras y entre el 40-70% de las cirugías <sup>(3)</sup>.

Hay estudios que demuestran la eficacia de la pirfenidona en tratamientos de forma tópica, como el realizado en ratones con quemaduras profundas de espesor parcial <sup>(4)</sup>.

Y en pacientes humanos para mejorar la epitelización de sitios donantes de injertos de piel de espesor parcial (STSG) <sup>(5)(6)</sup>.



*Biopsia de Piel, día 7*  
*A y C grupo tratado con Pf. B y D con*  
*tratamiento convencional <sup>(6)</sup>*

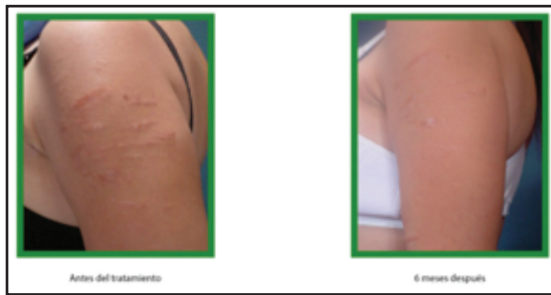


*Evaluación clínica, día 7*  
*A y C grupo tratado con Pf. B y D con*  
*tratamiento convencional <sup>(6)</sup>*

La administración tópica de Pf puede considerarse como un uso terapéutico cuando se requieren tiempos de curación más rápidos, como en las zonas de donantes en pacientes quemados.



*Paciente de 5 años de edad.*  
*Médico tratante: Dr. Alberto Bolgiani. Hospital Alemán.*  
*Argentina*



**Paciente femenina con lesión por abrasión.**

**Evolución: 10 años. Guadalajara, Jal.**

**Médico tratante: Dr. Lázaro Cárdenas.**

**Adscripto al Instituto Jalisciense de  
Cirugía Reconstructiva**



**Paciente de 32 años de edad con cicatriz  
en la barbilla.**

**Evolución: 8 años. México, Distrito Federal.**

**Médico tratante: Dr. Hildegard Salguero.**

**Adscripto a la Clínica Me y N.**

### Fisiopatología

La formación de cicatrices anormales se puede prevenir mediante un proceso eficaz de cicatrización de heridas, pero la inflamación prolongada o persistente en este proceso puede exacerbar la fibrosis de la piel. Por lo tanto, es muy importante comprender el proceso normal de cicatrización para poder identificar este tipo de cicatrización y potenciales tratamientos. El proceso de cicatrización de heridas se divide en 4 fases: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación, las cuales deben ocurrir en secuencia y tiempo adecuados <sup>(7)</sup>.

La **hemostasia** primaria se produce luego del sangrado de una herida, tras una vasoconstricción local y agregación de plaquetas para formar un tapón hemostático. En consecuencia, se activa la cascada de coagulación dando como resultado la formación de coágulos de fibrina (hemostasia secundaria).

La siguiente fase es la **inflamatoria**, en la cual mediante la señalización de quimiocinas, son atraídos neutrófilos, monocitos y linfocitos al sitio de la herida. Los neutrófilos son los primeros en acudir a la herida, liberan enzimas (elastasas y colagenasa) que destruyen el tejido dañado. Además por medio de la fagocitosis destruirán bacterias presentes en la herida, para luego quedar atrapados en el coágulo y sufrir apoptosis. Los monocitos migran al lecho de la herida transformándose en macrófagos cuya función será de

desbridamiento del tejido dañado y segregación de citoquinas (factores de crecimiento e interleucinas), proteínas que dirigen las fases de la cicatrización como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el TNF-alfa, PDGF, TGF-alfa, IL-1, TGF-beta, IGF, estas sustancias estimularán a los fibroblastos y células epidérmicas para el cierre de la herida.

Las sustancias liberadas por los macrófagos, contribuyen al comienzo de la fase **proliferativa**, promoviendo la angiogénesis, la reepitelización y la producción de colágeno.

Los fibroblastos son reclutados y comienza a producir colágeno, glucosaminoglucanos, proteoglicanos, fibronectina y elastina, que son los componentes principales de la MEC (matriz extracelular). Son esenciales para el crecimiento capilar y la formación de tejido de granulación en el sitio de la herida de la dermis reparadora. La contracción de la herida es un proceso crucial en la curación, que se produce mediante la acción de miofibroblastos, que son células contráctiles especializadas caracterizadas por la expresión de  $\alpha$ -actina del músculo liso ( $\alpha$ -SMA). Estas células desaparecen gradualmente del tejido de granulación a medida que madura la herida. La principal fuente de miofibroblastos es la transición o activación de fibroblastos residentes en respuesta a varios desencadenantes, incluido el TGF- $\beta$ 1.

Después de la proliferación y la síntesis de MEC, pasa a la fase final de **remodelación**, que es un equilibrio entre la producción, descomposición y remodelación de la MEC. Se caracteriza por el depósito de colágeno en la herida.

Presenta una proliferación celular reducida, apoptosis de la mayoría de las células endoteliales, macrófagos y miofibroblastos, sustitución de glucosaminoglucanos por proteoglicanos y sustitución del colágeno III por colágeno I (predominante en la piel sana) mediante la acción de colagenasas de matriz.

### Indicaciones y aplicación

La pirfenidona es un fármaco antifibrótico aprobado por la FDA para usos sistémico en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática y otros trastornos fibróticos <sup>(8)</sup>.

Por otro lado, la Pf tópica existe comercialmente en México en formato gel a una concentración del 8% en peso.

Este gel de Pf se prescribe comúnmente para el tratamiento de heridas como las cirugías, quemaduras, dehiscencias y úlceras.

Se aplica de manera tópica sobre las zonas a tratar ya que los efectos adversos informados son menores que con la administración sistémica. La frecuencia de aplicación es dos veces por día en forma de capa

delgada y la duración del tratamiento puede variar según la gravedad de las cicatrices y la respuesta individual al medicamento.

### Discusión

La utilización terapéutica de la Pf en forma tópica es promisoriosa dada los beneficios que ofrece la terapia, acortando tiempos de cicatrización o mejorando la cicatriz hipertrófica.

El mayor desafío será la realización de ensayos clínicos a mayor escala, para comprobar la calidad del epitelio obtenido con este tratamiento <sup>(9)</sup>.

### Conclusión

El gel de Pírfenidona ofrece una opción tópica efectiva para mejorar la apariencia de cicatrices. Sin embargo, su uso debe ser supervisado por un profesional de la salud, y es esencial seguir las indicaciones para maximizar los beneficios y minimizar los posibles efectos secundarios. Este trabajo proporciona una visión general del uso de la Pf en gel para cicatrices. El objetivo será que en nuestro país se logren realizar ensayos clínicos para poder comercializarlo, por todas las ventajas descriptas, pudiendo ser una opción alternativa incruenta, evitando tratamiento quirúrgico. En resumen:

- **Fácil aplicación tópica.**
- **Minimización de la apariencia de cicatrices:** puede ser reduciendo la pigmentación, suavizando la textura o promoviendo la regeneración celular; muy importante en cicatrices visibles, como las causadas por cirugías o quemaduras.
- **Menor probabilidad de efectos secundarios sistémicos,** por su aplicación tópica, limitando su acción en la zona de aplicación.
- **Resultados Variables:** La eficacia de los geles tópicos para cicatrices puede variar según la persona y el tipo de herida. Algunas personas pueden experimentar una mejora significativa, mientras que en otros casos los resultados pueden ser más modestos.
- **Tiempo y Paciencia:** Los resultados no son inmediatos y pueden requerir semanas o incluso meses de uso constante. La paciencia y la adherencia al tratamiento son clave para obtener beneficios significativos.
- **Costo y Accesibilidad:** este tipo de geles pueden ser costosos y su disponibilidad puede variar según la ubicación geográfica, pudiendo afectar la accesibilidad para ciertos individuos.

### Bibliografía

1. Satish L, Evdokiou A, Geletu E, Hahn JM, and Supp D. Pírfenidone inhibits epithelial–mesenchymal transition in keloid keratinocytes. *Burns & Trauma*, 2020, 8, tkz007 doi: 10.1093/burnst/tkz007 Research Article.
2. Chung EP, Nguyen J, Tellkamp-Schehr T, Goebel K, Ollek A, Krein C, et al. A Soft Skin Adhesive (SSA) Patch for Extended Release of Pírfenidone in Burn Wounds. 2023, 15, 1842. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071842>.
3. Wells AR, Leung K. Pírfenidone attenuates the profibrotic contractile phenotype of differentiated human dermal myofibroblasts. © 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
4. Medina J, Sebastian EA, Fourcaudot A, Dorati R, and Leung K. Pírfenidone Ointment Modulates the Burn Wound Bed in C57BL/6 Mice by Suppressing Inflammatory Responses. 0360-3997/18/0000-0001/0 # 2018 Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature. DOI: 10.1007/s10753-018-0871-y.
5. Mecott-Rivera GA, Aguilar-Baqueiro JA, Bracho S, Miranda-Maldonado I, Franco-Márquez R, Castro-Govea Y, et al. Pírfenidone increases the epithelialization rate of skin graft donor sites. *JBUR* 5597 No. of Pages 8.
6. Mecott GA, MMS; González-Cantú I, MD; Dorsey-Treviño EG, MD; Matta-Yee-Chig D, MSC; Saucedo-Cárdenas O, PhD; Montes de Oca-Luna R, PhD, et al. Efficacy and Safety of Pírfenidone in Patients with Second-Degree Burns: A Proof-of-Concept Randomized .Controlled Trial *Adv Skin Wound Care* 2020;33:1–7. DOI: 10.1097/01.ASW.0000655484.95155.f7.
7. Zhang T, Wang XF, Wang ZC, Lou D, Fang QQ, Hu YY, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF-β/Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. [Doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110287](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110287).
8. Shaojun Shi, MD, Jianhong Wu, MD, Huating Chen, BS, Hui Chen, MS, Jun Wu, MD, and Fandian Zeng, MD. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Pírfenidone, an Antifibrotic Agent, in Healthy Chinese Volunteers . *Journal of Clinical Pharmacology*, 2007;47:1268-1276 © 2007 the American College of Clinical Pharmacology.
9. Bombaro K, Engrav L, Carrougher G, Wiechman S, Faucher L, Costa B, et al. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns?. 0305-4179/03/\$30.00 © 2003 Elsevier Science Ltd and ISBI. doi:10.1016/S0305-4179(03)00067-6.

LA COMBINACIÓN DE  
**DOS FÁRMACOS SINÉRGICOS**

**mensalgin forte®**

CODEÍNA 30 mg + IBUPROFENO 200 mg

✓ **Doble Mecanismo  
de Acción  
con Analgesia  
Multimodal**

CODEÍNA  
30 mg  
IBUPROFENO  
200 mg

**¡NUEVO!**



**S CH** SOUBEIRAN  
CHOBET

*Siempre confiable*