



EFFECTO DE LA AVERRHOA CARAMBOLA L. EN LA PIEL EN UN MODELO ANIMAL DE CICATRIZACIÓN HIPERTRÓFICA

EFFECT OF AVERRHOA CARAMBOLA L. ON THE SKIN IN AN ANIMAL MODEL OF HYPERTROPHIC SCARRING

Alberto Córdova-Aguilar ^{1,a,d,f}, Elydia Mujica-Albán ^{1,b,d,h}, José Manuel Ortiz-Sánchez ^{1,a,d,g},
Silvia Suárez-Cunza ^{1,b,c,j}, Rodrigo Iglesias-Bustamante ^{1,d}^{3,i}, Daniel José Blanco-Victorio ^{1,d}^{3,e,k}

RESUMEN

Introducción: La cicatrización hipertrófica en la piel representa un grave problema de salud pública mundial, pues afecta física y emocionalmente a las personas que la padecen. Esto hace necesario investigar nuevas alternativas para su prevención y tratamiento. El objetivo del estudio fue comparar el efecto de la *Averrhoa Carambola L.* (carambola) en la piel bajo un modelo animal de cicatrización hipertrófica. **Métodos:** Estudio experimental; se utilizó 10 conejos machos de raza Nueva Zelanda, entre 3 y 4 meses de edad, con un peso promedio de 3 a 3.5Kg. Se indujo la formación de cicatrices hipertróficas en las orejas de los conejos bajo el modelo descrito por Morris y col. A un grupo de heridas se administró 1mL de solución acuosa del liofilizado del fruto de la carambola al 10%, mientras que al otro grupo de heridas se administró 1mL del acetónido de triamcinolona; en ambos grupos la aplicación fue intralesional, semanal y por un mes consecutivo. Finalizado el tratamiento, bajo sedación se extrajeron solo las cicatrices hipertróficas utilizando un punzón de biopsia y los tejidos fueron conservados en formol al 10% para el examen anatomopatológico posterior. **Resultados:** El grupo que recibió la solución de carambola al 10% mejoró significativamente la dermis y la epidermis en las cicatrices hipertróficas de las orejas de conejos que recibieron tratamiento. Al compararla con el grupo que recibió el acetónido de triamcinolona, no hubo diferencias estadísticamente significativas. **Conclusión:** El extracto acuoso liofilizado de carambola al 10% demostró un efecto similar al acetónido de triamcinolona (tratamiento de elección) en la reducción de la fibrosis de las cicatrices hipertróficas en las orejas de los conejos.

Palabras clave: Averrhoa Carambola L.; Triamcinolona; Cicatriz hipertrófica; Modelos animales. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Hypertrophic scarring in the skin represents a serious global public health problem, as it physically and emotionally affects people who suffer from it. This makes it necessary to investigate new alternatives for its prevention and treatment. The objective of the study was to compare the effect of *Averrhoa Carambola L.* (star fruit) on the skin under an animal model of hypertrophic healing. **Methods:** Experimental study; 10 male New Zealand breed rabbits were used, between 3 and 4 months old, with an average weight of 3 to 3.5Kg. The formation of hypertrophic scars in the ears of rabbits was induced under the model described by Morris et al. One of the groups received 1 mL of a 10% aqueous solution of the lyophilized star fruit, while the other received 1 mL of triamcinolone acetone; in both groups the application was intralesional and weekly in a month. After the treatment, under sedation, only the hypertrophic scars were extracted using a biopsy punch and the tissues were preserved in 10% formalin for subsequent pathological examination. **Results:** The group that received star fruit solution significantly improved the dermis and epidermis in the hypertrophic scars on the ears of rabbits that received treatment. When compared with the group that received triamcinolone acetone, there were no statistically significant differences. **Conclusion:** The lyophilized aqueous extract of star fruit at 10% demonstrated a similar effect compare to triamcinolone acetone (treatment of choice) in reducing the fibrosis of hypertrophic scars in the ears of rabbits.

Keywords: Averrhoa carambola L.; Triamcinolone; Hypertrophic scar; Animal models. (Source: MESH-NLM)

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú.

² Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú.

³ Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

^a Doctor en Medicina.

^b Doctor en Ciencias con mención en Fisiología.

^c Doctor en Farmacia y Bioquímica.

^d Magíster en Fisiología.

^e Maestro en Gerencia en Salud y Especialista en Investigación.

^f Médico Cirujano especialista en Cirugía Plástica.

^g Médico Cirujano especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica.

^h Biólogo.

ⁱ Médico Veterinario.

^j Químico Farmacéutico.

^k Cirujano Dentista.

Citar como: Córdova-Aguilar A, Mujica-Albán E, Ortiz-Sánchez JM, Suárez-Cunza S, Iglesias-Bustamante R, Blanco-Victorio DJ. Efecto de la Averrhoa carambola L. en la piel en un modelo animal de cicatrización hipertrófica. Rev Fac Med Hum. 2024;24(3):20-26. doi 10.25176/RFMH.v24i3.6538

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

La cicatrización hipertrófica en la piel es producto del depósito excesivo de colágeno sobre una cicatriz y puede crear graves problemas funcionales y estéticos en quienes la padecen, como: la limitación del movimiento, el dolor, el prurito y la inflamación crónica de la zona afectada. Este tipo de cicatrización constituye un problema común en los seres humanos, especialmente, en pacientes posoperados y posquemaduras profundas. En países industrializados, anualmente alrededor de 100 millones de personas desarrollan cicatrices excesivas en la piel o problemas relacionados con éstas. Tal es el problema, que el mercado de fármacos anticicatrices supera los 12 billones de dólares estadounidenses al año ^(1,2).

La cicatrización fisiológica en la piel es un proceso de reparación tisular que involucra tres fases (inflamación, proliferación y remodelación) y dura un año. Al parecer, si la fase inflamatoria se prolonga o es excesiva se genera una cicatriz hipertrófica, la cual se caracteriza histológicamente por el aumento de los fibroblastos, la matriz extracelular y la neoangiogénesis ^(3,4,5).

El desconocimiento en la patogenia conlleva actualmente al uso de diversas terapias inespecíficas, como el acetónido de triamcinolona. Este corticoide sintético aplicado intralesionalmente se ha convertido en la primera elección para el tratamiento de las cicatrices hipertróficas, aunque puede producir un efecto rebote, la hipopigmentación, y la atrofia de piel y grasa subyacente ^(1,6,7). Pese a que la cicatrización hipertrófica en la piel es un problema casi exclusivo de los humanos, la epitelización tardía en heridas de la piel ventral en orejas de conejos produce cicatrices hipertróficas similares a las humanas ^(8,9). Esto permite utilizar este modelo animal para el estudio de la cicatrización hipertrófica.

El Perú cuenta con una megadiversidad de plantas medicinales que pueden ser usadas como potenciales fitofármacos. Una de estas plantas es la *Averrhoa carambola* L., se cultiva especialmente en la Amazonía y su fruto es popular como hidratante. En la medicina tradicional se usa principalmente como hipoglucemiante, antihipertensivo, antitúxico y antiemético ⁽¹⁰⁾. Esta planta, en diversos extractos a diferentes concentraciones y vías de administración demostraron actividad antiinflamatoria y antioxidante produciendo efectos nefroprotector, cardioprotector

y hepatoprotector en animales de experimentación, aunque se desconoce el principio activo de dicha actividad biológica ⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Actualmente, no hay estudios del efecto antiinflamatorio del fruto de la *Averrhoa Carambola* L. en las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos. Por lo expuesto, el objetivo de esta investigación fue comparar los efectos de la *Averrhoa carambola* L. frente al acetónido de triamcinolona en cicatrices hipertróficas inducidas en orejas de conejos.

MÉTODOS

Tipo, diseño y área del estudio

La investigación fue de tipo básica, bajo un diseño experimental preclínico en el área de fisiología experimental.

Población, muestra

La muestra estuvo conformada por 40 cicatrices hipertróficas en orejas de conejos raza Nueva Zelanda. Se utilizaron 10 conejos machos, entre 3 y 4 meses de edad, con un peso promedio de 3 a 3.5Kg, procedentes del Instituto Nacional de Salud (Chorrillos, Lima, Perú).

Diseño experimental y procedimientos

Dadas las restricciones establecidas en la pandemia por la covid-19, se adecuó un bioterio temporal en Chorrillos considerando el espacio, la ventilación y la temperatura. Los conejos fueron mantenidos en jaulas individuales a 24 °C y 60% de humedad, con ciclos de luz/oscuridad de 12h, recibiendo acceso libre al agua y alimento. Este último, fue adquirido de la Universidad Nacional Agraria La Molina y el cuidado de los animales estuvo a cargo de un médico veterinario.

El liofilizado de *Averrhoa Carambola* L. fue obtenido de la empresa NutriCargo® y fue reconstituido al 10% en el laboratorio del Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición "Alberto Guzmán Barrón" (Facultad de Medicina – UNMSM). El modelo de cicatrización hipertrófica en orejas de conejos se realizó según lo descrito por Morris y col. ⁽¹⁶⁾. Se indujeron 40 cicatrices hipertróficas en la piel ventral de las orejas de los animales de experimentación mediante heridas creadas con un punzón de biopsia de 6mm diámetro que se dejaron libres por 8 semanas. Una vez formadas las cicatrices hipertróficas, se escogieron al azar 20 de ellas (2 heridas por oreja) para recibir 1mg tratamiento semanal A o B de manera intralesional por 4 semanas consecutivas (Figura 1).

A las cicatrices hipertróficas de las orejas izquierdas se les administró el tratamiento A, acetónido de triamcinolona (Triamcicort®) y a las de las orejas derechas se les administró el tratamiento B, extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa Carambola L.* (Nutricargo®). A los 90 días del ensayo, bajo sedación se extrajeron solo las cicatrices hipertróficas utilizando un punzón de biopsia de 7mm y los tejidos fueron conservados en formol al 10% para la posterior tinción

con hematoxilina-eosina. Con el uso de un microscopio óptico Olympus BX53F® se tomaron microfotografías de la dermis papilar y reticular de las cicatrices hipertróficas. Se midió la distancia entre la cresta y la papila a 40X en la dermis papilar y el espesor total dermis reticular a 10X (Figura 2). La medición del espesor de la dermis en las microfotografías se realizó bajo una escala (en μm) con el programa CorelDRAW 2020®.

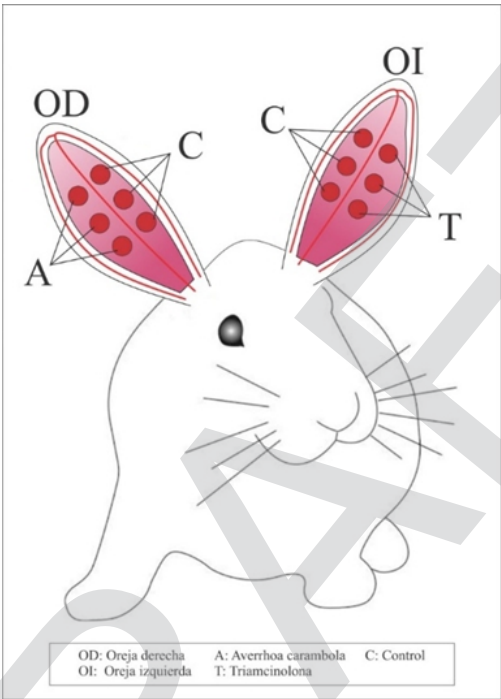


Figura 1. Tratamiento aplicado en las orejas de los conejos.

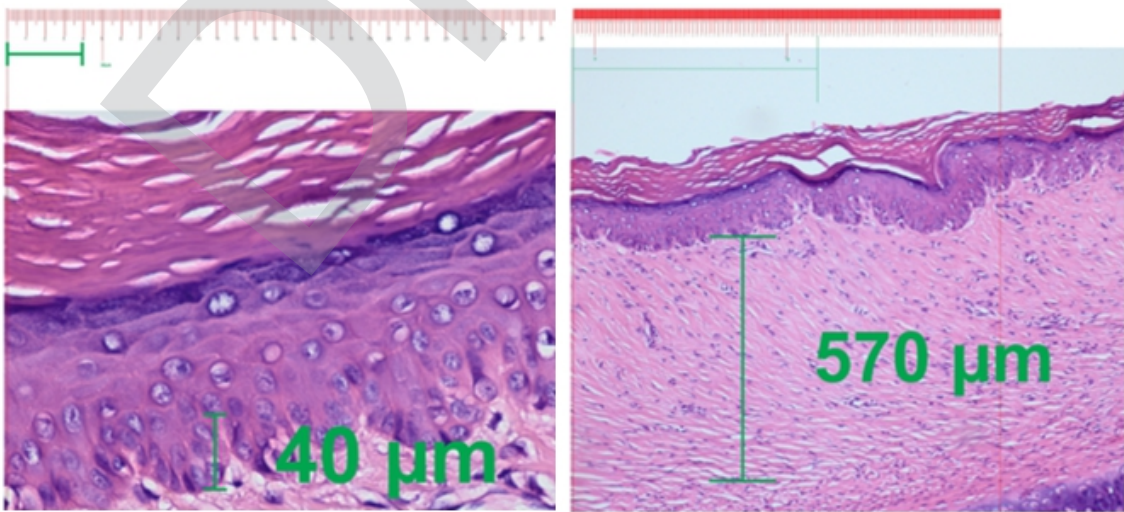


Figura 2. Ejemplos de medición de la dermis papilar (izquierda) y dermis reticular (derecha) en programa CorelDRAW 2020®.



Análisis estadístico

Los datos obtenidos se registraron en una ficha de datos y fueron importados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2021® para posteriormente ser tabulados y analizados con el programa estadístico Stata® v17.0. Se procesaron los datos mediante el uso de la estadística descriptiva e inferencial. Las variables numéricas fueron analizadas con las medidas de tendencia central y dispersión. Se compararon las medianas de ambos grupos mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. La elaboración del informe final se realizó en el programa Microsoft Word 2021®.

Aspectos éticos

Esta investigación fue aprobada por la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Dictamen N° 000374-

2021-UPG-VDIP-FM/UNMSM). El estudio respetó los principios éticos internacionales para la investigación con animales de laboratorio y se basó en las 3R's: refinamiento, reducción y reemplazo. Asimismo, se siguieron los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, como los señalados en la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio⁽¹⁷⁾.

RESULTADOS

La media encontrada en la cicatriz hipertrófica (dermis papilar: distancia cresta - papila) del grupo que recibió la Averrhoa carambola L. fue 32.3 µm (±17.21) y en el grupo que recibió el acetónido de triamcinolona fue 22.05 µm (±20.15). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en la cicatriz hipertrófica, dermis papilar (µm).

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Carambola	32.3	17.21	31.50	21	8	57	10	0.414*
Triamcinolona	22.05	20.15	20.75	38	0	60	10	

*Prueba de Wilcoxon, Z=-0.868, p>0.05 no significativo

La media encontrada en la cicatriz hipertrófica (dermis reticular) del grupo que recibió la Averrhoa carambola L. fue 291.60µm (±61.56) y en el grupo que recibió el

acetónido de triamcinolona fue 292.40µm (±78.83). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (µm).

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Carambola	291.60	61.56	262.5	99	228	395	10	0.941*
Triamcinolona	292.40	78.83	324	114	168	400	10	

*Prueba de Wilcoxon, Z= -0.102, p>0.05 no significativo

El efecto que tuvo el extracto acuoso liofilizado de carambola al 10% en la cicatriz hipertrófica, tras 1 mes de tratamiento semanal, se muestran en las figuras 3 y 4. Se observa el aumento de la dermis papilar (mayor

distancia cresta-papila) en la figura 3 y la disminución del espesor de la dermis reticular (menor distancia dermis papilar a hipodermis) en la figura 4.



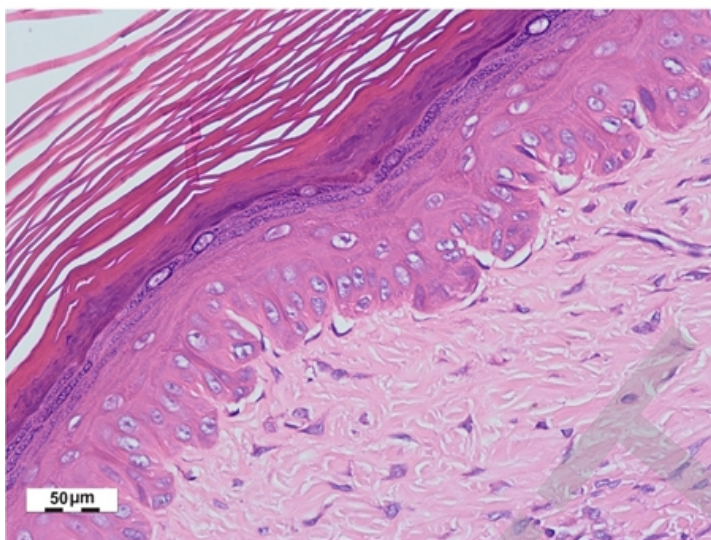


Figura 3. Cicatriz hipertrófica postratamiento con *Averrhoa Carambola L.*, hematoxilina-eosina (40X).

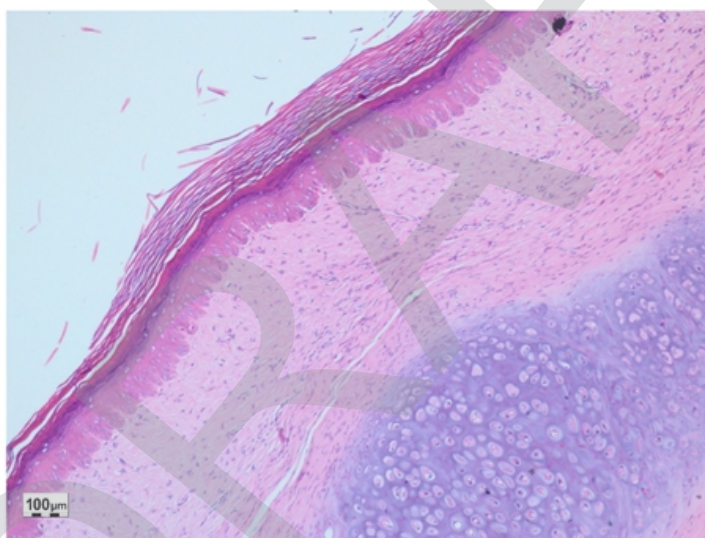


Figura 4. Cicatriz hipertrófica postratamiento con *Averrhoa carambola L.*, hematoxilina-eosina (10X).

DISCUSIÓN

La cicatrización hipertrófica en la piel afecta a todas las heridas que llegan hasta la dermis reticular. Pese a que la etiología de las cicatrices hipertróficas es múltiple, diversos factores apuntan a la inflamación crónica por los radicales libres como su principal causa. En ese sentido, el estudio de los compuestos derivados de las plantas con potencial antiinflamatorio y antioxidante, como la *Averrhoa carambola L.* (carambola), permitiría ofrecer nuevos tratamientos ^(10-14,18-22). Los datos

obtenidos demuestran que tanto la *Averrhoa carambola L.* (carambola) como el acetónido de triamcinolona mejoraron la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos. Este hallazgo es similar a otros estudios que obtuvieron una mejoría en la cicatrización hipertrófica como la crema de simvastatina al 10 %, el kiwi, el apremilast, el asiaticósido, el ácido úsnico, la toxina botulínica tipo A y el dimetilsulfóxido ⁽²³⁻²⁹⁾. Al comparar las medianas obtenidas de la distancia cresta-papila en la dermis



papilar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió la Averrhoa carambola L. y el grupo que recibió el acetónido de triamcinolona. Asimismo, al comparar las medianas obtenidas del espesor total en la dermis reticular de ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Este resultado es relevante pues demuestra que la Averrhoa carambola L. tuvo efectos positivos en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas en las orejas de los conejos.

La dermis papilar al ser la capa más superficial de la dermis está en contacto directo con la epidermis y contiene una gran cantidad de vasos sanguíneos, nervios y células madre dérmicas que pueden diferenciarse en diversos tipos de células de la piel, incluyendo fibroblastos -que producen colágeno- y otros componentes de la matriz extracelular. Esto la convierte en una región importante para la reparación y regeneración de la piel. Asimismo, la dermis reticular al ser la capa más profunda de la dermis proporciona la estructura y la fuerza a la piel, aunque su capacidad de regeneración es limitada en comparación con la dermis papilar⁽¹⁻²⁾.

Al analizar específicamente los resultados de ambos tratamientos, se observó que la Averrhoa carambola L. (carambola) tuvo un mejor efecto sobre la dermis papilar respecto al acetónido de triamcinolona que tuvo un mejor efecto sobre la dermis reticular. Este efecto importante de la Averrhoa carambola L. (carambola) sobre la dermis papilar, parece ser debido a la gran actividad antioxidante de la planta dado su alto contenido de vitamina C, polifenoles y flavonoides. Estos resultados positivos se dieron con un extracto acuoso a partir de un producto comercial liofilizado de Averrhoa carambola L. (NutriCargo®), lo que reforzaría la idea que los materiales liofilizados mantienen las propiedades organolépticas.

De forma opuesta, el acetónido de triamcinolona tuvo un mejor efecto sobre la dermis reticular. Esto probablemente se deba a su gran actividad antiproliferativa, producto de la inhibición de la fosfolipasa A2 y la consecuente inhibición de la cascada inflamatoria. Es probable que pueda reducir la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, lo que disminuye la infiltración de células inflamatorias en el sitio de la inflamación. La dermis reticular tiene fibras de colágeno más gruesas y rígidas. Diversos estudios han demostrado que el acetónido de triamcinolona reduce la actividad de los fibroblastos, por ende, la síntesis de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, lo que disminuye la cantidad y la rigidez de las fibras de colágeno en la cicatriz. También se ha demostrado que el acetónido de triamcinolona inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos -neoangiogénesis- en la cicatriz hipertrófica, lo que reduce la inflamación y el enrojecimiento de la cicatriz^(7,8,30).

Si bien los antecedentes señalan que la Averrhoa carambola L. (carambola) tiene actividad antiinflamatoria y antioxidante, parece que su mayor efecto sería este último. La principal fortaleza del estudio radica en ser la primera investigación en el país -hasta donde se revisó- que utilizó la Averrhoa carambola L. (carambola) para el tratamiento de cicatrices hipertróficas en orejas de conejos. Asimismo, la principal limitación del estudio fue la pandemia por la covid-19. Ya que, se tuvo que implementar un bioterio temporal para el cuidado de los animales de experimentación y trabajar con el liofilizado de un producto comercial. Finalmente, si bien los resultados no pueden ser directamente extrapolados a los humanos, abre un camino promisorio para seguir indagando en las bondades de este potencial fitofármaco y sus efectos benéficos en la cicatrización hipertrófica.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 02 de Abril, 2024

Aprobado: 28 de Junio, 2024

Correspondencia: Alberto Córdova-Aguilar.

Dirección: Jr. Paseo del Prado 133 – Urb. Las Lomas, La Molina. Lima, Perú.

Teléfono: (511) 999 779 789

Correo electrónico: acordovaa@unmsm.edu.pe

REFERENCIAS

1. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(3). DOI: 10.3390/ijms19030711
2. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009; 17(6):763-71. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
3. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006; 8(6):362-8. DOI: 10.1001/archfaci.8.6.362
4. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J. Mol. Sci*. 2017; 18(3):606. DOI: 10.3390/ijms18030606
5. Choi J, Lee EH, Park SW, Chang H. Regulation of Transforming Growth Factor β 1, Platelet-Derived Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor by Silicone Gel Sheeting in Early-Stage Scarring. *Arch Plast Surg*. 2015; 42(1):20-7. DOI: 10.5999/aps.2015.42.1.20
6. Srivastava S, Patil AN, Prakash C, Kumari H. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5-Fluorouracil, and Their Combination for the Treatment of Keloids. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017; 6(11):393-400. DOI: 10.1089/wound.2017.0741
7. Roques C, Téot L. The Use of Corticosteroids to Treat Keloids: A Review. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2008; 7(3):137-145. DOI: 10.1177/1534734608320786
8. Ocleston NL, Metcalfe AD, Boanas A, Burgoyne NJ, Nield K, O'Kane S, et al. Therapeutic improvement of scarring: mechanisms of scarless and scar-forming healing and approaches to the discovery of new treatments. *Dermatol Res Pract*. 2010. DOI: 10.1155/2010/405262
9. Li J, Wang J, Wang Z, Xia Y, Zhou M, Zhong A, et al. Experimental models for cutaneous hypertrophic scar research. *Wound Repair Regen*. 2020; 28(1):126-144. DOI: 10.1111/wrr.12760
10. Singh R, Sharma J, Goyal PK. Prophylactic Role of Averrhoa carambola (Star Fruit) Extract against Chemically Induced Hepatocellular Carcinoma in Swiss Albino Mice. *Adv Pharmacol Sci*. 2014. DOI: 10.1155/2014/158936
11. Soncini R, Santiago MB, Orlandi L, Moraes GO, Peloso AL, dos Santos MH, et al. Hypotensive effect of aqueous extract of Averrhoa carambola L. (Oxalidaceae) in rats: an in vivo and in vitro approach. *J Ethnopharmacol*. 2011; 133(2):353-7. DOI: 10.1016/j.jep.2010.10.001
12. Shui G, Leong LP. Analysis of polyphenolic antioxidants in star fruit using liquid chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2004; 1022(1-2):67-75. DOI: 10.1016/j.chroma.2003.09.055
13. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011; 17(1-2):113-25. DOI: 10.2119/molmed.2009.00153
14. Chiang RS, Borovikova AA, King K, Banyard DA, Lalezari S, Toranto JD, et al. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Repair Regen*. 2016; 24(3):466-77. DOI: 10.1111/wrr.12432
15. Nischwitz SP, Rauch K, Luze H, Hofmann E, Draschl A, Kotzbeck P, et al. Evidence-based therapy in hypertrophic scars: An update of a systematic review. *Wound Repair Regen*. 2020; 28(5):656-665. DOI: 10.1111/wrr.12839
16. Morris DE, Wu L, Zhao LL, Bolton L, Roth SI, Ladin DA, et al. Acute and Chronic Animal Models for Excessive Dermal Scarring: Quantitative Studies, Plastic & Reconstructive Surgery. 1997; 100(3):674-681. DOI: 10.1097/00006534-199709000-00021
17. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. DOI: 10.17226/12910
18. Cabrini DA, Moresco HH, Imazu P, da Silva CD, Pietrovski EF, Mendes DA, et al. Analysis of the Potential Topical Anti-Inflammatory Activity of Averrhoa carambola L. in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011. DOI: 10.1093/ecam/nek026
19. 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. *Br J Dermatol*. 2017; 177(5):1248-1255. DOI: 10.1111/bjd.15576
20. Ogawa R, Akaishi S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis - Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Med Hypotheses*. 2016; 96:51-60. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.09.024
21. Barnes LA, Marshall CD, Leavitt T, Hu MS, Moore AL, Gonzalez JG, et al. Mechanical Forces in Cutaneous Wound Healing: Emerging Therapies to Minimize Scar Formation. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018; 7(2):47-56. DOI: 10.1089/wound.2016.0709
22. Lingzhi Z, Meirong X, Xiaobing F. Biological approaches for hypertrophic scars. *Int Wound J*. 2020; 17(2):405-418. DOI: 10.1111/iwj.13286
23. Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns Trauma*. 2016. DOI: 10.1186/s41038-015-0026-4
24. Huang J, Zhou X, Xia L, Liu W, Guo F, Liu J, et al. Inhibition of hypertrophic scar formation with oral asiaticoside treatment in a rabbit ear scar model. *Int Wound J*. 2021; 18(5):598-607. DOI: 10.1111/iwj.13561
25. Song Y, Yu Z, Song B, Guo S, Lei L, Ma X, et al. Usnic acid inhibits hypertrophic scarring in a rabbit ear model by suppressing scar tissue angiogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108:524-530. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.176
26. Liu DQ, Li XJ, Weng XJ. Effect of BTXA on Inhibiting Hypertrophic Scar Formation in a Rabbit Ear Model. *Aesthetic Plast Surg*. 2017; 41(3):721-728. DOI: 10.1007/s00266-017-0803-5
27. Sari E, Bakar B, Dincel GC, Budak Yildiran FA. Effects of DMSO on a rabbit ear hypertrophic scar model: A controlled randomized experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017; 70(4):509-517. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.01.006
28. Liang X, Huang R, Huang J, Chen C, Qin F, Liu A, et al. Effect of an aqueous extract of Averrhoa carambola L. on endothelial function in rats with ventricular remodelling. *Biomed Pharmacother*. 2020; 121. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109612
29. Xie Q, Zhang S, Chen C, Wei X, Li J, Xu X, et al. Protective Effect of 2-Dodecyl-6-Methoxycyclohexa-2, 5-Diene-1, 4-Dione, Isolated from Averrhoa Carambola L., Against Palmitic Acid-Induced Inflammation and Apoptosis in Min6 Cells by Inhibiting the TLR4-MYD88-NF- κ B Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39(5):1705-1715. DOI: 10.1159/000447871
30. Sakhiya J, Sakhiya D, Kaklotar J, Hirapara B, Purohit M, Bhalala K, et al. Intralesional Agents in Dermatology: Pros and Cons. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021; 14(3):285-295. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_109_20