

SAM[®]

Heridas y cicatrización



Cicatrización queloide

Dr. Uriel Villela Segura



4

SAM® Heridas y cicatrización

4. Cicatrización queloide

Derechos reservados © 2021 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-572-081-4

Una edición de:



Intersistemas, S.A. de C.V.

Aguilar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, Ciudad de México
Tel. (5255) 5520 2073
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:
info@cempro.org.mx

Créditos

Cuidado de la Edición: Dra. Magda Luz Atrián Salazar

Jefe de Diseño: L.D.G. Edgar Romero Escobar

Formación: L.D.G. Marcela Solís Mendoza

Hecho en México/Made in Mexico

Autor

Dr. Uriel Villela Segura

- Dermatólogo, egresado del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE
- Alta Especialidad en Dermatooncología y Cirugía Dermatológica en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”
- Práctica privada, Hospital Lomas de San Luis, San Luis Potosí, SLP

Dra. Helena Vidaurri de la Cruz

- Dermatóloga pediatra, adscrita al Servicio de Pediatría del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
- Profesora titular de la asignatura de Dermatología, Facultad de Medicina, UNAM

Contenido

Cicatrización queloide

Introducción	5
Caso clínico, primera parte	6
Epidemiología	8
Cuadro clínico	9
Histopatología	10
Cuadro clínico, segunda parte	10
Tratamiento	11
Parches oclusivos	11
Terapia de compresión	11
Esteroides	12
Esteroides más 5-fluorouracilo	13
Toxina botulínica	13
Cirugía convencional	13
Criocirugía	14
Radioterapia	15
Interferón	15
Imiquimod	15
Bleomicina	15
Terapia láser	16
Verapamilo	16
Pirfenidona	16
Referencias	18

Cicatrización queloide

Uriel Villela Segura, Helena Vidaurri de la Cruz

Introducción

La cicatrización es un proceso dinámico y complejo en el que intervienen distintas vías reguladoras, cuyo objetivo es restaurar la integridad y resistencia del tejido a sus estados originales. En el mejor de los casos, una cicatriz será delgada y apenas visible; sin embargo, existen dos cicatrices que son exuberantes y muy notorias, la cicatriz hipertrófica y la queloide; esta última es el objeto de estudio en este capítulo.

Se abordarán los mecanismos fisiopatogénicos de la cicatrización queloide, sus características clínicas y los tratamientos disponibles para mejorar la función y el aspecto de estas cicatrices.

Caso clínico, primera parte

Mujer de 22 años, valorada en consulta por dermatosis localizada a la oreja derecha, que afectaba el lóbulo, la cual estaba constituida por una neoformación de 3 x 3.5 cm, del color de la piel, multilobulada, de superficie brillante, irregular y bien definida. Evolución de 18 meses. Apareció en el sitio de colocación de *piercing*. Su curso era progresivo (**Figura 1**).

Pregunta 1.

Con el cuadro clínico descrito, su diagnóstico es:

- a) Fibrosarcoma
- b) Dermatofibroma
- c) Cicatriz queloide
- d) Policondritis recidivante



Figura 1.

Presentación clínica

Fuente: cortesía del Dr. Uriel Villela Segura

Cicatrización queloide

Introducción

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, el proceso de cicatrización incluye las fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación. En las mejores condiciones, el proceso restaura de manera subtotal la fuerza tensil que tolera el tejido, mediante una cicatriz plana, lineal, con discretos cambios de coloración. Las alteraciones de este proceso pueden producir cicatrices hipertróficas o queloides.

La cicatriz queloide es elevada y exuberante, como se muestra en la **Figura 1** del caso clínico, de tamaño mayor al del estímulo inicial y su extensión sobrepasa el sitio de lesión original. Estas cicatrices pueden aparecer años después del traumatismo inicial, producen prurito y dolor. A nivel histológico, se observa una distribución abigarrada de las fibras de colágena.

La regulación de la inflamación por citocinas proinflamatorias, como la IL-6 e IL-8 y antiinflamatorias, como la IL-10, contribuyen al proceso de cicatrización. Aunque el tejido fetal restaura el tejido, en lugar de cicatrizarlo, Lietchy y cols. lograron provocar una cicatriz tras administrar IL-6 en este tejido.¹ Asimismo, Van den Broek y colaboradores detectaron que una disminución de IL-10 conducía a la producción de cicatrices hipertróficas.² Cuando se administra IL-10 en ratones adultos durante la fase inflamatoria, se obtiene una cicatriz de mejor calidad. Asimismo, en los neonatos con ausencia genética de macrófagos y neutrófilos funcionales, la cicatrización postraumática es menos evidente.³

Uno de los mayores causantes de la formación de cicatrices hipertróficas y queloides es la falta de regulación del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el cual existe en tres isoformas numeradas del 1 al 3. Los TGF-beta 1 y 2 activan una vía de señalización que involucra a SMAD

y Wnt, que activa fibroblastos, por el contrario, TGF-beta 3 es un receptor que antagoniza esta vía y, por lo tanto, la regula de forma negativa.

Se ha demostrado que una expresión momentánea de TGF-beta contribuye a la falta de formación de cicatrices asociadas a traumatismo en tejido fetal.⁴ En cicatrices hipertróficas y queloides se ha detectado un aumento en las isoformas 1 y 2, así como disminución de la isoforma 3, lo cual conlleva un aumento de la producción de fibroblastos activados. Los fibroblastos de las cicatrices queloides regulan de manera positiva factores de crecimiento y son más sensibles de TGF-beta y PDGF.⁵ Se ha demostrado que la adición de anticuerpos contra TGF-beta 1 y 2 o TGF-beta 3 recombinante reduce la formación de cicatriz.⁶

Una respuesta inflamatoria amplificada, la sobreexpresión de factores de crecimiento y el aumento de la activación de fibroblastos contribuyen a un tejido susceptible a la formación de cicatrices queloides. Se ha observado que estas tienen de 3 a 20 veces más formación de colágeno respecto de la piel normal,⁷ además de un aumento de la relación de colágeno tipo I respecto del III.⁸ Esto aunado a una disminución en la formación de elastina contribuye al aspecto clínico de estas cicatrices.⁹

La tensión de la piel también contribuye importantemente a la formación de cicatrices queloides, ya que, al haber una pérdida de tejido en una herida, en un intento de cierre -como lo es un cierre quirúrgico- se produce tensión, la cual proviene de la piel misma y de estructuras músculo-esqueléticas adyacentes.¹⁰

Epidemiología

Las cicatrices queloides predominan en pacientes de fototipos oscuros. Se estima que un 4.5 a 16 % de pacientes afrodescendientes o hispanos las padecen. Se piensa que puede haber una predisposición genética en aquellos pacientes con tendencia familiar, con una forma de transmisión autosómica dominante, con penetrancia clínica incompleta y expresión variable.¹¹

Pueden ocurrir a cualquier edad, con pico de incidencia entre los 10 y 30 años. Los pacientes jóvenes son más propensos a presentar traumatismos y, por la edad, su piel está sujeta a una mayor tensión.

Cuadro clínico

Se caracterizan por ser cicatrices de superficie lisa, duras a la palpación; pueden ser del color de la piel, hipo o hiperpigmentadas. A diferencia de las cicatrices hipertróficas, las cicatrices queloides se extienden más allá



Figura 2.

Resección de cicatriz queloide en tórax anterior, con cierre mediante “z-plastias”. Imagen de posoperatorio inmediato

Fuente: archivo del Dr. Uriel Villela

de la herida original, en piel sana, con un aspecto definido como extensión en pinzas de cangrejo.¹² Las topografías más afectadas son: tronco superior, región deltoidea y lóbulos auriculares (**Figuras 1 y 2**).

Histopatología

A nivel histopatológico destaca la presencia de una proliferación nodular fibroblástica con fibras de colágeno hialinizado, eosinofílicas e hipocelulares en dermis. En lesiones tempranas se puede encontrar ligera vascularización y focos de sustancia mixoide. Es normal encontrar algunas mitosis.

Caso clínico, segunda parte

De acuerdo con el diagnóstico de la primera parte del caso clínico, ¿qué tratamiento propondría usted?

- a) Aplicación de corticoide intralesional
- b) Resección quirúrgica y compresión
- c) Radioterapia
- d) Inmunoterapia

Tratamiento

Parches oclusivos

Constituyen la primera herramienta terapéutica y preventiva para la cicatrización queloide. Los efectos antiqueloides de estos parches se deben a una combinación de oclusión e hidratación; muchos de estos productos están constituidos por silicona. En un estudio donde se aplicó parche de silicona durante 24 horas diarias por 12 meses, se lograron resultados excelentes en 24 % de los casos, mejoría moderada en 37.5 % y ninguna mejoría en 28 %.¹³ Otro estudio con parches sin silicona semipermeables utilizados por 8 semanas logró un aplanamiento de las cicatrices en un 60 %, así como reducción del dolor, prurito y eritema.¹⁴

Terapia de compresión

Esta opción terapéutica consiste en aplicación de presión local sobre la cicatriz, los efectos que se obtienen contra el crecimiento se deben a hipoxia y adelgazamiento de la piel, además de reducción de la cohesión de las fibras de colágeno.¹⁵ Existe la acción de mecanorreceptores que inducen apoptosis y se cree que están asociados al mantenimiento de la matriz extracelular.¹⁶ En la experiencia del autor, se pueden utilizar botones para obtener dichos efectos; sin embargo, para obtener los resultados deseados es preciso emplear la combinación de otras opciones terapéuticas, como la cirugía y la aplicación de esteroides intralesionales.

Es importante resaltar que la superficie dura del dispositivo de compresión afecta la migración, proliferación, diferenciación y capacidad de síntesis proteica de los fibroblastos al aumentar la rigidez de la matriz extracelular¹⁷ (**Figura 3**). La mejoría global con la terapia de compresión, después de 3 a 4 meses, es de 75 a 100 % en 6 de cada 10 pacientes.¹⁸



Figura 3.

Cicatriz queloide en lóbulo auricular derecho, la cual fue tratada con cirugía, sistema de compresión por 4 meses y aplicación de mensual de triamcinolona, posterior al retiro de puntos, por 4 meses más

Fuente: archivo del Dr. Uriel Villela

Esteroides

La aplicación de esteroide intralesional representa una de las piedras angulares en el tratamiento de las cicatrices queloideas, su uso casi siempre se encuentra asociado a otras intervenciones terapéuticas. Los efectos benéficos se deben a la reducción de la síntesis de colágeno, alterando los componentes de la matriz extracelular, como los glucosaminoglucanos, y reduciendo los mediadores inflamatorios; además de que su aplicación resulta en hipoactividad de los fibroblastos y reducción de su densidad.¹⁹ La triamcinolona (TAC) a concentración de 10 a 40 mg/ml, con intervalo de aplicación de 4 a 6 semanas, es el esteroide de elección. La respuesta puede ser de 50 a 100 %, con una tasa de recurrencia que puede oscilar de 9 a 50 %.²⁰ Su aplicación se asocia con otras intervenciones terapéuticas, como la cirugía y el 5-fluorouracilo intralesional (5-FU). En cirugía se usa de manera ayudante para disminuir la tasa de recurrencias. Uno de los protocolos de uso de TCA es al retiro de las suturas y cada 2 semanas

hasta ajustar cinco aplicaciones. Se recomienda la aplicación de esteroide tópico dos veces al día desde el retiro de puntos y continuar hasta por 6 meses.²¹

Esteroides más 5-fluorouracilo

La adición de 5-FU a TAC se postula como una mejor opción que el uso de TAC como monoterapia, pues tiene una menor tasa de efectos secundarios ya que la dosis de TAC es menor. Los efectos del 5-FU sobre las cicatrices se asocian a la inhibición de la timidilato sintetasa que interrumpe la síntesis de ARN.²² Su acción, tanto *in vivo* como *in vitro*, se asocia a una inhibición de la proliferación de los fibroblastos y expresión de colágeno tipo I inducido por el TGF- β . En un estudio realizado en 28 pacientes, la aplicación de 5-FU como monoterapia a una concentración de 50 mg/ml con intervalos semanales de aplicación por 12 semanas, dio como resultado una mejoría mayor de 50 % en 78.5 % de los pacientes.²³ En otro estudio realizado en 20 pacientes se obtuvo una mejoría mayor del 50 % en 85 %; sin embargo, la tasa de recurrencia fue del 47 %.²⁴

Una revisión sistemática y metaanálisis acerca del uso combinado de TAC y 5-FU demostró mayor efectividad comparado con su uso como monoterapia, con una razón de momios (RM) = 2.92, IC 95 % = 1.63 a 5.22, $p = 0.0003$.²⁵ Asimismo, en un estudio que comparó esta combinación contra TAC sola, se documentó una reducción mayor de 50 % de la cicatriz en 77.2 % vs. 49 %.²⁶ Los efectos adversos más comunes son dolor en el sitio de inyección, sensación quemante e hiperpigmentación.

Toxina botulínica

La toxina botulínica tipo A ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de las cicatrices queloides, pues su aplicación reduce la tensión muscular y, por ende, la tensión de la cicatriz; además, reduce la expresión de TGF- β y la proliferación de fibroblastos.²⁷ Su uso ha demostrado ser superior al de TAC como monoterapia. Es preciso mencionar que al igual que muchas de las terapias utilizadas en esta patología, el uso de esta opción terapéutica debe ser considerada como adyuvante.²⁸

Cirugía convencional

Esta opción puede requerirse en caso de cicatrices de gran tamaño y exuberantes, que no responden a las terapias previamente descritas (**Figura 3**). El cierre del defecto quirúrgico puede ser directo, por segunda intención y, en el caso de queloides de la zona auricular, mediante colgajo con colocación de sistema de compresión.



Figura 4.

Cicatriz queloide en lóbulo auricular derecho, la cual fue tratada con cirugía, sistema de compresión por 4 meses y aplicación de mensual de triamcinolona, posterior al retiro de puntos, por 4 meses más.

Fuente: cortesía del Dr. Uriel Villela Segura

Cuando esta opción se realiza como monoterapia, la tasa de recurrencia es de 45 a 100 %, 51.2 % durante el primer año.²⁹ En el caso de lesiones auriculares la aplicación de TAC adyuvante reduce la recurrencia a 15.4 %; esta eficacia es similar a la que ofrece la radioterapia post resección³⁰ (**Figura 4**). El uso de 5-FU después de la cirugía reduce también el riesgo de recurrencias (RR 0.18, IC 95 %, 0.04 a 0.75, $p = 0.02$).³¹

Criocirugía

La criocirugía produce daño celular y necrosis por congelación, es decir, por deshidratación celular, lo que causa que los solutos se concentren dentro del citoplasma, y trastornen el funcionamiento celular. El daño a las proteínas causa disfunción de la membrana celular y alteraciones en la maquinaria enzimática. A temperaturas de -30 °C se ocasiona daño a los fibroblastos.³² La criocirugía se realiza por contacto directo con sondas metálicas congeladas, en aerosol o insertando sondas congeladas en las lesiones. Se puede alcanzar remisión de 68 a 81 % de las cicatrices queloides mediante la criocirugía con baja tasa de recurrencias. Sin embargo, como los melanocitos mueren a -7 °C la tasa de hipopigmentación es alta y constituye un efecto secundario.³³

Radioterapia

La radioterapia representa una de las terapias más efectivas en el tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas. Aunque el mecanismo exacto no está del todo claro, se piensa que actúa sobre los fibroblastos inhibiendo su crecimiento. Cuando se usa esta terapia posterior a la cirugía, modula factores que intervienen en el crecimiento y reclutamiento de fibroblastos. Regula genes de senescencia como *p21*, *p16* y *p27*.³⁴

La tasa de recurrencia de queloides tratados con radioterapia fue de 9.59 % en los siguientes 6 a 28 meses.³⁵ La radioterapia adyuvante es más efectiva que como monoterapia; con una tasa de recurrencia de 22 % y 37 %, respectivamente. La braquiterapia tiene la menor tasa de recurrencia: 15 %.³⁶

Interferón

Los interferones alfa y gamma se han encontrado a bajas concentraciones en las cicatrices queloides. Su efecto es antiproliferativo y antifibrótico, además antagonizan a TGF-beta *in vitro*.³⁷ Una de las grandes limitantes del uso de esta terapia es la presencia de síntomas de resfriado tras su aplicación, así como dolor, edema y eritema en el sitio de inyección. La aplicación de esta terapia reduce el tamaño de la cicatriz en 41 %, ³⁸ y la tasa de recurrencia es de 18.7 %, comparado con TAC como monoterapia, la cual fue de 58.5 %.³⁹

Imiquimod

Esta terapia inmunomoduladora activa el receptor tipo toll 7 (TLR-7), lo que estimula la producción de citocinas proinflamatorias, como IFN-alfa, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6 e IL-12; por medio de estas citocinas se induce la expresión de genes apoptóticos en las cicatrices queloides.⁴⁰ En un estudio piloto se aplicó imiquimod a 13 cicatrices queloides, todas las noches por 8 semanas. No hubo recurrencia de las cicatrices.⁴¹ Asimismo, en otro estudio en 35 pacientes, a quienes se les aplicó posterior a la excisión, mostraron una tasa de recurrencias del 28.6 %.⁴²

Bleomicina

Este agente es un antibiótico con efectos citotóxicos, tiene actividades antineoplásicas, antivirales y antibacterianas. En estudios *in vitro* reduce la síntesis de colágena de los fibroblastos e induce apoptosis.⁴³

A dosis de 1.5 UI/ml, aplicado de manera mensual por 2 a 6 sesiones ha demostrado aplanamiento total de estas cicatrices en 73.3 % de los pacientes.⁴⁴

Terapia láser

Los láseres no ablativos útiles para el tratamiento de las cicatrices queloides son: láser de colorante pulsado (PDL), láser de fosfato titanio y potasio (KTP) y el láser de neodimio, conocido como Nd:YAG; mientras que los ablativos son el láser de Erbium:YAG, conocido como Er:YAG, y el dióxido de carbono (CO₂). El tiempo para recurrencias con láser de CO₂ puede variar desde 2 semanas hasta 3 años, con Er:YAG el 22 % puede recurrir a los 8 meses; Nd:YAG, a los 6 meses en 52.9 % en tronco anterior; 35.7 % en brazos en su porción distal, y 25 % en región escapular.⁴⁵ Es preciso mencionar que, para obtener los mejores resultados en el tratamiento de las cicatrices queloides se requiere la combinación de terapias físicas y farmacológicas. El uso de TAC en pacientes tratados con láser de CO₂ y Nd:YAG disminuye la tasa de recurrencias.^{46,47}

Verapamilo

Una de las terapias más prometedoras es el uso del bloqueador de los canales de calcio: verapamilo; su función contra estas cicatrices se debe a que altera la expresión de genes de los fibroblastos. Su eficacia se compara con la de TAC como monoterapia y las tasas de recurrencia son del 1.4 al 48 %.⁴⁸

Pirfenidona

La pirfenidona (PFD), molécula pequeña con actividad antifibrótica probada en modelos animales de fibrosis pulmonar, hepática y renal, leiomiomatosis uterina, adherencias peritoneales y cicatrices queloides, así como en ensayos clínicos de fibrosis pulmonar idiopática y cirrosis hepática, puede mejorar de forma significativa las cicatrices queloides. Los efectos antiinflamatorios de la PFD incluyen: regulación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y factor de crecimiento transformante beta (TGF β).⁴⁹ En un modelo ex vivo con fibroblastos queloides embebidos en una matriz de colágena, la PFD suprime la contractilidad de los fibroblastos debido a que inhibe la transducción de TGF β 1, mecanismo clave en la fisiopatogenia de la cicatrización queloide.⁴⁹ La reepitelización y la fibroplasia son más eficientes cuando se modula el perfil inflamatorio en la cicatrización. En un ensayo aleatorizado con ocho pacientes con quemaduras de segundo grado superficial, quienes recibieron PFD oral tuvieron reepitelización más extensa y menos fibrosis que aquellos que recibieron los cuidados habituales de las heridas.⁵⁰ Recientemente se demostró que la pirfenidona es un mo-

dulador potente de la expresión de TGF β 1 en queratinocitos de cicatrices queloides, lo que a su vez inhibe la transición epitelio-mesenquimal, que se ha implicado en la génesis de cicatrices queloides.⁵¹ La PFD contribuye a mejorar las características físicas de las cicatrices de procedimientos quirúrgicos programados, como la abdominoplastia. En un ensayo clínico aleatorizado participaron 120 mujeres de 25 a 55 años de edad que se realizaron abdominoplastia electiva⁴⁵ en el grupo control; 34 en el grupo de PFD en gel al 8 % tres veces al día a partir del día 31 después de la cirugía, hasta completar 6 meses, y 43 en el grupo de PFD oral, 400 mg tres veces al día desde el día 1 después de la cirugía hasta completar 6 meses. Concluyeron el estudio: 56 % de las pacientes que se aplicaron PFD tópica, 14 % de quienes recibieron PFD oral y 18 % del grupo control. Las pacientes que recibieron PFD tuvieron, al final del estudio, cicatrices más planas, más plegables y menos vascularizadas que las del grupo control, con diferencias estadísticamente significativas, medidas con la escala de Vancouver. El 23 % de las pacientes del grupo de tratamiento oral presentó dispepsia y solo una paciente del grupo de tratamiento tópico presentó dermatitis.⁵² La PFD al 8 % en gel fue más efectiva que la terapia compresiva para mejorar las características de las cicatrices por quemaduras por fuego directo, escaldadura y electricidad en pacientes de entre 2 a 16 años, al disminuir el puntaje de las cicatrices en la escala de Vancouver de manera estadísticamente significativa. En un ensayo abierto, se aplicó PFD al 8 % en gel tres veces al día en las cicatrices de quemaduras de 3 a 36 meses de evolución. Las cicatrices tratadas fueron más plegables y planas, menos vascularizadas, pigmentadas y retráctiles, sobre todo en sitios de pliegues. El 12 % de los pacientes presentó eritema e irritación transitorios.⁵³

Conclusiones

Las cicatrices queloides ocurren con más frecuencia en poblaciones latinas y afrodescendientes, primordialmente en la mitad superior del cuerpo y, cuando no se tratan, continúan creciendo, produciendo prurito y dolor. El origen de este tipo de cicatrización incluye predisposición genética, mayor gravedad de la fase inflamatoria de la cicatrización y mayor tensión tisular al cierre.

Para manejar estas cicatrices se requiere prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado. Dentro de las opciones de manejo se encuentran tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y terapias físicas. Con frecuencia, el mejor resultado para estos pacientes requiere la combinación de diferentes tratamientos.

Referencias

1. Waehre T, Damas JK, Yndestad A, Pedersen TM, et al. Effect of activated platelets on expression of cytokines in peripheral blood mononuclear cells—potential role of prostaglandin E2. *Thromb Haemost.* 2004;92:1358–67.
2. van den Broek LJ, van der Veer WM, de Jong EH, Gibbs S, et al. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Exp Dermatol.* 2015;24:623–9.
3. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg.* 2000;35:866–72; discussion 872–3.
4. Martin P, Dickson MC, Millan FA, Akhurst RJ. Rapid induction and clearance of TGF beta 1 is an early response to wounding in the mouse embryo. *Dev Genet.* 1993;14:225–38.
5. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci.* 1994;107:1137–57.
6. Shah M, Revis D, Herrick S, Baillie R, et al. Role of elevated plasma transforming growth factor-beta1 levels in wound healing. *Am J Pathol.* 1999;154:1115–24.
7. Naitoh M, Hosokawa N, Kubota H, Tanaka T, et al. Upregulation of HSP47 and collagen type III in the dermal fibrotic disease, keloid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280:1316–22.
8. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017;43:S3–S18.
9. Almine JF, Wise SG, Weiss AS. Elastin signaling in wound repair. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2012;96:248–57.
10. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:235–243.
11. Hinojosa JA, Pandya AG. The importance of patient registries in skin of color. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2017;18:S31–S33.
12. He Y, Deng Z, Alghamdi M, Lu L, Fear MW, He L. From genetics to epigenetics: new insights into keloid scarring. *Cell Prolif.* 2017;50:e12326.
13. Berman B, Flores F. Comparison of a silicone gel-filled cushion and silicone gel sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars. *Dermatol Surg.* 1999;25:484–6.
14. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD003826.
15. Li Z, Dranoff JA, Chan EP, Uemura M, et al. Transforming growth factor-beta and substrate stiffness regulate portal fibroblast activation in culture. *Hepatology.* 2007;46:1246–56.
16. Peyton SR, Putnam AJ. Extracellular matrix rigidity governs smooth muscle cell motility in a biphasic fashion. *J Cell Physiol.* 2005;204:198–209.
17. Tanaydin V, Beugels J, Piatkowski A, Colla C, et al. Efficacy of custom-made pressure clips for ear keloid treatment after surgical excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69:115–21.
18. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci.* 2018;19:711.
19. Hochman B, Locali RF, Matsuoka PK, Ferreira LM. Intralesional triamcinolone acetonide for keloid treatment: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32:705–9.
20. Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. *Dermatol Surg.* 2012;38:104–9.

21. Hayashi T, Furukawa H, Oyama A, Funayama E, et al. A new uniform protocol of combined corticosteroid injections and ointment application reduces recurrence rates after surgical keloid/hypertrophic scar excision. *Dermatol Surg.* 2012;38:893-7.
22. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:219-23.
23. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg.* 2004;30:54-6; discussion 56-7.
24. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A, Stefanaki K, et al. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:474-9.
25. Ren Y, Zhou X, Wei Z, et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2017;14:480-487.
26. Khalid FA, Mehrose MY, Saleem M, et al. Comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: Randomised control trial. *Burns.* 2019;45:69-75.
27. Austin E, Koo E, Jagdeo J. The cellular response of keloids and hypertrophic scars to botulinum toxin A: a comprehensive literature review. *Dermatol Surg.* 2018; 44: 149-157.
28. Bi M, Sun P, Li D, et al. Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:2950-2958.
29. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:755-7.
30. Shin JY, Lee JW, Roh SG, Lee NH, Yang KM. A comparison of the effectiveness of triamcinolone and radiation therapy for ear keloids after surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137:1718-1725.
31. Shin JY, Kim JS. Could 5-fluorouracil or triamcinolone be an effective treatment option for keloid after surgical excision? a meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:1055-1060.
32. van Leeuwen MC, Bulstra AE, Ket JC, Ritt MJ, van Leeuwen PA, Niessen FB. Intralesional cryotherapy for the treatment of keloid scars: evaluating effectiveness. *Plast Reconstr Surg Global Open.* 2015;3:e437.
33. Goldenberg G, Lubner AJ. Use of intralesional cryosurgery as an innovative therapy for keloid scars and a review of current treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:23-26.
34. van Leeuwen MC, Stokmans SC, Bulstra AE, Meijer OW, et al. Surgical excision with adjuvant irradiation for treatment of keloid scars: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3:e440.
35. Shen J, Lian X, Sun Y, Wang X, et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: retrospective study of 568 cases with 834 lesions. *J Radiat Res.* 2015;56:811-7.
36. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, Dyachenko A, Luc M. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg.* 2017;78:403-411.
37. Tredget EE, Wang R, Shen Q, Scott PG, Ghahary A. Transforming growth factor-beta mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by IFN alpha and IFN-gamma in vitro and in vivo. *J Interferon Cytokine Res.* 2000;20:143-151.
38. Berman B, Duncan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(4 Pt 1):694-702.

4. Cicatrización queloide

39. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(5 Pt 1):755-757.
40. Jacob SE, Berman B, Nassiri M, Vincek V. Topical application of imiquimod 5% cream to keloids alters expression genes associated with apoptosis. *Br J Dermatol*. 2003;149(Suppl 66):62-5.
41. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:S209-11.
42. Chuangsuwanich A, Gunjittisomram S. The efficacy of 5% imiquimod cream in the prevention of recurrence of excised keloids. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:1363-7.
43. Yeowell HN, Marshall MK, Walker LC, Ha V, et al. Regulation of lysyl oxidase mRNA in dermal fibroblasts from normal donors and patients with inherited connective tissue disorders. *Arch Biochem Biophys*. 1994;308:299-305.
44. Espana A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg*. 2001;27:23-7.
45. Preissig J, Hamilton K, Markus R. Current laser resurfacing technologies: a review that delves beneath the surface. *Semin Plast Surg*. 2012;26:109-116.
46. Garg GA, Sao PP, Khopkar US. Effect of carbon dioxide laser ablation followed by intralesional steroids on keloids. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011;4:2-6.
47. Kumar K, Kapoor BS, Rai P, Shukla HS. In-situ irradiation of keloid scars with Nd:YAG laser. *J Wound Care*. 2000;9:213-215.
48. Abedini R, Sasani P, Mahmoudi HR, Nasimi M, Teymourpour A, Shadlou Z. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: a randomized controlled trial. *Burns*. 2018;44:1482-1488.
49. Saito M, Yamazaki M, Maeda T, Matsumura H, Setoguchi Y, Tsuboi R. Pirfenidone suppresses keloid fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Arch Dermatol Res*. 2012 Apr;304(3):217-22.
50. Mecott GA, González-Cantú I, Dorsey-Treviño EG, Matta-Yee-Ching D, Saucedo- Cárdenas O, Montes de Oca-Luna R, et al. Efficacy and safety of pirfenidone in patients with second-degree burns: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33:1-7.
51. Satish L, Evdokiou A, Geletu E, Hahn JM, Supp DM. Pirfenidone inhibits epithelial-mesenchymal transition in keloid keratinocytes. *Burns Trauma*. 2020;8:tkz007. doi:10.1093/burnst/tkz007.
52. García-Rojas A. Uso de pirfenidone tópico y oral en la prevención de cicatrices hipertróficas post-abdominoplastía. Influencia de polimorfismos profibrogénicos en la respuesta al tratamiento. Tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva. Instituto Jalisciense de Cirugía Reconstructiva Dr. José Guerrero-Santos, 2013.
53. Armendariz-Borunda J, Lyra-González I, Medina-Preciado D, González-García I, Martínez-Fong D, Miranda RA, et al. A controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of pathological skin scarring caused by burns in pediatric patients. *Ann Plast Surg*. 2012;68(1):22-8.

Evaluación

1. Con el cuadro clínico descrito, su diagnóstico es:
 - a) Fibrosarcoma
 - b) Dermatofibroma
 - c) Cicatriz queloide
 - d) Policondritis recidivante
2. De acuerdo con el diagnóstico de la primera parte del caso clínico, ¿qué tratamiento propondría usted?
 - a) Aplicación de corticoide intralesional
 - b) Resección quirúrgica y compresión
 - c) Radioterapia
 - d) Inmunoterapia
3. Las cicatrices hipertróficas y queloides son causadas principalmente por:
 - a) Falta de regulación del factor de crecimiento transformante beta
Respuesta correcta
 - b) Sobreexpresión de la IL-10
 - c) Incremento de citocinas proinflamatorias
 - d) Desregulación de la IL-6
4. La primera herramienta terapéutica para la formación de una cicatrización queloide debe ser:
 - a) Terapia de compresión
 - b) Esteroides
 - c) Parches oclusivos
 - d) Toxina botulínica

5. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la pirfenidona?

- a) Modula la expresión de TGF β 1 en los queratinocitos de las cicatrices queloides, para así inhibir la transición epitelio-mesenquimal
- b) Aumenta la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias
- c) Bloquea los canales de calcio
- d) Tiene actividad antineoplásica, antiviral y antimicrobiana. Reduce la síntesis de colágena de los fibroblastos e induce apoptosis



CELL PHARMA

