

Evaluación de ácido hialurónico y coctel enzimático en cicatrices. Estudio multicéntrico

Multicenter Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid and Enzyme Cocktail in Scars

María Pilar de Castro García¹ y Juan Ramón Muñoz Montaña²

¹ Directora técnica.

² Director general.

Laboratorio Proteos Biotech, S.L., España.

Fecha de aceptación: enero de 2020

RESUMEN

En este artículo se presentan y evalúan los resultados del tratamiento del producto HA 1.5 que contiene ácido hialurónico de alto peso molecular y un coctel de enzimas recombinantes colagenasa pb220, Lipasa pb500 y Liasa pb72k. El estudio realizado por 10 dermatólogos independientes a 42 pacientes que reportaron 44 fibrosis cicatriciales se analizó mediante una valoración facultativa, siguiendo la escala de Vancouver y la valoración de la percepción del paciente mediante la escala posas (Patient and Observer Scar Assessment Scale). Los resultados obtenidos revelan una excelente respuesta en todos los parámetros medidos desde la primera aplicación en la mayor parte de los pacientes tratados. Los resultados de seguridad del tratamiento muestran muy buen comportamiento con efectos adversos leves.

PALABRAS CLAVE: enzimas recombinantes, cicatriz, ácido hialurónico, fibrosis.

ABSTRACT

This paper presents and evaluates the results of the treatment with the product HA 1.5 containing high molecular weight hyaluronic acid and an enzymatic cocktail of recombinant enzymes collagenase PB220, Lipase PB500 and Lyase PB72K. The study conducted by 10 independent dermatologists on 42 patients who reported 44 scarring fibrosis was analyzed by an assessment following the Vancouver scale and the assessment of the POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) scale patient's perception. The results obtained reveal an excellent response in all the evaluated parameters from the first application in most of the treated patients. The safety results of the treatment showed very good tolerance with mild side effects.

KEYWORDS: recombinant enzymes, scars, hyaluronic acid, fibrosis.

Introducción

La fibrosis es el desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido. Este proceso surge como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo. La fibrosis se produce por un curso inflamatorio crónico, lo que desencadena un aumento en la producción y deposición de matriz extracelular.

Un tipo de fibrosis de la piel es producido por quemaduras o por cirugías. Esta fibrosis supone una carga enorme para los pacientes, el sistema sanitario y la sociedad. Entre la población más afectada, los niños componen un grupo de riesgo que puede sufrir disfunción física a largo plazo, además de daños psicológicos.^{1,2}

Cuando se produce una herida en la piel, al instante se inicia una serie de eventos encaminados a la reparación de la lesión cutánea que habitualmente se dividen en tres fases superpuestas:^{3,4} 1) respuesta inflamatoria, 2) granulación del tejido, reepitelización y angiogénesis, y 3) remodelación de la matriz extracelular.

El colágeno es el principal elemento estructural de la matriz extracelular, ya que forma una red relajada de fibras de cadena larga entrecruzadas para dar integridad a la piel.³ Los tipos I y III de colágeno son los que juegan el papel más importante en los mecanismos de reparación de heridas. Estos colágenos se expresan diferencialmente en diversos tipos de tejido fibrótico cicatricial. Por los

CORRESPONDENCIA

María Pilar de Castro García ■ mpdecastro@proteosbiotech.com ■ Teléfono: +34 915 417 000
Calle Almansa 14; C.P. 02006 Albacete, España

fibroblastos, la expresión de colágeno tipo III es prominente en la fase proliferativa temprana de la cicatrización de la herida, pero es reemplazada por fibras de colágeno tipo I más fuertes durante las últimas etapas de las fases proliferativa y de remodelación temprana.

La formación excesiva de tejido fibroso cicatricial puede dar lugar a una fibrosis cicatricial hipertrófica, incluso se puede crear una estructura cicatricial dérmica elevada intermedia y finalmente una estructura fibrótica proliferativa cicatricial queloide, la cual representa una forma de cicatrización patológica.⁶

A menudo, estos tipos de fibrosis cicatriciales representan un problema médico y estético importante. En personas de raza negra e hispanos la prevalencia reportada es de hasta entre 15 y 20%, entre los individuos caucásicos es mucho menor (0.09% en Reino Unido).⁷ Es igual de prevalente en ambos sexos, con un pico de incidencia entre la segunda y tercera décadas de vida.⁶ Los factores que afectan de manera importante la calidad de vida y la imagen personal de quienes las padecen son: el prurito, el dolor y la afectación estética que producen este tipo de cicatrices. En casos más severos la evolución de las fibrosis cicatriciales puede generar importantes alteraciones funcionales de los pacientes.⁸⁻¹⁰

Se han utilizado múltiples alternativas de tratamiento para las fibrosis cicatriciales, con distintos grados de éxito.¹¹ No existe cura ni prevención totalmente exitosa. Entre las modalidades de tratamiento que se pueden utilizar se encuentran: geles de silicón,¹² terapia de compresión,^{12,13} escisión quirúrgica,^{12,14} seguidas de radioterapia,^{12,15} aplicaciones de corticoides intralesionales,¹⁶⁻¹⁸ crioterapia,^{19,20} 5-fluorouracilo (5-FU),^{21,22} toxina botulínica,¹² y bleomicina intralesional,^{23,24} entre otros.

El ácido hialurónico (AH) es un glucosaminoglucano que presenta una función estructural como componente importante de la matriz extracelular. Esta molécula juega un papel importante en la transmisión de señales intercelulares durante el proceso de regeneración tisular. Es una molécula hidrofílica, lo que permite aumentar la hidratación e integridad estructural de la matriz extracelular de los tejidos contribuyendo con esto a la adecuada proliferación, migración y adhesión celular durante el proceso de reparación tisular.²⁵

Se ha observado que el AH de alto peso molecular (>107 kDa) es sintetizado en la fase proliferativa de la reparación tisular durante la embriogénesis. Éste presenta actividad antiangiogénica y antiinflamatoria, por lo que se cree que pueda tener un papel importante durante la reparación tisular sin formación de cicatrices durante la vida fetal.²⁶ De hecho, existe un claro paralelismo entre

la disminución de la cantidad de ácido hialurónico que se produce en la piel fetal a lo largo del desarrollo y la reducción en la capacidad de regenerar sin fibrosis cicatricial.²⁷ La producción de ácido hialurónico, estimulada mediante la inducción a través de interleucina-10, se ha visto que puede revertir de un fenotipo de cicatrización adulto a un fenotipo más próximo al fetal.²⁸

El ácido hialurónico es un componente común de la matriz extracelular que está presente en una etapa temprana de la reparación de la herida.²⁹ En la epidermis se encuentra con un patrón reticular entretejido, mientras que en la dermis aparece con un patrón estriado, paralelo a la epidermis aplanada y está asociado a la ausencia de fibrosis cicatriciales en el feto y durante el nacimiento.³⁰⁻³²

En 2016, la doctora Malgorzata Litwiniuk y colaboradores, de la Universidad de Medicina de Varsovia (Polonia), publicó un artículo en la prestigiosa revista *Wounds*³³ donde muestra que el HA, el componente principal de la matriz extracelular, se considera uno de los actores clave en el proceso de regeneración de tejidos. En este artículo se detalla cómo el HA modula, a través de receptores específicos, la inflamación, migración celular y angiogénesis, que son las fases principales de la cicatrización de heridas. Los estudios han revelado que la mayoría de las propiedades del HA dependen de su tamaño molecular. El HA de alto peso molecular muestra propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, mientras que el HA de bajo peso molecular es una potente molécula proinflamatoria.

Por otra parte, más allá de la prevención de la formación de estructuras fibróticas, el HA de alto peso molecular puede normalizar las características de los fibroblastos, como la hiperproliferación y la producción del factor de crecimiento TGFβ1. En consecuencia, los datos obtenidos en cultivos celulares de fibroblastos demuestran que el HA de alto peso molecular disminuye la fibrosis y reduce la manifestación de los queloides.³⁴

Adicionalmente, el papel de las enzimas metaloproteinasas (MMPs), enzimas de la matriz extracelular en los procesos de remodelación tisular, ha sido ampliamente estudiado.⁴ El empleo de colagenasa e hialuronidasa en tratamientos fibróticos también se ha observado con anterioridad. Bae-Harboe y colaboradores³⁵ realizaron un estudio en seis pacientes con cicatrices queloides de pabellón auricular en quienes aplicaron, de forma abierta y sin grupo control, colagenasa intralesional seguida de terapia de compresión con un seguimiento de 12 meses. En este estudio, los investigadores encontraron que todos los pacientes tuvieron una reducción en el tamaño de la cicatriz de al menos 50% (p = 0.02). Por motivos cosméticos,

tres de estos pacientes decidieron retiro quirúrgico de la cicatriz a los seis, ocho y once meses después de la aplicación de la colagenasa. Los otros tres pacientes estuvieron satisfechos con el resultado a los 12 meses. Los efectos adversos documentados fueron dolor leve al momento de la aplicación, edema en el sitio de inyección y un caso de ulceración que sanó en dos semanas. Kang y colaboradores³⁶ realizaron un estudio piloto en siete pacientes (cinco cicatrices queloides y dos hipertróficas) a quienes aplicaron colagenasa (clostridiopeptidasa A) y triamcinolona (10 mg/ml, dosis máxima de 30 mg por sesión) de forma abierta y sin grupo control. Dos pacientes se perdieron en el seguimiento, por lo que únicamente cinco recibieron una segunda aplicación de los medicamentos. De éstos, tres pacientes con cicatrices que recibieron una segunda dosis mostraron reducción de 33% del volumen de la cicatriz. Desafortunadamente este resultado fue temporal, ya que a los seis meses regresaron al volumen original. En los dos pacientes con cicatrices hipertróficas no hubo disminución del volumen de la lesión, y reportaron como efectos adversos dolor, edema y ulceración en el sitio de inyección. Tabola y colaboradores³⁷ realizaron un estudio en cicatrices hipertróficas que incluyó a 21 pacientes. El estudio consistió en la aplicación de hialuronidasa intralesional en cicatrices que tuvieran más de seis meses de evolución, las cicatrices estaban en diferentes localizaciones anatómicas y recibieron un total de cuatro a 12 aplicaciones separadas por cuatro semanas de intervalo (promedio de duración del tratamiento de 13,5 meses). Encontraron que la totalidad de las lesiones se volvieron más suaves y redujeron el eritema. La altura de la cicatriz disminuyó significativamente (de 1,369 [SD \pm 0,033] a 0,016 [SD 6 0,037], $p < 0,001$).

En nuestro artículo presentamos un estudio clínico multicéntrico realizado en 10 clínicas dermatológicas con 42 pacientes y 44 cicatrices, con el objetivo de demostrar, mediante criterios cuantitativos, el efecto del coctel enzimático junto con HA de alto peso molecular. Los enzimas recombinantes colagenasa G/H PB220, liasa PB72K y lipasa PB500 junto con el HA de alto peso molecular en procesos de cicatrización tienen un efecto positivo en la reducción de la fibrosis en la reparación tisular, lo que abre una nueva alternativa terapéutica al tratamiento de este tipo de alteraciones fibróticas.

Materiales y métodos

Conflicto de interés

El proyecto fue financiado por el laboratorio Proteos Biotech, S.L. (España) y supervisado por los autores. En su

totalidad, el estudio fue ejecutado por una CRO Zurko Research (España) a través de un equipo de investigadores independientes, quienes generaron toda la documentación relacionada con el proyecto de investigación. Entre esta documentación se encuentran los consentimientos informados firmados por cada paciente, los cuadernos de estudio clínico y la documentación de resultados y fotografías de cada paciente. Los datos se trataron conforme al Reglamento Europeo de Protección de Datos (RGPD). El proyecto de investigación clínica se llevó a cabo siguiendo los Protocolos de Investigación dictados por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Comunidad de Madrid (España).

Metodología

En la realización del estudio clínico multicéntrico participaron 10 dermatólogos de 10 clínicas diferentes, se seleccionó a 42 voluntarios y se trataron 44 cicatrices, de las cuales todas cumplían con el 100% de los criterios de inclusión. Los criterios específicos de inclusión, definidos en el protocolo, fueron los siguientes: 1) personas mayores de 18 años; 2) que tuvieran cicatrices englobadas en la clasificación establecida para el ensayo, 3) buen estado físico y psíquico de salud, cumplir con los parámetros especificados en el cuestionario de salud, y 4) no estar embarazada o en periodo de lactancia.

A los voluntarios se les advirtió sobre las posibles reacciones adversas o desagradables del producto. En caso de alguna reacción adversa o duda, se les aconsejó que suspendiesen inmediatamente la aplicación del producto y contactaran con el centro.

La disponibilidad, evaluación e información sobre las implicaciones y posibles riesgos del protocolo, así como el estado de salud de los voluntarios se confirmó mediante información verbal y escrita dada por parte del facultativo a cada uno de los voluntarios, a fin de no comprometer la evaluación de eficacia al final del estudio y corroborada por parte del paciente mediante su firma en un formato de Consentimiento Informado.

Las cicatrices a tratar se clasificaron en tres grupos: 1) hipertróficas, 2) atróficas y 3) queloides.

En los grupos identificados se llevó a cabo la administración del tratamiento con el producto HA 1,5 (ácido hialurónico, r-lipasa PB500, r-liasa PB72K y r-colagenasa PB220). Previo a la inyección del tratamiento, 15 minutos antes, se aplicó anestesia local con un ungüento con mezcla tópica de tetracaína 7% y lidocaína 23% en el área de la cicatriz, luego de ese tiempo se inyectó el tratamiento utilizando la técnica *blanching* (blanqueamiento) en la zona de la cicatriz; esta técnica consiste en inyecciones múl-

tiples en la cicatriz separadas por 0,5 cm una de otra. La profundidad de la inyección fue intradérmica al centro de la cicatriz mediante colocación de la aguja (30 g 1/2") con un ángulo de aplicación de 15 grados con respecto a la superficie cutánea. En todas las aplicaciones se debería observar blanqueamiento de la cicatriz al momento de la infiltración del dispositivo.

El protocolo de estudio se llevó a cabo mediante cuatro aplicaciones, cada una de ellas con una diferencia de 15 días después de la anterior. Se realizaron cinco valoraciones del estado de las cicatrices de los pacientes con base en los parámetros de clasificación de las cicatrices: 1) antes de la aplicación del primer tratamiento, 2) antes de cada aplicación y 3) 15 días después de la última aplicación. En la valoración del facultativo se utilizó como referencia la escala de Vancouver para diagnóstico, y la escala POSAS para valoración del paciente de la cicatriz a tratar. Cada visita por parte del especialista médico también fue acompañada de fotografías de la evolución de las cicatrices.

El análisis estadístico de los datos se hizo mediante la evaluación de las variables clínicas y subjetivas, que fueron tratadas como variables respuesta de tipo categórico usando modelos lineales generalizados mixtos (GLMM). Los modelos se ajustaron para evaluar el efecto del día de tratamiento (0, 15, 30, 45, 60) y el tipo de cicatriz (atrófica, hipertrófica, queloide) en cada una de las variables respuesta.

El modelo utilizado es de tipo predictivo, donde se analiza la posible respuesta del tratamiento a lo largo del tiempo.

El nivel de significación establecido para el ensayo fue de 0.05 (intervalo de confianza de 95%).

Resultados y discusión

Resultados escala Vancouver

Los resultados obtenidos de la evolución de las fibrosis cicatriciales en la escala Vancouver indicaron el proceso de los siguientes parámetros:

1. Pigmentación: los resultados del tratamiento sobre la pigmentación de las fibrosis cicatriciales indican que todas las fibrosis evolucionan positivamente a lo largo del tiempo, y de forma significativa a partir de la segunda aplicación.

Los datos estadísticos globales (suma de cicatrices atróficas, hipertróficas y queloides) tomados como media de todas las determinaciones (figura 1 A-a) indican cómo las pigmentaciones de las fibrosis cicatriciales evolucionan positivamente desde la primera aplicación. Los cambios más significativos aparecen a partir del día 45,

donde se pasa de una normalización (barras en verde) de la pigmentación de 40% (figura 1 A-a, T45) a una normalización de la pigmentación de 70% (figura 1 A-a, T60). Cabe destacar que la mejora más significativa en la evolución de este parámetro se observa en fibrosis cicatriciales atróficas (figura 1 A-b) e hipertróficas (figura 1 A-c).

2. Vascularidad: los resultados del tratamiento sobre la vascularidad de las fibrosis cicatriciales (normal, rosa, rojo y púrpura) indican que todas las fibrosis evolucionan positivamente a lo largo del tiempo, y de forma significativa a partir de la segunda aplicación.

Los datos estadísticos globales (la suma de cicatrices atróficas, hipertróficas y queloides) tomados como media de todas las determinaciones (figura 1 B-a) indican cómo la vascularidad de las fibrosis cicatriciales evoluciona positivamente desde la primera aplicación. Los cambios más significativos aparecen a partir del día 30, donde se pasa de una normalización (barras en verde) de la vascularidad de 35% (figura 1 B-a, T30) a una de 85% (figura 1 B-a, T45). Cabe destacar que la mejora más notable en la evolución de este parámetro se observa en fibrosis cicatriciales hipertróficas (figura 1 B-c) y queloides (figura 1 B-d).

3. Flexibilidad: los resultados del tratamiento sobre la flexibilidad de las fibrosis cicatriciales indican que todas las fibrosis evolucionan positivamente a lo largo del tiempo, y de forma significativa a partir de la primera aplicación. Cordón: tejido tipo sogá que se blanquea al extender la herida. Valor = 4 (color púrpura).

Los datos estadísticos globales (la suma de cicatrices atróficas, hipertróficas y queloides) tomados como media de todas las determinaciones (figura 1 C-a) indican cómo la flexibilidad de las fibrosis cicatriciales evoluciona positivamente desde la primera aplicación. Los cambios son consistentes a lo largo del tiempo, y pueden alcanzar hasta 15% de los casos con una normalización de la flexibilidad de las cicatrices (barras en verde, figura 1 C-a).

4. Altura: los resultados del tratamiento sobre la altura de las fibrosis cicatriciales indican que todas las fibrosis evolucionan positivamente a lo largo del tiempo, y de forma significativa a partir de la primera aplicación.

Los datos estadísticos globales (la suma de cicatrices sumados atróficas, hipertróficas y queloides) tomados como media de todas las determinaciones (figura 1 D-a) indican cómo las alturas de las fibrosis cicatriciales evolucionan positivamente desde la primera aplicación. Los cambios más significativos aparecen a partir del día 30, donde se pasa de una normalización (barras en verde) de la altura de 20% (figura 4-a, T30) a 70% (figura 4 a, T45). Cabe destacar que la mejora más significativa en la evolución de este parámetro se observa en fibrosis cicatriciales hipertróficas

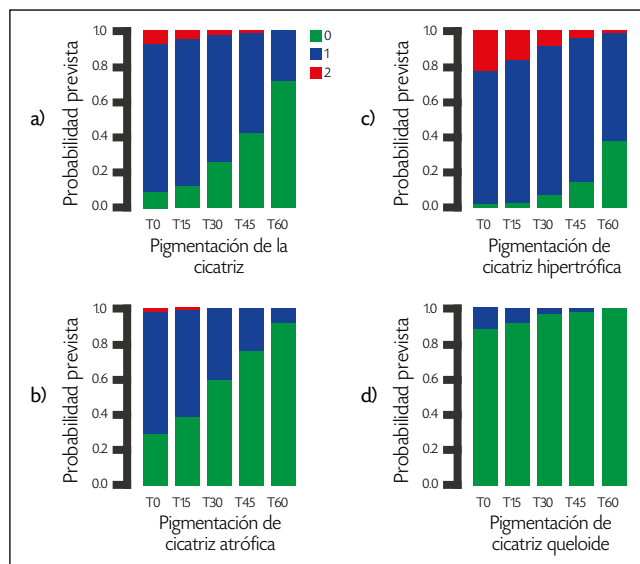
(figura 1 D-c) y queloides (figura 1 D-d). La evolución de las atróficas obviamente es inapreciable (figura 1 D-b).

Resultados escala POSAS

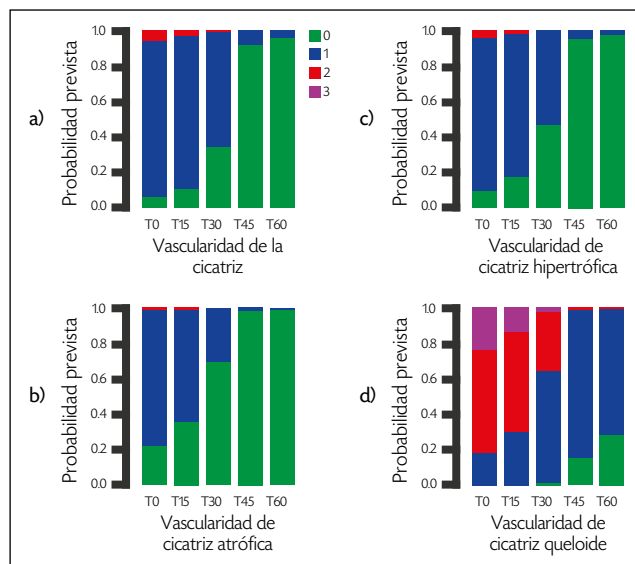
Dado que en la escala de Vancouver no se evalúa la percepción del paciente con respecto a sus cicatrices y esto

representa un punto muy importante a tener en cuenta, utilizamos la tabla de percepción del paciente presente en la Escala del Observador y Paciente para Evaluación de Cicatrices (Patient and Observer Scar Assessment Scale, POSAS). Es una de las pocas tablas, si no la única, que permite evaluar sobre una medida numérica y de manera

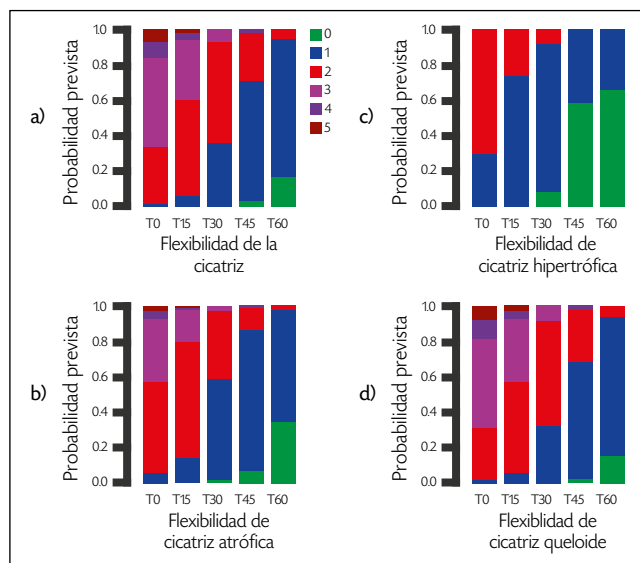
A) Pigmentación



B) Vascularidad



C) Flexibilidad



D) Altura

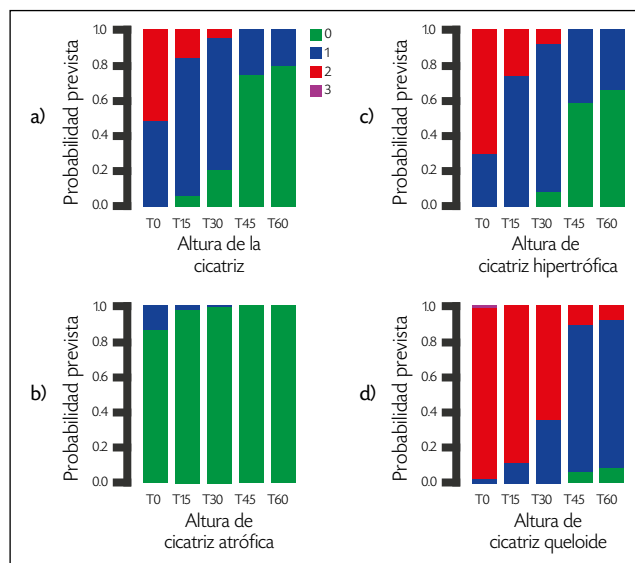


Figura 1. Evolución de parámetros según la escala de Vancouver. A) La pigmentación valorada de la forma siguiente: pigmentación normal (parecida al color del cuerpo), valor = 0 (color verde); hipopigmentación, valor = 1 (color azul); Hiperpigmentación, valor = 2 (color rojo). B) La vascularidad valorada de la forma siguiente: vascularidad normal (semejante al color del cuerpo), valor = 0 (color verde); cicatriz rosa, valor = 1 (color azul), cicatriz roja, valor = 2 (color rojo); cicatriz púrpura, valor = 3 (color púrpura). C) La flexibilidad se valora de la forma siguiente: flexibilidad normal, valor = 0 (color verde); flexible con mínima resistencia, valor = 1 (color azul); cedente: cede a la presión, valor = 2 (color rojo); firme, inflexible, no se mueve con facilidad, resistente a la presión manual, valor = 3 (color rosa); cordón: tejido tipo sogá que se blanquea al extender la herida, valor = 4 (color púrpura); contractura: acortamiento permanente de la herida que produce deformidad o distorsión, valor = 5 (color granate). D) La altura se valora de la forma siguiente: normal valor = 0 (color verde); <2 mm valor = 1 (color azul), >2 mm <5 mm valor = 2 (color rojo); >5 mm valor = 3 (color púrpura).

subjectiva los datos relativos a dolor, prurito, color, rigidez, espesor y alivio.³⁸

1. Evaluación del dolor: en la gráfica de la figura 2A se observa que el dolor percibido por los pacientes es más acusado en el caso de cicatrices queloides, con valor de 6

frente a cicatrices menos dolorosas, como las hipertróficas y atróficas con valor de 3.

El tratamiento realizado en el estudio revela una disminución del dolor en todos los casos desde la primera sesión. Una vez finalizado el estudio, se observa una dis-

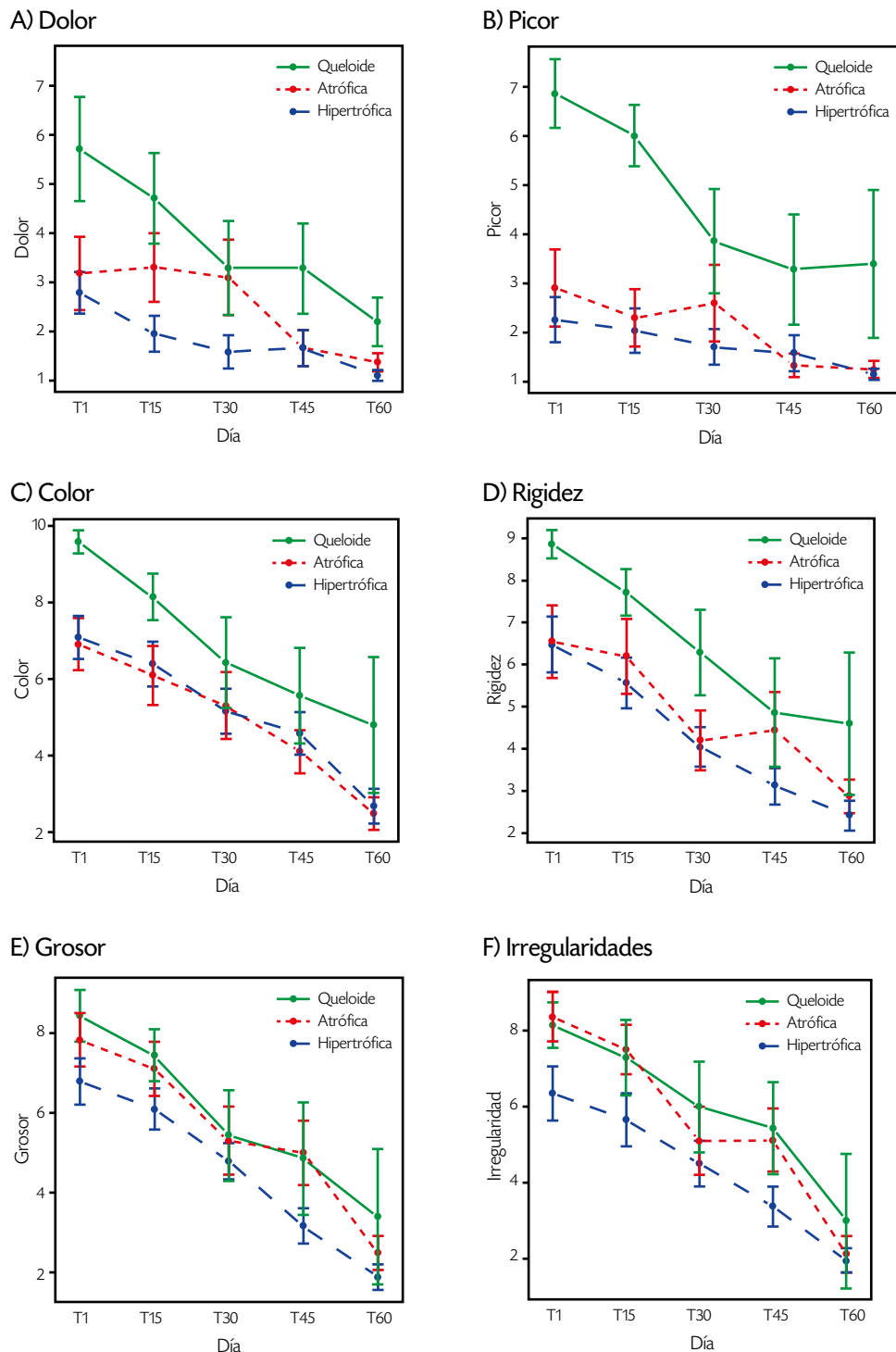


Figura 2. Evolución de parámetros según la escala de POSAS.

minución de 58% del dolor al reducirse el valor absoluto de la escala en 3,5 puntos en el caso de queloides (de 6 a 2.5). La disminución del dolor fue de 43% en el caso de cicatrices hipertróficas, que pasa de valores de 2.8 puntos a 1.2. En el caso de las cicatrices atróficas, la reducción del dolor es de 47%, pasa de 3.2 puntos a 1.5 al final del tratamiento.

2. Evaluación del prurito: en la gráfica de la figura 2B se observa que el prurito percibido por los pacientes es más acusado en el caso de cicatrices queloides, con valor de 7 frente a cicatrices menos sensibles al prurito, como las atróficas, con valor de 3, y las hipertróficas con un valor de 2.2.

El tratamiento aplicado en el estudio revela una disminución del prurito en todos los casos desde la primera sesión. Terminado el estudio se percibe una disminución del prurito muy significativa en el grupo de queloides, que baja hasta llegar a un valor de 3.5, reduciendo este síntoma en 50%. Una reducción igualmente de 50% del prurito en cicatrices atróficas que pasan de un valor medio de 3 a 1.5, y una disminución de 68% en el caso de las cicatrices hipertróficas, que pasa de un valor medio de 2.2 a 1.5.

3. Evaluación del color: en la gráfica de la figura 2C se muestra que el color percibido por los pacientes es más acusado en el caso de cicatrices queloides, con valor de 9.8, frente a cicatrices menos pigmentadas como las hipertróficas y las atróficas, con valor de 7.

El tratamiento llevado a cabo en el estudio revela una disminución del color en todos los casos desde la primera sesión. Concluido el estudio se percibe una disminución del color muy significativa en el grupo de queloides, que baja hasta llegar a un valor de 5, reduciendo este signo en 50%. La disminución de la coloración de la cicatriz en el caso de las atróficas e hipertróficas fue de 40%, pasaron de un valor medio de 7 a 3.

4. Evaluación de la rigidez: en la gráfica de la figura 2D se observa que la rigidez de las cicatrices percibida por los pacientes es más notoria en el caso de cicatrices queloides, con valor de 9 frente a cicatrices menos rígidas, como las hipertróficas y las atróficas, con valor de 6.5.

El tratamiento realizado en el estudio revela una disminución de la rigidez de las cicatrices en todos los casos desde la primera sesión. Finalizado el estudio se percibe una disminución de la rigidez muy significativa en el grupo de queloides, que baja hasta llegar a un valor de 5, disminuyendo este indicador en 55%. La reducción de la rigidez de la cicatriz fue de 40% en el caso de las hipertróficas, que pasaron de un valor medio de 6.5 a 2.5, y la reducción de la rigidez de las cicatrices atróficas fue de 46%, ya que pasaron de 6.5 a 3.

5. Evaluación del grosor: la gráfica de la figura 2E indica que el grosor de las cicatrices percibida por los pacientes es más equilibrado comparativamente con el resto de los parámetros analizados. No obstante, la percepción es más acusada en el caso de cicatrices queloides, con valor de 9, frente a cicatrices menos gruesas como las atróficas, con un valor de 8, y las hipertróficas, con valor de 7.

El tratamiento aplicado en el estudio revela una disminución del grosor de las cicatrices en todos los casos desde la primera sesión. Una vez terminado el estudio se percibe una disminución del grosor muy significativo en el de queloides, que baja hasta llegar a un valor de 3.5, reduciendo este indicador en 39%. La disminución del grosor de la cicatriz fue de 29% en el caso de las hipertróficas, que pasaron de un valor medio de 6.8 a 2, y una reducción del grosor de las cicatrices atróficas de 38%, pasando de 8 a 3.

6. Evaluación de la irregularidades: en la gráfica de la figura 2F se muestra que la irregularidad de las cicatrices percibida por los pacientes es más notoria en el caso de cicatrices queloides y atróficas, con valor de 8.5 frente a cicatrices menos irregulares como las hipertróficas, con valor de 6.5.

El tratamiento revela una disminución de la irregularidad de las cicatrices en todos los casos desde la primera sesión. Finalizado el estudio, se percibe una disminución de la irregularidad en el grupo de queloides, que baja hasta llegar a un valor de 3, reduciendo este indicador en 38%. La disminución de la irregularidad de la cicatriz fue de 30% en el caso de las hipertróficas, que pasan de un valor medio de 6.5 a 2, y la reducción de la irregularidad de las cicatrices atróficas fue de 24%, pasaron de 8.5 a 2.

Análisis de seguridad

Se realizaron análisis de seguridad a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de tratamiento ($n = 44$). Esto incluyó a dos pacientes que retiraron el consentimiento antes de la evaluación de eficacia posterior al primer día de evaluación (línea de base).

De los 44 casos, 42 (95%) pacientes reportaron eventos adversos (EA) (tabla 1). De estos efectos adversos, 12 casos (27%) correspondieron a un solo EA, mientras que en 30 casos (68%) los pacientes informaron más de uno.

Por severidad del efecto adverso, 41 (93%) de 42 casos se consideraron leves, frente al otro caso (2%) que fue moderado. El EA fue fiebre moderada, la cual revirtió a las 48 horas del tratamiento.

Por el tipo de EA, el más observado fue dolor en 40 casos (91%), posiblemente debido a la madurez excesiva de las fibrosis cicatriciales (tabla 2). También se reportó que

Tabla 1. Incidencia y severidad de los efectos adversos (EA) observados.

	N	%
Total de pacientes	44	
Pacientes con al menos un EA	42	95
Pacientes que no reportan EA	2	5
Pacientes que reportan 1 EA	12	27
Pacientes que reportan más de 1 EA	30	68
EA por severidad		
Leve	41	93
Moderado	1	2
Severi	0	0

Tabla 2. Tipos de efectos adversos (EA) observados.

	N	%
Total de pacientes	44	
Infección	1	2
Dolor	40	91
Edema	3	7
Complicación*	33	75
Eritema	13	30
Hematoma	3	7
Secreción cicatrización	1	2
Fiebre	1	2
Disnea	1	2
Total EA en 42 pacientes	96	

* Incluyen informes de una combinación de síntomas inflamatorios (ej. inflamación y enrojecimiento) categorizada por el criterio del investigador.

este dolor fue disminuyendo a medida que los tratamientos se iban sucediendo. Así, se consideró que la mejoría de la fibrosis conllevaba una reducción del dolor en la segunda, tercera y cuarta aplicación. Otros EA de relevancia fueron las complicaciones en el lugar de la inyección en 33 de los casos (75%), que estaban asociadas a enrojecimiento e inflamación. También el eritema se observó en 13 casos (30%) y edema y hematoma en tres casos (7%).

En todos los pacientes los EA desaparecieron tras 48 horas de tratamiento. Ningún participante retiró o suspendió el tratamiento del estudio debido a algún efecto adverso.

Conclusiones

Los resultados obtenidos por la valoración de las escalas Vancouver y POSAS revelan un gran éxito en el tratamiento de las fibrosis cicatriciales, independientemente de la

naturaleza de éstas. El HA apoyado con el coctel de enzima ha tenido un comportamiento excelente en todos los parámetros medidos, donde se observa una mejoría muy importante desde la primera sesión del tratamiento y medido en los primeros 15 días.

Los resultados de seguridad indicaron que el producto es seguro, y no se observaron efectos adversos severos en ningún caso. Todos los EA reportados fueron leves, así como los eventos normales en las inyecciones aplicadas en las fibrosis cicatriciales.

Por lo tanto, el informe del estudio clínico concluye que el producto HA + coctel enzimático ha tenido un comportamiento excelente en el tratamiento de fibrosis cicatriciales, tanto en su eficacia como en su seguridad.

Agradecimientos

Agradecemos a los doctores Galchenko, Mizina, Korkunda, Soklakova, Zolotareva, Kiriceva, Alihanidi, Malalidiy y Morozova, quienes colaboraron activamente en el presente estudio clínico.

REFERENCIAS

- Sheridan RL *et al*, Long-term outcome of children surviving massive burns, *JAMA* 2000; 283:69-73.
- Esselman PC, Burn rehabilitation: an overview, *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88:S3-S6.
- Li J, Chen J y Kirsner R, Pathophysiology of acute wound healing, *Clin Dermatol* 2007; 25:9.
- Reinke JM y Sorg H, Wound repair and regeneration, *Eur Surg Res* 2012; 49:35.
- Clark RA, Fibrin and wound healing, *Ann NY Acad Sci* 2001; 936:355-67.
- Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, Sasseville D y Jafarian F, Insights into the pathophysiology of hypertrophic scars and keloids: how do they differ, *Adv Skin Wound Care* 2018; 31:582-95.
- Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P y Piza-Katzer H, Hypertrophic scars and keloids: a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management, *Dermatol Surg* 2009; 35:171-81.
- Berman B, Maderal A y Raphael B, Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment, *Dermatol Surg* 2017; 43 Suppl 1:S3-S18.
- Bijlard E, Kouwenberg CA, Timman R, Hovius SE, Busschbach JJ y Mureau MA, Burden of keloid disease: a cross-sectional health-related quality of life assessment, *Acta Derm Venereol* 2017; 97:225-9.
- Kouwenberg CA, Bijlard E, Timman R, Hovius SE, Busschbach JJ y Mureau MA, Emotional quality of life is severely affected by keloid disease: pain and itch are the main determinants of burden, *Plast Reconstr Surg* 2015; 136:150-1.
- Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL y Davison SP, Keloid pathogenesis and treatment, *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:286-300.
- Berman B y Flores F, The treatment of hypertrophic scars and keloids, *Eur J Dermatol* 1998; 8:591-5.
- Anzarut A, Olson J, Singh P, Rowe BH y Tredget EE, The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: a meta-analysis, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62:77-84.
- Ogawa R, The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids, *Plast Reconstr Surg* 2010; 125:557-68.

15. Van Leeuwen MC, Stokmans SC, Bulstra AE *et al*, Surgical excision with adjuvant irradiation for treatment of keloid scars: a systematic review, *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3:e440.
16. Tziotzios C, Profyris C y Sterling J, Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures, *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:13-24; quiz 25.
17. Wu WS, Wang FS, Yang KD, Huang CC y Kuo YR, Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation, *J Invest Dermatol* 2006; 126:1264-71.
18. Tang YW, Intra- and postoperative steroid injections for keloids and hypertrophic scars, *Br J Plast Surg* 1992; 45:371-3.
19. Har-Shai Y, Brown W, Pallua N y Zouboulis CC, Intralesional cryosurgery for the treatment of hypertrophic scars and keloids, *Plast Reconstr Surg* 2010; 126:1798-800; réplica del autor: 1800.
20. Har-Shai Y, Brown W, Labbe D *et al*, Intralesional cryosurgery for the treatment of hypertrophic scars and keloids following aesthetic surgery: the results of a prospective observational study, *Int J Low Extrem Wounds* 2008; 7:169-75.
21. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A *et al*, Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 474-9.
22. Nanda S y Reddy BS, Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids, *Dermatol Surg* 2004; 30(1):54-6; discusión: 56-7.
23. Camacho-Martínez FM, Rey ER, Serrano FC y Wagner A, Results of a combination of bleomycin and triamcinolone acetonide in the treatment of keloids and hypertrophic scars, *An Bras Dermatol* 2013; 88:387-94.
24. Gauglitz GG, Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options, *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6:103-14.
25. Meyer LJ, Russell SB, Russell JD *et al*, Reduced hyaluronan in keloid tissue and cultured keloid fibroblasts, *J Invest Dermatol* 2000; 114:953-9.
26. Lorenz HP y Adzick NS, Scarless skin wound repair in the fetus, *West J Med* 1993; 159:350-5.
27. Freund RM, Siebert JW, Cabrera RC *et al*, Serial quantitation of hyaluronan and sulfated glycosaminoglycans in fetal sheep skin, *Biochem Mol Biol Int* 1993; 29:773-83.
28. King A, Balaji S, Le LD, Crombleholme TM y Keswani SG, Regenerative wound healing: the role of interleukin-10, *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014; 3:315-23.
29. Evanko SP, Tammi MI, Tammi RH y Wight TN, Hyaluronan-dependent pericellular matrix, *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59:1351-65.
30. Coolen NA, Schouten KC, Middelkoop E y Ulrich MM, Comparison between human fetal and adult skin, *Arch Dermatol Res* 2010; 302:47-55.
31. Larson BJ, Longaker MT y Lorenz HP, Scarless fetal wound healing: a basic science review, *Plast Reconstr Surg* 2010; 126:1172-80.
32. Namazi MR, Fallahzadeh MK y Schwartz RA, Strategies for prevention of scars: what can we learn from fetal skin?, *Int J Dermatol* 2011; 50:85-93.
33. Malgorzata L, Krejner A y Tomasz G, Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration, *Wounds* 2016; 28(3):78-88.
34. Hoffmann A, Hoing JL, Newman M y Simman R, Role of hyaluronic acid treatment in the prevention of keloid scarring, *J Am Col Clin Certif Wound Spec* 2013; 4:23-31.
35. Bae-Harboe YS, Harboe-Schmidt JE, Graber E y Gilchrist BA, Collagenase followed by compression for the treatment of earlobe keloids, *Dermatol Surg* 2014; 40:519-24.
36. Kang N, Sivakumar B, Sanders R, Nduka C y Gault D, Intra-lesional injections of collagenase are ineffective in the treatment of keloid and hypertrophic scars, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59:693-9.
37. Tabola R, Augoff K, Grabowski K y Cirocchi R, Role of hyaluronidase in the treatment of hypertrophic scars, *Dermatol Surg* 2017.
38. Dierickx C, Goldman MP y Fitzpatrick RE, Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients, *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:84-90.