

Opciones terapéuticas para cicatrices queloides e hipertróficas

Dr. Julio Enríquez Merino,* Dra. Ana Martha Caballero Centeno**

RESUMEN

Las cicatrices queloides e hipertróficas son originadas por un incremento en el número de fibroblastos y matriz colágena, ocasionando dolor y alteraciones estéticas principalmente; actualmente hay un gran número de opciones terapéuticas. En el presente artículo se realiza una revisión sistemática de estudios publicados en inglés para la terapéutica médica de cicatrices queloides e hipertróficas, con el objetivo de conocerlas y formar un criterio para el tratamiento de este padecimiento.

Palabras clave: Cicatriz queloide e hipertrófica.

ABSTRACT

Hypertrophic and keloids scars origin from a rise in the fibroblast cells and collagen matrix causing pain and esthetic changes. Actually there are several options of treatment. The present article presents a systematical review of therapeutics articles for the hypertrophic and keloids scars with the objective to identify and form a criteria of treatment of disease.

Key words: Hypertrophic, keloid scars.

INTRODUCCIÓN

El proceso de cicatrización consiste en 3 fases:

1. Vascular e inflamatoria.
2. Granulación.
3. Remodelación de la matriz.

En la primera etapa se forma un coágulo de fibrina, así como migración de células inflamatorias. Entre las 48 y 72 h posteriores a la herida predominan los macrófagos; entre el 5° y 7° días quedan pocas células inflamatorias y prevalecen los fibroblastos.

La segunda etapa dura de 10 a 15 días, corresponde a proliferación de fibroblastos, la angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular.

Tercera etapa. La remodelación de la matriz extracelular pasa por una fase inflamatoria y proliferativa que se prolonga hasta 2 meses después del cierre de la herida, seguida de una fase de regresión de hasta 2 años.^{1,2}

ETIMOLOGÍA

La palabra queloide tiene un origen incierto, proviene del griego *Kele* que significa «tumor» y *eidos* «forma», es decir, con «forma de tumor».

DEFINICIÓN

La *cicatriz hipertrófica* representa una respuesta proliferativa exagerada al proceso de cicatrización, respetando los límites de la herida original, remite de manera espontánea, a diferencia de la *cicatriz queloide* la cual presenta extensión de los límites de la herida original; no presenta regresión espontánea (*Figuras 1 y 2*).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha identificado una mayor incidencia en personas entre 10 y 30 años de edad, y en cuanto al género con igual incidencia; asociación con enfermedades inflamatorias como acné conglobata, varicela o reacciones a cuerpo extraño.¹⁻⁴ Se ha hecho asociación genética con el HLA-B14, B21, Bw16, DR5, DQw3 y con el grupo sanguíneo tipo A. Tiene una relación autosómica dominante

* Jefe del Servicio de Cirugía del Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Residente de 2° año Dermatología, CDP.

y recesiva.⁴ Las cicatrices queloides son más comunes entre la raza asiática y africanos, las personas blancas son menos afectadas.^{4,5}

Los factores precipitantes son traumatismo (perforación de lóbulo de oreja, peercing, tattoo), procesos inflamatorios (varicela, acné, quemaduras), tensión (áreas extensoras).⁵

PATOGÉNESIS

Diversos estudios han examinado la fisiopatología de las cicatrices queloides a nivel celular. Los fibroblastos, citocinas, inmunoglobulinas son importantes componentes extracelulares de las cicatrices queloides e hipertróficas.

Los fibroblastos tienen una actividad anormal; en las cicatrices hipertróficas los fibroblastos tienen un incremento moderado de producción de colágeno, respondiendo de manera normal a los factores de crecimiento. En contraste, los fibroblastos de las cicatrices queloides producen altos niveles de colágeno, elastina, fibronectina y proteoglicanos, dando una respuesta anormal a la estimulación.⁵

El colágeno tipo I es predominantemente producido por fibroblastos queloides.

Hay un incremento de niveles de citocinas entre las que se encuentran FGT- β , subtipos 1 y 2 que son estimuladores de los fibroblastos. FGT-3 ha sido asociado con efectos antifibróticos.

El INF- α y el γ muestran una reducción en la síntesis y proliferación de fibroblastos. Se han realizado estudios en donde se demuestra que en sangre de pacientes con cicatrices queloides hay bajos niveles de INF α - γ , así como de FNT- β , sin embargo el INF- β y FNT- α y la IL-6 son incrementados.⁶

También se ha encontrado un rol importante en la fibrina en cuanto a migración de células inflamatorias, así como de síntesis de colágena. La fibrina es degradada por plasmina, y es regulada por uroquinasa y factor activador tisular de plasminógeno, e inhibida por el factor inhibidor del factor activador de plasminógeno (PAI-1); en las cicatrices queloides hay un incremento de PAI-1 y bajos niveles de uroquinasa.⁷

La hipoxia es otro factor implicado en la formación de queloides.

CLÍNICA

Cicatrices queloides cosméticamente pueden ser desfigurantes, por cambios en la coloración (hiperpigmentación, eritema); los síntomas son: dolor, ardor, comezón; en otros casos pueden ocasionar restricción del movimiento.³⁻⁸

Estas cicatrices son más frecuentemente localizadas en hombros, pecho, pabellón auricular, extremidades superiores; algunos autores creen que las cicatrices queloides ocurren más frecuentemente en áreas susceptibles a incremento de tensión.³

TERAPÉUTICA

Para fines didácticos dividiremos los tipos de tratamientos en 4 grupos:

a) Mecánicos, b) físicos, c) fármacos, d) quirúrgicos.

Dentro de los *mecánicos*: Vendaje compresivo, terapia por compresión, oclusivos; *Físicos*: Terapia con láser, radioterapia, criocirugía; *Quirúrgicos*: Plastias, escisión; *Fármacos*: Esteroides intralesionales, interferón, 5 FU, doxorubicina, bleomicina, verapamilo, ac. retinoico, imiquimod crema 5%, tamoxifen, tacrolimus, AINES, otros como: Factor de crecimiento β 3, interleucina humana recombinante (rh) e interleucina 10 (rhIL-10).

REVISIÓN DE ESTUDIOS EN TRATAMIENTO DE CICATRICES QUELOIDES E HIPERTRÓFICAS

En dermatología se observa con relativa frecuencia la presencia de este tipo de cicatrización, por lo que es un reto el tratamiento de éstas.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática retrospectiva de algunos estudios publicados en inglés para el tratamiento médico de cicatrices queloides e hipertróficas.

Terapia por presión. Se emplea desde 1970 principalmente en cicatrices hipertróficas por quemaduras. Se utilizan prendas elaboradas con material elástico que contenga high spandex, el cual tiene una vida media de 6 a 8 meses de duración. Tiene la desventaja de que su uso es limitado en zonas de flexión, por lo que se ha reportado falta de apego a tratamiento de 8.5 a 59%.⁹ Actúan acelerando la maduración de cicatrización por adelgazamiento de dermis, disminución del edema, flujo sanguíneo y oxígeno.¹⁰ No hay evidencia que soporte que la terapia de compresión dé buenos resultados como monoterapia.

Terapia compresiva. Reducción de cohesividad de las fibras de colágena. Se puede realizar compresión con botones, aretes, bandas elásticas adhesivas, bandas de spandex o lycra. La compresión de 2 botones en lóbulo de la oreja aplicándolo inmediatamente después de la escisión quirúrgica mostró una disminución de la recurrencia durante 8 meses a 4 años de seguimiento observacional.¹¹

Terapia oclusiva. Se utiliza el parche de gel de silicón y ungüento de silicón.

El parche contiene polímero de polidimetilsiloxone; en 1982 se comenzó su uso. Se emplea para disminuir ta-

maño, induración, eritema, prurito, prevenir la extensión de cicatriz hipertrófica preexistente.

Mecanismo de acción: No ocasiona cambio de presión, temperatura o presión de oxígeno; crea ambiente de hidratación a través de oclusión, disminuyendo actividad capilar, con reducción de actividad de fibroblastos.

En un estudio controlado de 20 pacientes quienes tenían cicatrices hipertróficas y queloides, se demostró que el parche con gel de silicón detuvo el desarrollo de cicatrices hipertróficas o queloides en un 85% de los casos.¹² El parche con gel de silicón mostró mejorar la elasticidad de cicatrices antiguas entre 1 y 6 meses después de tratadas, comparadas con cicatrices no tratadas.¹⁰

Gold et al, mostraron que en pacientes que se conocen con riesgo de desarrollar cicatrización hipertrófica o queloide, utilizando parche de silicón en el postquirúrgico obtuvieron que sólo 29% presentaron cicatrización hipertrófica y queloide vs 44% en el grupo de pacientes que no utilizaron parche.¹³

El uso de crema de silicón vs crema silicón/terapia oclusiva mostró mejoría de 22 vs 82% respectivamente en cuanto a eritema, inflamación, prurito, y dolor de la cicatriz. Estos estudios demuestran que la oclusión puede ayudar para una mejor cicatrización y sugieren que el gel de silicón solo no es efectivo como monoterapia.

Terapia por congelación (nitrógeno líquido). Mecanismo de acción: Afecta la microvasculatura, causa daño celular a través de hipoxia tisular.

Se aplica de 1, 2 a 3 ciclos de 10 a 30 seg; cada 20 a 30 días. Precaución por *hipopigmentación*, si se aplica entre cortos intervalos de tiempo; otro efecto adverso es necrosis, edema, infección de heridas y dolor. En un estudio no se encontraron recurrencias en 51 a 74% de pacientes después de 30 meses de seguimiento observacional. Este tipo de tratamiento no es recomendado para pacientes de raza negra por el riesgo de hipopigmentación.

Se han realizado reportes anecdóticos de terapia combinada con esteroide intralesional, en la que los resultados no tuvieron adecuado seguimiento

Radioterapia. Actualmente este método de tratamiento es controversial debido a la seguridad que brinda esta terapéutica.

Terapia con láser. El uso de láser de dióxido de carbono (10,600 nm) puede cortar y cauterizar la lesión, con mínimo de trauma durante la intervención. Se han observado tasas de recurrencia de 39-92% como monoterapia, y cuando se asocia con otra terapéutica como inyección de esteroide en el postquirúrgico muestra recurrencia de 25-74%.

El empleo de láser de argón (488 nm) ha mostrado tasas de recurrencia de 45-95%.

El láser de luz pulsada (585 nm) provee fotodermólisis, autores refieren que ocasiona disminución del eritema, disminución de la hipertrofia.

El uso de radiación ultravioleta A1 a 340 a 400 nm ha demostrado beneficio en el tratamiento. Estudios *in vitro* han mostrado que se estimula la producción de colagenasa.¹⁰

FÁRMACOS

Esteroides intralesionales. En la práctica clínica esta es la terapéutica más utilizada y de estos fármacos es el acetónido de triamcinolona (ACT) que es un esteroide fluorinado, de alta potencia.

Hay diversos estudios con ATC, sin embargo comentaremos los que consideramos podrían ser de mayor utilidad para normar una conducta terapéutica.

Mecanismo de acción: Reducen la síntesis de colágeno, glucosaminoglucanos, la producción de mediadores inflamatorios así como de la proliferación de fibroblastos.

Darzi et al, evaluó diferentes métodos para el tratamiento de las cicatrices queloides e hipertróficas. La dosis que emplearon de ACT dependió del área de superficie de la cicatriz. En una superficie de 1 a 2 cm²: recibieron una dosis total de 20 a 40 mg de ATC al 0.1%, de 2 a 6 cm²: recibieron 60 a 80 mg, y de 6 a 12 cm²: recibieron 80 a 120 mg. A 70 pacientes con cicatrices hipertróficas y queloides se dieron un total de 4 dosis hasta que la dosis fue alcanzada, fueron 10 años de seguimiento mostrando aplanamiento en el 71% de las cicatrices y 29% con aplanamiento parcial.¹⁵

Griffith realizó un estudio en 37 cicatrices queloides tratadas con ACT 5 a 60 mg con intervalos de 2 a 4 semanas en el postquirúrgico, se dio seguimiento de 10.3 meses, obteniendo como resultados: 51% de cicatrices queloides fueron aplanadas completamente, 40% fueron discretamente aplanadas.¹⁶

Cuando los esteroides intralesionales son combinados con excisión quirúrgica, las tasas de recurrencia son significativamente menores que con la cirugía sola.

Algunas de las complicaciones: dolor, atrofia, telangiectasias, alteración de la pigmentación.¹⁷

5FU. Es un antagonista de las pirimidinas, se incorpora a las cadenas de RNA, inhibiendo síntesis de DNA y ocasionando muerte celular. Tiene actividad antimetabólico, inhibe la proliferación de fibroblastos.

En estudio prospectivo, randomizado, 28 pacientes fueron tratados con inyecciones semanales de 0.5-2 mL (50 mg/mL) de 5 FU por 12 semanas.

Seguimiento de 24 semanas 70% de los pacientes tuvieron 50% mejoría en tamaño de cicatriz queloide. Los efectos adversos son dolor a la aplicación, ulceración.¹⁸



Figura 1. Cicatriz hipertrófica secundaria a acné.



Figura 2. Cicatriz queloide secundaria a acné.

Doxorrubicina. (adriamicina) Inactiva irreversiblemente la prolina-4 hidroxilasa de los fibroblastos, así como el ensamblaje de la cadena α de la colágena. Se han realizado estudios *in vitro* con doxorrubicina a dosis de $12.5 \mu\text{m}$ que inhibe el ensamblaje de triple hélice de colágena; sin embargo, no hay evidencia de empleo para terapéutica de cicatrices queloides en humanos.

Bleomicina. Derivado de *Streptomyces verticillus*. Ocasiona necrosis y apoptosis de los queratinocitos.

Se aplicó a 13 pacientes bleomicina a dosis de 1.5 UI/mL con múltiples punciones en piel durante 1 a 4 meses.

Mejoría de cicatrices queloides y cicatrices hipertróficas en 13 casos (6 de éstos con aplanamiento

completo de la cicatriz, otros 6 casos con gran aplanamiento significativo, y un caso con aplanamiento significativo), 2 de los pacientes presentaron recurrencia con un nódulo después de 10 a 12 meses de la última infiltración.¹⁹ Efecto adverso: dolor en la aplicación e hiperpigmentación.

Verapamilo. Es un bloqueador de los canales de calcio; bloquea la síntesis y secreción de matriz extracelular (colágena, glucosaminoglucanos, fibronectina) e incrementa la colagenasa. El empleo de 2.5 mg/mL (variando las dosis de 0.5-5 mL) por 2 meses ha mostrado disminución en las cicatrices queloides.

Ac. retinoico. Disminuye la síntesis de tonofilamentos y de queratina.

En 21 pacientes con cicatrices queloides e hipertróficas se aplicó ac. retinoico en concentración de 0.05% 2 veces al día por 3 meses, mostrando una reducción del 20% del tamaño de las cicatrices. Tiene absorción sistémica ocasionando hipervitaminosis, teratogenicidad, por lo que su uso es limitado en el embarazo, y en general no es muy recomendado su empleo.¹⁰

Imiquimod. Induce al factor de FNT α , interferón α y β , IL1, IL4, IL5, IL6, IL8, e IL12. Altera la expresión de los marcadores para la apoptosis.

En un estudio aleatorizado doble ciego en 15 pacientes se utilizó imiquimod crema al 5% x 8 semanas para la prevención de cicatrización hipertrófica, después de una cirugía de mama. Veinticuatro semanas después de la cirugía el imiquimod mejoró la calidad de la cicatriz (elevación y color) en comparación con 2 grupos controles que no emplearon imiquimod.²⁰

Tacrolimus 0.1%. Es un inmunomodulador que inhibe FNT α , así como gli-1 (oncogene sobreexpresado en los fibroblastos de las cicatrices queloides).

En un estudio realizado a 11 pacientes recibieron tacrolimus 0.1% ung 2 veces al día x 12 semanas, teniendo como resultado: disminución de induración de la cicatriz, eritema, inflamación y del prurito.

Tamoxifen. Es un antiestrógeno sintético no esteroideo. Inhibe la proliferación de fibroblastos de las cicatrices queloides. Sólo hay reportes *in vitro* TFG α .

Interferón (α - β - γ). Modulan la producción de colágena tipo I y III.

Incrementan la actividad de colagenasa. Interferón gamma modula a p53 (supresor de IL-6), ocasionando una disminución de tamaño del queloide, así como prevención de recidivas postquirúrgicas.

Reporte de recurrencia de queloides después de cirugía con interferón α 2b (1U millón postquirúrgico /5 U millón /cm² 1 semana después) fue de 18.7% vs excisión (51.1%), y tx con ATC en el postquirúrgico (58.4%).

Colchicina: Afecta a la cicatrización al despolimerizar los microtúbulos de los husos mitóticos en la fase inflamatoria inicial de la cicatrización, evitando la migración de los granulocitos y en consecuencia la liberación de citocinas; inhibe la síntesis de colágena, con lo que la regeneración tisular se altera, además de aumentar la síntesis de colagenasa. Existen reportes de que la colchicina inhibe la contracción de la herida, sin embargo se deberá dar seguimiento estrecho de las pruebas de funcionamiento hepático.²¹

D-penicilamina. Inhibe la lisil-oxidasa al depletar su cofactor: el cobre; esta enzima es necesaria para el cruzamiento de las fibras de colágena, de esta manera disminuye la estabilidad de la colágena, y la fuerza tensil de la herida.

Existen otros medicamentos como son: AINES, colchicina, dapsona, D- penicilamina; sin embargo, sólo se encuentran en la literatura algunos reportes aislados. Comentaremos brevemente los mecanismos de acción para inhibir el proceso cicatrizal.

En cuanto a AINES es recomendable el empleo de estos medicamentos en el proceso postquirúrgico mediato, de esta manera disminuye la etapa inicial de la cicatrización en la que hay migración de células inflamatorias.

Dapsona. La acción de ésta es dirigida contra los polimorfonucleares, expresión de las integrinas y moléculas de adhesión.

CONCLUSIONES

Son numerosas las opciones de terapéutica médica que tenemos para este tipo de padecimientos, sin embargo la gran diversidad de opciones nos habla de poca efectividad de los mismos.

Si bien consideramos que dentro de lo más importante es tener presente la prevención de este tipo de padecimientos, así como ciertas medidas y el empleo de medicamentos como lo son los AINES que influyen directamente en el proceso postquirúrgico mediato, disminuyendo la etapa inicial de la cicatrización.

Las metas terapéuticas pueden variar, desde control del dolor, del volumen, de la disposición anatómica, etc; dependiendo de la sintomatología que presente el paciente, así como los requerimientos cosméticos; por lo que estos aspectos deberán evaluarse de manera individual.

Algunos de los estudios que se comentan en el artículo consideramos son limitados, ya que el número de muestra no es significativo, así como el tiempo de seguimiento es corto.

En conclusión, no hay un tratamiento que se pueda usar como monoterapia y proporcione una mayor efectividad; es importante conocer las opciones terapéuticas y considerar que el empleo de algunas de éstas de manera conjunta con la cirugía disminuye de manera importante la tasa de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Enciclopedia Médico Quirúrgica.* Fisiología de la cicatrización. Elsevier; 2003.
2. Kirsner R. Wound healing. In: Bologna J. Editor. *Dermatology.* 1st ed. Spain: Mosby; 2003; Vol. 2: 2007-2018.
3. Alster T, West TB. Treatment of scars: a review. *Ann Plast Surg* 1997; 39: 418-432.
4. Al-Attar A, Mess S et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(1): 286-300.
5. Shaffer JJ. Keloids scars: A review with a critical look to therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: S63-97.
6. Mc Cauley RL, Chopia V. Altered cytokine production in black patients with keloids. *J Clin Immunol* 1992; 12: 300-308.
7. Tuan TL, Zhu JY. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 may account for the altered fibrinolysis by keloid fibroblast. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1007-1011.
8. Urioste SS, Arnolt KA, Dover JS. Keloidal scars and hypertrophic scars: review and treatment strategies. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 159-171.
9. Kealey G, Jensen KL. Prospective randomized comparison of two types of pressure therapy garments. *J Burn Care Rehabil* 1990; 11: 334-34.
10. Zurada JM. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1024-1031.
11. Berman B, Romagosa R. Keloid scarring. Treatment of skin disease: Comprehensive therapeutic Strategies. 2nd ed. New York, NY: Elsevier Health; 2006: Capter 108.
12. Fulton JJ. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 1995; 21: 947-951.
13. Gold M, Foster TD. Prevention of hypertrophic scars and keloids scars by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg* 2001; 27: 641-644.
14. Sawada Y, Sone K. Treatment of scars and keloids with a cream and containing silicone. *Br J Plast Surg* 1990; 43: 6683-6688.
15. Darzi MA, Chowdi NA. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: 10 year follow-up study. *B J Plast Surg* 1992; 45: 374-379.
16. Ketchum LD, Smith J. The treatment of hypertrophic scar, keloid scar contracture by triamcinolona acetone. *Plast Reconstr Surg* 1966; 38: 209-218.
17. Lara Ferrandiz-P. Terapia intralesional en dermatología. *Piel* 2006; 7: 394-401.
18. Nanda S. Intralesional 5- fluoruracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg* 2004; 30: 50-57.
19. España A, Solano T. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple leedle Puntures. *Dermatol Surg* 2001; 27: 23-27.
20. Prado A, Andrades P. Scars management after breast surgery: preliminary results of prospective randomized, double-blind clinical study with Aldara cream 5% (imiquimod). *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 966-972.
21. Gutiérrez GC. Uso de la colchicina como adyuvante en el tratamiento de cicatrices queloides recidivantes. Reporte de un caso. *Cirugía Plástica* 2001; 11: 126-130.