

11211



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

Tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides con talidomida en aplicación tópica: Fase clínica

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA PLASTICA ESTETICA Y RECONSTRUCTIVA PRESENTA

DR. DIEGO IVAN BARONA ANDERSON



ASESORA DE TESIS:
DRA. CLAUDIA GUTIERREZ GOMEZ

MEXICO. D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

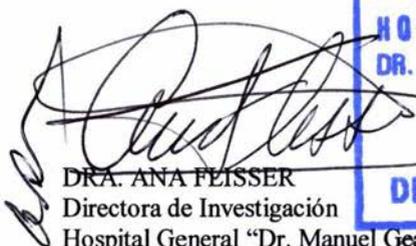
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

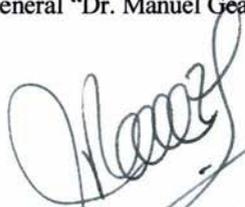
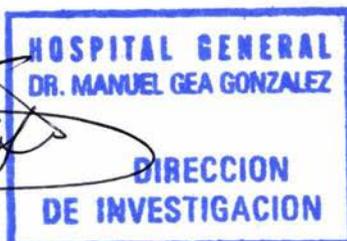
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

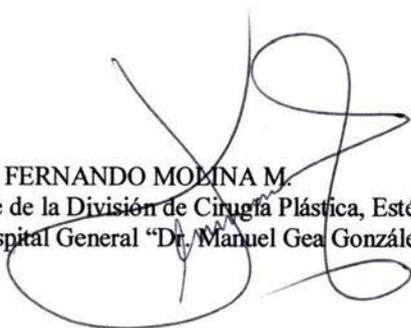
AUTORIZACIONES



DRA. ANA FEISSER
Directora de Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



DR. FRANCISCO JAVIER RODRÍGUEZ SUÁREZ
Director de Enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



DR FERNANDO MOLINA M.
Jefe de la División de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

DRA CLAUDIA GUTIERREZ GOMEZ
Asesor de Tesis e Investigadora Responsable
División de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



TITULO:

Tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides con talidomida en aplicación tópica:
Fase clínica.

INVESTIGADORES:

Responsable: Dra. Claudia Gutierrez Gómez

Principal: Dr. Diego Iván Barona Anderson

SEDE:

Division de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

COLABORADORA

DRA. ANALINE VALENTINA LARA MORENO

INSTITUTO EN INVESTIGACION EN QUÍMICA APLICADA

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A mis padres

A mis hermanos

Al maestro y profesores por compartir sus conocimientos

A mis amigos y compañeros

INDICE

Antecedentes

Marco de referencia

Planteamiento del problema

Justificación

Objetivos

Material y métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Referencias

Fotos

ANTECEDENTES:

Dentro de la cicatrización patológica, la cicatriz que loide e hipertrofica contribuyen importantemente a la morbilidad de los procedimientos quirúrgicos. ⁽¹⁾

DEFINICION DE CICATRIZ HIPERTROFICA:

Tejido cicatrizal que permanece confinado al área de tejido dañado originalmente, e incrementa en tamaño empujando hacia afuera los márgenes de la cicatriz, sin invadir el tejido normal que lo rodea. ⁽²⁾

CARACTERISTICAS DE LAS CICATRICES HIPERTROFICAS:

- I. Afecta solo a humanos.
- II. No hay predilección de sexo o edad.
- III. No hay predilección racial.
- IV. Se desarrolla frecuentemente en quemaduras de 2° y 3° grado.
- V. Puede afectar cualquier área corporal pero más común las extremidades y el tronco.
- VI. Las heridas que cruzan en ángulo recto a los pliegues cutáneos y articulaciones son las más susceptibles.
- VII. El tamaño de la lesión correlaciona con el daño original.
- VIII. La cicatrización se encuentra limitada a los bordes del daño original.
- IX. Puede regresar espontáneamente después de 12 - 18 meses.
- X. Tiende a mejorar con la corrección quirúrgica.

HISTOPATOLOGIA DE LA CICATRIZ HIPERTROFICA.

1. Aumento de haces de colágena paralelos en relación a la superficie de la piel.
2. Aumento en el número de fibroblastos.
3. No hay aumento de la matriz extracelular.
4. No hay nódulos, sin embargo esto es debatido.
5. La oclusión microvascular es común. ⁽²⁾

CICATRIZACION NORMAL

La cicatrización es un proceso biológico que es iniciada por trauma y termina en la formación de una cicatriz. Existen tres fases de reparación: inflamatoria, proliferativa y remodelación. Inmediatamente después del daño, se obtiene hemostasis mediante formación de coágulo, las células que aparecen inicialmente son los neutrófilos y polimorfonucleares, los cuales aparecen dentro de las primeras cuatro horas. Las siguientes células son los monocitos -macrófagos. Estas células inflamatorias tienen numerosas funciones incluyendo muerte de microbios, degradación de tejido desvitalizado y secreción de citocinas que señalan a las células sintetizadoras como los fibroblastos e inician la fase proliferativa. Los fibroblastos proliferan y sintetizan una nueva matriz de tejido conectivo, eventualmente remplazando la matriz de fibrina transicional. En tanto se depositan los componentes sintéticos del proceso de reparación y una nueva matriz de tejido conectivo, se desarrolla una fuente eficiente de nutrientes a través de la arborización de los vasos adyacentes. El crecimiento de estos nuevos vasos sanguíneos es llamado angiogénesis,

involucrando la formación de yemas y arborización de vasos sanguíneos. La angiogénesis es dependiente del depósito de matriz de tejido conectivo nuevo para el soporte físico del árbol vascular en crecimiento. La proliferación de las células endoteliales dentro de los vasos con brotes, es esencial para el crecimiento de nuevos vasos. La nueva vasculatura es crítica para alcanzar las necesidades nutricionales para síntesis y depósito de tejido cicatrizal continuo. También se ha observado en la piel artificial que la interrupción en la angiogénesis conduce a una disminución en el depósito de neo-colágena. Por otro lado la promoción de la angiogénesis en la piel artificial resulta en un mayor depósito de neo-colágena. ⁽³⁾

Este tejido conectivo altamente vascularizado tiene una apariencia granular en su superficie, por lo que es llamado tejido de granulación. En el estudio microscópico este tejido de granulación tiene una alta densidad de fibroblastos, saturado con vasos sanguíneos y capilares rodeados de una matriz de tejido conectivo inmadura. ⁽⁴⁾

La maduración del tejido de granulación (fase de remodelación) se demuestra al disminuir la densidad celular, incrementarse el grosor de las fibras de colágena y disminuyendo la densidad vascular.

El nivel de angiogénesis o flujo sanguíneo en una cicatriz en formación influirá el grado de cicatrización final. ⁽⁴⁾

¿CUÁL ES EL PROBLEMA EN LA CICATRIZ PATOLÓGICA? ⁽⁵⁾

1. La clave en las cicatrices queloides e hipertróficas es un incremento en la producción de colágeno en oposición a la disminución de su degradación.
2. En los queloides se encuentra aumentada la síntesis de colágeno 20 veces.
3. En las cicatrices hipertróficas se encuentra aumentada la producción de colágeno 7 veces.
4. En los dos tipos de cicatriz aberrante hay también un incremento en la actividad de la colagenasa, que aun así falla en proveer la lisis de colágena necesaria.
5. La IgE e histamina han sido implicados en el aumento en la producción de colágena asociada con los queloides.
6. Se ha implicado el aumento de factores de crecimiento en ambos tipos de cicatrices.

OPCIONES DE TRATAMIENTO ⁽⁶⁾

1. Cirugía.
2. Radiación.
3. Presión.
4. Láminas de gel de silicón.
5. Cirugía con Láser.
6. Corticoesteroides.
7. Crioterapia.
8. Interferón
9. Otros agentes farmacológicos.
10. Combinado.

CIRUGIA ⁽⁶⁾

1. Cicatriz hipertrófica: Se pueden obtener resultados aceptables, se necesita seguir principios quirúrgicos sólidos.
2. Queloides: se reporta recurrencia de 50-80% cuando se utiliza solamente cirugía.
3. Es crucial la reorientación de la cicatriz a lo largo de las líneas de tensión.
4. Es esencial un cierre sin tensión.
5. Es común combinar tratamiento con esteroides.

TERAPIA CON RADIACION ⁽⁶⁾

1. Modalidad de tratamiento controversial.
2. Dosis usual de 1500- 2000 rads.
3. Cuando se usa sola tiene una tasa de recurrencia de 50- 100%, combinada con cirugía disminuye a 12 %.
4. No se conocen los efectos a largo plazo de la radioterapia, con un posible efecto carcinogénico.
5. Se ha usado braquiterapia.
6. En general la radioterapia se usa como segunda o tercera opción.

PRENDAS DE PRESION ⁽⁶⁾

1. Múltiples mecanismos de acción propuestos.
2. Susceptibilidad técnica: debe ser mayor de 24 Mm. Hg. de presión (presión capilar).
3. Debe ser mantenido 24 horas al día por 6-12 meses.
4. La adhesión al tratamiento es esencial.

LAMINAS DE GEL DE SILICON ⁽⁶⁾

1. Mecanismo de acción a través de hidratación de la cicatriz, postulando que la hidratación vía disminución de la evaporación resulta en disminución de la acción capilar, por lo tanto disminuye la producción de colágeno secundaria a la liberación de citocinas.
2. El silicón no tiene acción directa.

CIRUGIA LASER ^(6, 7, 8)

1. El láser pulsado parece ser efectivo en el tratamiento de ambos tipos de cicatrices.
2. Probable mecanismo es a través de la eliminación de la neovascularización.
3. Otros sistemas de láser tienen riesgos incrementados
4. Puede utilizarse en tratamiento combinado con esteroides.

CORTICOSTEROIDES ^(6,9)

1. Mecanismo de acción a través de la inhibición de crecimiento fibroblástico e inhibición de la alfa 2 macroglobulina, resultando en degradación de la colágena.
2. Inyección intralesional.
3. No es curativo cuando se usa solo, por lo que debe usarse combinado.
4. La aplicación produce dolor.
5. Efectos secundarios incluyen atrofia cutánea, despigmentación y telangiectasias.
6. Régimen: 10-80mg de triamcinolona inyectados en la lesión a intervalos de 4-6 semanas.
7. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.
8. Se han utilizado múltiples regímenes.

INTERFERON ^(6,7)

1. Los interferones alfa, beta y gama inhiben la síntesis de colágena tipo I y III en los fibroblastos dérmicos y sinoviales.
2. La aplicación es dolorosa y se presentan síntomas de resfriado postinyección.
3. Se aplican 10-200 microgramos dos veces por semanas por cuatro semanas.
4. No es una modalidad utilizada frecuentemente.

CRIOCIRUGÍA ⁽⁶⁾

1. Mecanismo de acción vía daño directo a las células y vasos. Provocan estasis, trombos y anoxia, resultando en necrosis, descamación y aplanamiento de la cicatriz.
2. Se requieren dos a tres ciclos en cada visita, con 2 a 10 visitas con intervalo de 20-30 días.
3. Tasa de éxito de 50-70%.

OTROS MEDICAMENTOS ⁽⁶⁾

1. 5 Fluoruracilo
2. Verapamilo
3. Putrescina
4. Acido retinoico
5. Colchicina

ANGIOGENESIS

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes. Involucra varios mecanismos celulares y moleculares. Una señal externa como la inflamación, activará colagenasas, las cuales crearán una brecha en la pared de los vasos sanguíneos maduros. Las células endoteliales - el componente celular principal en los vasos sanguíneos- escapan de la brecha para dar lugar al proceso de angiogénesis. Esta nueva "yema o brote de vaso sanguíneo" crecerá, y a lo largo de su camino aumentará su diámetro y formará ramificaciones. Eventualmente una nueva red de vasos

sanguíneos se establecerá permitiendo el transporte de oxígeno y nutrientes hacia las células y tejidos. Se han realizado numerosos reportes en los que se ha asociado a la angiogénesis con enfermedades como el cáncer. De hecho la angiogénesis es predominantemente un fenómeno fisiológico normal, que ocurre en respuesta a la ovulación así también durante el proceso de cicatrización normal. Sin embargo en la actualidad es bien reconocido que la angiogénesis puede exacerbar varias enfermedades denominadas “enfermedades dependientes de angiogénesis”. Aproximadamente 20 enfermedades dependientes de angiogénesis se han identificado. La formación de vasos sanguíneos se ha observado en enfermedades como el cáncer, artritis reumatoide, psoriasis y degeneración retiniana en el anciano. También se ha ligado etimológicamente a los hemangiomas, cicatriz hipertrófica, queloides, verrugas, periodontitis, esclerodermia, neovascularización de injerto corneal y glaucoma neovascular. En estos casos la angiogénesis es fuertemente ligada con la severidad de la enfermedad, tal es el caso de un tumor que no crecerá más de unos pocos milímetros sin el aporte sanguíneo. Las células tumorales con necesidad de nutrientes y oxígeno, emitirán señales para disparar el proceso angiogénico y atraer la formación de vasos sanguíneos en la dirección del tumor debilitado. La angiogénesis del tumor llevará nutrientes y oxígeno a las células tumorales, promoviendo el crecimiento tumoral y metástasis. ⁽¹⁰⁾

La investigación farmacológica en el campo de inhibidores de la angiogénesis es muy activa, fue iniciada por el cirujano Judah Folkman, y actualmente varias compañías están realizando estudios en humanos para verificar la eficacia de diversos fármacos en el tratamiento de “enfermedades dependientes de angiogénesis”. ⁽¹⁰⁾

Los medicamentos que actualmente se encuentran en investigación de acuerdo al mecanismo de acción son:

I. Medicamentos que bloquean la degradación de la matriz:

- Marimastat
- COL-3.
- Neovast.
- BMS-275291.

II. Medicamentos que inhiben las células endoteliales directamente:

- Talidomida : Las dosis de talidomida en humanos adultos varía de 50- 400 mg / día, siendo aprobado su uso por la FDA. (Food and Drug Administration)^(11, 12).
- Squalamina
- Endostatina

III. Medicamentos que bloquean los activadores de angiogénesis:

- SU5416
- SU6668
- Interferón alfa.

IV. Medicamentos que inhiben las señales de sobrevida/ integrina específica del endotelio:

- EMD121974
- Medicamentos sin mecanismo de acción específico:
- CAI
- Interleucina-12
- IM862.

De todos los medicamentos anteriores ⁽¹⁰⁾ el único comercialmente disponible es la talidomida. Este medicamento se popularizó en los años sesenta como somnífero y antiemético en las mujeres embarazadas, pero se discontinuó su uso al producir malformaciones de los miembros en los productos de estos embarazos. Actualmente se encuentra aprobado para el tratamiento de vasculitis en lepra, prurigo actínico ⁽¹³⁾ y muchas otras entidades dermatológicas; en varios ensayos clínicos para el tratamiento del glioma maligno, melanoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, ovario, cáncer de colon, mielofibrosis con metaplasia mieloide, linfoma folicular, síndrome mielodisplásico, cáncer de hígado, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de pulmón y cáncer renal. El mecanismo de acción exacto de la talidomida se desconoce, sin embargo se sabe que actúa inhibiendo las células endoteliales en forma directa inhibiendo el proceso de angiogénesis. ^(14,15,16,17)

Consideraciones generales

La talidomida fue sintetizada por primera vez en 1954. Producía marcada sedación en animales de laboratorio. Estudios de escalación de dosis en roedores fallaron en mostrar letalidad, aún cuando la talidomida era administrada en cantidades mayores de 10g por kilogramo de peso corporal, sugiriendo que era una droga segura. A pesar de que los estudios eran limitados, la talidomida fue probada en cerca de 1000 adultos y niños: fue bien tolerada, con mínimo potencial adictivo y parecía ser una alternativa efectiva a los barbitúricos ⁽¹⁸⁾. Fue entonces que la talidomida fue comercializada en Europa a finales de los años cincuenta como un sedante/hipnótico. Sin embargo, a principios de los años sesenta se hizo evidente que la incidencia de un defecto relativamente raro, focomelia, y otras malformaciones severas de órganos internos estaba incrementándose. Estos defectos de nacimiento específicos pronto alcanzaron proporciones epidémicas e investigaciones epidemiológicas retrospectivas establecieron a la talidomida como el agente causal que fue tomado durante las fases tempranas del embarazo. ⁽¹⁹⁾ Debido a su teratogenicidad establecida, la talidomida fue retirada del mercado mundial ^(18, 19, 20).

Debido a la atención se centro en los efectos colaterales dramáticos de la talidomida, previamente desconocidos, las líneas de investigación acerca de otros efectos de la talidomida fueron abandonados. ⁽¹⁹⁾ La investigación acerca de los efectos antiinflamatorios que habían sido sugeridos en estudios en animales y en humanos, incluyendo el seguimiento de pacientes quirúrgicos, no fue concluida. Irónicamente, fueron las propiedades sedativas de la talidomida las que resultaron en su eventual aceptación como agente inmunomodulador. En 1964, un paciente con eritema nodoso leproso severo fue medicado con talidomida para sedarlo. Las lesiones de eritema nodoso leproso

involucionaron luego de pocas dosis de talidomida y esta respuesta revirtió cuando el tratamiento se suspendió temporalmente.⁽²¹⁾ Por lo tanto las investigaciones hacia las propiedades inmunológicas de la talidomida empezaron, y en 1998 la FDA aprobó el uso de la talidomida para el tratamiento de supresión de eritema nodoso leproso.^(21,22) Debido a la toxicidad de la talidomida, y en un esfuerzo de llevar el riesgo de exposición fetal a lo menor posible, la talidomida fue aprobada para mercadeo en Estados Unidos por la F.D.A. bajo un programa especial de distribución restringida. Este programa es conocido como el “sistema de educación de talidomida y seguridad en su prescripción” (STEPS). Bajo este programa de distribución restringida , solo las personas registradas en el programa pueden prescribir y dispensar el medicamento.⁽²³⁾

De acuerdo al estudio “Inhibición de la Angiogénesis con Talidomida en la Prevención de Cicatriz Patológica” que se realizó en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el año 2002 ⁽²⁴⁾ se logró reproducir el comportamiento clínico e histopatológico de las cicatrices hipertróficas. Al inhibir la angiogénesis con talidomida se logró prevenir la formación de cicatriz hipertrófica sin afectar el proceso de epitelización. Haciendo referencia a otros autores en este modelo tampoco fue posible reproducir las características clínicas e histopatológicas de queloides en humanos, por lo que el estándar de oro en esta línea de investigación ha sido extrapolar los resultados de cicatrices hipertróficas en animales para evaluar alternativas terapéuticas en humanos. Estas son las bases de la línea de investigación con inhibidores de angiogénesis en el tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas, teniendo la ventaja de ser una opción de fácil aplicabilidad. Se pudo concluir que la inhibición de la angiogénesis con talidomida previno la formación de cicatriz hipertrófica. No se pudo evaluar la prevención de cicatriz queoide por falta de un modelo animal adecuado.

Mecanismo de Acción

La talidomida α -(N-phtalimido)glutarimida, es un agente inmunomodulador. Su fórmula empírica es C₁₃H₁₀N₂O₄ con peso molecular de 258.2. El número CAS de talidomida es 50-35-1. Es un polvo blanquecino, sin olor, polvo cristalino soluble a 25°C en dimetil sulfóxido y en compuestos con bajo contenido de agua y etanol. Es una mezcla racémica de dos isómeros ópticos en igual cantidad. La configuración R y la configuración S tienen un grado de toxicidad mayor en forma individual que en forma individual; la dosis letal 50 ([LD]₅₀) no se pudo establecer en combinación racémica, mientras que los valores de LD₅₀ en las configuraciones R y S fueron de 0.4 a 0.7 gramos kilogramo de peso corporal (gramos/kg) y de 0.5 a 1.5gramos por kilogramo respectivamente. Sin embargo, se debe hacer mención que la forma quiral pura de talidomida se convierte en su forma racémica cuando es administrada. Estudios recientes sugirieron que la configuración R es responsable de los efectos inductores de sueño de la talidomida, mientras que la configuración S confiere su teratogenicidad. Estudios más recientes sugieren que la configuración S puede ser selectivamente responsable de todas las propiedades sedativas teratogénicas e inmunomoduladoras de la talidomida. No está claro si la configuración de la molécula de talidomida determina su neurotoxicidad.

El mecanismo o mecanismos responsables de la actividad clínica de la talidomida todavía son aún desconocidas. A pesar de que la talidomida fue inicialmente reconocida como un

agente sedante, existe poca información disponible certera acerca de un mecanismo potencial de este efecto. La talidomida ya no se utiliza para este propósito en la actualidad. Los efectos teratogénicos de la talidomida son actualmente explicados por tres hipótesis líderes:

- 1.) Disrupción del desarrollo de la cresta neural.
- 2.) Inhibición de angiogénesis
- 3.) Regulación negativa de receptores de adhesión en las células de los esbozos de las extremidades y del corazón en el embrión.

Está bien establecido que la talidomida no tiene efectos antibacteriales o antimicóticos.

El uso clínico de la talidomida parece residir en sus propiedades antiinflamatorias y/o inmunomoduladoras.

A pesar de que los mecanismos subyacentes de estas actividades no han sido aún bien definidos, los análisis farmacológicos detallados indican que los efectos clínicos resultan de la molécula por sí misma y no de alguno de sus metabolitos. Resultados de estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que la talidomida inhibe la producción de Factor de Necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) al acelerar la degradación de ácido ribonucleico de $TNF\alpha$ transcriptasa.

Otros estudios sugieren que la talidomida puede inducir regulación negativa de receptores de integrina y otras proteínas de adhesión de superficie, reducción en la producción de IgM, alterar la relación CD4/CD8 de células T y/o inhibir angiogénesis. Sin embargo, la proliferación linfocítica no parece estar afectada por la talidomida.

La talidomida se usa de manera exitosa para tratar varias condiciones inflamatorias caracterizadas por infiltración tisular con leucocitos polimorfonucleares, por ejemplo, eritema nodoso leproso y ulceración aftosa mucocutánea recurrente. Los efectos terapéuticos benéficos han sido atribuidos a la depresión de la quimiotaxis de polimorfonucleares y posiblemente a la fagocitosis de los mismos. Sin embargo, la talidomida ha demostrado ser efectiva en otros procesos inflamatorios con acumulación celular predominantemente de células mononucleares, incluyendo el lupus Eritematoso sistémico. De igual forma ha demostrado reducir tanto la fagocitosis monocítica y quimioinmunoluminiscencia, indicando que puede disminuir la inflamación tisular y la lesión al suprimir la producción de radicales libres derivados de oxígeno y otros mediadores involucrados en la respuesta inflamatoria.

En el eritema nodoso leproso, la talidomida ha demostrado que reduce la circulación de $TNF\alpha$; esta acción puede estar relacionada a la habilidad de la talidomida de reducir los síntomas locales y sistémicos de eritema nodoso leproso y reducir el número de neutrófilos y células TCD4 en las lesiones de este padecimiento.

Dentro de otras acciones encontradas en estudios en animales y humanos sugieren que la talidomida también tiene efectos en el sistema endocrino. Estados hipertiroideos mejoraron en algunos pacientes que se encontraron recibiendo talidomida. La captación de yodo por la glándula tiroidea disminuyó levemente y ocasionalmente se observó mixedema. Un aumento en la secreción urinaria de 17-hidroxycorticoesteroides asociada con hipoglicemia también ha sido reportada.

Vida media aproximada: 1.7 horas

Distribución:

Aproximada 121 litros en sujetos sanos y 78 litros en pacientes infectados con VIH. En estudios con animales altas concentraciones de talidomida fueron encontradas en el tracto gastrointestinal, hígado y riñón; bajas concentraciones en el músculo, cerebro y tejido adiposo. La talidomida cruza la placenta y se ha llegado a detectar en semen. Pacientes con enfermedad de Hansen tienen una biodisponibilidad incrementada de talidomida comparada con sujetos sanos.

Unión a Proteínas:

Con alta afinidad a proteínas plasmáticas (55% y 60% para enantiómeros (+)R y (-)S respectivamente.

Biotransformación:

Estudios de metabolismo de talidomida en humanos no han sido realizados. En animales, la unión hidrolítica no enzimática parece ser la primera vía de degradación, produciendo siete productos mayores y por lo menos cinco productos menores de hidrólisis. La talidomida puede ser metabolizada prácticamente por enzimas del citocromo P450. La talidomida no parece inducir o inhibir su propio metabolismo, sin embargo, puede interferir con inducción enzimática causada por otros componentes.

El producto final del metabolismo, que es el ácido ptálico, es excretado como un conjugado de glicina.

Eliminación:

La talidomida tiene un aclaramiento renal de 1.15mL por minuto; menos del 0.7% de la dosis total es excretada sin cambios. La talidomida parece ser bien tolerada en pacientes con enfermedad renal o hepática severa.

El planteamiento del problema fue ¿Es efectivo el empleo de talidomida en aplicación tópica para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides?

La justificación se fundamenta en que se ha demostrado en estudios experimentales que la talidomida administrada sistéicamente disminuye la formación de cicatriz hipertrófica. Actualmente se obtiene buena respuesta a la administración tópica en otros padecimientos, por lo que se pretende observar su efectividad en la disminución de cicatriz hipertrófica y queloides.

El objetivo fue determinar el efecto de la talidomida en aplicación tópica en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides.

MATERIAL Y METODOS.

Universo del estudio.

Se incluyeron un total de 56 pacientes con cicatrices queloides e hipertróficas que acudieron a la consulta de Cirugía Plástica en el periodo comprendido entre el 1ro de Agosto del 2003 al 30 de Julio del 2004.

Tamaño de la muestra.

- Los 56 pacientes incluidos con cicatrices queloides e hipertróficas se dividieron en dos grupos, un grupo de denominado grupo A de 26 pacientes y un grupo B de 30 pacientes.
- La selección se realizó de acuerdo a asignación aleatoria simple usando tabla de números aleatorios de Bradford Hill.
- Al grupo A se aplicó placebo el cual consta de cold cream blanco uso cosmético, la aplicación se realizó tres veces al día.
- Al grupo B se aplicó talidomida tópica en preparación al 10%, la aplicación se realizó de igual forma tres veces al día.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

- Pacientes en edad pediátrica.
- Pacientes adultos del sexo masculino.
- Pacientes del sexo femenino que no se encuentren en etapa reproductiva (menopausia, postoperadas de histerectomía).

Criterios de inclusión.

Pacientes con cicatriz hipertrófica, con cualquiera de los siguientes factores:

- Paciente con enfermedades de la colágena.
- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento actual de cicatrización anormal o medicamentos que retrasen la cicatrización.
- Pacientes con conocida intolerancia a la talidomida

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no cumplieron con apego al tratamiento.
Apego al tratamiento: se considero que un paciente no se apego al tratamiento si suspendió el tratamiento por 15 días consecutivos o no se presento a 2 visitas consecutivas.
- Pacientes quienes presentaron reacciones secundarias o efectos adversos.

VARIABLES

Independientes

Edad: años

Sexo : femenino / masculino

Localización: cara, cuello, tórax, abdomen, extremidades.

Mecanismo de lesión: quemadura, herida por instrumento, tatuaje, infección.

Tratamiento médico previo: medicamento

Tratamiento quirúrgico previo : procedimiento quirúrgico

Tiempo de evolución: años

Dependientes

Mediciones de cicatriz previo al tratamiento:

Longitud : cm

Ancho: cm

Altura: cm

Volúmen : cm³

Mediciones de cicatriz posterior al tratamiento:

Longitud: cm

Ancho: cm

Altura :cm

Volumen : cm³

PROCEDIMIENTO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Se incluyeron un total de 56 pacientes con cicatrices queloides e hipertróficas que acudieron a la consulta de Cirugía Plástica en el periodo comprendido entre el 1ro de Agosto del 2003 al 30 de Julio del 2004. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, un grupo denominado grupo A el cual se conformo de 26 pacientes y un grupo B conformado de 30 pacientes. La selección por grupos se realizo de acuerdo a asignación aleatoria simple usando tabla de números aleatorios de Bradford Hill.

Al grupo A se aplicó placebo en forma tópica el cual constaba de cold cream blanco uso cosmético, la aplicación se realizó tres veces al día.

Al grupo B se aplicó talidomida en preparación al 10% para aplicación tópica, la aplicación se realizó de igual forma tres veces al día.

Seguimiento : las cicatrices se revisaron cada 15 días durante 3 meses y posteriormente en forma mensual. Se monitorizo semanalmente la aplicación del medicamento así como sus efectos adversos. Se realizo en cada revisión registro fotográfico.

Método : la medición de las cicatrices se llevo a cabo con Vernier tomando en cuenta longitud, alto, ancho y volumen de la cicatriz en cm³, de igual forma se valoro la evolucion de las cicatrices según la apreciación de los pacientes.

La información sea consignó en una hoja de captura de datos, de igual forma que se creó una base de datos en el sistema EPIINFO 5.0.

La validación de datos se realizó utilizando estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. T pareada y T de *student* y Chi cuadrada antes y después del tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 56 pacientes y se eliminaron 9 pacientes por no apegarse al tratamiento quedando con 47 pacientes, 21 pacientes en el grupo A y 26 pacientes del grupo B. De los pacientes que se eliminaron 5 correspondían al grupo A y 4 al grupo B.

Edad: En el grupo A el rango de edad fue de 7 a 58 años, el promedio de 28.3 años y desviación estándar de 16.18. En el grupo B el rango de edad fue de 4 a 49 años, el promedio de 21.7 años y desviación estándar de 10.76. Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = 1.676$ con $p > 0.05$ no significativa.

Sexo: En el grupo A 7 (33.3%) fueron hombres y 14 (66.6%) fueron mujeres. En el grupo B 19 (73%) fueron hombres y 7 (26.9%) fueron mujeres. Al comparar ambos grupos se obtuvo un valor de Chi cuadrada = 0.015 con $p < 0.05$ significativa.

Tiempo de evolución: El tiempo de evolución en el grupo A tuvo un rango de 0.2 a 10 años con promedio de 2.4 años y desviación estándar de 2.80. En el Grupo B tuvo un rango de 0.3 a 27 años con promedio de 5.6 y desviación estándar de 6.6. Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = -2.081$ con $p < 0.05$ significativa.

Sitio de la lesión: en el grupo A se localizó la cicatriz en: extremidades 5 pacientes (23.8%), cara y cuello 3 pacientes (23.8%), pabellón auricular 1 paciente (4.7%), tórax 9 pacientes (42.8%), abdomen 2 pacientes (9.5%) y dorso 1 paciente (4.7%)
En el grupo B se localizó la cicatriz en: extremidades 9 pacientes (34.6%), cara y cuello 5 pacientes (19.2%), pabellón auricular 1 paciente (3.8%), tórax 7 pacientes (26.9%), abdomen 1 paciente (3.8%), y dorso 3 pacientes (11.5%). Al compararse los grupos se obtuvo un valor de Chi cuadrada = 0.313 con $p > 0.05$ no significativa.

Tipo de cierre: en el grupo A fue cierre primario en 7 pacientes (33.3%), cierre secundario en 14 pacientes (66.6%). En el grupo B fue cierre primario en 8 pacientes (30.7%) y cierre secundario en 18 pacientes (69.2%). Al compararse ambos grupos se obtuvo un valor de Chi cuadrada = 0.899 con $p > 0.05$ no significativa.

Mecanismo de la lesión: En el grupo cortante en 7 pacientes (33.3%), punzante en 2 pacientes (9.5%), quemadura en 3 pacientes (14.2%) e infección en 9 pacientes (42.8%). En el grupo B cortante en 13 pacientes (50%), punzante en 5 pacientes (19.2%), quemadura en 2 pacientes (7.6%), e infección en 6 pacientes (23%). Al compararse los grupos se obtuvo un valor de Chi cuadrada = 0.453 con $p > 0.05$ no significativa.

Revisión macroscópica de la cicatriz: en el grupo A la cicatriz fue macroscópicamente queloide en 5 pacientes (23.8%) e hipertrófica en 16 pacientes (76.1%). En el grupo B queloide en 8 pacientes (30.7%) hipertrófica en 18 pacientes (69.2%). Al compararse los grupos se obtuvo un valor de Chi cuadrada = 0.840 con $p > 0.05$ no significativa.

Tratamiento previo : en el grupo A 6 pacientes (28.5%) tuvieron tratamiento previo y 15 pacientes (71.4%) no tuvieron tratamiento previo . En el grupo B 11 pacientes (42.3%) tuvieron tratamiento previo y 15 pacientes (57.6%) no tuvieron tratamiento previo. Al compararse los grupos se obtuvo un valor de Chi cuadrada = 0.503 con $p > 0.05$ no significativa.

Altura de la cicatriz previo al tratamiento: En el grupo A el rango de altura de la cicatriz fue de 0.1 a 1 cm, el promedio de 0.433 cm y desviación estándar de 0.224. En el grupo B el rango de altura de la cicatriz fue de 0.2 a 1.5 cm, el promedio de 0.426cm y desviación estándar de 0.2616 . Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = 0.097$ con $p > 0.05$ no significativa.

Volumen de la cicatriz previo al tratamiento: En el grupo A el rango de volumen de la cicatriz fue de 0.12 a 27.2 cm, el promedio de 4.20 cm y desviación estándar de 6.09. En el grupo B el rango de volumen de la cicatriz fue de 0.83 a 33.06, el promedio de 5.705 y desviación estándar de 8.104 . Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = -0.7$ con $p > 0.05$ no significativa.

Altura de la cicatriz posterior al tratamiento : En el grupo A el rango de altura de la cicatriz fue de 0.1 a 1.2, el promedio de 0.4380 cm y desviación estándar de 0.2991. En el grupo B el rango de altura de la cicatriz fue de 0.1 a 1 cm, el promedio de 0.292 cm y desviación estándar de 0.185 . Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = 2.053$ con $p < 0.05$ significativa. La T pareada para el grupo A se obtuvo un valor de $p = 0.877$. La T pareada para el grupo B se obtuvo un valor de $p = 0$.

Volumen de la cicatriz posterior al tratamiento: En el grupo A el rango de volumen de la cicatriz fue de 0.12 a 32.64 cm, el promedio de 4.771 cm y desviación estándar de 7.268. En el grupo B el rango de volumen de la cicatriz fue de 0.4 a 23.4, el promedio de 3.826 y desviación estándar de 5.915. Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = 0.492$ con $p > 0.05$ no significativa.

Ancho de la cicatriz previo al tratamiento: En el grupo A el rango de anchura de la cicatriz fue de 0.4 a 4 cm, el promedio de 1.6333 y desviación estándar de 1.062. En el grupo B el rango de anchura de la cicatriz fue de 0.4 a 6.5 cm, el promedio de 2.203 y desviación estándar de 1.368. Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = -1.565$ con $p > 0.05$ no significativa.

Longitud de la cicatriz previo al tratamiento: En el grupo A el rango de longitud de la cicatriz fue de 0.8 a 11.5 cm, el promedio de 4.895 cm y desviación estándar de 3.139. En el grupo B el rango de longitud de la cicatriz fue de 2 a 12cm, el promedio de 5.35 y

desviación estándar de 2.723. Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = -0.532$ con $p > 0.05$ no significativa.

Ancho de la cicatriz posterior al tratamiento: En el grupo A el rango de anchura de la cicatriz fue de 0.4 a 4 cm, el promedio de 1.690 y desviación estándar de 1.051. En el grupo B el rango de anchura de la cicatriz fue de 0.4 a 6.5 cm, el promedio de 2.130 y desviación estándar de 1.463. Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = -1.157$ con $p > 0.05$ no significativa.

Longitud de la cicatriz posterior al tratamiento: En el grupo A el rango de longitud de la cicatriz fue de 0.8 a 11.5 cm, el promedio de 4.976 cm y desviación estándar de 3.050. En el grupo B el rango de longitud de la cicatriz fue de 2 a 12cm, el promedio de 5.130 y desviación estándar de 2.762 . Al comparar ambos grupos se obtuvo una $T = -0.181$ $p > 0.05$ no significativa.

Apreciación del paciente: En el grupo A 9 (42 %) pacientes refirieron mejoría de la cicatriz posterior al tratamiento, 9 (42%) refirieron que continuaba igual y 3 (16%) la observaron peor. en el grupo B 22 (85 %) pacientes refirieron mejoría de la cicatriz, 4 (15%) refirieron que continuaba igual y ninguno la observo peor. Al comparar ambos grupos se obtuvo un valor de Chi cuadrada = 0.007 con $p < 0.05$ significativa.

DISCUSIÓN

El sexo sí tuvo significancia estadística, sin embargo en la literatura no se reporta relación con el sexo, por lo que este resultado carece de relevancia.

En cuanto a edad, el promedio de edad de grupo B fue casi 7 años menor que el grupo A y aunque no se presentó significancia estadística es importante mencionar que el grupo B obtuvo mejores resultados post tratamiento.

El tiempo de evolución de la cicatriz al iniciar el tratamiento fue mayor en el grupo B que en el grupo A por 3.24 años; mediante el análisis estadístico se comprobó que esta variable es significativa.

En cuanto a características dimensionales (longitud, ancho, altura y volumen) ambos grupos presentaron características similares al inicio del estudio (no hubo diferencia estadística). El volumen, la longitud y el ancho posterior al tratamiento no presentaron cambios con valor estadísticamente significativo. Sin embargo, el cambio en la altura post tratamiento sí presentó cambios estadísticamente significativos; se observó una disminución en la altura de la cicatriz en pacientes del grupo B en comparación con los del grupo A.

CONCLUSIONES

Después de analizar la influencia de la talidomida en la aplicación tópica en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, se encontró que la aplicación de dicho producto ofrece una ventaja en pacientes con cicatrices con evolución mayor a 5.6 años.

Se observó también una mejoría en cicatrices en la reducción de altura, sin embargo no en longitud o en ancho, por lo que se recomienda en pacientes en los que se desee observar una mejoría en altura predominantemente.

REFERENCIAS

1. Ketchum LD, Cohen IK, Masters FW. Hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg* 1974;53:140-154.
2. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg* 1989;84:827.
3. Lawrence W.T.: *Physiology of the acute wound*. Clinics in Plast. Surg., 25: 321-40, 1998.
4. Montandon D., D'Andiran G., Gabbiani G.: Wound contraction and epithelialization. Clinical and experimental studies. *Clinics in Plast. Surg.*, 4: 325-46, 1977.
5. Muir IFK. On the nature of keloids and hypertrophic scars. *Br J Plast Surg* 1990;43:61.
6. Su C.W, Alizadeh K., Boddie A., Lee R.C.: The problem scar. *Clinics in Plast. Surg.*, 25: 451-65, 1998.
7. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of scars. *Dermatol Surg* 1995;21:685-687.
8. Dierickx C, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:84-90.
9. Alster TS, West TB. Treatment of scars: a review. *Annal Plast Surg* 1997;39:418-429.
10. Enzinger F.M., Weiss S.W.: "Soft Tissue Tumors", Mosby, St. Louis, 193-9, 1995.
11. Newman CGH. Teratogen update: clinical aspects of thalidomide embryopathy a continuing preoccupation. *Teratology* 1985; 32:133-44.
12. Thalidomide: potencial benefits and risks. An Open Public Scientific Workshop. September 9-10. 1997. (Se anexa disco).
13. Systemic dermatologic therapy. Thalidomide. Carric L. Randomsky, Norman Levine. *Dermatologic Clinics* 2001; 19 (1): 1 – 25.
14. Newman CGH. The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol* 1986; 13: 555-73.
15. Henkel L. Willert H. E. Dysmelia: a classification and a pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs. *J Bone Joint*.
16. Smithells R. W. Thalidomide and malformations in Liverpool. *Lancet* 1962; i:1270-3.

17. Morris DE, Wu L, Zhao L, Roth SI. Acute and Chronic Animal Models for Excessive Dermal Scarring: quantitative Studies. *Plast Reconstr Surg* 100: 674, 1997.
18. Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med* 1962; 267(23): 1184-93.
19. Zwingenberger K, Wnendt S. Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm* 1996; 46: 177-211.
20. Nies AS, Speilberg SP. Principles of therapeutics. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 55.
21. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-6.
22. FDA talk paper. FDA approves thalidomide for Hansen's disease side effect, imposes unprecedented restrictions on distribution. Rockville, MD: Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services; July 1998. Report No: T98-44.
23. Thalidomide package insert (Celgene—US), Rev 7/98, Rec 7/98.
24. Efectos de la talidomida sobre la cicatrización patológica. Estudio experimental. González F, Zamora A. Congreso Iberoamericano de Cirugía Plástica y Reconstructiva 2002. (Ganador 1er. Lugar del Concurso de Residentes).

INDICE DE FOTOGRAFIAS

Fotografía No. 1

Cicatriz hipertrófica previo al tratamiento con talidomida tópica en extremidad superior

Fotografía No. 2

Cicatriz hipertrófica posterior al tratamiento con talidomida tópica en extremidad superior

Fotografía No. 3.

Cicatriz hipertrófica previo al tratamiento con talidomida tópica en extremidad inferior

Fotografía No. 4

Cicatriz hipertrófica posterior al tratamiento con talidomida tópica en extremidad inferior

Fotografía No. 5

Cicatriz hipertrófica previo al tratamiento con talidomida tópica en extremidad superior

Fotografía No. 6

Cicatriz hipertrófica posterior al tratamiento con talidomida tópica en extremidad superior

Fotografía No. 1
Cicatriz hipertrofica previo al tratamiento con talidomida tópica



Fotografía No. 2
Cicatriz hipertrofica posterior al tratamiento con talidomida tópica



Fotografía No. 3
Cicatriz hipertrófica previo al tratamiento con talidomida tópica



Fotografía No. 4
Cicatriz hipertrófica posterior al tratamiento con talidomida tópica



Fotografía No. 5

Cicatriz hipertrófica previo al tratamiento con talidomida tópica



Fotografía No. 6

Cicatriz hipertrófica posterior al tratamiento con talidomida tópica

