



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD**

**SERVICIO DE CIRUGIA PLÁSTICA, ESTÉTICA
Y RECONSTRUCTIVA**

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y DEL ÍNDICE DE
RECIDIVA EN CICATRICES QUELOIDES CON DOS
TRATAMIENTOS: RESECCIÓN QUIRÚRGICA MÁS
APLICACIÓN TOPICA DE IMIQUIMOD VERSUS
APLICACIÓN INTRALESIONAL DE TRIAMCINOLONA
EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DE MAYO DE 2008 A MAYO DE 2009**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA PLASTICA
Y RECONSTRUCTIVA
P R E S E N T A :**

DR. JORGE RAFAEL MARTÍNEZ MOSQUEIRA

**TUTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO JAVIER CARRERA GÓMEZ
ASESOR DE TESIS:
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. FRANCISCO JAVIER CARRERA GÓMEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS**

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS**

México, DF., agosto 2009

DEDICATORIA

A mi madre Blanca Estela Mosqueira Paredes por lo valores inculcados, su cariño, su alentador apoyo en todos los aspectos de mi vida y su aliciente de seguir adelante.

A mi hermano Luis Fernando Martínez Mosqueira por su amistad y compañía

A Ana Luisa Rhenals por su compañía, tolerancia y paciencia en los momentos difíciles.

A mis maestros de la especialidad

A toda mi familia

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Javier Carrera Gómez por brindarme la oportunidad de pertenecer a esta especialidad y por todas las enseñanzas otorgadas.

Al Dr. Eduardo Gutiérrez por su apoyo, disposición y enseñanza.

Al Dr. Cuervo, Dra. Silva, Dr. Cahuana, Dr. Durán y Dr. Olivera por su disposición y enseñanzas.

A mi asesor Dr. Alejandro Arce por su apoyo en la realización de este trabajo

A Fernando Guerrero por ser mi compañero de grado y mi amigo.

A mis compañeros de trabajo: Julio, Marco, Mayra, Benja, Mauro, Hermes, Rodrigo Muñoz, Jacqueline, Pepe, Paty y Rodrigo Dávila.

A cada uno de los pacientes por su confianza y aprendizaje

INDICE

I. DEFINICION DEL PROBLEMA	7
II. PREGUNTA DE INVESTIGACION:	7
III. MARCO HISTÓRICO	7
<i>Proceso de cicatrización.</i>	7
<i>Antecedentes históricos de la cicatrización queiloide.</i>	7
<i>Definición y características de la cicatriz queiloide.</i>	8
<i>Imiquimod.</i>	12
Mecanismo de acción:	14
<i>Datos Estadísticos de Cicatrización queiloide en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad.</i>	19
IV. JUSTIFICACIÓN	25
V. HIPÓTESIS	26
Hipótesis de nulidad.....	26
Hipótesis alterna.....	26
VI. OBJETIVOS	26
Primario:	26
Secundarios:.....	26
VII. TIPO DE ESTUDIO	27
VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO	27
A) DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	27
B) CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
CRITERIOS DE INCLUSION	27
CRITERIOS DE EXCLUSION	27
CRITERIOS DE ELIMINACION	28
C) MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	28
Calculo de la muestra.	28
D) DEFINICIÓN DE VARIABLE	31
VARIABLE DEPENDIENTE	31
VARIABLE INDEPENDIENTE	31
E) MATERIAL Y METODOS	32
CASOS CLINICOS	35
<i>Tratamiento con imiquimod.</i>	35
<i>Tratamiento con triamcinolona</i>	44
IX. RESULTADOS	48
X. ANALISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS.	56
a) <i>Evaluación del tamaño de la cicatriz.</i>	56
b) <i>Evaluación del crecimiento vertical de la cicatriz</i>	57

c) <i>Evaluación de las características de la cicatriz.</i>	58
d. <i>Evaluación del índice de recidivas.</i>	61
XI. DISCUSION	63
XII. CONCLUSIONES	67
XIII. BIBLIOGRAFIA	69
ANEXO 1	76
ANEXO 2	79

I. DEFINICION DEL PROBLEMA

La cicatrización queloide es un problema frecuente con resultados estéticos, funcionales y psicosociales graves. Existen múltiples terapias para su manejo, sin embargo, ninguna modifica sustancialmente el índice de recurrencia. (3)

Se reportan tasas de recurrencia posterior a resección quirúrgica sin terapia adyuvante del 45 al 100% (13), por lo que se ha propuesto el uso conjunto de múltiples agentes para tratar de disminuir la recidiva, desde esteroides locales hasta fármacos antineoplásicos, con resultados diversos. (3) Recientemente se ha propuesto el uso de agentes inmunomoduladores en conjunto con la resección quirúrgica de la lesión. Un fármaco inmunomodulador relativamente nuevo, el *imiquimod*, se ha comenzado a utilizar en estudios piloto para disminuir el índice de recidiva con resultados hasta el momento satisfactorio, además de pocos efectos adversos y la ventaja de ser un tratamiento tópico y no doloroso. (16)

II. PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Tendrán la misma eficacia e índice de recidivas la combinación de cirugía más imiquimod que la combinación de cirugía y triamcinolona?

III. MARCO HISTÓRICO

Proceso de cicatrización.

El proceso de cicatrización es complejo y consta de tres fases: 1) *inflamatoria* 2) *proliferativa* y 3) *remodelación* (1,2) La cicatrización normal se presenta a través de trayectorias bien definidas, en donde, si alguna de las fases se modifica, se producirá una cicatrización patológica (2) El tiempo medio de la fase inflamatoria es de 2-3 días, de la fase proliferativa de 3 días a 3 semanas y la fase de remodelación desde la tercera semana hasta 12 meses o más (4). La principal proteína involucrada en la cicatrización es el colágeno, en cuya síntesis participa la transcripción coordinada de múltiples genes localizados en los cromosomas 2,6,7,12,13,17 y 21, existiendo además múltiples tipos de colágeno (27 diferentes) (48) siendo los más frecuentes en la piel los tipos I y III con una relación de 4:1. (46). La síntesis de colágena es compleja y se produce de forma tanto intracelular como extracelular. La hidroxilación de la prolina es un proceso intracelular y esta catalizada por la *propil-4-hidroxilasa*; el ensamblado extracelular es llevado a cabo mediante la eliminación de los propeptidos C-terminales por la *procolageno-C-proteinasa* (2)

Antecedentes históricos de la cicatrización queloide.

Las primeras descripciones de cicatrices con características queloides datan del año 3000-2500 a.C y son mencionadas en el papiro de Smith. En el siglo X de nuestra era, la tribu Yorubas del Oeste de Nigeria conocían esta patología y la trataban con aceite de serpiente (*Boa constrictor*). En 1806 Alibert llama a estas lesiones como parecidas

al cáncer “les cancroïdes”, pero en 1817 propone el término *chéloïde*, derivado del griego *chela* que significa tenaza de cangrejo, por la extensión de la lesión fuera de la herida original.(52,53,54). En 1825 titula un capítulo de su libro de dermatología: “Les cancroïdes ou keloides”, este último término será utilizado posteriormente por autores americanos, ingleses y alemanes. (107) Ver figura 1.

QUELQUES RECHERCHES

SUR LA CHÉLOÏDE,

PAR J. L. ALIBERT.

Ces recherches ont pour objet de faire connaître une tumeur cutanée, qui n'a été encore indiquée ni décrite par aucun observateur. C'est celle que j'avais d'abord désignée sous le nom *cancroïde*, dans les cours de clinique que je fais tous les ans à l'hôpital Saint-Louis. Mais, depuis cette époque, j'ai jugé que ce nom avait trop d'analogie avec celui de *cancer*, dont on se sert communément pour exprimer un genre d'affection tout-à-fait différent de celui qui m'occupe : ce qui pourrait entraîner de la confusion dans la science. J'ai préféré, dès-lors, signaler cette tumeur par le titre de *chéloïde*, à cause des prolongemens particuliers qu'elle projette dans ses parties latérales, et qui ressemblent assez bien aux pattes d'une écrevisse. Qu'on se représente un crabe ou quelque autre insecte de mer, muni de plusieurs pieds, qui s'enfoncent dans la substance de la peau, on aura une idée de cette végétation aussi bizarre qu'extraordinaire. Les premiers observateurs ont agi avec sagesse, en donnant aux diverses altérations morbifiques qu'ils ont eu occasion de découvrir, des dénominations analogues aux choses qu'elles représentent : on est beaucoup mieux entendu, toutes les fois qu'on parle par images. En attendant que des faits plus nombreux nous éclairent davantage sur la nature de la chéloïde, je vais exposer ses principaux phénomènes.

Par un double rapport, la chéloïde semble se lier à la dartre et au cancer des tégumens : elle forme en quelque sorte un genre intermédiaire ; ce qu'il y a de positif, c'est qu'il s'opère très-souvent, à la surface de cette tumeur, une desquamation épidermoïque, qui a la plus frappante

Fig. 1. Primer documento donde aparece el término “queloide” por Alibert en 1817, después de la descripción original de la lesión en 1806. (99)

Definición y características de la cicatriz queloide.

La cicatriz queloide se define como una proliferación excesiva del colágeno de la dermis papilar en individuos con predisposición genética, que sobrepasa los bordes de la herida, no presente regresión espontánea y nunca se maligniza. Se caracteriza por una

síntesis anormalmente elevada de colágeno, con una degradación disminuida y con fibroblastos queloides con gran capacidad de proliferación. Los fibroblastos en las cicatrices queloides permanecen estimulados a producir colágeno por una desregulación de los factores de transcripción y de los diferentes factores de crecimiento involucrados en el proceso de cicatrización, como la familia del factor transformador beta ($TGF\beta$) y el receptor activado por proliferación de peroxisomas ($PPARS$), protein –cinasa activada por mitógeno ($MAPK$), el factor nuclear k-B ($NF-Kb$) y la proteína-1 ($AP-1$). (47), resultando en crecimiento de la cicatriz en todas direcciones, con sobre elevación. Actualmente se estudia intensamente el cromosoma 14 q22-q23 como pre disponente para la formación de queloide, donde se localiza el gen para el TGF β tipo 3. (56). Se ha observado que una relación mayor $TGF-\beta3: TGF\beta1/TGF\beta2$ disminuye la producción de colágeno in vivo. Los genes sobre los cuales actúa la superfamilia de TGF- β son $COL1A1$, $COL3A1$, $COL5A2$ (86,87), por lo que un aumento de la expresión de los genes estimulados por la $TF\beta1/TGF\beta2$ o bien una disminución de la actividad de $TGF-\beta3$ podría predisponer a la formación de la cicatrización queloide (86) Hasta le fecha, se encuentra en estudios fase II el factor recombinante humano del TGF- $\beta3$ llamado juvista (86).

La cicatrización queloide es única en humanos, por lo que no existen modelos animales para su estudio. (1) Es más común en personas de raza negra e hispanos, con una incidencia de 5-16%. (1) Se ha demostrado una predisposición genética heterogénea, con modos de transmisión tanto autosómicos dominantes como recesivos, con una penetrancia clínica incompleta y expresión variable, se ha asociado al grupo sanguíneo A y a $HLA-DRB 16, B-14, B21, BW-16, BW 35, DR5$ y $DQW3$ (53), así mismo, se puede asociar a varios síndromes y enfermedades genéticas, entre ellos: Síndrome de Rubinstein-Taybi, Síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, esclerodermia, osteopoiquilosis, paquidermoperiostosis y progeria. Tiene una mayor incidencia durante periodos de hiperactividad de la glándula pituitaria, como la pubertad y el embarazo (1,2,3,4)

En conclusión, no existe una teoría unificada de su patogénesis, pero nueve hipótesis son las más estudiadas:

- Alteración en los factores de crecimiento. Aumento de los factores de crecimiento TGF-B y PDGF(123)
- Diferencias en la matriz extracelular. Niveles elevados de fibronectina y niveles disminuidos de ácido hialurónico. Desregulación en la síntesis de decorina (124, 125, 126 y 127)
- Interacción epitelio-mesénquima. Los queratinocitos en personas con predisposición a cicatrices queloides pueden inducir un fenotipo queloide en fibroblastos normales (128)
- Vías de proliferación activas en la vida fetal pero inactivas en el adulto posiblemente se reactiven en la cicatriz queloide. Los fibroblastos queloides y

fetales, a diferencia de los encontrados en la piel normal, sobreviven y proliferan en un ambiente reducido en suero. (129)

- La hipoxia encontrada en las cicatrices queloides puede desencadenar la liberación de factores de crecimiento angiogénico, con el sobrecrecimiento de células endoteliales y fibroblastos (130)
- Regulación anormal del equilibrio entre síntesis y degradación de colágeno. Aumento del contenido de colágeno en las cicatrices queloides, incremento en el radio de colágeno I/III, aumento en los niveles de inhibidores de colagenasa (a-globulinas) (131)
- Tensión aumentada. Las fuerzas mecánicas alteran la síntesis y proliferación de fibroblastos y la orientación de la colágena. Las incisiones perpendiculares a las fibras musculares cicatrizan con una orientación natural de las fibras de colágena. Esta hipótesis es más importante para la cicatrización hipertrófica, sin embargo puede jugar un papel secundario en la cicatrización queloide. (132)
- Disfunción inmuno/genética. Respuesta inmune anormal innata al daño dérmico. Asociado al complejo mayor de histocompatibilidad, los pacientes con cicatrización queloide tienen una mayor incidencia de enfermedades alérgicas y niveles séricos más elevados de inmunoglobulina E. Se considera una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo. Anticuerpos antifibroblastos circulantes se encuentran y se unen a los fibroblastos y los estimulan a producir colágena, similar a lo que ocurre con la tiroiditis de Hashimoto. (133, 134)
- Reacción inmune al sebo. La lesión dérmica expone las unidades pilosebáceas al circulación sistémica, y los individuos que posean linfocitos T sensibles al sebo, desencadenaran una respuesta inmune celular. Esta teoría explica la mayor incidencia de cicatrices queloide en regiones anatómicas con alta concentración de unidades pilosebáceas como la cara anterior del tórax, hombro y zona púbica, y la baja incidencia en palmas y plantas. También explica porque el humano es el único mamífero capaz de desarrollar cicatrices queloides, porque también es el único mamífero con verdaderas glándulas sebáceas. (135, 136)

Puede presentarse a cualquier edad, pero es más común entre los 10 y 30 años y menos común antes de la pubertad y en la vejez (50), no existe predisposición de género (52), se localiza más frecuentemente en lóbulo de la oreja (47-5%) , región esternal, escalpe, región inguinal y región deltoidea, así mismo puede ser una lesión única (60%) o múltiple (40%) cuando involucra más de una región anatómica. Los principales factores asociados son: acné, quemaduras, varicela, perforación auricular para aretes, heridas, cirugías, vacunas y sarampión (51)

El diagnóstico de la cicatriz queloide es fundamentalmente clínico y se debe diferenciar principalmente de la cicatriz hipertrófica, está última permanece dentro de los bordes de la lesión, puede involucionar de forma espontánea y rara vez recurre después de la cirugía. La cicatriz queloide por otro lado sobrepasa los márgenes de la lesión original, continua creciendo a través del tiempo, no involuciona de forma espontánea y debe estar presente por un mínimo de un año para su diagnóstico (2)

Otros diagnósticos diferenciales incluyen lesiones malignas como el dermatofibrosarcoma protruberans, carcinoma triquilemal, y carcinoma de células basales queloideo; y lesiones benignas como el cistadenoma apócrino, xantogranuloma juvenil, fibroblastoma de células gigantes, escleroderma nodular, escleroderma queloideo, neurofibroma esclerótico, siringoma condroide y foliculitis crónica activa. El porcentaje de estos casos en la series reportadas en estudios histopatológicos es menor al 1%, por lo que se considera que únicamente se deben enviar a estudio histopatológico aquellos casos con recidivas, especialmente en pacientes afroamericanos.(95) En caso de sospecha de lesión maligna, se deberá solicitar marcadores inmunohistoquímico para vimentina, CD 34, bcl.2, HHF-35 y actina de músculo liso. El CD-34 es particularmente útil para diferenciar cicatrices de dermatofibrosarcoma protruberans. (96) En todos los demás casos será suficiente con el diagnóstico clínico. (95)

La recidiva de la cicatriz queloide después de la resección quirúrgica sin tratamiento adyuvante es del 45-100%(3). El tratamiento actualmente aprobado por la última revisión internacional del manejo de cicatrices de 2002 para la cicatrización queloide es la triamcinolona intralesional, por lo que el grupo control en este estudio estará formado por aquellos pacientes a los que se les administrará este esteroide (3)

La aplicación de esteroides para el tratamiento de la cicatrices queloides se basa en el descubrimiento de Baker en 1950 de que la aplicación tópica de esteroides por un tiempo prolongado produce adelgazamiento de la dermis y su aplicación en heridas produce disminución del tejido de granulación. (100) En 1951 Conway y Stark trataron a un pequeño grupo de pacientes con cicatrices queloides mediante la aplicación de ACTH parenteral por varios meses demostrando disminución considerable de la recurrencia.(101) Este reporte estimulo a diversos investigadores a iniciar el tratamiento de las cicatrices queloides con diversas hormonas adrenocorticales. A finales de los 50 `s, se modifica la molécula de hidrocortisona mediante la fluoración del carbono 9 produciéndose de esta manera la triamcinolona. Para 1951 Hollander reporta la primera aplicación de triamcinolona en pacientes con cicatrices queloides con resultados favorables. (102) Durante la década de los 60 s, varios investigadores de Chicago y Kansas, entre los mas importantes Lynn Ketchum y Herold Griffith reportan su experiencia con el uso de triamcinolona en cientos de pacientes con cicatrices queloides y dan las pautas del manejo de la siguiente manera: Adultos: dosis máxima 120 mg una vez al mes por 6 meses. Si la lesión es de 1-2 cm² aplicar 20-40 mg, si es de 2-6 cm² 40-80 mg y si es mayor de 6 cm² 80-100 mg. En niños es esquema propuesto es el siguiente: De 1- 2 años: 20 mg, de 3-5 años: 40 mg, de 6 -10 años: 80 mg. La aplicación puede seguir tres esquemas: aplicación intralesional sin resección quirúrgica, resección quirúrgica y aplicación intralesional inmediata y resección quirúrgica con aplicación intralesional a partir de la 3^a semana. Recomiendan este último esquema para disminuir el número de dehiscencias. (103, 104, 105, 106) El esquema que se aplicara en este estudio está basado en los trabajos de Ketchum y Griffith así como la revisión internacional del manejo de las cicatrices del 2002 y es el siguiente: resección de la cicatriz queloide y aplicación de triamcinolona intralesional a

partir de la 3ª semana, 20 mg en cara y 40 mg en cualquier otra parte del cuerpo con aplicaciones mensuales hasta por 6 meses.

La triamcinolona está aprobada actualmente por la FDA para el tratamiento de las cicatrices queloides, hipertróficas y el granuloma anular.

El mecanismo de acción de la triamcinolona consiste en inhibir la formación de nuevos fibroblastos y disminuir la síntesis de colágena. El tiempo medio entre la aplicación del fármaco y la disminución de la síntesis de colágeno es de 2 semanas, sin embargo, también produce disminución del tejido de granulación y de la epitelización, por lo que se recomienda iniciar su aplicación a partir de la 3ª semana de la cirugía.(108,109,110, 111,112,113,114,115,116)

Se han propuesto diversas teorías para determinar la patogénesis de la cicatrización queloide, sin embargo, la causa exacta aún se desconoce, aunque se sabe que existe una sobreproducción de colágeno y aumento en los niveles de procolágeno, con disminución de la actividad de la colagenasa. Se han implicado múltiples citocinas en su etiopatogenia, por lo que el tratamiento deberá estar encaminado a modular estos factores. En 1984, *Jiménez* (14) demostró la inhibición dosis-dependiente del fibroblasto humano por el INF α e INF gamma. En 1989, *Berman y Duncan* (15) demostraron que la aplicación de INF α disminuye la producción de colágeno y glucosaminoglucanos y aumenta los niveles de colagenasa. En 1992, *McCautley* (21) demostró que los niveles de INF α estaban reducidos en la sangre periférica de los pacientes con cicatrización queloide.

Se ha demostrado que los fibroblastos queloides tiene tasas mas bajas de apoptosis que el tejido sano, así mismo, se ha identificado mutación del gen p53 en algunas muestras de cicatrices queloides (15)

Imiquimod.

El imiquimod está actualmente aprobado por la FDA para el tratamiento de verrugas genitales externas (22, 84), queratosis actínica y carcinoma de células basales superficial (10, 85) Además, se han publicado múltiples reportes de uso de imiquimod en queilitis actínica (23), enfermedad de Bowen, carcinoma basal nodular (24), lentigo maligno (25, 66-78), melanoma metastásico (26, 79-80), linfoma cutáneo de células T (27), neoplasia intraepitelial vulvar (28), enfermedad de Paget extramamaria (29), herpes simple tipo 2 (30) , molusco contagioso (31) papulosis bowenoide (32), poroqueratosis de Mibelli (33) granuloma anular (34), leishmaniasis (35), remoción de tatuajes (36), morphea (37) hemangioma infantil (38) queratoacantoma (39) y cicatrices queloides (16,17,18,19,20,94)

El imiquimod es el primer miembro de una nueva clase de inmunomoduladores tópicos, fue desarrollado en 1983 por *3M Pharmaceuticals (St Paul, Minnesota, USA)* y llamado comercialmente *Aldara*. Su fórmula química es *1-(2-metilpropil) 1-H-imidazol (4-5-c) quinolin-4-amina* (4), una molécula de bajo peso molecular, miembro de la familia de los imidazoquinolinas. Ver figura 2.

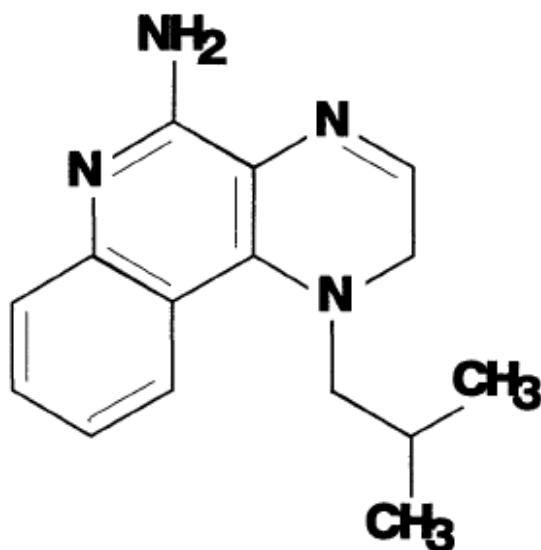


Fig. 2. Estructura química del imiquimod, . 1-(2-metilpropil) 1-H-imidazol (4-5-c) quinolin-4-amina (97)

La presentación comercial incluye 12 sobres individuales por caja, cada sobre con 12.5 mg, suficientes cada uno para cubrir una área de 20 cm³ (10) Cada gramo de imiquimod al 5% contiene 50 mg de sustancia activa. Se aplica una capa delgada sobre la herida por 6-10 hrs, generalmente por la noche, con lavado local de la herida a la mañana siguiente (11) Ver figura 3.



Fig. 3. Presentación comercial del imiquimod.

Los efectos locales incluyen eritema e irritación (83), efectos adversos como prurito, dolor, sangrado e infección son muy raros, si se presentan se debe suspender temporalmente la aplicación del fármaco por dos semanas. Se han reportado efectos sistémicos como el síndrome de liberación de citocinas, manifestado por cefalea, fiebre y diarrea (77), así como infecciones secundarias por herpes simple (77) Puede aplicarse a cualquier paciente, incluso a menores de 12 años de edad, sin embargo durante el embarazo es un medicamento clase B por lo que no existen estudios controlados que demuestren que su aplicación es segura, aunque en modelos animales no se ha demostrado potencial teratogénico ni anomalías embriológicas.(82) Las únicas contraindicaciones hasta el momento son la hipersensibilidad a la fórmula y el embarazo (5, 6,7)

Mecanismo de acción:

Se han propuesto cinco mecanismos de acción:

A) Activación del Sistema inmune innato y producción de citocinas proinflamatorias.

Es el principal mecanismo de acción en las células dendríticas. Activa el sistema inmune innato a través de la activación de los receptores TLR - 7 y TLR-8 (*toll-like receptors*), por lo que es considerado un agonista TLR-7 y 8 independiente.(89-94) Al activar a estos receptores se activan el factor de transcripción STAT-1 que a su vez activa al NF κ B y al α 4F1, estos factores provocan la síntesis y liberación de múltiples citocinas proinflamatorias: INF-gamma, TNF- α , IL-2, IL-12 ; quemocinas: IL 1, 6, 8, 10, MIP 1 α , MIP 1 β y factores estimulantes de colonias: factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago. También estimula y activa a las células *natural killers* (5,6). Ver tabla 1.

En las células TLR negativas, como los queratinocitos, el principal mecanismo propuesto para la activación de las citocinas proinflamatorias es el antagonismo de los receptores de adenosina A₁ y A_{2A}, por el imiquimod. Mediante este mecanismo inhibe la adenilato ciclasa, y por lo tanto disminuyen la cantidad intracelular de AMP c lo que provoca la activación de citocinas proinflamatorias.

Interferon α	
Interleukins 1, 5, 6, 8, 10, 12	
Tumor necrosis factor α	(TNF- α)
Interleukin 1 receptor antagonist	(IL-1RA)
Granulocyte colony-stimulating factor	(G-CSF)
Granulocyte-macrophage/ colony-stimulating factor	(GM-CSF)
Macrophage inflammatory protein 1 α and 1 β	(MIP-1 α , MIP-1 β)
Macrophage chemotactic protein	(MCP-1)

Tabla. 1 Citocinas inducidas por imiquimod (97)

- B) **Activación indirecta del sistema inmune adquirido.** A su vez, la IL-12 y el INF α activan a las células T-helper tipo 1, por lo que, de forma indirecta estimula el sistema inmune adquirido. Inhibe a las células Th-2. Estimula y activa a cuatro células presentadoras de antígeno: células de Langerhans (81), células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. (7) Ver figura 4.

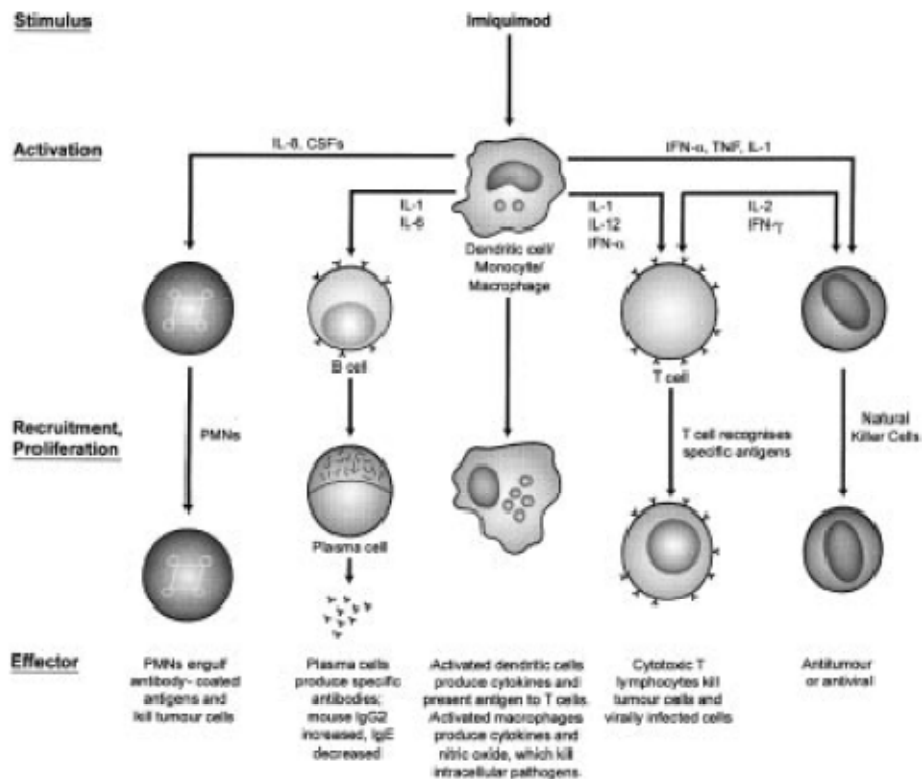


Fig. 4. Inducción de citocinas por imiquimod. (98)

- C) **Actividad proapoptótica.** Se ha visto que en las cicatrices queloides se encuentran inactivadas las *caspasas 8* y *3* y sus ligandos *TNFRSF10B* y *TNFSF1B*, y sobre expresadas las *caspasas 13* y *14* y sus ligandos *TNFSF 12* y *TNFSF 14*, dando como resultado una disminución de la apoptosis en los fibroblastos queloides, por lo que el imiquimod altera estas relaciones y aumenta la tasa de apoptosis en los fibroblastos, mecanismo que hasta el momento no se podía regular con otros fármacos. Así mismo modifica la relación *Bcl-2/Bax* lo que aumenta la apoptosis. Aumenta la expresión *TIMP-1* (inhibitor of angiogenesis and cell motility) en las celular tumorales disminuyendo el crecimiento y la angiogénesis (6)
- D) **Activación del sistema de perforinas** (5) con aumento de la muerte celular de los fibroblastos queloides. (56-63)

E) **Estimula los linfocitos citotóxicos T antimelanoma.** El imiquimod aumenta la síntesis de INF α y, de forma indirecta, la activación de los linfocitos citotóxicos T antimelanoma (66). Mecanismo en que se fundamente el uso de este fármaco para el melanoma lentigo maligno y el melanoma metastásico.

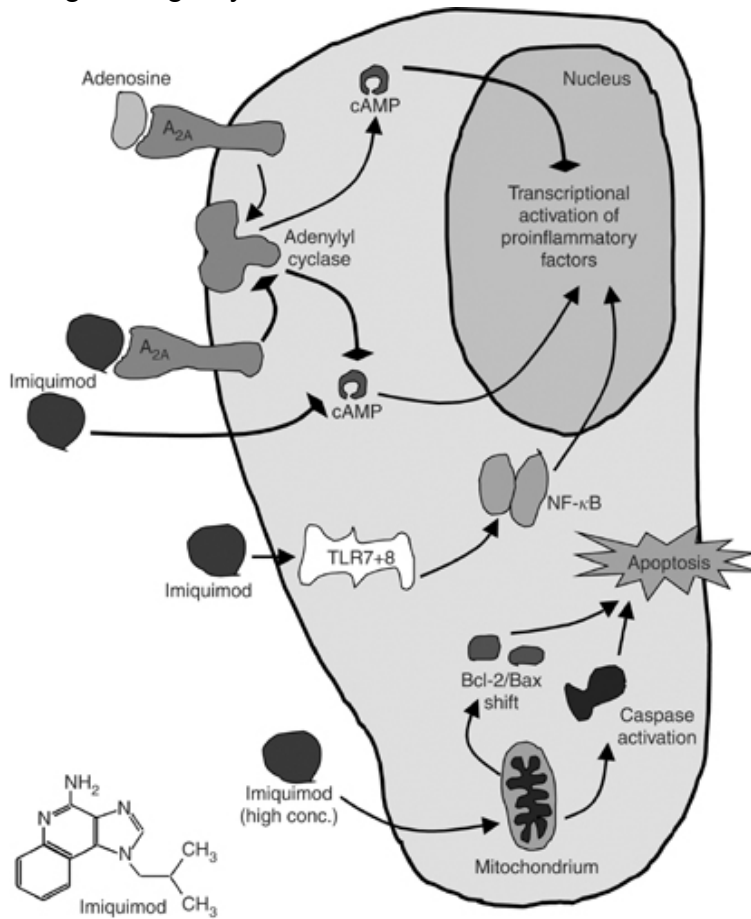


Fig. 5. Mecanismos de acción propuestos para el imiquimod (referencia 56)

Después de la aplicación tópica de imiquimod se produce a las 2 hrs migración de células de Langerhans desde la piel y a las 24 hrs se produce un pico de las principales citocinas: IL-6, IL-10, INF α , INF gama, TNF α . (5,7). Ver figura 6. Las células dendríticas son el tipo celular primario de la respuesta al imiquimod.

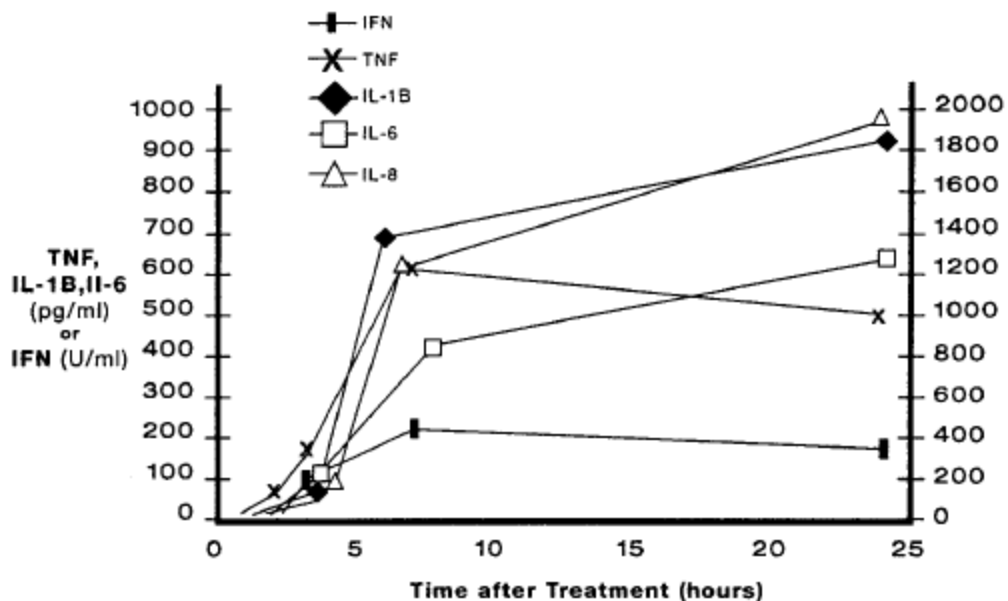


Fig. 6. Cinética de citocinas inducidas por la aplicación tópica de imiquimod en células mononucleares. Las células mononucleares (2×10^6 células/ml) son incubadas a las 1, 2, 4, 8 y 24 hrs, el sobrenadante es colectado, filtrado y se determina la concentración de interferón (INF), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas 1-B, IL-6 e IL-8. Los resultados se muestran en U/ml para INF y pg/ml para el resto de las citocinas. (97)

Esto le confiera al fármaco las cualidades únicas de ser *aniviral*, *antiproliferativo* y *antitumoral*, por lo que su aplicación en las cicatrices queloides produce disminución en la síntesis de colágeno y aumento en la apoptosis de los fibroblastos, lo que se traduce clínicamente como disminución en la recidiva. (5)

Actualmente se encuentra en estudios fase II/III el *resiquimod*, un nuevo agente inmunomodulador 10 -100 veces más potente que el imiquimod (7)

Según la literatura, el tratamiento adyuvante hasta el momento con menor índice de recidivas para la cicatriz queloide es la radioterapia postoperatoria, 5 a 6 sesiones de 1500 a 2000 rads, con recurrencias de 10 %. Sin embargo, aun no está demostrada totalmente la seguridad de este tratamiento, con el probable desarrollo de cáncer. (1, 2,3)

Entre las modalidades más utilizadas para disminuir la recidiva está la aplicación intralesional de acetónido de triamcinolona 0.1 a 0.3 cc, de 40 mg cc o de 10 mg cc mensualmente (dosis mensual máxima de 20 mg) con recidivas de entre 9 y 50 %. Sin embargo, el principal inconveniente de este método es el alto porcentaje de efectos

adversos, hasta 63 %, principalmente atrofia cutánea, telangiectasias e hipopigmentación, así como el dolor intenso con la aplicación intralesional y se han reportado casos, en aplicaciones prolongadas, de efectos sistémicos graves como habitus cushinoide, diabetes y osteoporosis (3, 53). Los mecanismos propuestos son, de forma primaria la supresión de la respuesta inflamatoria y, de forma secundaria la disminución de la síntesis de colágeno y la inhibición de los fibroblastos, mediante la alteración de múltiples genes, entre los principales la inhibición del gen de TGF-B1, TGF-B2, y las colágenas COL4A1 y COL7A1 en los queratinocitos (88)

Existen algunos estudios recientes que evalúan el protocolo de cirugía de resección más aplicación tópica de imiquimod, sin embargo, el tiempo estudiado para determinar la recidiva y la metodología no son adecuados, por lo que se requiere un estudio con metodología adecuada y tiempo de evolución suficiente para determinar si el tratamiento conjunto de resección quirúrgica más imiquimod disminuye realmente el índice de recidiva. (16-20)

Entre estos estudios destacan los de Berman *et al*, con aplicación de imiquimod todas las noches por 8 semanas, comenzando la noche de la cirugía, con un índice de recurrencias de 0%. (16,17) Otros autores incluso han comenzado a aplicar el imiquimod de forma profiláctica en todas las pacientes sometidas a reducción mamaria para disminuir la formación de cicatrices anchas en los sitios de mayor tensión con buenos resultados. Prado y cols publicaron un estudio con cinco pacientes, en cada una el lado derecho fue considerado el lado control y no se aplicó el fármaco, y en el lado izquierdo se aplicó imiquimod comenzando 2 meses después de la cirugía, cada 3-4 días por 8 semanas. El seguimiento se llevó a cabo con fotografías digitales, y las cicatrices se clasificaron con la escala de Beausang (42). Los resultados demostraron que las cicatrices tratadas con imiquimod estaban más planas y menos eritematosas que las cicatrices del grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa (40)

Datos Estadísticos de Cicatrización queloide en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

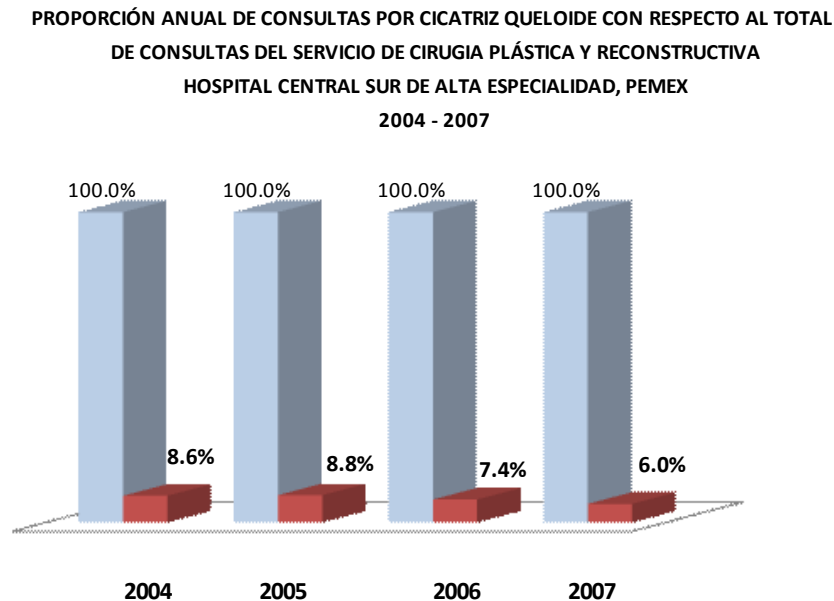
Se realizó una búsqueda detallada de todos los pacientes vistos en los últimos 4 años con el diagnóstico de cicatriz queloide (clave CIE-10 L910) en la consulta externa del servicio de cirugía reconstructiva, así como el número de cirugías de esta patología.

Año 2004, total de consultas de CPR 3596, 375 de primera vez y 3221 subsecuentes. De estas consultas 311 tienen el diagnóstico de cicatriz queloide, 49 de primera vez y 282 subsecuentes. Hombres 97 y mujeres 214. Se realizaron 325 cirugías, de las cuales 20 correspondieron a cicatriz queloide.

Año 2005 total de consultas de CPR 3603, 371 de primera vez y 3232 subsecuentes. De estas consultas 317 tienen el diagnóstico de cicatriz queloide, 57 de primera vez y 260 subsecuentes. 65 hombres, mujeres 252 Total de cirugías, 414, de las cuales 24 corresponden a cicatriz queloide.

Año 2006 total de consultas CPR 4195, 166 de primera vez y 4029 subsecuentes, de las cuales 309 correspondieron al diagnóstico de cicatriz queloide, 64 de primera vez y 245 subsecuentes. 72 hombres y 237 mujeres. Total de cirugías 411, de las cuales 15 correspondieron a cicatriz queloide.

Año 2007 total de consultas 4672, primera vez 711, subsecuentes 3960, de los cuales 280 corresponden a cicatriz queloide, 69 de primera vez y 211 subsecuentes. Hombres 48, mujeres 232. Total de cirugías, 502, de las cuales 22 corresponde a cicatriz queloide. Grafica 1.



Fuente: Registros hospitalarios.

Grafica 1

En total en los cuatro años previos se vieron un total de 16 066 consultas, de las cuales 1217 corresponden a cicatriz queloide: 239 primera vez y 978 subsecuentes. Con un promedio de 60 pacientes de primera vez por año. En promedio cada paciente de primera vez es visto en consulta externa en cuatro ocasiones.

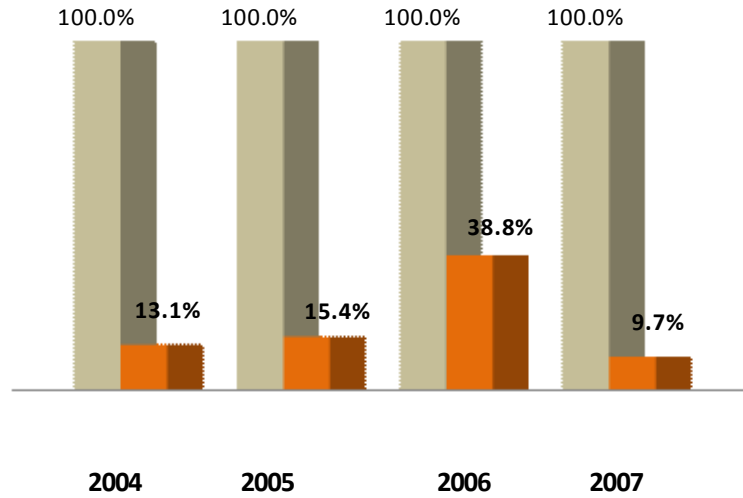
Lo anterior corresponde al 7% del total de la consulta externa (Ver figura 7), el 20% de estos son de primera vez y el 80% subsecuentes. Ver Gráfica 2.



Grafica 2. Total de consultas de cirugía reconstructiva y total de consultas de cicatriz queloide (7%)

**PROPORCIÓN ANUAL DE CONSULTAS DE PRIMERA VEZ POR CICATRIZ QUELOIDE CON RESPECTO
AL TOTAL DE DE CONSULTAS DE PRIMERA VEZ DEL SERVICIO DE CIRUGIA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX**

2004 - 2007



Fuente: Registros hospitalarios.

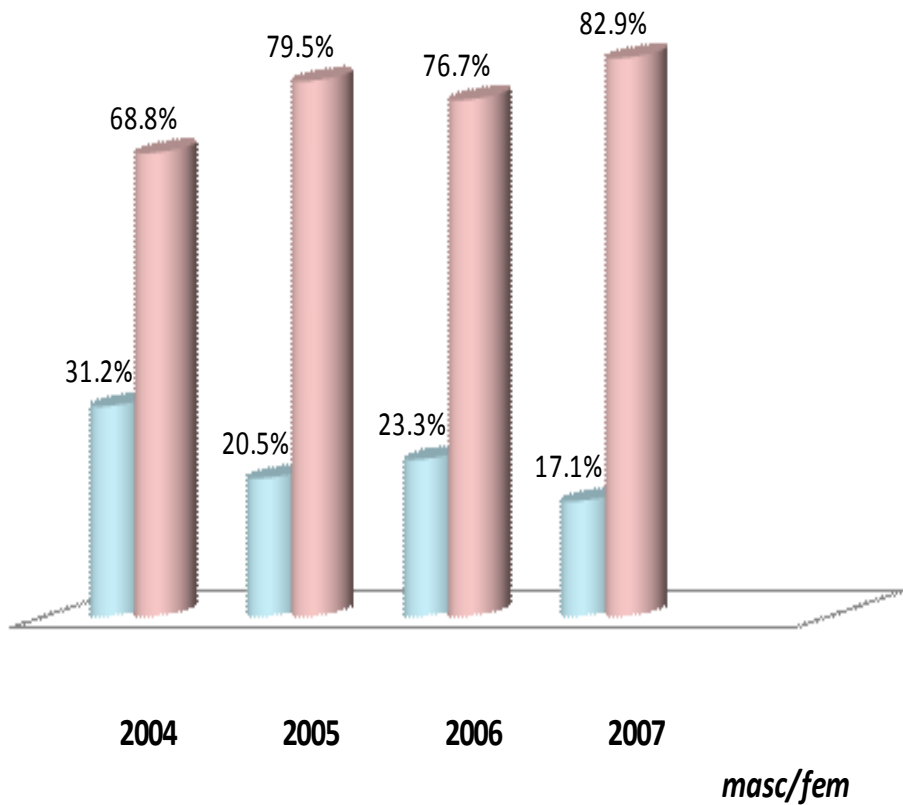
Gráfica 3.

En el periodo 2004-2007, en cuanto al total de consultas de primera vez, en promedio, el 15% correspondieron a casos de cicatrices queloides, aunque si observamos las cifras por año, en 2006, el número de casos superaron al de los otros años, sin embargo se nota una tendencia regular en el número de casos. Ver Gráfica 3.

Ahora bien, comparando el total de consultas de primera vez de cicatriz queloide, es decir, 239 consultas, con el número total de consultas, se observa que representa el 1 % de la consulta externa de cirugía reconstructiva. Esto corresponde a un promedio de 60 pacientes de primera vez por año.

En general se observa que solo uno de cada tres pacientes que acuden a consulta por este motivo es del género masculino; la tendencia es más o menos similar si se observa por año. Ver gráfica 4.

PROPORCIÓN ANUAL DE CONSULTAS POR CICATRIZ QUELOIDE
COMPARATIVAMENTE POR GENERO. SERVICIO DE CIRUGIA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2004 - 2007

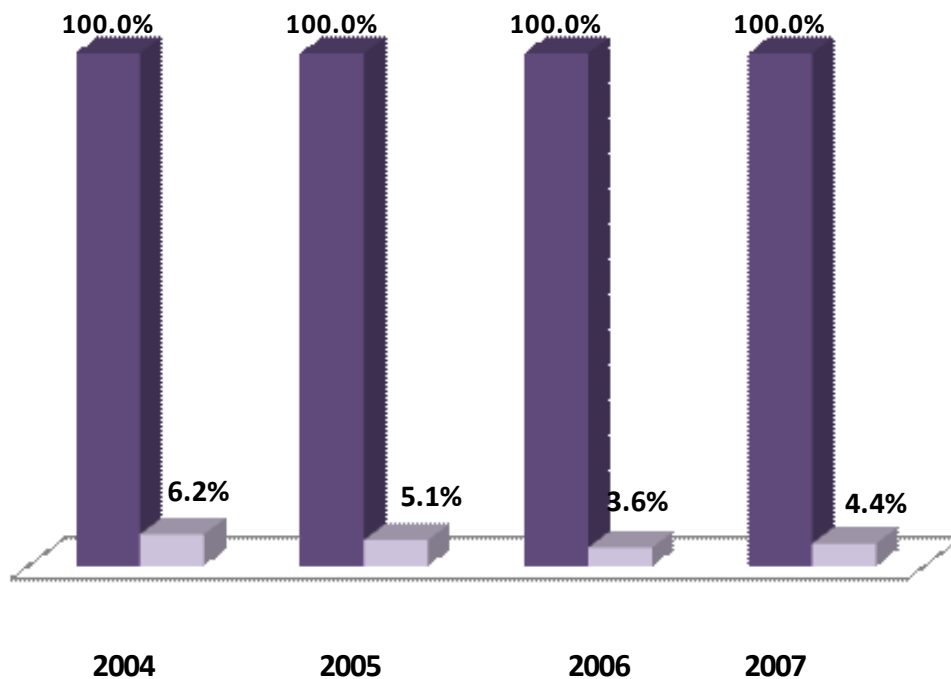


Fuente: Registros hospitalarios.

Gráfica 4.

Realizando la proporción anual de las cirugías de resección queiloide por año tenemos(Gráfica 5):

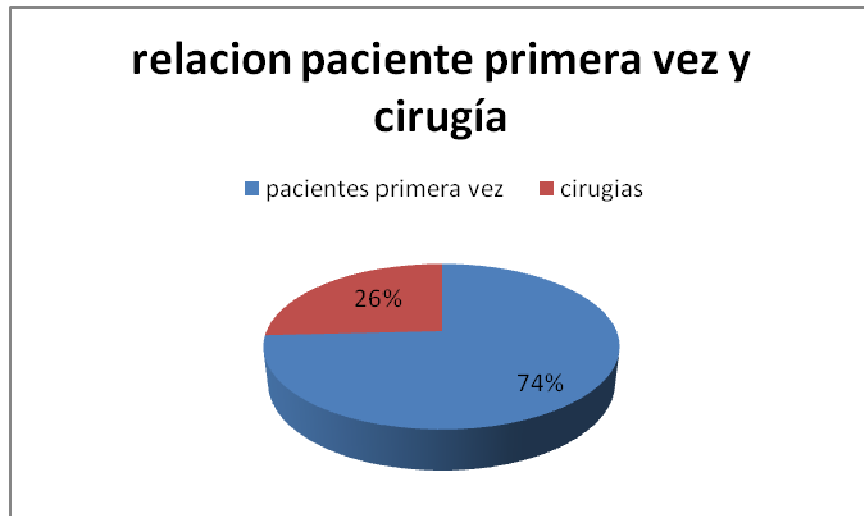
**PROPORCIÓN ANUAL DE CIRUGIAS POR CICATRIZ QUELOIDE CON RESPECTO AL
TOTAL DE CIRUGÍAS REALIZADAS EN EL SERVICIO DE CIRUGIA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2004 - 2007**



Fuente: Registros hospitalarios.

Gráfica 5

El 26 % de los pacientes de primera vez son sometidos a resección quirúrgica de la cicatriz queiloide. Esto es, de 239 pacientes de primera vez en los últimos 4 años, en 80 se realizó resección quirúrgica de la cicatriz queiloide. Ver gráfica 6



Gráfica 6

El tratamiento más común es la aplicación de esteroides intralesionales, con un 92%, el 5 % cirugía, el 2 % placas de silicón, y un 1 % fibroquel. De los pacientes sometidos a cirugía, el 100 % requirió tratamiento con esteroides intralesionales, en promedio 4 semanas posteriores a la cirugía. Se desconoce el porcentaje de complicaciones por esteroides intralesionales en este Hospital, sin embargo en la literatura mundial es del 63%. Ver gráfica 7.



Gráfica 7.

La cirugía se considera un tratamiento de segunda línea, la indicación más común para la misma en este hospital es la falla del tratamiento médico. Se consideró falla del tratamiento al dolor persistente, prurito, complicaciones de los esteroides intralesionales y recidiva.

No se cuenta con datos en relación al índice de recidiva en cicatrices queloides en el hospital.

En resumen, la frecuencia con que se ve la cicatriz queloide en la consulta de cirugía reconstructiva es de 7 %, de estos, el 20 % son de primera vez y el 80% son subsecuentes. El promedio de consultas subsecuentes para cada paciente de primera vez es de 4. El porcentaje de cirugías para resección de cicatriz queloide en los pacientes de primera vez es del 26%, lo que corresponde al 5 % del total de cirugías reconstructivas. La relación hombre-mujer es de 3:1.

El tratamiento más comúnmente aplicado es el esteroide intralesional en el 92% de los pacientes.

No se cuenta con un seguimiento adecuado de los pacientes, por lo que el índice real de recidiva se desconoce.

IV. JUSTIFICACIÓN

La cicatriz queloide es una de las complicaciones más graves y comunes posteriores a la cirugía, no existiendo hasta el momento alguna forma efectiva de prevenirla, más aún, una vez diagnosticada, su manejo es difícil con un alto índice de recidivas, sin existir un protocolo ideal de manejo.

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad representa el 7 % de la consulta externa de cirugía plástica, el 26 % de los pacientes de primera vez se intervienen quirúrgicamente lo que representa el 5% del total de procedimientos quirúrgicos de esta especialidad. El 92 % son manejados inicialmente con esteroides intralesionales, sin embargo, el 26% no responden o incluso presentan complicaciones que ameritan tratamiento quirúrgico. Se desconoce el índice de recidiva.

Se considera relevante y necesario demostrar la eficacia de nuevos medicamentos para disminuir el índice de recurrencia, se han publicado estudios pilotos y reportes de casos de uso de imiquimod con resultados satisfactorios, por lo que es necesario y factible realizar un estudio prospectivo, ciego, aleatorizado y longitudinal para definir la respuesta del imiquimod en el tratamiento de cicatrices queloides en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad durante un período de un año de seguimiento *comparándolo* con el mejor tratamiento actualmente disponible, la triamcinolona intralesional (grupo control) (44) y de ser efectivo, es decir que la diferencia en el índice de recidivas entre ambos grupos sea significativa, modificar las guías terapéuticas actuales para el manejo de las cicatrices queloides. Además, por ser un procedimiento tópico permite la auto aplicación por el paciente, evitando el dolor producido por las inyecciones de esteroides locales y las visitas frecuentes.

Más aún, en nuestro país no se cuenta con estadísticas del índice de recidiva de cicatrices queloides posterior a manejo con esteroides intralesionales, aunque se sabe que es alta, y por otro lado, no existen publicaciones de uso de imiquimod en cicatrices queloides en idioma español, por lo que el estudio realizado en el Hospital Central Sur ayudará a completar esta información.

V. HIPÓTESIS

Hipótesis de nulidad

Si el imiquimod más la resección de la cicatriz no influye en la tasa de recidiva de cicatrices queloides, *entonces* es de esperarse que la tasa de recurrencia a 12 meses no se modifique y sea de alrededor de **50%**

Hipótesis alterna

Si el imiquimod más la resección de la cicatriz influye en la tasa de recidiva de cicatrices queloides, *entonces* es de esperarse que la tasa de recurrencia a 12 meses disminuya a **3%**

Los índices de recurrencias se basan en los artículos de Clark de 2002 para el imiquimod (misma referencia para el cálculo de la muestra) y de Mustoe de 2002 para la triamcinolona.

VI. OBJETIVOS

Primario:

Evaluar la tasa de recidiva y la eficacia de la cicatriz queloide posterior al tratamiento combinado de resección quirúrgica más uso de imiquimod en pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Secundarios:

- Comparar los resultados de recidiva con los obtenidos con el uso de triamcinolona intralesional.
- Comparar los resultados de la escala de Vancouver al año entre ambos grupos para determinar cual tiene mejores resultados estéticos y funcionales.
- Determinar los efectos adversos del imiquimod
- Determinar los efectos adversos de la triamcinolona
- Determinar las características demográficas de los pacientes con esta patología: (sexo, edad)
- Determinar las zonas anatómicas afectadas con mayor frecuencia
- Determinar la presencia de antecedentes familiares

- Determinar la causa más común que propicio la cicatriz: acné, perforación auricular, quemadura, cirugía, vacunación, tatuajes, etc.
- Determinar si los antecedentes familiares tienen relación con el índice de recidiva y la escala de Vancouver final.
- Determinar si la escala de Vancouver preoperatoria tiene relación con el índice de recidiva
- Relacionar las características demográficas (sexo, edad) con el índice de recidiva y la escala de Vancouver final.
- Relacionar la localización anatómica con el índice de recidivas y la escala de Vancouver final.
- Relacionar el tiempo de evolución y tamaño de la cicatriz con el índice de recidiva y la escala de Vancouver

VII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio longitudinal, prospectivo, analítico y comparativo.

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO

A) DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

CRONOLÓGICO: Mayo 2008 - Mayo 2009

GEOGRÁFICO: Servicio de Cirugía Reconstructiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

DE TRABAJO: Pacientes que cumplan los criterios de inclusión del Servicio de Cirugía Reconstructiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

B) CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

INCLUSION: pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico clínico de cicatriz queloide en cualquier parte del cuerpo, primaria o recidivante, con tiempo de evolución mínimo de un año, programados de forma electiva para realización de resección quirúrgica, con un mínimo de 2 meses sin tratamiento previo (para evitar sinergismo) y que acepten participar en el estudio previa firma de consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSION

EXCLUSION: Pacientes menores de 18 años, lesión queloide menor de un año de evolución, enfermedades autoinmunes (esclerodermia, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), diabetes mellitus, síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, progeria, enfermedad de Dupuytren, en tratamiento con fármacos inmunosupresores, mujeres embarazadas y que no acepten participar en el estudio y no firmen el consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

Falta de apego al tratamiento medico, falta de seguimiento medico posoperatorio.

C) MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizará desde la consulta, en donde se captarán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, a los cuales se les explicará detalladamente en que consiste el estudio y se les darán a leer las hojas de consentimiento informado. A los pacientes que acepten participar se les practicará un examen físico completo, y su médico les hará una serie de preguntas acerca de su estado de salud (historia clínica completa) para de esta manera integrar un diagnóstico integral y continuar con el estudio. En este momento se registrara el tiempo de evolución de la cicatriz queloide y los tratamientos aplicados en la misma para determinar si es primaria o recidivante.

Se realiza una exploración física completa, se realiza el diagnóstico de cicatriz queloide de forma clínica con base en los siguientes parámetros: *cicatriz que sobrepasa los límites de la lesión original, con tiempo de evolución mínimo de 6 meses y sin resolución espontánea durante el mismo*, Según las últimas recomendaciones internacionales para el manejo de las cicatrices, se considera cicatriz queloide mayor aquella que cumpla con los parámetros antes mencionados y además sobresalga en sentido vertical de la herida más de 5 mm. La cicatriz será evaluada por un médico mediante la escala de Vancouver para cicatrices, que si bien originalmente fue diseñada para cicatrices hipertróficas por quemaduras, se puede aplicar a las cicatrices queloides. Además, la escala presenta un índice kappa de 0.81, por lo que la fiabilidad interobservador e intraobservador es muy buena según la clasificación de Landis y Koch (43,45)

El médico que se encuentra en consulta, mediante un programa de muestreo aleatorio simple (Excel 2007) se determinará a que paciente se le realizará aplicación de imiquimod y a que paciente aplicación de esteroide intralesional en el periodo posoperatorio. Este médico no será el mismo que realizará la cirugía, por lo que en el transoperatorio el cirujano no sabrá a que grupo pertenece el paciente. Hasta el momento no se ha identificado que la cicatriz queloide sea mayor en un género determinado por lo que los grupos se distribuirán al azar. No se ha demostrado que la localización anatómica influya en la recidiva.

Calculo de la muestra.

El cálculo de la muestra se basa en la publicación de Clark de la revista Dermatology Times de diciembre de 2002 páginas 15 y 16, en donde 30 pacientes fueron aleatorizados para recibir imiquimod al 5% diario por 8 semanas o INF α 2b 1 millón de unidades por centímetro lineal de la herida administrada el día de la cirugía y 1 semana después presentándose a los 6 meses solo una recurrencia por grupo (**3.3%**), concluyendo que el interferón y el imiquimod disminuyen el índice de recurrencias de forma similar, sin embargo el interferón necesita ser aplicado de forma intravenosa y

presenta múltiples efectos adversos, en cambio, el imiquimod requiere una aplicación más sencilla y presenta menor número de efectos adversos. Los pacientes con imiquimod presentaron 63.6% de hiperpigmentación moderada, prurito 26%, dolor localizado 4% y ampollas 5%, la mayoría de las complicaciones se presentaron a las 2 semanas de aplicar el medicamento y desaparecieron en su totalidad una semana después (19)

En cuanto al porcentaje de recurrencias posterior a la aplicación de triamcinolona intralesional, se tomo como referencia el artículo: Mustoe, TA. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 110:560,2002, donde mencionan una recurrencia de **50%**. (4)

Para calcular el tamaño de la muestra se utiliza la siguiente fórmula (41):

La fórmula utilizada es:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

Z_{α} es el valor Z correspondiente al riesgo α fijado;
 Z_{β} es el valor Z correspondiente al riesgo β fijado;
 p_1 es el valor de la proporción en el grupo control;
 p_2 es el valor de la proporción en el grupo experimental,
 p es la media aritmética de las dos proporciones, p_1 y p_2 ($p_1 + p_2/2$)

Valores de Z_{α} y Z_{β}		
Z_{α}		
α	Test unilateral	Test bilateral
0.200	0.842	1.282
0.150	1.036	1.440
0.100	1.282	1.645
0.050	1.645	1.960
0.025	1.960	2.240

0.010	2.326	2.576
Potencia		
β	(1- β)	Z_{β}
0.01	0.99	2.326
0.05	0.95	1.645
0.10	0.90	1.282
0.15	0.85	1.036
0.20	0.80	0.842
0.25	0.75	0.674
0.30	0.70	0.524
0.35	0.65	0.385
0.40	0.60	0.253
0.45	0.55	0.126
0.50	0.50	0.000

α	0.05
β	0.2
Z_{α}	1.64
Z_{β}	0.842
p_1	0.5
p_2	0.033
P	0.26

Sustituyendo los valores en la fórmula dan un resultado n de 9.98 pacientes.

$$n = \frac{[Z_{\alpha}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = \frac{[1.645 * \sqrt{2 * 0.26(1 - 0.26)} + 0.842 * \sqrt{0.5 * (1 - 0.5) + 0.033(1 - 0.033)}]^2}{(0.5 - 0.033)^2}$$

$$n = 9.98$$

Se asume un riesgo $\alpha = 0.05$ y un riesgo $\beta = 0.20$, con una Z_α de 1.64 y una Z_β de 0.842 (según la tabla presentada) con una razón entre grupo 1:1, con un contraste unilateral, se tiene un tamaño de la muestra de: 10 pacientes por grupo. Por lo anterior, se demuestra que el estudio es factible, ya que en la consulta externa de cirugía plástica se presentan en promedio 60 pacientes de primera vez por año.

D) DEFINICIÓN DE VARIABLE

VARIABLE DEPENDIENTE

Porcentaje de recurrencia de cicatriz queloide a 12 meses

VARIABLE INDEPENDIENTE

Resección quirúrgica de la cicatriz queloide más aplicación de imiquimod tópico.

DEFINICIONES

CICATRIZ QUELOIDE. Cicatriz que sobrepasa los límites de la lesión original, que no involuciona de forma espontánea y generalmente produce sintomatología (prurito, ardor)

CICATRIZ QUELOIDE MAYOR. Cicatriz queloide con elevación de los bordes mayor de 5 mm.

CICATRIZ HIPERTROFICA. Cicatriz ancha, que permanece dentro de los límites de la lesión original, y puede involucionar de forma espontánea.

RECIDIVA. Se considera recidiva cuando, posterior a la resección quirúrgica más la aplicación de imiquimod o triamcinolona y durante un lapso máximo de 12 meses, se presenta nuevamente la cicatriz queloide.

ÉXITO DE TRATAMIENTO. Ausencia de recidiva de la cicatriz queloide en un lapso de 12 meses.

FRACASO DE TRATAMIENTO. Presencia de recidiva de la cicatriz queloide en un lapso de 12 meses.

EFICACIA DE TRATAMIENTO. Será medida comparativamente entre ambos medicamentos a través de la escala de Vancouver.

COMPLICACION. Será definida como la presencia de eritema, dehiscencia o atrofia de la herida durante cualquier momento del lapso de 12 meses.

DEHISCENCIA. Apertura espontánea de la herida

ERITEMA. Enrojecimiento de los bordes de la herida

ATROFIA. Adelgazamiento importante de la piel de la herida y adyacente.

FALTA DE APEGO A TRATAMIENTO. Pacientes que no cumplieron con la aplicación del imiquimod o bien que no acudieron a consulta a aplicación de triamcinolona. En el caso del imiquimod falta de aplicación del tratamiento mayor a una semana y en caso de la triamcinolona falta de apego mayor a una aplicación (25% en ambos)

E) MATERIAL Y METODOS

Se incluirán todas aquellas pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que firmen el consentimiento informado. Se realizará un interrogatorio detallado, se registrará antecedentes de embarazo y relación con el aspecto de la cicatriz queloide, antecedentes personales patológicos, si la cicatriz es primaria o recidivante, y métodos utilizados previamente (esteroides locales, placas de silicón).

Todas las cicatrices serán evaluadas mediante la escala de Vancouver para hacer objetivo el seguimiento. El valor mínimo de la escala es 0 e indica una cicatriz totalmente normal con una pigmentación, vascularidad, flexibilidad y altura normales; y el valor máximo es 13 e indica una cicatriz francamente patológica, es decir, hiperpigmentada, con vascularidad púrpura, con contractura y elevación mayor de 5 mm. Se Considera un resultado adecuado cuando el valor de la Escala de Vancouver es de 0 a 4, regular cuando es de 5 a 8 y malo cuando es mayor de 9. Ver anexo 2.

Se describe la lesión de forma precisa, localización, tamaño, elevación, presencia de telangiectasias en su superficie. Se medirá mediante escala milimétrica la longitud, anchura y altura de la cicatriz queloide. Se realiza un registro fotográfico de la misma con la misma cámara digital (10.1 mega pixeles), a la misma altura y distancia.

Por la escasa sensibilidad y especificidad para diferenciar entre cicatriz queloide e hipertrófica mediante histopatología (12), así como los recursos que esto implica, el seguimiento y el diagnóstico serán exclusivamente clínicos.

De esta forma registramos la cicatriz desde dos evaluaciones 1) clínica y 2) fotográfica

Se realizaran estudios preoperatorios básicos: glucosa, biometría hemática y se programa para cirugía. La anestesia local se realizará siempre de la misma forma, con lidocaína simple al 2 % más epinefrina 5 µg. La cirugía será realizada por el mismo cirujano, con la misma técnica quirúrgica, es decir, se reseca la cicatriz con bisturí no 15, con un margen adecuado (1-2mm) y se afrontará celular subcutáneo siempre con prolene 4-0 puntos invertidos y la piel con subdérmico con prolene 4-0. Se realizara la incisión siguiendo las líneas de tensión de la piel.

Fig. 14. Procedimiento estandarizado para resección de cicatriz queloide.

En el grupo A Se indicará aplicación la misma noche de la cirugía de imiquimod al 5% en la herida quirúrgica, el tratamiento consiste en aplicación diaria de una fina película, que cubra únicamente la cicatriz, por las noches con baño a la mañana siguiente por 8 semanas únicamente. A los pacientes del grupo B, se les aplicará triamcinolona 40 mg/ cc en cualquier cicatriz del cuerpo y 10 mg /cc en cicatrices en cara, aplicando 0.1-0.3 cc por mm², comenzando la aplicación a la tercera semana y posteriormente mensualmente por un total de 4 aplicaciones para prevenir los efectos adversos, la infiltración se suspende en este momento haya o no recurrencia. La aplicación se realizara con una aguja 25. La velocidad de la administración será en promedio 0.1ml/10 segundos para disminuir el dolor (119) No se administrará lidocaína junto con el esteroide, ya que está demostrado que no disminuye el dolor. (120) En el momento de la aplicación se medirá la intensidad del dolor mediante la Escala Visual Análoga (EVA) y se reportara en la historia clínica. La sutura intradérmica, en ambos grupos, se retirara a la semana en cicatrices faciales, a las dos o tres semanas en otras localizaciones del cuerpo.

Los pacientes serán revisados cada dos semanas durante el primer mes, y mensualmente durante el primer semestre y una visita más al año de la cirugía, en cada visita se registran las características de la lesión según la escala de Vancouver, se medirá la longitud y grosor, así como un control fotográfico de las mismas. Al final de los 12 meses se revisará el score de la escala de Vancouver preoperatorio, posoperatorio inmediato, a las 8 semanas y posoperatorio a los 12 meses. El tiempo de seguimiento de 12 meses se considera adecuado, ya que la mayoría de las cicatrices queloides recidivan dentro de este lapso (46)

Se considera *recidiva* únicamente cuando la cicatriz sobrepase los límites de la lesión original, no importando la coloración de la misma ni la elevación (121) durante cualquier momento de la evolución (antes de 12 meses), por lo que se considerará éxito del tratamiento si durante estos 12 meses no se produce recidiva y fracaso si se produce recidiva en este mismo lapso. Por lo anterior se entiende que no existe fracaso o éxito parcial.

Las variables de interés se registraran en una hoja de vaciamiento de datos, para posteriormente incorporarse a una hoja electrónica de un sistema de computo para análisis estadístico (SPSS v 15.0, Chicago, IL)

Se reportará la estadística descriptiva del estudio, además se hará un estudio analítico mediante:

La información será descrita a través de graficas sectoriales y de barras simples y compuestas, utilizando como medida de resumen los porcentajes y las razones.

Para el análisis estadístico fueron aplicadas tres pruebas:

ANOVA para muestras repetidas cuando fueron evaluadas las mediciones hechas a lo largo del tiempo

t de Student cuando se confrontaron parámetros numéricos con solo dos mediciones.

X^2 cuando se confrontaron variables categóricas

Todas las pruebas fueron realizadas con un 95 % de confianza.

.

CASOS CLINICOS

Se presentan las fotografías de algunos casos clínicos de ambos grupos.

Tratamiento con imiquimod

Cicatriz tórax. Escala de Vancouver preoperatoria: 11



Escala de Vancouver posoperatoria 7 días: 3



Posoperatoria 1 año: Vancouver



Cicatriz queloide inguinal. Imagen preoperatoria Vancouver 10



Posoperatoria: 2 meses. Vancouver 2



Posoperatorio 1 año. Vancouver 2



Cicatriz región deltoidea izquierda
Imagen preoperatoria. Vancouver 6



Imagen posoperatoria: 7 días. Vancouver 3



Imagen posoperatoria: 2 meses. Vancouver 5.
Se observa eritema importante



Imagen 1 año evolución. Recidiva, elevación de 3 mm
Escala de Vancouver: 5



Cicatriz en brazo derecho. Imagen preoperatoria . Vancouver 10



Posoperatorio: 14 días. Dehiscencia tercio medio



Posoperatorio: 1 año de evolución. Recidiva . Escala de Vancouver: 5
El volumen de la cicatriz es mayor en relación a la cicatriz preoperatoria



Cicatriz queiloide en lóbulo auricular bilateral.
Imágenes preoperatorias . Vancouver 10





Imágenes posoperatorias: 7 días
Escala de Vancouver: 0



Imágenes posoperatorias 1 año Vancouver de 0



Tratamiento con triamcinolona

Cicatriz lóbulo auricular derecho
Imagen preoperatoria. Vancouver 8



Posoperatoria 7 días. Vancouver 2



Posoperatorio 2 meses: Vancouver 2



Posoperatorio 1 año. Escala de Vancouver: 2



Cicatriz queloide abdomen

Imagen preoperatoria. Vancouver 10



Posoperatorio: 2 meses .Vancouver 8
Elevación vertical 0 mm



Posoperatorio: 1 año . Recidiva elevación de 2 mm
en tercio superior de la herida y atrofia cutánea en tercio inferior.
Escala de Vancouver: 8



Cicatriz cara anterior tórax. Preoperatorio. Vancouver 8



Posoperatorio 1 año. Escala de Vancouver: 5
Se observan algunas zonas de atrofia e hipotrofia cutánea

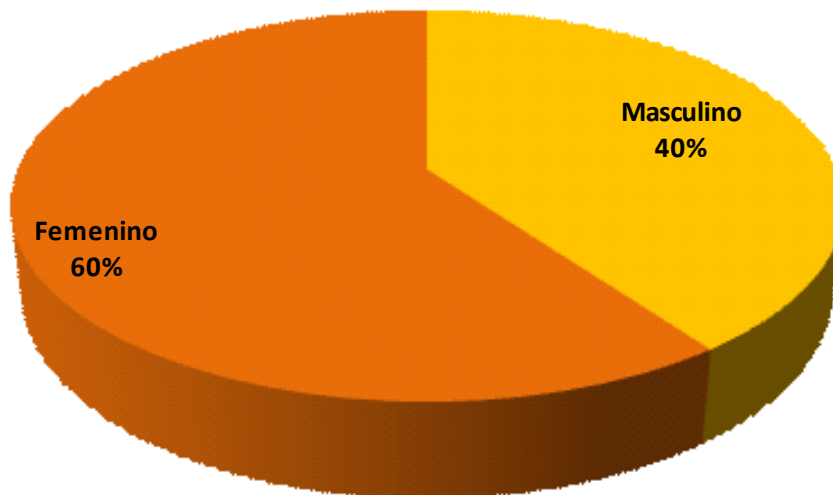


IX. RESULTADOS

Fueron estudiados 20 casos de pacientes con cicatrices queloides que acudieron para su atención al Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del hospital, durante el periodo de estudio (2008-2009). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de terapia, el primero, a quien se le administró el Tratamiento de prueba y el segundo, a quien se le administró el convencional; ambos grupos con 10 integrantes cada uno. Las características de los pacientes estudiados fueron:

Género, con una ligera predominancia fueron estudiadas mujeres en un 60% y hombres en un 40%; esto es: existió una razón de 2 hombres por cada tres mujeres. Su distribución en los grupos de estudio fue similar

CASOS ESTUDIADOS SEGÚN GÉNERO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009

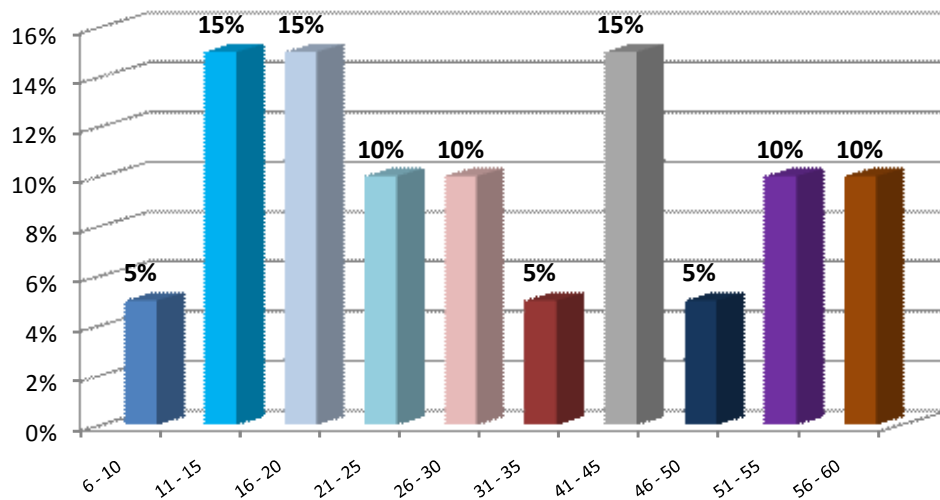


Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

La edad en promedio fue de 33 años, fluctuando en un rango de 8 a 59 años; con fines de resumen, las edades se agruparon en intervalos quinquenales, como se presentan

en la gráfica adjunta, en donde es posible observar que el mayor número de pacientes tenían edades entre 11 y 20 años y entre 41 y 45. La mayoría de pacientes fueron adultos, ya que solo cuatro de ellos fueron menores de quince años. Del mismo modo, la distribución en ambos grupos fue aleatoria y por lo tanto fue similar.

**DISTRIBUCION PORCENTUAL DE PACIENTES SEGÚN GRUPO DE EDAD
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009**

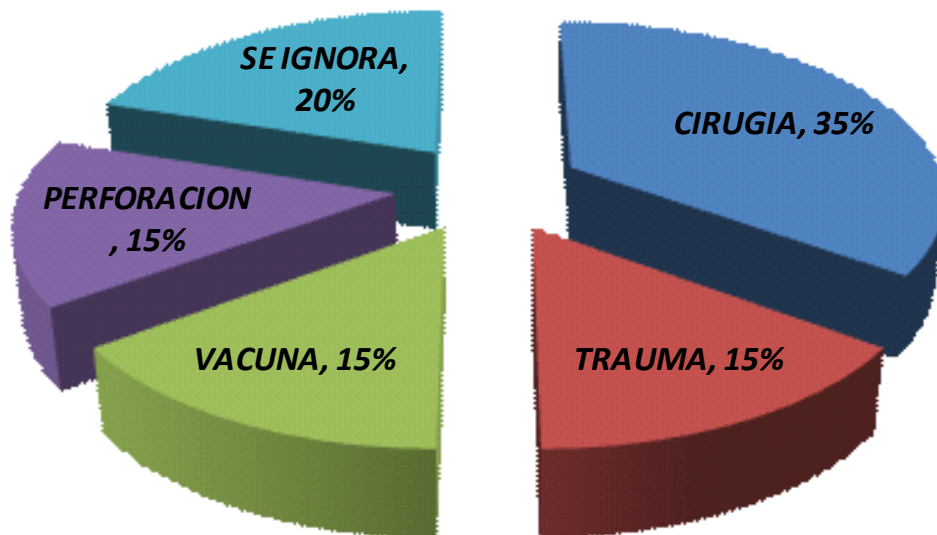


Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

En el total de los pacientes los años promedio de evolución fue de 6 años, con un rango de variación de entre 2 y 30 años; la distribución de esta variable en los grupos de edad nos indica que en el grupo al que se aplicó el tratamiento convencional, tuvo como promedio de años de evolución de 5, a diferencia del grupo en donde se aplicó el tratamiento de prueba, cuyo promedio fue de 7 años, esto es, las lesiones tuvieron mayor tiempo de evolución en este último grupo.

El origen de la cicatriz en los pacientes incluidos en el estudio fue diverso, en un tercio de los casos fue producto de una cirugía y en porcentaje similar (15%) fue producto o de un trauma, la aplicación de una vacuna o producto de una perforación.

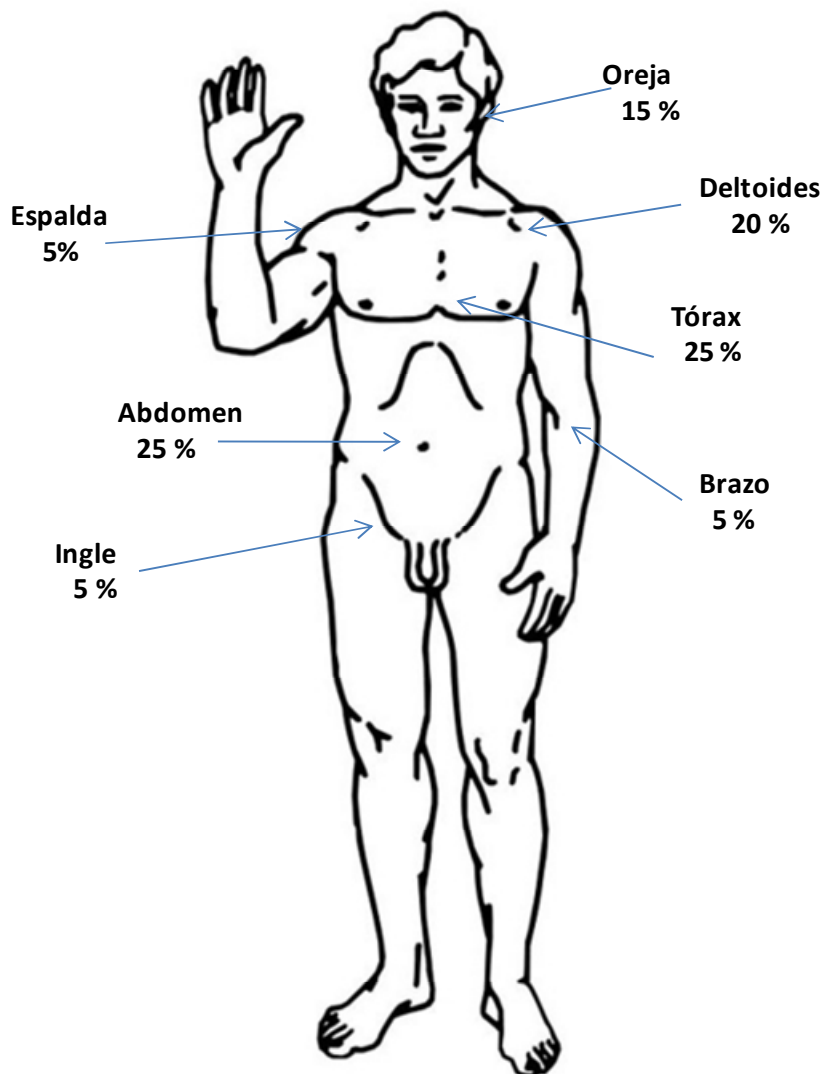
**ORIGEN DE LA CICATRÍZ MOTIVO DEL TRATAMIENTO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009**



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

La cicatriz que motivó el tratamiento tuvo, del mismo modo diversas ubicaciones anatómicas, siendo las más frecuentes: el tórax y abdomen (25%), la región deltoidea (20%) y el pabellón auricular (15%).

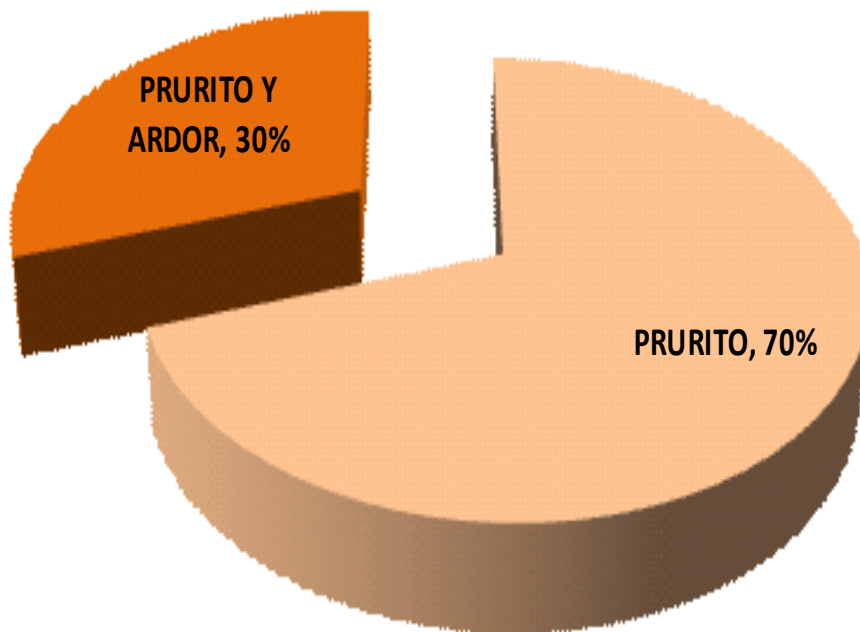
Frecuencia de ubicación en diferentes zonas anatómicas de la cicatriz queloide Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX 2008 - 2009



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

Los pacientes al momento del interrogatorio, mencionaron haber presentado como principales síntomas prurito (70% de los casos) y prurito acompañado de ardor en el 30% restante: todos los pacientes tuvieron molestias originadas por la cicatriz.

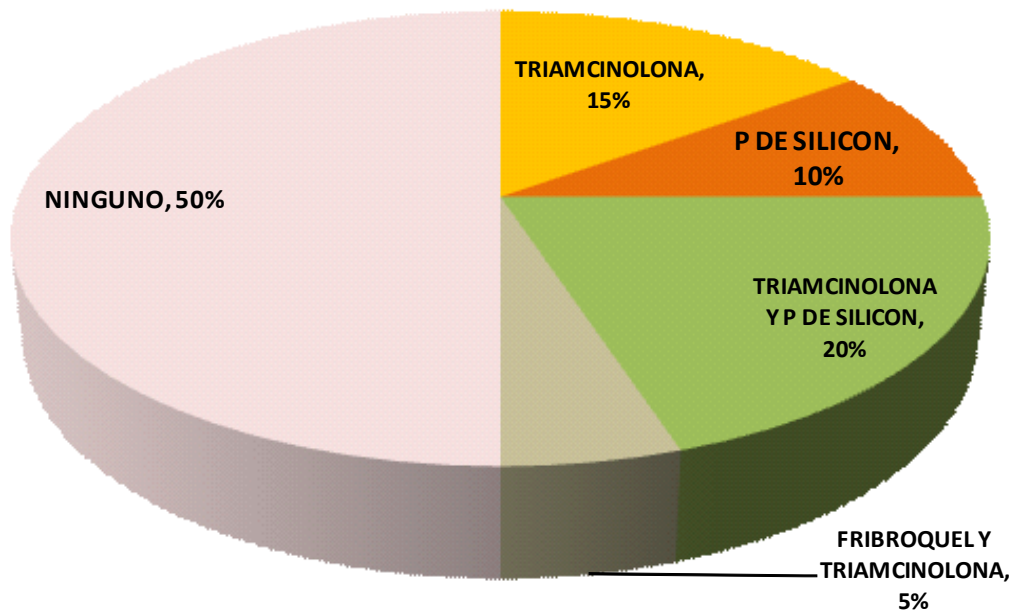
**SINTOMATOLOGIA REPORTADA POR LOS PACIENTES EN LA ZONA DE LA CICATRIZ
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009**



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

Ante el cuadro clínico, al 20% de los pacientes se les había prescrito una terapia previa con Triamcinolona y parches de silicón, al 15% de ellos solo se les prescribió Triamcinolona y al 10%, solo parches de silicón, sin embargo al 50% de los pacientes estudiados no se les prescribió ningún tipo de terapia previa. Aparentemente no hubo respuesta positiva con el uso de tales tratamientos

**TERAPIA PREVIA UTILIZADA EN LAS CICATRICES QUELOIDES
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009**

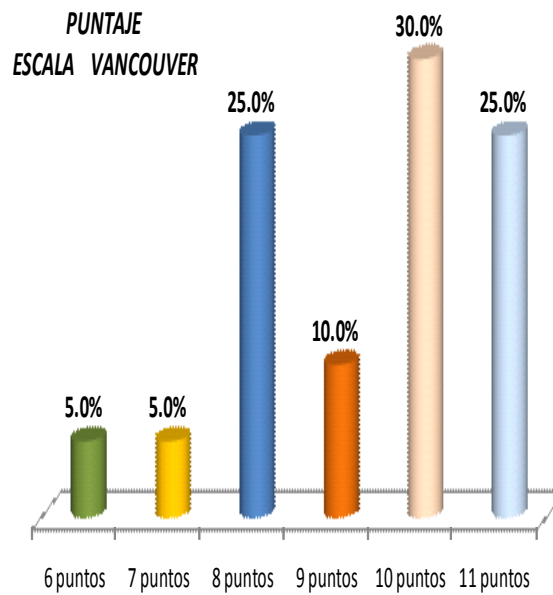
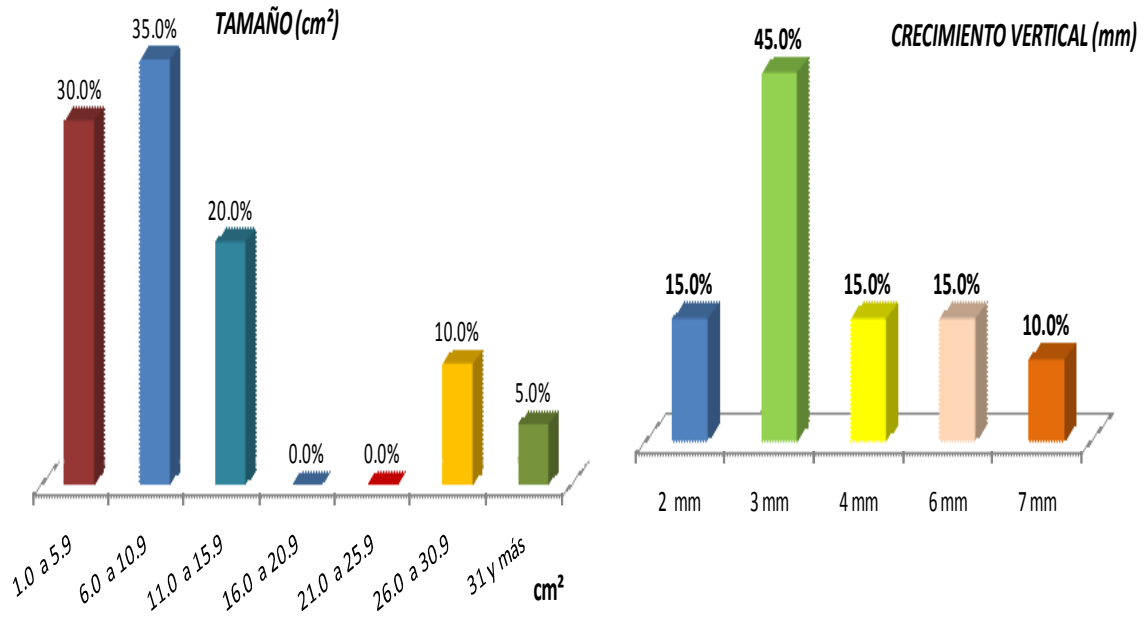


Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

Las cicatrices queloides, al inicio del estudio, tenían diferentes características; en cuanto a su tamaño (para medirlas fueron tomadas sus dimensiones y calculada su área en cm²), la mayoría de ellas (85%) medían entre 1 y 15.9 cm², aunque una de ellas era muy grande (80 cm²). Por otro lado, en lo referente a sus características, evaluadas mediante la escala de Vancouver y recordando que ésta establece puntajes que van de 0 a 13 puntos y que a mayor valor, son peores las características de la lesión, podemos observar que el 90% de los casos tienen puntajes de 8 a 11, por lo que en esa medición basal se partió de cicatrices muy dañadas.

TAMAÑO, CRECIMIENTO VERTICAL Y PUNTUACIÓN VANCOUVER DE LA CICATRÍZ INICIAL
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX

2008 - 2009



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

Intervención consistió en la resección de la cicatriz queloide en ambos grupos de pacientes y en la aplicación de Imiquimod (grupo experimental) y de Triamcinolona intralesional (grupo control); fueron tomados dos parámetros de evolución de la cicatriz:

- a) Su tamaño, medido en cuatro momentos: a los 7 días, dos y seis meses y al año; en este parámetro, el dato crucial fue el crecimiento de la cicatriz.
- b) Evaluación de las características de la cicatriz mediante la escala de Vancouver: ésta escala fue medida en los mismos cuatro momentos que el tamaño: a los 7 días, dos y seis meses y al año de aplicación de ambos tratamientos.

Esas mediciones fueron realizadas independientemente de las iniciales.

Complicaciones

Se presentaron 4 casos de eritema en el grupo de imiquimod lo que corresponde al 40%, y se presentaron 6 casos de atrofia en el grupo de triamcinolona lo que corresponde al 60%. Además, el 100 % de los pacientes refería dolor al momento de la aplicación, con un índice EVA que varía desde 5 hasta 8. El eritema se resolvió en todos los casos, sin embargo la atrofia fue permanente

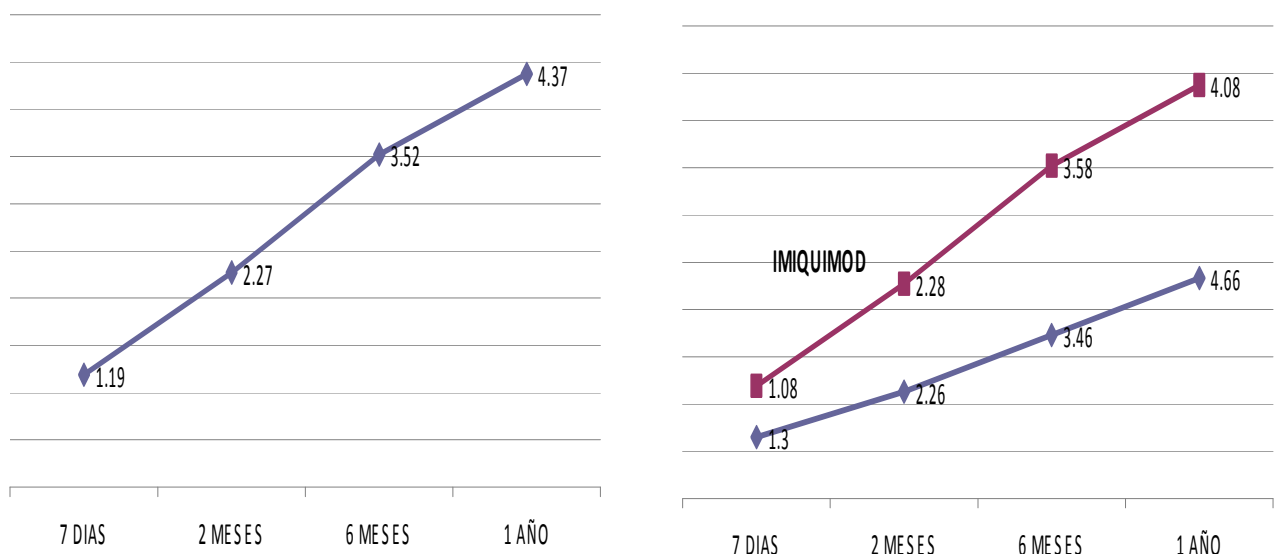
La recidiva de cicatriz queloide en general fue de 25%, lo cual se encuentra dentro de lo reportado en la literatura mundial. La recidiva posterior a resección quirúrgica y aplicación de imiquimod por 8 semanas fue de 30% y de 20% con la aplicación de triamcinolona.

X. ANALISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS.

a) Evaluación del tamaño de la cicatriz.

Para comparar estadísticamente la eficacia de ambos tratamientos, fueron comparadas las cuatro mediciones de las áreas mediante una Prueba de Análisis de Varianza para muestras repetidas, con una confianza de 95%, habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellas (**F=4.570, gl=3, p<0.05**), sin embargo, estas diferencias fueron contrarias a lo esperado, ya que comparando las medias de las mediciones, estas lejos de disminuir, o sea reducir o mantener el tamaño de la cicatriz, esta tendió a aumentar de tamaño promedio.(de 1.19 cm² a los 7 días a 4.3 cm² al año). Realizando el análisis bajo la misma prueba, según grupo de tratamiento, pudo observarse en ambos tratamientos que la cicatriz también aumentó de tamaño en promedio, solo que en el caso del Imiquimod fue estadísticamente significativa (**F=3.279, gl=3, p<0.05**), no así en el grupo a quien se aplicó el tratamiento convencional (**F=1.714, gl=3, p>0.05**), aunque la mayor diferencia de promedios se observó en el tratamiento convencional (3.36 cm² de diferencia en el convencional contra 3 cm² en el grupo imiquimod, estadísticamente significativo), por lo que en cuanto al tamaño, parece lograr un crecimiento mas moderado el tratamiento convencional.

EVOLUCIÓN DE LOS PROMEDIOS DEL TAMAÑO DE LAS CICATRICES EN LAS CUATRO MEDICIONES
COMPARATIVAMENTE DE TODA LA MUESTRA Y POR GRUPO DE TRATAMIENTO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009

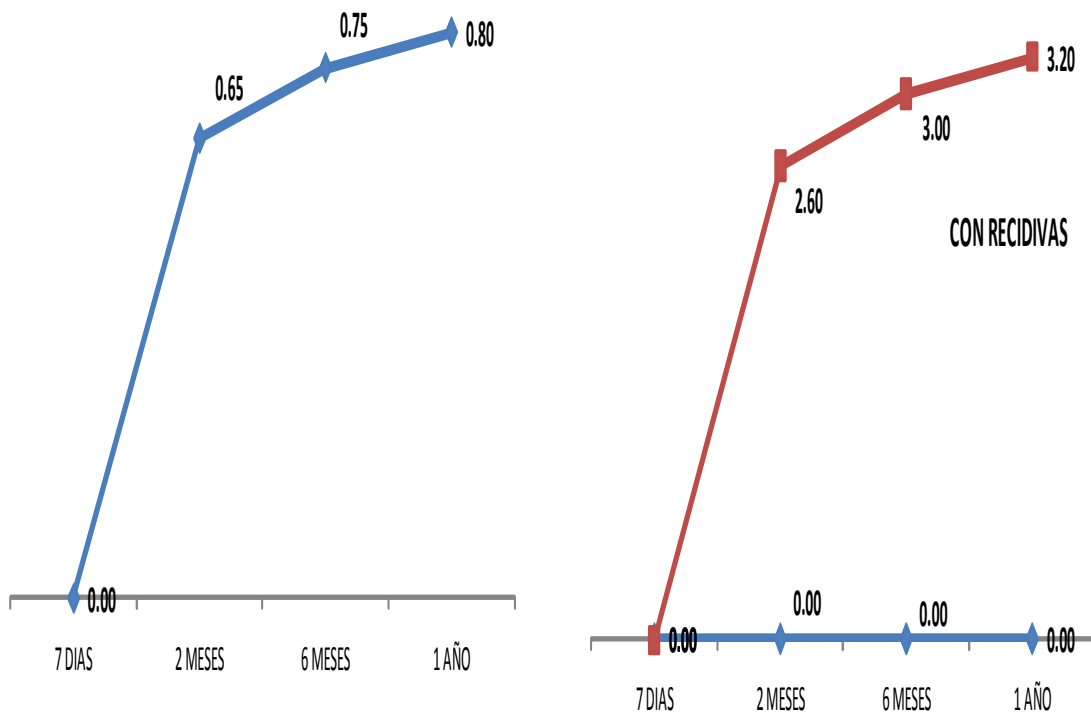


Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

b) Evaluación del crecimiento vertical de la cicatriz

Fueron comparadas las medidas en mm del crecimiento vertical a los cuatro tiempos de medición, mediante una ANOVA para muestras repetidas, se observó que existe diferencia estadísticamente significativa entre las mediciones ($F=4.480$, $gl=3$, $p<0.05$), al observar la tendencia de las medias esta se nota ascendente, si la muestra se analiza comparando aquellos pacientes que tuvieron al tiempo recidivas o no, se nota una marcada diferencia también estadísticamente significativa ($F=12.893$, $gl=3$, $p<0.05$), entre los grupos, ya que en aquellos que no tuvieron recidivas las mediciones se mantienen en cero, y en los que si las tuvieron estas las tuvieron en ascenso. En este caso, vale la pena recalcar que el mayor crecimiento observado en la cicatriz se dio en el lapso inicial de dos meses, ya que, mas allá de este tiempo, la curva tiende a aplanarse.

TENDENCIA DEL CRECIMIENTO VERTICAL EN LAS CUATRO MEDICIONES EN EL TOTAL DE PACIENTES Y COMPARATIVAMENTE EN AQUELLOS CON Y SIN RECIDIVAS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008-2009

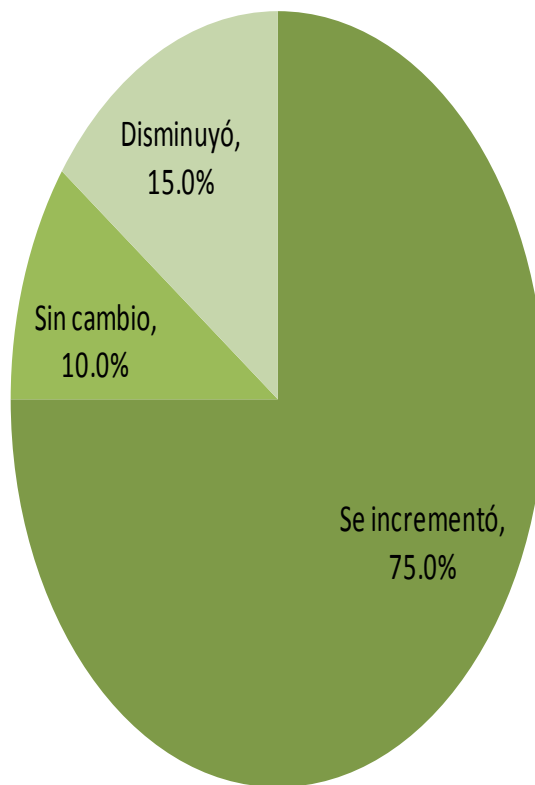


Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

c) *Evaluación de las características de la cicatriz.*

Las características de la cicatriz se midieron mediante la Escala de Vancouver entre las mediciones realizadas a los 7 días, 2, 6 meses y al año, observándose que el puntaje de la escala se incrementó en el 75% de los casos y solo descendió en el 15%, manteniéndose sin cambio alguno el resto de los casos.

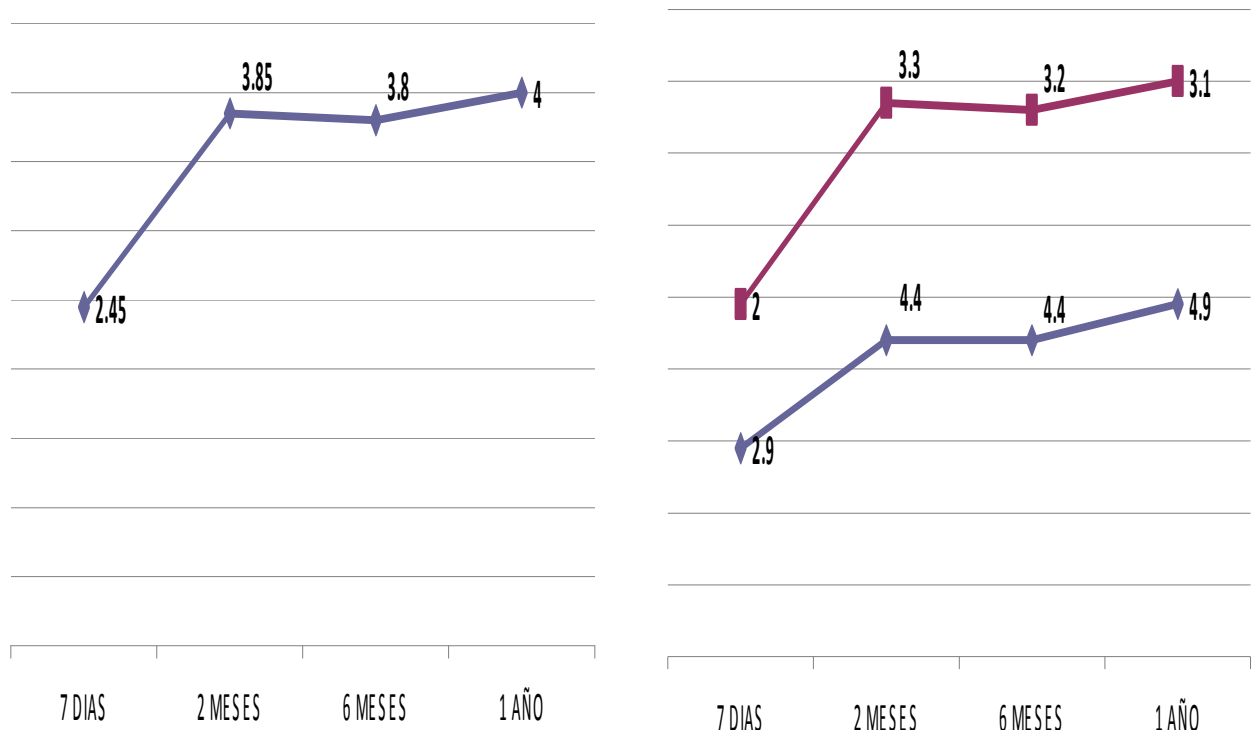
**COMPORTAMIENTO DE LA PUNTUACIÓN DE VANCOUVER A LO LARGO DEL ESTUDIO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009**



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

Para analizar estadísticamente los puntajes de la escala, fue realizada una Prueba de Análisis de Varianza para muestras repetidas, con una confianza de 95%, resultando que entre las mediciones hechas, existió diferencia estadísticamente significativa (**F=12.978, gl=3, p<0.05**), solo que estas diferencias nos señalan un incremento en los puntajes (de 2.45 a 4.0); realizando el análisis bajo la misma prueba por grupo de tratamiento, en ambos casos las diferencias son estadísticamente significativas, tendientes al incremento, en el caso del tratamiento convencional (**F=6.750, gl=3, p<0.05**) con puntajes que van de 2.90 a 4 (diferencia de 2.0) y en el de Imiquimod los puntajes que van de 2.0 a 3.10 (diferencia de 1.10), sin embargo, el menor incremento en el puntaje promedio y por lo tanto en las condiciones de la cicatriz en este caso lo obtuvo Imiquimod, siendo este estadísticamente significativo (**F=7.333, gl=3, p<0.05**)

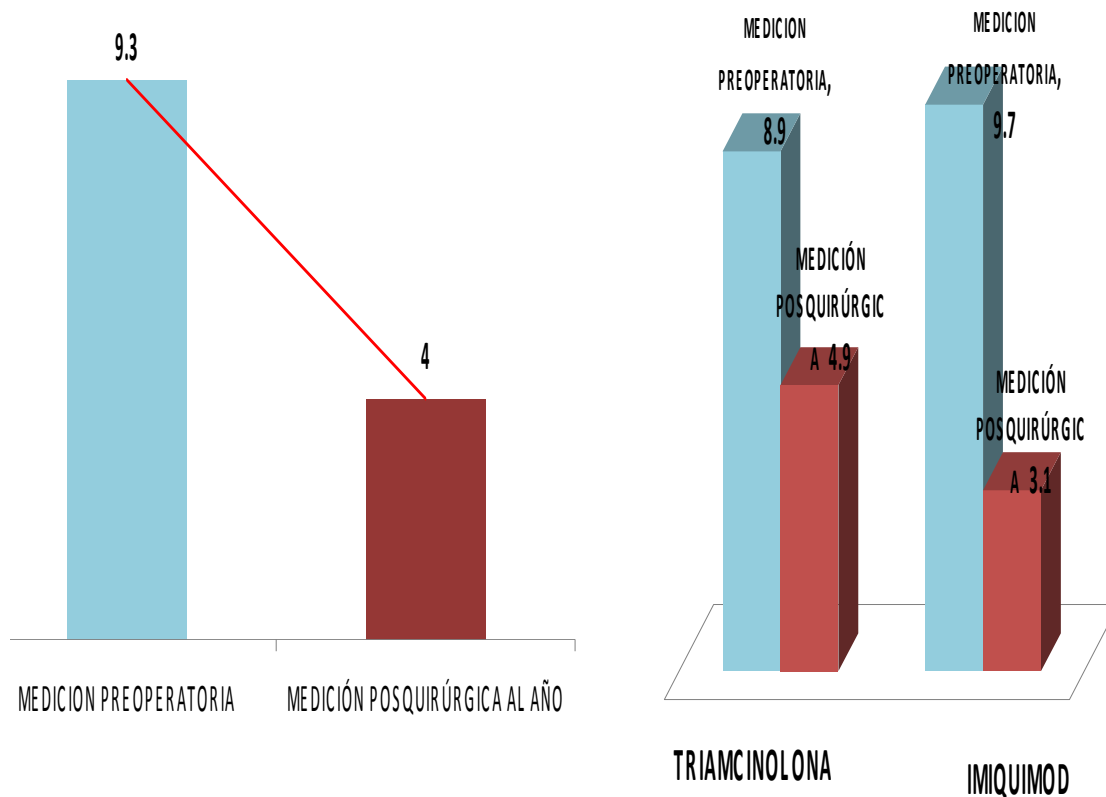
EVOLUCIÓN DE LOS PROMEDIOS DE LAS PUNTUACIONES VANCOUVER EN LAS CUATRO MEDICIONES
COMPARATIVAMENTE DE TODA LA MUESTRA Y POR GRUPO DE TRATAMIENTO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

En otro punto de análisis, se probó mediante una t de Student, si existió asociación entre las mediciones Vancouver preoperatorio y la medición posoperatoria al año, encontrándose que si existe diferencia estadísticamente significativa (**t=8.320, gl=19, p<0.05**) entre el aspecto de las cicatrices en estos dos momentos de medición, esto refleja la utilidad del cuidado farmacológico de la cicatriz, que permite observar una tendencia del puntaje francamente descendente. Comparativamente desde los dos grupos de tratamiento, pudo observarse que también las diferencias resultaron estadísticamente significativas, para Imiquimod (**F=8.337, gl=9, p<0.05**) y para Triamcinolona (**F=4.743, gl=9, p<0.05**), en ambos grupos se observó la misma tendencia al descenso del puntaje de Vancouver.

ANÁLISIS COMPARATIVO POR GRUPO DE TRATAMIENTO DE LAS MEDICIONES DE LA ESCALA VANCOUVER PRE Y POSOPERATORIAS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009

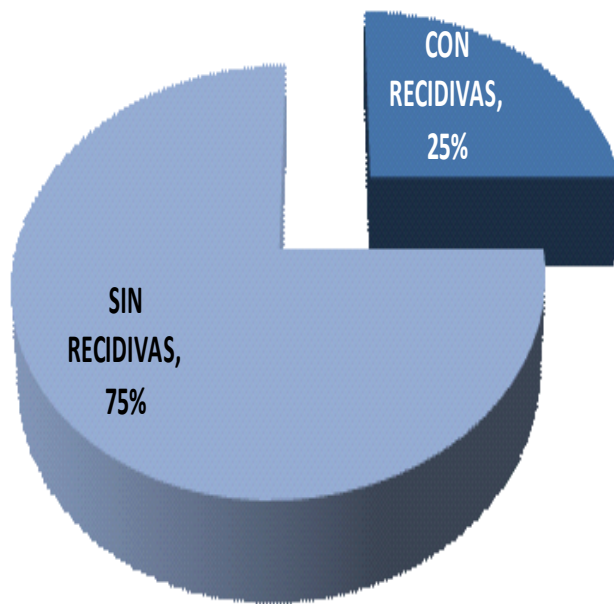


Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

d. *Evaluación del índice de recidivas.*

Con respecto a las recidivas, se observó que estas sucedieron en solo el 25% de los casos totales, esto es: en uno de cada cuatro pacientes.

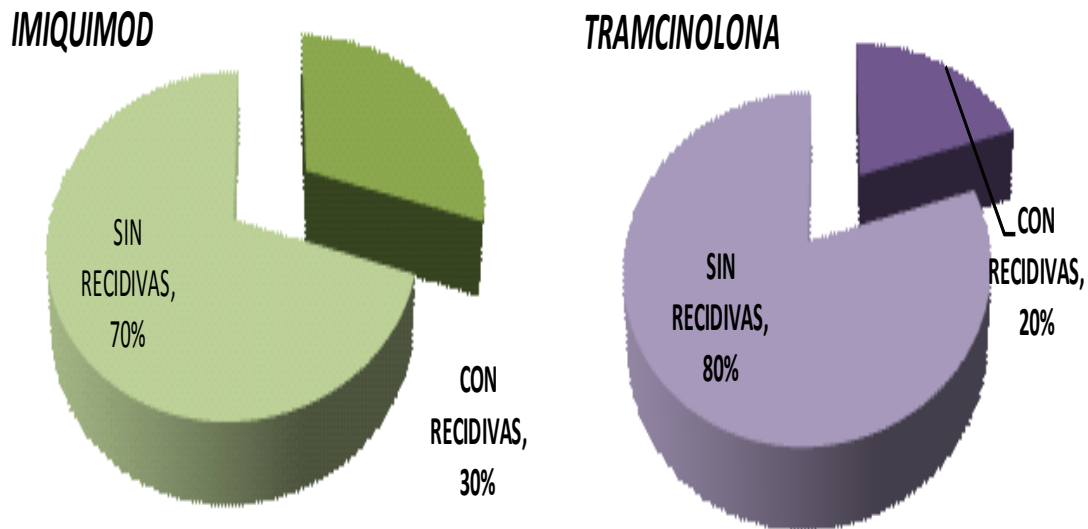
PORCENTAJE DE RECIDIVAS EN LOS CASOS TOTALES ESTUDIADOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008 -2009



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

Si se analiza la presencia de el índice de incidencias de acuerdo al grupo de tratamiento, se observa que las recidivas se presentaron en forma similar independiente de cada grupo de tratamiento, solo observándose un volumen ligeramente menor en el grupo manejado con triamcinolona que en el otro grupo (20% y 30%, respectivamente), como se muestra en las gráficas inferiores.

**PORCENTAJE DE RECIDIVAS SEGÚN EL MEDICAMENTO UTILIZADO COMO TERAPIA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX
2008-2009**



Fuente: Historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio

Por otra parte, a fin de verificar si existió asociación entre la puntuación de Vancouver preoperatorio y la presencia de recidivas, se realizó una Prueba de Ji cuadrada, en la cual se clasificó para fines prácticos la puntuación de Vancouver en tres categorías, englobando en la primera a pacientes con puntuaciones de 0-4, en la segunda de 5 a 8 y en la tercera de 9 y mas, en donde no se encontró asociación entre estas dos variables ($X^2=0.613$, $gl=1$, $p>0.05$). Del mismo modo se exploró la asociación entre tener antecedentes heredo-familiares de presentar cicatrices queloides y la presencia de recidivas, no encontrándose tampoco relación entre dichas variables. ($X^2=1.00$, $gl=1$, $p>0.05$). Por ultimo se exploró la asociación entre el sexo, la edad, el tiempo de evolución y la localización anatomica y la presencia de recidivas no encontrando relación en dichas variables ($p>0.05$).

XI. DISCUSION

La cicatriz queloide sigue siendo una complicación frecuente y particularmente frustrante en cirugía plástica.

La resección quirúrgica de la cicatriz queloide es uno de los procedimientos quirúrgicos que se realizan con frecuencia en el servicio de cirugía plástica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, no teniéndose un registro del índice de recidivas ni de la eficacia del uso de diversos medicamentos para su tratamiento.

Existen algunos estudios piloto con el uso de imiquimod en cicatrices queloides, sin embargo el seguimiento es a corto plazo y no se evalúan los resultados con escalas validadas.

Este estudio tiene la intención de aportar evidencias mas concretas, con un diseño prospectivo, comparativo, aleatorizado y utilizando una escala validada (por la American Burn Association) (43) al comparar la eficacia y el índice de recidivas entre la triamcinolona y el imiquimod.

El estudio de Berman (17) de 2002 con aplicación tópica de imiquimod todas las noches por 8 semanas, comenzando la noche de la cirugía, demuestra un índice de recurrencias de 0%. Sin embargo la muestra fue de solo 12 pacientes, el seguimiento de 6 meses y no se especifica la forma de medir la recidiva ni una escala objetiva que valore las características de la cicatriz, además de no ser comparativo.

Por otro lado, el estudio de Clark (18), publicado también en 2002, incluye 30 pacientes posoperados de resección quirúrgica de la cicatriz queloide, aleatorizados para recibir imiquimod al 5% diario por 8 semanas o INF α 2b 1 millón de unidades por centímetro lineal de la herida administrada el día de la cirugía y 1 semana después, presentándose a los 6 meses solo una recurrencia por grupo (3.3%), concluyendo que el interferón y el imiquimod disminuyen el índice de recurrencias de forma similar, sin embargo, el interferón necesita ser aplicado de forma intravenosa y presenta múltiples efectos adversos, en cambio, el imiquimod requiere una aplicación más sencilla y presenta menor número de efectos adversos. Los pacientes con imiquimod presentaron un 63.6% de hiperpigmentación moderada, 26 % de prurito, 4 % dolor localizado y ampollas en 5%, la mayoría de las complicaciones se presentaron a las 2 semanas de aplicar el medicamento y desaparecieron en su totalidad una semana después. En el estudio no se especifica la forma en que se definió la recidiva y tampoco se utiliza una escala objetiva para evaluar la cicatriz, además el seguimiento únicamente fue a 6 meses.

Como se observa, hasta la fecha no existe un estudio con un seguimiento y metodología apropiada para definir si existen diferencias entre el imiquimod y otros fármacos utilizados en la cicatriz queloide en cuanto a recidiva y aspecto final de la cicatriz. Además, no se ha comparado en ningún estudio este nuevo medicamento contra el fármaco considerado el estándar de oro en la actualidad: la triamcinolona, por lo que se consideró necesaria la realización de este estudio.

El índice de recidiva entre ambos grupos no fue estadísticamente significativo, es decir, las recidivas se presentaron en forma similar independiente de cada grupo de tratamiento, en promedio uno de cada cuatro pacientes presentó recidiva de la cicatriz queloide al año de seguimiento. No existe relación entre las características de la cicatriz previas al tratamiento (escala de Vancouver) y el índice de recidivas.

Ambos grupos presentaron aumento de los valores de la escala de Vancouver a un año de seguimiento en relación a la primera medición posoperatoria (no a las características de la cicatriz previa), comparándolo entre grupos esta diferencia no fue significativa. La Escala de Vancouver incrementó su valor en el 75% de los casos, en 15 % lo disminuyó y en 10% se mantuvo sin cambios. Es decir, las cicatrices tienden a empeorar sus características físicas con el tiempo, sin embargo, aunque aumenten los valores de la escala de Vancouver en relación a la cicatriz posoperatoria inmediata, siempre mejorarán los valores, si no existe recidiva, en relación a la cicatriz preoperatoria.

Ahora bien, comparando los valores de la escala de Vancouver para ambos grupos, entre la cicatriz previa a la resección y al año de seguimiento, se encontró que los valores fueron en promedio de 9.3 y de 4 en el preoperatorio y postoperatorio respectivamente. Realizando el análisis por grupos se demuestra que los valores preoperatorio y postoperatorio para la triamcinolona fueron de 8.9 y de 4.9, respectivamente, y para el imiquimod de 9.7 y de 3.1 en el preoperatorio y postoperatorio respectivamente. Existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, esto es, el imiquimod produce escalas de Vancouver más bajas en el posoperatorio que la triamcinolona, lo que se traduce en cicatrices con mejores características físicas y por lo tanto en mayor eficacia.

La comparación anterior comprobó que la escala de Vancouver es muy útil para el estudio objetivo de las cicatrices en general, y las queloides en particular, siendo una escala validada y utilizada a nivel mundial.

Un dato interesante es que los pacientes que presentaron recidiva al año de seguimiento fueron los únicos que presentaron un crecimiento vertical de la cicatriz a través del tiempo, el cual fue más acentuado durante los primeros dos meses, lo que concuerda con el comportamiento biológico reportado de las cicatrices queloides (137). Si se estudia la muestra total, se observa que el crecimiento vertical promedio fue de 0.8 mm, sin embargo, si se compara el crecimiento vertical entre los pacientes que presentaron recidivas y los que no las presentaron, se observa un crecimiento de 3.2 mm en el primer grupo y de 0 mm en el segundo grupo, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Este hecho es importante desde el punto de vista pronóstico, ya que nos permite detectar oportunamente aquellos pacientes con mayor probabilidad de recidivar desde los dos meses de seguimiento, esto es, aquellos que presenten elevación vertical de la cicatriz partiendo de cero (cicatriz posoperatoria inmediata).

Se observó que durante los dos primeros meses es cuando el crecimiento vertical y los valores de la escala de Vancouver se elevan de forma importante, permaneciendo en forma de meseta posteriormente, es decir, las características de la cicatriz a los dos meses determinarán en la mayoría de los casos, las características a largo plazo.

En cuanto al crecimiento volumétrico de las cicatrices, ambos grupos continuaron aumentando de volumen, de forma más marcada durante los primeros dos meses. En ambos grupos el volumen de la cicatriz al inicio del estudio fue de 1.19 mm^2 y al año de seguimiento de 4.37 mm^2 . Si se estudia por grupos, la triamcinolona presentó un volumen de la cicatriz inicial de 1.08 mm^2 y final de 4.08 mm^2 y el imiquimod un volumen inicial de 1.3 mm^2 y final de 4.6 mm^2 . No existió diferencia significativa en ambos grupos. El crecimiento fue en general en sentido longitudinal, lo que se relaciona con el procedimiento quirúrgico y el hecho de que la cicatriz posterior a la cirugía es mayor a la preoperatoria. Esta medición no toma en cuenta el crecimiento vertical, que se considera un parámetro independiente de recidiva como se comentó anteriormente.

Las complicaciones tuvieron incidencias altas en ambos grupos, 40% de pacientes presentaron eritema en el grupo tratado con imiquimod, y 60 % presentaron atrofia cutánea en el grupo tratado con triamcinolona, sin embargo, en el caso del eritema este fue transitorio, contrario al caso de la atrofia, que seguía presentándose hasta el momento del seguimiento (un año)

Por último se demostró que la cicatriz queloide es más frecuente en el sexo femenino en una razón de 3:2, la edad promedio fue de 33 años, la zona anatómica más afectada fue tórax y abdomen, la causa más frecuente fue la intervención quirúrgica, el 100 % de los pacientes presentaban prurito o ardor previos a la cirugía, el tratamiento previo más común fue triamcinolona y placas de silicón en el 20% y el tiempo promedio de evolución fue de 6 años.

Con los datos anteriores se realizó un análisis estadístico para determinar si las características demográficas (sexo, edad), localización anatómica, tiempo de evolución y antecedentes heredofamiliares tienen relación con el índice de recidivas encontrando que no existe relación entre ambos, por lo que, hasta el momento es imposible determinar con base en estos parámetros que paciente está en riesgo de presentar una cicatriz queloide recidivante.

Por último, se realizó un análisis estadístico para determinar si la escala de Vancouver preoperatoria tiene relación con el índice de recidiva, ya que históricamente se ha creído que las cicatrices queloides más grandes, hiperpigmentadas o con sobre elevación tienen más riesgo de producir recidivas, sin embargo, no se encontró relación entre valores altos de la escala de Vancouver en el preoperatorio y recidivas.

.

.

XII. CONCLUSIONES

Existen múltiples tratamientos para la cicatriz queloide, siendo el mecanismo de acción de la mayoría desconocido, por lo que es importante estudiar fármacos modernos con mecanismos de acción inmunomoduladores plenamente comprobados y cuya aplicación en cicatrices queloides se ha comenzado a estudiar.

Ambos fármacos disminuyen de forma similar el índice de recidivas, con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la resección quirúrgica únicamente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el índice de recidivas entre ambos grupos

Los dos fármacos empleados en este estudio son útiles, sin embargo el imiquimod es más eficaz. La eficacia se midió mediante puntuaciones con la escala de Vancouver, observándose que, partiendo de la nueva cicatriz (posterior a la resección quirúrgica) esta escala aumento al año en ambos grupos, sin embargo, los valores fueron mas amplios en el grupo tratado con triamcinolona, por lo que se concluye que el imiquimod produce mejores resultados en la apariencia de la cicatriz que la triamcinolona con diferencia estadísticamente significativa. Ahora bien, si se compara el valor de la escala de Vancouver preoperatorio con el resultado postoperatorio al año de seguimiento, en ambos grupos, se observa una tendencia a la disminución de los valores (mejorar el aspecto de la cicatriz), sin embargo, esta es mayor en el grupo de imiquimod, con diferencia estadísticamente significativa, esto es, el imiquimod es mas eficaz que la triamcinolona al año de seguimiento.

Otro dato interesante que se concluye con este estudio, es que los dos primeros meses son muy importantes para determinar el curso posterior de la cicatrización, se observo que durante este lapso los valores de la escala de Vancouver aumentan rápidamente, así mismo, el crecimiento vertical de la cicatriz también aumenta drásticamente en este lapso, manteniéndose en forma de meseta posteriormente. Al analizar estadísticamente los datos anteriores se observo que aquellos pacientes que presentaron crecimiento vertical de la cicatriz en estos lapsos fueron aquellos que recidivaron. Es decir, que la evaluación cuidadosa y la medición milimétrica vertical de la cicatriz en los dos primeros meses son de suma importancia para identificar aquellos casos que probablemente recidivaran. Por otro lado, los valores de la escala de Vancouver preoperatorios no tuvieron relación con los valores medidos al año de seguimiento.

Ninguna otra medición o antecedente tuvieron relación con el índice de recidivas, esto es, el sexo, la edad, la localización anatómica, el antecedente, tiempo de evolución, sintomatología previa y la escala de Vancouver previa, no tienen relación con el índice de recidiva y, por tanto, no se puede predecir con base en estos datos, que pacientes son mas propensos a recidivar. El único dato

relacionado con la recidiva, como se comento previamente, es el crecimiento vertical de la cicatriz, sobre todo, durante los dos primeros meses de tratamiento.

El crecimiento longitudinal y anchura (medido en área), fue similar entre ambos grupos.

El imiquimod presenta complicaciones, definidas por el eritema perilesional, en el 40 % de los casos, mientras que la triamcinolona presenta atrofia en el 60 % de los casos, sin embargo, la primera es transitoria mientras la última es permanente, por lo que se concluye que el imiquimod presenta menos complicaciones y de menor gravedad que la triamcinolona. En próximos estudios seria interesante comenzar la aplicación del imiquimod una semana posterior a la resección quirúrgica (final de fase inflamatoria, epitelización completa) para ver si esto disminuye el índice de eritema (los 4 casos se presentaron en las primeras dos semanas) así como disminuir las aplicaciones de la triamcinolona para ver el impacto en la atrofia cutánea.

La satisfacción durante la aplicación fue mejor con el imiquimod, que es un fármaco tópico, en cambio, la totalidad de los pacientes a los que se les aplico triamcinolona refirieron dolor de moderado a intenso.

No existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos fármacos en cuanto a la presencia de dehiscencia.

Otros aspectos importantes de comentar son que el imiquimod es un fármaco fácil de conseguir a diferencia de la triamcinolona, y el costo es similar considerando las cuatro aplicaciones necesarias en el caso de esta última, lo anterior podría tener efecto en el apego al tratamiento medico.

El imiquimod es, por lo tanto, un fármaco inmunomodulador que actúa en sitios específicos del proceso de cicatrización mediante la modulación de citocinas, de aplicación tópica no dolorosa, con pocos efectos adversos y transitorios, con índices de recidiva y dehiscencia similares a la triamcinolona y más eficaz que esta a largo plazo.

Es necesario continuar con la investigación ampliando el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento, y de corroborarse los resultados de este estudio, se podría modificar el tratamiento actual de las cicatrices queloides a favor del uso de imiquimod mas resección quirúrgica.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Niesen, FB. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a Review. *Plast Reconstr Surg* 104:1435. 1999
2. Rockwell, W. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg* 84:827, 1989
3. Mustoe, TA. International clinical recommendations on scar management. *Plast Recons Surg.* 110:560,2002
4. Widgerow, A. new innovations in scar management. *Aesthetic plast surg* 24:227, 2000
5. Chang, Y. Current and potencial uses of imiquimod. *Souther medical Journal.* Vol 98, No. 9 . 2005. 913
6. Garland, S. Imiquimod. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:85-89
7. Skinner, RB. Imiquimod. *Dermatol Clin* 21;291, 2003
8. Sauder, D. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003 , 149; 66. 5-8
9. Carraway, J: Using Aldara, copper peptide and niacinamide for skin care. *Aesthetic Surg J.* 24:83, 2004
10. 3 M Pharmaceuticals. Aldara TM (Imiquimod) cream 5% (package Insert) 2004
11. Miller, RL. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunolopharmacol* 1999;21:1-14
12. Yun Lee, J, Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol* 2004;26:379-384
13. Lawrence W. In search of the optimal treatment of keloids: report of a series and review of the literature. *Ann Plast Surg* 27:164.1991
14. Jimenez, SA. Selective inhibition of diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J Clin Invest* 1984;74:1112-6
15. Berman, B, Duncan, MR. Short –term keloid treatment in vivo with interferon alfa 2-b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:694-706
16. Berman, B. Imiquimod 5% cream for keloid management. *Dermatol Surg* 29:10 2003
17. Berman, B. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 47; 4 2002
18. Clark J. imiquimod vs Interferon: cream matches injection in term of eliminating keloid recurrence while showing no adverse events. *Dermatol Times* December 2002:15-6.
19. Kaufman, J. Topical application of imiquimod 5% cream of excision sites is safe and effective in reducing keloid recurrences. *J Am Acad Dematol* 2002;47:S209-11.
20. Jacob S, Berman, B. Topical application of imiquimod 5 % cream to keloid alters apoptotic gen expression. Presented at the American Academy of Dermatology Meeting, San Francisco, March 2003.
21. McCauley, RL. Altered cytokine production in black patients with keloids. *J Clin Immunol* 1992;12:300-8
22. Edwards L. Self-administred topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts, *Arch Dermatol* 1998; 134:25-30

23. Stockfleth, E. Meyer T. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2004;140:1542.
24. Shumack, S. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch dermatol* 2002;138:1165-1171.
25. Naylor, MF. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003;149(suppl 66) 66-69
26. Wolf, HI. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma of skin. *Arch Dermatol* 2003;139;273-276
27. Suchin KR. Treatment of stage 1A cutaneous T-Cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002;138:1137-1139
28. van Seters M, imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia . Results of a pilot study. *J Reprod Med* 2003 ; 47:701-705
29. Berman, B. Successful treatment of extramammary Paget disease of the scrotum with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 (suppl 1): 36-38
30. Gilbert, J. topical imiquimod for acyclovir-unresponsive herpes simplex virus 2 infection. *Arch Dermatol* 2001;137:1015-1017.
31. Bayler, C. Experience in treating molluscum contagiosum with children with imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol* 2003;149 (suppl 66):25-29
32. Richter, ON. Bowenoid papulosis of the vulva-immunotherapeutical approach with topical imiquimod. *Arch gynecol Obstet* 2003;268;333-336
33. Agarwal, S. Porokeratosis of Mibelli; successful treatment with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2001;146:338-339.
34. Kuwahara, RT. Treatment of granuloma annulare with topical 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 2003;20:90
35. Arevalo, I. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1847-1851
36. Solis, RR. Experimental nonsurgical tattoo removal in a guinea pig model with topical imiquimod and tretinoin. *Dermatol Surg* 2002;28:83-86
37. Man, J. Use of imiquimod 5% cream in the treatment of localized morphea.. *J Cutan Med Surg* 2004;8:166-169
38. Martinez, MI. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002; 138:881-884
39. Dendorfer, M. Topical treatment with imiquimod may induce regression of facial keratoacanthoma. *Eur J Dermatol* 2003; 13:80-82
40. Prado, A. Scar management after breast surgery: preliminary results of a prospective, randomized, and double-blind clinical study with aldera cream 5% (imiquimod). *Plast Reconstr Surg* 115:3, March 2005
41. Hernández Sampieri, Metodología de la investigación , McGraw-Hill, México 1997
42. Beausang, E. A New quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconst Surg* 102 (6) 1998; 1954-1961.
43. Baryza, M. The Vancouver scar scale: An Administration Tool and Its Interrater Reliability. *Journal Burn Care and Rehab* 16: 5. 1995
44. Hochman, B. Intralesional Triamcinolone Acetonide for Keloid Treatment A Systematic Review. *Aesth Plasti Surg* 2008
45. Bond, J. Maturation of the Human Scar An Observational Study. *Plast Reconst Surg* 121:1650, 2008

46. Lorenz, P. Wound healing: repair biology and wound scar treatment. In: Mathes, S. Plastic Surgery. Elsevier. 209-234, 2006
47. Parkhouse, N. Scar revision. In: Mathes, S. Plastic Surgery. Elsevier. 235-267, 2006
48. Tholpaldy, S. Adipose tissue: Stem cell and beyond. Clin Plast Surg 33: 55-62; 2006
49. Bayat, A. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scar. Br J Plast Surg 2005, 58, 28-37
50. Lindsey, WH. Facial Keloids. A 15-year experience. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 1997;123 (4):397-400.
51. Alhady, SM. Keloids in various races. A review of 175 cases. Plast Reconstr Surg, 1969;44 (6):564-6.
52. Mafong, E. Treatment of hypertrophic scars and keloids: a Review. Aesthetic plast surg. 114-121, 2000.
53. Louw, L. The keloid phenomenon: Progress toward a solution. Clinical Anatomy 20:3-14 2007
54. Datuba-Brown, D. Keloids: A review of the literature. Br J Plast Surg 43:70-77 1990
55. Bayat, A. Genetic susceptibility to keloid disease: mutation screening of the TGFB3 gene. Br J Plast Surg 2005, 58, 914-921
56. Schon, M. The small antitumoral immune response modifier imiquimod interacts with adenosine receptor signalling in TLR-7 y TLR-8 independent fashion J Invest Dermatol 126:1338-1347, 2006.
57. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA *et al.* Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* . 114:135–141. 2000
58. Sullivan GW, Linden J Role of A2A adenosine receptors in inflammation. *Drug Dev Res* 45:103–112. 1998
59. Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E, Sun P, Wang XQ, Miller R *et al.* Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth *in vivo*. *J Invest Dermatol* 121:1205–1209. 2003
60. Schön MP, Schön M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis* 9:291–298 . 2004
61. Schön M, Bong AB, Drewniok C, Herz J, Geilen CC, Reifenberger J *et al.* Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 95:1138–1149. 2003
62. Gupta AK, Cherman AM, Tyring SK. Viral and nonviral uses of imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg* 8:338–352. 2004
63. Burns CA, Brown MD. Imiquimod for the treatment of skin cancer. *Dermatol Clin* 23:151–164. 2005
64. Gurtner, G. Wound healing: normal and abnormal. En: Grabb and Smith, Plastic Surgery, 6a ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006, pp: 15-22
65. Chin, G. Hypertrophic scars and keloids. En: McCarthy, J. Current therapy in Plastic Surgery, Saunders, 2006, pp: 60-65
66. Mahoney, M-H, Joseph, M. Topical Imiquimod therapy for lentigo maligna. Ann Plast Surg; 61:419-424, 2008.
67. Ahmed, I. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. Br J Dermatol; 143:843-845. 2000
68. Chapman, MS, Spencel, SK. Histologic resolution of melanoma in situ (lentigo maligna) with 5 % imiquimod cream. Arch Dermatol; 139:943-944, 2003

69. Epstein, E. Extensive lentigo maligna clearing with topical imiquimod. *Arch Dermatol.* 139:944-945. 2003
70. Muñoz CM, Sanchez, JL. Successful treatment of persistent melanoma in situ with 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg*, 30; 1543-1545, 2004
71. Michalopoulos, P, Yawalkar, N. Characterization of the cellular infiltrate during successful topical treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Br J Dermatol*; 151:903-906, 2004
72. Kamin, A. Eigentler, TK. Imiquimod in the treatment of extensive recurrent lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*: 52 (2 suppl):51-52, 2005
73. Powell, AM. Amelanotic lentigo maligna managed with topical imiquimod as immunotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 50: 792-796, 2004
74. Powell, AM. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol.* 29:15-21. 2004
75. Ray, CM. Successful treatment of malignant melanoma in situ with topical imiquimod cream. *Int J Dermatol*, 44:428-434, 2005
76. Fleming, CJ. A pilot study of treatment of lentigo maligna with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol*; 151: 485-488, 2004
77. Fisher, GH. Treatment of melanoma in situ on sun-damaged skin with topical 5% imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch dermatol* 139:945-947, 2003
78. Wolf, IH. Treatment of lentigo maligna (melanoma in situ) with the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 141;510-514, 2005
79. Steinmann, A. Funk, JO. Topical imiquimod treatment of a cutaneous melanoma metastasis. *J Am Dermatol.* 43;555-556. 2000
80. Bong, AB. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastasis of malignant melanoma. *Dermatology*, 205:135-138, 2002
81. Susuki, H. Wang, B. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol*, 114:135-141, 2000
82. Sauder, DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol*, 43:S6-S11. 2000
83. Eedy, DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology? *Br Dermatol.* 147:1-6, 2002
84. Beutner, KR. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 42;789-794, 1998
85. Beutner, KR. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 41:1002-1007, 1999.
86. Reish, R. Scars: A review of emerging and currently available therapies. *Plast Reconstr Surg.* 122:1068:2008.
87. Verrechia, F, Chu, M. Identification of novel TGF-beta/smad gene target in dermal fibroblast using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach. *J Biol Chem*, 276:170. 2001
88. Stojadinovic, O. Vouthounnis, C. Novel genomic effects of glucocorticoids in epidermal keratinocytes: Inhibition of apoptosis, interferon-gamma pathway, and wound healing along with promotion of terminal differentiation. *J. Biol. Chem*, 282:4021. 2007
89. Macedo, L, Pinhal-Enfield, G. Wound healing is impaired in MyD88-deficient mice: a role for MyD88 in the regulation of wound healing by adenosine A2A receptors. *Am J Pathol.* 171:1774-1788. 2007
90. Underhill, DM. Collaboration between the innate immune receptors dectin-1, TLRs and Nods. *Immunol Rev.* 219:75.87, 2007

91. Pavsner-Fischer, M. Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions. *Blood*; 109;1422-1432. 2007
92. Wang, R. Town, T. HSP70 enhances macrophage phagocytosis by interaction with lipid raft-associated TLR-7 and upregulating p38 MAPK and p13K pathways. *J Sur Res.* 136:58-69. 2006
93. Takeda, K, Kashio, T. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 21:335-376,2003.
94. Krajewski, A, Garg, M, De, M. Phagocytosis: Reemerging roles for a primitive function. *Plast Reconstr Surg.*123:834, 2009.
95. Ogawa,R. Akaishi, S. Differential and exclusive diagnosis of diseases that resemble keloids and hypertrophic scars. *Ann Plast Surg* 2009;62:660-664.
96. Sabater-Marco V, Perez-Valles A. Sclerosing dematofibrosarcoma protruberans (DFSP): an unusual variant with focus on the histopathologic differential diagnosis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 59-62.
97. Sauder, D. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J _Am Acad Dermatol* 2000,;43:S6-11
98. Tyring, S. Conant, M. Imiquimod. ; an international update on therapeutic uses in dermatology. *International J Dermatology* 2002, 41,810-816.
99. Cosman, B. Crikelair, F. The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg.* 1961 27:,335 :
100. Baker, BL. Withaker, W.L. Interference with wound healing by local action of adrenocortical steroids. *Endocrinology*, 1950; 46: 544-551.
101. Conway, H. Stark, R. ACTH in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1951, 8:354
102. Hollander, A. Intralesional injections of triamcinolone acetonide: A therapy for dermatoses. *Antibiotic Med and Clin Therapy*, 1961, 8: 78-81.
103. Griffith, H. The treatment of keloid with triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg.* 1966; 38: 202-208
104. Griffith, H. A follow-up study on the treatment of keloid with triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg.* 1970; 46: 145-150
105. Ketchum, L. The treatment of hypertrophic scar, keloid and scar contracture by triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg.* 1966; 38: 209-218
106. Ketchum, L. A follow-up on treatment of hypertrophic scar,an keloid with triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg.* 1971; 48: 256-259.
107. Crikelair, G, Ju, D y Cosman, B. Scars and keloids en Converse, *Reconstructive Surgery*, 1a edicion, 1964, paginas 161-186.
108. Carrol, LA, Hanasono, MM. Triamcinolone stimulates bFGF production and inhibits TGF.b1 productions by human dermal fibroblast. *Dermatol Surg*, 2002:28:704
109. Dishi, Y. Fu, ZW. Molecular basis of the alteration in skin collagen metabolism in response to in vivo dexamethasone treatment: effects on the synthesis os collagen type I and III, colagenase, and tissue inhibitors of metalloproteinase. *Br J Dermatol.* 2002:147. 859
110. Schoepe, S. Schaecke, H. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol* 2006;15. 406.
111. Fardel, L. Flahault, A. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient opinion. *Br J Dermatol* 2007. 157;142
112. Cramer, JE. Intra-lesional injection of triamcinolona. *Australas J Dermatol.* 1964;13:140

113. Nuutinen, P. Autio, P. Glucocorticoid action on skin collagen: Overview on clinical significance and consequences. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2001;15:361
114. Asilian, A. Daroughegh, A. New combination of triamcinolona, 5-fluorouracil and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 2006; 32:907
115. Lee, JH, Kim, SE. Effects of interferon-a2b on keloid treatment with triamcinolona acetone intralesional injection. *Int J Dermatol*, 2008. 17:183
116. Saray, Y. Gueler, T. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermajet injections of bleomicin: A preliminary study. *Int J Dermatol.* 2005:44: 777
117. Lemperle, G. Gauthier, N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg*, 2009;123: 1842-1863
118. Lemperle, G. Gauthier, N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 2. Treatment options. *Plast Reconstr Surg*, 2009;123 1864-1873
119. Maeda, K. Painless injections technique of local infiltration anesthesia and prevention and treatment of adverse reaction of local anesthetics. *J Jpn Soc Aesth Plast Surg*, 1991:13:89-95
120. Ono, N. Pain-free intralesional injection of triamcinolone for the treatment of keloid. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg*, 1999;33:89-91
121. Rosen, D, Patel, M. A Primary protocol for the management of ear keloids. *Plast Reconstr Surg* 2007. 120:1385.
122. Al-Atar, Ali. Mess, S et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006. 117:286.
123. Younai, S. Nichter, L.S. Wellisz, T. Modulation of collagen synthesis by transforming growth factor-beta in keloid and hypertrophic scar fibroblasts. *Ann Plast Surg*, 33:148, 1994
124. Kischer, C.W. Wagner, H.N. Increased fibronectin production by cell lines from hypertrophic scar and keloid. *Connect Tissue Res.* 23:279. 1989
125. Pearlstein, E. Gold, L.I. Fibronectin: A review of its structure and biological activity. *Mol Cell Biochem.* 29:103, 1980
126. Alaish, S, Yager, D. Hyaluronic acid metabolism in keloid fibroblasts. *J Pediatr Surg* 30:949, 1995
127. Hunzelmann, N. Anders, S. Co-ordinate induction of collagen type I and biglycan expression in keloids. *Br J Dermatol* 135. 394, 1996
128. Andriessen, M., Niessen, F- Hypertrophic scarring is associated with epidermal abnormalities: An immunohistochemical study. *J Pathol*, 186. 192. 1998
129. Russell, SB, Trupon, KM. Reduced growth factor requirements of keloid derived fibroblasts may account for tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85:587, 1988
130. Kischer, C.W. The microvessels in hypertrophic scars, keloids and related lesions. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 24:281, 1992
131. Friedman, D, Boyd, C. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J Surg Res*, 55; 214. 1993
132. Curtis, A, Seehar, G. The control of cell division by tension or diffusion. *Nature.* 274: 52, 1978
133. Cohen, J, McCoy B. Immunoglobulin, complement and histocompatibility antigen studies in keloid patients. *Plast Reconstr Surg*, 63: 689, 1979
134. Kazeem, A. The immunological aspects of keloid tumor formation. *J Surg Oncol*, 38: 16, 1988

135. Yagi, K, Dafalla, A. Does an immune reaction to sebum in wounds cause keloid scars. Br J Plast Surg 32: 223, 1979
136. Fong, E, Chyne, L. Keloids: time to dispel the myths. Plast Recons Surg, 104: 1199, 1999.
137. Chike-Obi, Ch. Keloids: Pathogenesis, clinical features and management. Seminars in plastic surgery, 23,3.178 Agosto 2009.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

PETRÓLEOS MEXICANOS HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____

_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____

de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____

_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

DECLARO

QUE EL DOCTOR: **JORGE RAFAEL MARTÍNEZ MOSQUEIRA**

Me ha explicado las características y condiciones del estudio de "resección quirúrgica más tratamiento tópico con imiquimod en cicatrices queloides mayores ". Es de mi completo conocimiento, que se efectuará una comparación en el porcentaje de recurrencias, es decir, nueva formación de la cicatriz queleide, comparando la eficacia de dos fármacos distintos: imiquimod al 5% y triamcinolona 40 y 10 mg cc, se me ha explicado detalladamente los efectos adversos de cada uno, en el caso del imiquimod, irritación local y aumento de la coloración de la herida, y en el caso de la triamcinolona, adelgazamiento de la piel y disminución del color de la herida.

Los datos, fotografías, y conclusiones que deriven de este estudio serán publicados en documentos institucionales de PEMEX y en literatura médica siempre con la completa CONFIDENCIALIDAD y anonimato de mi identidad.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

CONSIENTO

En que se me realice: LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA DE LA CICATRIZ QUELOIDE Y QUE SE ME APLIQUE ALGUNO DE LOS DOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN ESTE ESTUDIO, SE ARCHIVE DOCUMENTAL FOTOGRAFICO DE MI PATOLOGIA Y PROCEDIMIENTO QUIRURGICO Y SE UTILICE MI INFORMACION CON FINES ACADEMICOS Y DE INVESTIGACIÓN.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO
TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____
de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO
TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

ANEXO 2

ESCALA DE VANCOUVER

PIGMENTACION

- 0 normal
- 1 hipopigmentación
- 2 hiperpigmentación

VASCULARIDAD

- 0 normal
- 1 rosa
- 2 rojo
- 3 purpura

FLEXIBILIDAD

- 0 normal
- 1 flexible con mínima resistencia
- 2 flexible con resistencia moderada
- 3 firme
- 4 banda, se palpa como una cuerda
- 5 contractura

ALTURA

- 0 normal, plana
- 1 2 mm
- 2 5 mm
- 3 >5 mm

Escala de Vancouver