



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA

**COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE miRNA 223 EN PACIENTES
CON CICATRIZACIÓN QUELOIDE Y CICATRIZACIÓN NORMAL**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA**

PRESENTA

DRA. MARIBEL BELMONTES CASTILLO

ASESOR DE TESIS

DR. PEDRO GRAJEDA LÓPEZ

DR. ALEJANDRO CRUZ SEGURA

DRA. MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ



Ciudad de México, Febrero 2019



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.



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud, UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Pedro Grajeda López

Titular del Curso Universitario en Cirugía Plástica y Reconstructiva
UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Maribel Belmontes Castillo. Residente de Cuarto Año de Cirugía
Plástica y Reconstructiva UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio
Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de Registro de Protocolo: **R-2018-3501-069**

III. ÍNDICE

I. CARATULA	1
II. AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
III. ÍNDICE	3
IV. RESUMEN	4
V. ABSTRACT	5
VI. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	6
VII. ANTECEDENTES	7
VIII. MATERIALES Y MÉTODO	26
IX. RESULTADOS	28
X. DISCUSIÓN	43
XI. CONCLUSIONES	44
XII. BIBLIOGRAFÍA	45
XII. ANEXOS	48

IV. RESUMEN

COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE miRNA 223 EN PACIENTES CON CICATRIZACIÓN QUELOIDE Y CICATRIZACIÓN NORMAL.

MATERIAL Y METODOS:

Estudio descriptivo, transversal y comparativo, incluyó a pacientes con cicatriz queloides que acudieron por primera vez al servicio de Cirugía plástica en especialidades CMN “La Raza”, como controles se incluyeron pacientes con cicatrización normal que dentro del procedimiento quirúrgico se requiriera retiro de piel, se tomó 1 cm de muestra, se colocó en un tubo de resguardo con lector de RNA y se enviaron al laboratorio de biología molecular de la Escuela Superior de Medicina del IPN para su análisis. Se realizó estadística descriptiva a las características del paciente y el tipo de cicatrización. Medidas de tendencia central a variables cuantitativas y porcentajes a las categóricas, con software SPSS versión 21 para MAC.

RESULTADOS:

Total de 26 pacientes con cicatriz queloides. 5 hombres, 21 mujeres, de las muestras de cicatriz queloides fueron 18 auricular derecha, 7 auricular izquierda y 1 torax posterior. De las cicatrices auriculares 8 se localizaron en el lóbulo y 17 en el helix. 26 muestras de piel sana en pacientes controles. 14 mujeres y 12 hombres. Tomadas 1 abdomen, 6 mama, 2 muslo, 5 nariz, 7 párpado, 1 región temporal, 1 región preauricular, 1 surco nasogeniano, 2 pierna. El miRNA 223 se sobreexpresó 9 veces más en las 26 muestras de cicatriz queloides.

CONCLUSIONES: Se necesita mayor entendimiento fisiopatológico de la cicatrización queloides para poder ofrecer a los pacientes, un adecuado tratamiento y menor índice de recurrencia de las lesiones.

PALABRAS CLAVE: cicatriz, queloides, miRNA 223

V. ABSTRACT

COMPARISON OF THE EXPRESSION OF miARN 223 IN PATIENTS WITH KELOID SCAR AND NORMAL CICATRIZATION.

MATERIAL AND METHODS:

Descriptive, transversal and comparative study, included patients with keloid scar who came for the first time to the plastic surgery service in CMN Specialties "La Raza", as controls were included patients with normal healing that within the surgical procedure required skin removal, 1 cm of sample was taken, placed in a shelter tube with RNA reader and sent to the IPN laboratory for analysis. A descriptive description was made of the characteristics of the patient and the type of healing. Measures of central tendency to quantitative variables and percentages to categorical ones, with software SPSS version 21 for MAC.

RESULTS:

Total of 26 patients with keloid scar. 5 men, 21 women, of the keloid scar samples were 18 right ear, 7 left atrial and 1 posterior thorax. The auricular scars 8 were located in the lobe and 17 in the helix. 26 samples of healthy skin in control patients. 14 women and 12 men. Taken 1 abdomen, 6 mom, 2 thigh, 5 nose, 7 eyelid, 1 temporal region, 1 preauricular region, 1 nasolabial fold, 2 leg. The miRNA 223 was overexpressed 9 times more in the 26 samples of keloid scar.

CONCLUSIONS: A greater pathophysiological understanding of healing is needed in order to offer patients adequate treatment and a lower rate of recurrence of the lesions.

KEY WORDS: scar, keloid, miRNA 223

VII. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La cicatrización de heridas es un proceso multifacético y complejo. Debido a sus funciones vitales sirve como una barrera física, química y bacteriana siendo importante para la supervivencia. La regulación fisiológica de la curación de las heridas de la piel, depende de muchos tipos de células y mediadores quimiotácticos. Se rige de fases secuenciales y superpuestas, incluyendo la fase de hemostasia/inflamación, la fase de proliferación y la fase de remodelación.^{1,2}

Cuando se presentan alteraciones en alguna de las fases de la cicatrización, se pueden presentar procesos de cicatrización patológica como: heridas crónicas, cicatriz hipertrófica, cicatriz queloide.²

Se han diseñado varias modalidades para cuantificar las cicatrices con el fin de determinar la respuesta al tratamiento y evaluar los resultados. Las evaluaciones de la cicatriz pueden ser objetivas o subjetivas. Las evaluaciones objetivas proporcionan una medida cuantitativa de la cicatriz, mientras que las evaluaciones subjetivas dependen del observador. La evaluación cuantitativa de las cicatrices requiere de dispositivos que midan sus atributos físicos. Los métodos subjetivos para evaluar la cicatriz proporciona una medida cualitativa de la cicatriz por el paciente y/o el médico. Dentro de las escalas más utilizadas se encuentra la escala de Vancouver (ver tabla 1) y la escala de evaluación de cicatriz de pacientes y observadores (ver tabla 2).^{3,4}

	Pigmentación	Vascularidad	Flexibilidad	Altura
0	Normal	Normal	Normal	Normal
1	Hipopigmentada	Rosa	Flexible	<2 mm
2	Hiperpigmentada	Rojo	Dócil	2-5 mm
3		Morado	Firme	>5 mm
4			Bandas	
5			Contractura	

Tabla 1. Escala de Vancouver⁴

	No, sin síntomas	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	Peor síntoma posible
¿La cicatriz duele?			
¿La cicatriz pica?			
	No, como la piel normal	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	Si, muy diferente
¿El color de la cicatriz es diferente?			
¿La cicatriz es más rígida?			
¿Es el grosor de la cicatriz diferente?			
¿Es la cicatriz irregular?			

Tabla 2. Escala de evaluación de cicatriz de pacientes y observadores⁴

La cicatriz ideal debe ser similar a una línea fina con una pigmentación similar a la del tejido vecino, sin irregularidades en la textura o contractura que distorcionen la piel adyacente. La formación de cicatrices está influenciada por una multitud de factores tales como la ubicación, la patogenésis (trauma, quemadura, cirugía), pretratamiento relevante (técnica quirúrgica, radiación), enfermedades crónicas relevantes, género, edad, tipo de piel, e incluso estilo de vida (exposición al sol, fumador). Los principales factores limitantes durante el proceso de curación son las fuerzas de tensión que actúan sobre el área de la herida o la infección de la herida.

La cicatrización de heridas en la piel humana adulta produce diversos grados de formación de cicatrices, que varían desde cicatrices asintomáticas, hasta cicatrices que son perceptibles y problemáticas, que se acompañan de confinamiento

funcional. Como resultado de esto se han establecido varios esquemas de clasificación de cicatrices en la literatura de cirugía plástica que describen grupos principales de heridas que van desde cicatrices maduras normales, cicatrices hipertólicas lineales, hipertrofica ancha y queloides (ver Tabla 3).⁵

	Características
Cicatriz madura	Cicatriz plana de color claro.
Cicatriz inmadura	Cicatriz roja, pruriginosa o dolorosa, ligeramente elevada. Muchos de estos maduran normalmente y se vuelven planas con una pigmentación similar a la piel circundante.
Hipertrofica lineal	Cicatriz roja, elevada, pruriginosa, confinada al borde de la incisión original de la piel. Aumento de tamaño de 3-6 meses y después presenta una fase de regresión. El proceso completo de maduración puede llevar hasta 2 años dando una apariencia elevada, similar a una cuerda.
Hipertrofica ancha	Cicatriz roja, elevada, a veces pruriginosa, limitada a bordes de la lesión por quemadura.
Queloides menor	Cicatriz focal y elevada que se extiende sobre el tejido normal. Posible desarrollo hasta 1 año después de la lesión y sin regresión espontánea.
Queloides mayor	Cicatriz grande, elevada (>0.5 cm), posiblemente dolorosa y pruriginosa

Tabla 3. Clasificación de cicatrices.

HERIDA CRÓNICA: es una herida que no cierra en 4 semanas y no presenta una reducción del 20-40% del área afectada después de 2-4 semanas de recibir tratamiento. Los libros de texto definen una herida crónica, como una herida que no cierra en 3 meses.⁶

CICATRIZ HIPERTRÓFICA: se define como cicatrices visibles y elevadas que no se propagan a los tejidos circundantes y que a menudo experimentan una regresión espontánea. Estas cicatrices se caracterizan por la proliferación de tejido dérmico, con depósito excesivo de MEC derivada de fibroblastos y especialmente colágeno durante periodos prolongados.

Las cicatrices hipertroficas generalmente se elevan, aunque rara vez se elevan más de 4 mm por encima de la piel, no se extienden más allá de los márgenes geográficos de la herida y tienden a presentar regresión con el tiempo (Fig 1), son de color rojo o rosa y causan prurito. Contiene principalmente colágeno tipo III, orientado en paralelo a la superficie epidérmica y con abundantes nódulos y grandes filamentos de colágeno extracelular. Pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero presentan alteraciones en áreas que involucran articulaciones y otras regiones móviles, lo que lleva a contracturas cicatrizales que limitan el rango de movimiento.^{6,7}

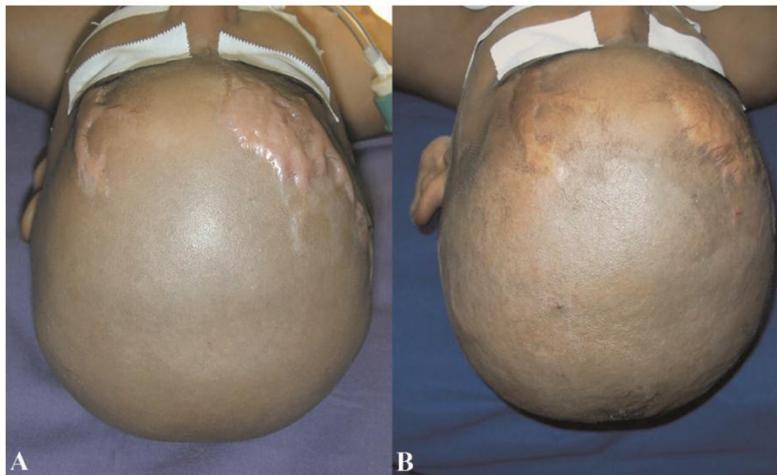


Fig 1. Regresión de cicatriz hipertrófica en un niño quemado después de 4 años. (A y B).¹²

CICATRIZ QUELOIDE: Es una cicatriz proliferativa benigna, localmente agresiva que crece más allá de los bordes de la herida original e invade la piel sana circundante. A diferencia de las cicatrices hipertroficas que permanecen dentro de los límites de las heridas originales y generalmente regresan espontáneamente, las queloides crecen más allá de los límites de la herida original y rara vez retroceden.

Estas cicatrices patológicas no solo son desagradables desde el punto de vista estético, si no que también pueden ser dolorosas y funcionalmente incapacitantes, causando angustia física y psicológica a los pacientes.⁶

EPIDEMIOLOGIA: La cicatriz queloide se presenta en un porcentaje similar en hombres y mujeres, entre los 10 y 30 años de edad, siendo rara en edades extremas, tiende a desarrollarse más fácilmente durante y después de la pubertad, ya que los individuos más jóvenes son más frecuentemente sometidos a traumas y su piel es más elástica que la piel de las personas mayores. Pueden retroceder durante la menopausia y empeorar durante el embarazo.

La incidencia de la cicatriz queloide es desconocida, pero en la población afroamericana e hispana se ha reportado una incidencia del 6%, esta población tiene 15 veces más probabilidades de presentar este tipo de cicatriz. La cicatriz queloide se presenta en mayor frecuencia en pacientes de raza negra y pacientes de piel más oscura en las zonas del cuerpo con altas concentraciones de melanocitos, es poco frecuente en palmas y plantas, no se han reportado cicatrices queloides en pacientes albinos.^{5,8,9}

ETIOLOGIA: Los factores que desempeñan un papel importante en el desarrollo de los queloides son la predisposición genética y alguna forma de traumatismo cutáneo. La tensión de la piel o de la herida es un factor importante al igual que las incisiones más allá de las líneas de tensión de la piel relajada. Las cicatrices que cruzan las articulaciones o pliegues cutáneos en ángulo recto están predispuestas a formar cicatrices hipertróficas debido a las constantes fuerzas de tensión que se producen.

Las causas genéticas del desarrollo de la cicatriz patológica puede ser polimorfismo de un solo nucleótido en el cromosoma 15. Hasta la fecha se han identificado posibles loci asociados a queloides en familias japonesas,

afroamericanas y chinas en los cromosomas 2q23, 7p11 y 10q23.31 respectivamente, aunque los genes responsables aún no se han identificado.⁹

Varios factores locales aumentan la inflamación de la dermis reticular durante la cicatrización de la herida, por ejemplo la colocación de aretes puede provocar lesiones múltiples durante un largo período de tiempo, otro factor es la infección, acné, foliculitis, quemaduras. Dentro de los factores locales, lo más importante son las fuerzas de tensión.¹⁰

Las siguientes hipótesis se han propuesto para la formación de cicatriz queloide:

1. Entorno de factores de crecimiento alterado: actividad aumentada de factor de crecimiento transformante beta y derivado de plaquetas y alteraciones en la matriz extracelular (fibronectina, ácido hialurónico y biglicano).
2. Diferencias en el factor de crecimiento: actividades anormales del factor de crecimiento transformante beta y derivado de plaquetas, con niveles elevados de TGF-20 con aumento de los receptores de los factores de crecimiento.
3. Diferencias en la matriz extracelular: niveles elevados de fibronectina, proteoglicanos y niveles disminuidos de ácido hialurónico. Los queloides tienen una producción aberrante de proteoglicanos, lo que da como resultado una matriz extracelular y estructura de colágeno desorganizada.
4. Renovación del colágeno: el contenido de colágeno desorganizado en los queloides es elevado, con un colágeno más grueso y ondulado en forma de nódulos.
5. Tensión: la tensión mecánica impulsa la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. Estas fuerzas dictan la arquitectura y orientación del colágeno.
6. Reacción al sebo: pueden surgir como una reacción inmune al sebo, presentándose en sitios anatómicos con altas concentraciones de glándulas sebáceas, como la pared torácica, el hombro y el pubis.¹¹

FISIOPATOLOGIA: la patogenesis de los queloides continúa siendo investigada. Histológicamente, los queloides invaden la dermis circundante normal, las fibras de colágeno son más grandes, más gruesas, más onduladas y se orientan al azar. Estas se agrupan en gruesos paquetes de colágeno que se empaquetan dentro de la dermis. Los queloides forman nódulos con una vascularidad reducida y una apariencia hipocelular. Este núcleo acelular dentro de los queloides es caracterizado por haces gruesos de colágeno tipo I y tipo III (con una relación de 18:1) intercaladas con fibroblastos.¹²

La dermis en la piel que loide mostró características histológicas distintas en sus diferentes profundidades. La dermis superficial, era la capa de tejido más delgada y morfológicamente similar al tejido de granulación observado en la cicatrización normal de la herida, con gran infiltrado de células, fibroblastos fusiformes y linfocitos. La cantidad de fibras de colágeno tipo III fue significativamente mayor que las fibras de colágeno tipo I.

La dermis media es la capa más gruesa, representando la mitad de la lesión, con fibras de colágeno compacto y la infiltración de los fibroblastos es más prominente, las fibras de colágeno eran hialinizadas y gruesas, mientras que las fibras de colágeno tipo III disminuyeron progresivamente en la dermis media y el colágeno tipo I aumentó.

La dermis profunda presentaba degeneración prominente y necrosis de las células dérmicas, con células atrofiadas y degeneradas. Los haces de colágeno son gruesos, poco organizados y con mayor cantidad de hialina. Las fibras de colágeno tipo I comprenden la mayoría de la MEC en la dermis profunda.¹³

Dentro de los hallazgos histológicos globales Butler et al. Clasificaron 4 hallazgos patognomónicos en la histología:

1. Colágeno hialinizado queloidal
2. Lengua debajo de la epidermis y dermis papilar
3. Bandas fibrosas horizontales en la dermis reticular

4. Bandas fibrosas similares a la fascia¹²

MANIFESTACIONES CLINICAS: se presentan como lesiones de consistencia firme, en ocasiones pruriginosas. Las cicatrices queloides se diferencian de las hipertroficas ya que exceden los bordes de la herida. La mayoría de los pacientes se presentan a la consulta por mejoría estética, pero en ocasiones pueden presentar prurito severo especialmente durante el crecimiento de la cicatriz. La piel se encuentra adelgazada, pero raramente ulcerada. El tamaño de las cicatrices puede variar desde 2-3 mm hasta presentarse como tumores pediculados, la forma de la cicatriz es variable, las lesiones nuevas generalmente son eritematosas y presentan un color más pálido que las lesiones antiguas. Se presentan con mayor frecuencia en la espalda, tórax anterior, hombros, borde mandibular y con menor frecuencia en las extremidades inferiores, cara, cuello, ojos, genitales, palmas, plantas, cornea y mucosas.⁸

PREVENCIÓN: El factor más importante para evitar la formación de cicatrices hipertólicas y queloides es la prevención. Evitar todas las heridas innecesarias, especialmente en pacientes propensos a cicatrices queloides. Evitar el cierre de las heridas con tensión y heridas que crucen las articulaciones, incisiones que sigan los pliegues de la piel siempre que sea posible. En las cirugías de cabeza y cuello, las subunidades estéticas de la cara deben considerarse para realizar la incisión, utilizando una técnica quirúrgica atraumática seguida de hemostasia eficiente.¹⁴

Todos los pacientes deben ser conscientes de los riesgos de recurrencia con los procedimientos y la prevención debe estar dirigida a evitar cirugías innecesarias. En situaciones donde no se puede evitar la cirugía, se pueden intentar terapias tópicas o modalidades físicas durante o después del tratamiento como profilaxis.¹⁵

TRATAMIENTO: En la literatura se han propuesto diferentes opciones de tratamiento. La efectividad de muchos de estos tratamientos se ha cuestionado. Dentro de las opciones de tratamiento se describen las siguientes:

1. QUIRÚRGICO: La excisión simple de una cicatriz queloide, estimula la síntesis de colágeno, lo que a veces provoca una rápida recurrencia de la cicatriz incluso mayor que la inicial. La extirpación quirúrgica de un queloide solo, se asocia con una alta tasa de recurrencia de 40 a 100%.¹¹ Por lo que se recomienda que el tratamiento quirúrgico se asocie con un tratamiento adyuvante como: presión, corticoesteroides y radioterapia. Si se usan corticoesteroides intralesionales postoperatorios, se recomienda dejar las suturas 3 a 5 días más para prevenir la dehiscencia de la herida. Se han observado mejores resultados al realizar el cierre con putnos intradérmicos para evitar marcas de sutura que posteriormente desarrollen queloides. Se prefiere la sutura monofilamento en comparación a la tensada ya que con esta se minimiza la respuesta inflamatoria. La probabilidad de recurrencia aumenta con la presencia de cuerpos extraños, hematoma, necrosis del tejido, presencia de espacio muerto en la herida, infección, tensión, lo cual estimula la fibroplasia. Se pueden utilizar colgajos o Z plásticas para disminuir la tensión de la herida. El tratamiento quirúrgico se considera como terapia de segunda línea para las lesiones que no responden a los esteroides o a la presión.^{8,11}

2. PRESIÓN: Constantin describió la compresión constante como un tratamiento para la cicatriz queloide en 1894. Para reducir la recurrencia de la cicatriz, la presión debe de iniciar inmediatamente después de la epitelización de la herida durante 8 a 24 horas continuas por día en los primeros 6 meses posteriores a la cirugía. La tasa de éxito depende en gran medida del cumplimiento del paciente.

La terapia de presión es una terapia efectiva para los queloides y ha encontrado su uso más amplio como un complemento postoperatorio para los queloides de la oreja. Se ha reportado disminución del índice de recurrencia del 67 al 18% al asociarse con el tratamiento quirúrgico.^{8,11}

Tanaydin en su estudio con clips de presión ajustable y moldeado a la medida previno la recurrencia de queloides en la oreja después de la cirugía en un 70.5% de los pacientes. Combinando el tratamiento quirúrgico con un dispositivo de compresión, la tasa de recurrencia cae de 10 a 20%.¹⁶ El mecanismo por el cual actúa la presión no se ha determinado, pero las teorías incluyen lo siguiente:

- a) Disminución en el flujo sanguíneo con disminución de alfa 2 microglobulina y aumento en la degradación del colágeno mediado por colagenasa, normalmente inhibida por la alfa 2 microglobulina.
- b) Hipoxia que conduce a degeneración de los fibroblastos y la degradación de colágeno.
- c) Niveles más bajos de condroitín 4 sulfato, con un aumento posterior de la degradación del colágeno.
- d) Disminución de la hidratación de la cicatriz, lo que resulta en la estabilización de los mastocitos y disminución en la neovascularización y la producción de matriz.¹⁴

Aunque no existe un consenso con respecto a la presión óptima, la mayoría recomienda una presión entre 24-35 mm de agua para un buen resultado. Se han descrito muchos dispositivos de presión que incluyen: botones, férula de ostra, clip de tela, molde de silicona, clips de resorte, clips de carpeta y discos magnéticos.¹⁷

3. **ESTEROIDES:** La triamcinolona intralesional, es un potente antiinflamatorio fluorado en su noveno carbono, es el tratamiento más efectivo y la terapia de primera línea para las queloides. La aplicación es intralesional a una dosis de 10 mg por centímetro lineal de queloide cada 2 a 6 semanas hasta que se supere el 80% de resolución clínica o los efectos secundarios prohíban su uso.

El medicamento actúa inhibiendo la proliferación de fibroblastos normales y queloides, inhibe la síntesis de colágeno, aumenta la producción de

colagenasa y reduce los niveles de inhibidores de colagenasa. Trabajando a través de los receptores de glucocorticoides de fibroblastos, también induce cambios ultraestructurales en la síntesis de colágeno que mejora la organización de los haces de colágeno y degenera los nódulos queloides. Los efectos adversos, incluyen atrofia subcutánea, telangiectasias y cambios pigmentarios, presentándose en la mitad de los pacientes, pero con frecuencia se resuelven sin intervención.¹¹

La inyección de acetato de triamcinolona demostró ser efectiva en la serie de Acosta et al, en pacientes pediátricos con disminución del 84.6% del volumen de la cicatriz. En la serie de Hamrick et al, estudiaron la respuesta de la excisión y el acetato de triamcinolona intralesional en 15 pacientes con queloides en el lóbulo de la oreja, con una tasa de recurrencia del 4%, posterior a 4 aplicaciones de triamcinolona. El uso de esteroides intralesionales o tópicos es una de las prácticas más extendidas en el tratamiento de la cicatriz queloide. Se ha informado que su tasa de éxito varía del 50% al 100% con una tasa de recurrencia del 9% al 50%.¹⁸

4. **RADIOTERAPIA:** La radioterapia reduce efectivamente las tasas de recurrencia de queloides. Su uso ha estado limitado por el riesgo teórico de inducir malignidad. Al utilizarse como complemento posterior a la exéresis de la cicatriz queloide, tiene tasas de eficacia del 65-99% en el seguimiento a largo plazo. La radioterapia se administra inmediatamente después de la excisión del queloide, utilizando terapia fraccionada con una dosis total de 10 a 15 Gy en 3 fracciones, se consideran más confiables que el esquema de dosis única alta. Una dosis total de 15 a 20 Gy puede disminuir la tasa de recurrencia hasta un mínimo de un 8% bajo una revisión relativamente exhaustiva, independientemente de los sitios de la lesión.^{17,26}

La dosis de radioterapia utilizada depende de la ubicación del queloide, los queloides localizados en áreas de tensión de alto estiramiento, incluyendo

el tórax , región escapular, región suprapúbica puede necesitar dosis más altas en contraste con áreas de baja tensión como el cuello o el lóbulo auricular. Por ejemplo, Ogawa et al sugirieron que los lóbulos pueden tratarse usando una dosis de 10 Gy fraccionada durante 2 días, mientras que las zonas de tensión deberían tratarse con 20Gy fraccionado durante 4 días.¹⁹

Las sugerencias de estudios realizados en Alemania indicaron que entre más rapido se administre la radioterapia la tasa de recurrencia es más baja. La radioterapia dentro de las primeras 24 horas es más efectiva. La duplicación de la duración del intervalo de 25.9 a 43.5 horas puede producir una disminución significativa de las células apoptóticas y una disminución del número de fibroblastos.

La radiación de queloides daña los fibroblastos directamente y afecta la estructura y organización del colágeno, aumenta la tasa de apoptosis en fibroblastos queloides a normal, restableciendo el equilibrio de la población celular, detiene el ciclo celular e induce la senescencia celular prematura. Como una de las principales complicaciones, la tasa de hiperpigmentación se informó alrededor del 30%, también se presenta hipopigmentación, cicatrización retrasada de la herida, inflamación crónica, condritis, dermatitis y ulceración cutánea. Las complicaciones de la radiación se pueden clasificar en agudas y tardias (ver tabla 4).

	Relacionado a:	Tipo de complicación
Agudo (7-10 días después de la radiación)	Dosis total de radiación	Eritema, edema, descamación, ulceración, necrosis
Tardio (semanas a meses después de la radiación)	Dosis de radiacion administrada por sesion o fracción	Cambios en la pigmentación (hiper o hipopigmentación), atrofia, alopecia,

		telangiectasias
--	--	-----------------

Tabla 4: Complicaciones de la radiación¹⁹

La radioterapia esta contraindicada en pacientes embarazadas y pacientes pediátricos y en sitios con estructura visceral subyacente.^{11,20c}

5. QUIMIOTERAPIA: El uso de agentes antineoplásicos se ha convertido en otra herramienta para el tratamiento de los queloides. Las tasas de eficacia y de recurrencia varían de un agente a otro. Los estudios sobre interferon alfa y gamma han arrojado resultados mixtos, revelando una menor producción de colágeno en el tejido queloide después de la extirpación. Los resultados clínicos reportan disminución temprana del tamaño del queloide pero alto índice de recidivas tardías.

La bleomicina demuestra actividad antitumoral, antiviral y antibacteriana, se encontró que la eficacia de la bleomicina es más prometedora que la del interferon. Los estudios han demostrado que la bleomicina puede producir una regresión significativamente mayor de los queloides más grandes en comparación con la triamcinolona. Agarwal demostró resultados alentadores, con aplanamiento del queloide en 44 a 73% de los pacientes y aplanamiento significativo en 14 a 22% y alivio del prurito en 89% de los casos. La dosis es de 1.5 UI/ml con un máximo de 6 ml por sesión.

La mitomicina C es un agente antineoplásico que inhibe la síntesis de ADN al entrecruzar las cadenas de ADN, evitando así la proliferación. Stewart y Kim pudieron prevenir la recurrencia del queloide en 9 de 10 pacientes hasta un promedio de 8 meses después de la cirugía con aplicación de compresas empapadas en el lecho de la herida.

El 5-FU se puede utilizar como una inyección intralesional o de forma tópica. Este medicamento inhibe la activación de TGF-beta de la expresión de colágeno tipo I en fibroblastos. Estudios a 2 años reportan resolución completa sin evidencia de recidiva en el 82% de los pacientes.

Kontochristopoulos logro disminuir el volumen del queloide en el 95% de los pacientes inyectando 7 sesiones con 0.2 a 0.4 ml/cm cuadrado.¹¹

6. OTROS MEDICAMENTOS: Verapamil es un bloqueador de los canales de calcio, que inhibe la afluencia de calcio a la célula. En los queloides aumenta la síntesis de procollagenasa, lo que lleva a la despolimerización de filamentos de actina, células cambio conformacional, apoptosis y producción reducida de tejido fibroso. También puede inhibir la IL-6, VEGF y TGF- beta.¹⁵ Zhouna analizo 6 estudios que incluyeron 331 pacientes, reportando una tasa de efectividad de 54.07%. El verapamilo podría actuar como una modalidad alternativa efectiva en la prevención y el tratamiento de los queloides.²¹

Ácido retinoico: los retinoides son inhibidores potentes de las metaloproteinasas de la matriz, las cuales se encuentran elevadas en las queloides y pueden contribuir a su alta actividad metabólica. Reduce significativamente la producción de colágeno por los fibrobrastos, por lo tanto los efectos de los retinoides en la síntesis de colágeno pueden ser a través de una modulación diferencial del metabolismo del tejido conectivo. Se reporta respuesta favorable al tratamiento en el 79% de los casos.¹⁵

Toxina botulínica tipo A inhibe la exocitosis de la acetilcolina, bloqueando así la activación neuromuscular, lo que lleva a la flacidez muscular. La tensión está implicada en la patogenia de los queloides y se cree que el uso de botox reduce la tensión de la herida al prevenir la contracción muscular subyacente durante la fase de curación y afectación del ciclo celular. En el estudio de Zhibo se utilizó botox a dosis 70 a 140 unidades por sesión a intervalos de 3 meses durante un máximo de 9 meses, en el 28% de los pacientes se observaron excelentes resultados, 41.6% buenos resultados.²¹

En el estudio de Xixue se confirma la modulación de 5 genes (S1000A4, TGF-beta 1, VEGF, MMP-1 y PDGFA) en células de fibroblastos que causan queloides tratados con toxina botulinica.²²

7. **VENDAS OCLUSIVAS:** Se usan como agente de primera línea para el tratamiento y prevención de los queloides. Se cree que los agentes antocoloidales de los vendajes oclusivos están relacionados con la combinación de oclusión e hidratación. Los diferentes apósitos oclusivos incluyen láminas y apósitos de gel de silicona, láminas que contienen silicona y cintas. En un estudio, los pacientes fueron tratados con láminas de gel de silicona 24 horas al día durante un máximo de 12 meses, se observó una mejoría excelente en el 24%, moderada 37.5% y ninguna o ligera mejoría en el 28%. Las láminas de gel de silicona redujeron la incidencia de cicatrices hipertóxicas en pacientes propensos a cicatrices, con un riesgo relativo de 0.46 en comparación con ningún tratamiento. Producen una reducción significativa del grosor de la cicatriz y mejoría del color.¹⁵
8. **TERAPIA LASER:** El láser de dióxido de carbono que se usa comúnmente para el rejuvenecimiento de la piel, no se ha demostrado que sea eficaz para el tratamiento de las cicatrices, produce resultados irrelevantes, con una tasa de recurrencia superior al 50% lo que no sugiere ninguna ventaja sobre la excisión quirúrgica. El láser pulsado se utiliza para el tratamiento de lesiones vasculares, cicatriz queloides y cicatriz hipertrofica utilizado a una longitud de onda de 585 y 595 nm con una mejoría promedio del 57% después del primer tratamiento y del 83% después del segundo tratamiento para cicatrices hipertroficas, además de una reducción del eritema, aplanamiento de la cicatriz, reducción del prurito y el dolor. Este tipo de láser altera las vías de señalización para favorecer la degradación de colágeno y la apoptosis de fibroblastos, termólisis de las moléculas de hemoglobina, que da como resultado daño microvascular, necrosis coagulativa y finalmente hipoxemia tisular.²⁰ Pierde eficacia en individuos de piel oscura que están en riesgo de queloides ya que la melanina es un cromóforo competidor.¹¹

9. CRIOCIRUGÍA: Utiliza enfriamiento rápido, repetido y recalentamiento del tejido, lo que lleva a la muerte celular y al desprendimiento de tejido. La eficacia en los queloides oscila entre 50 y 85%, con aplanamiento moderado y alivio sintomático. La crioterapia puede causar hipopigmentación.¹⁵

Dada la gran cantidad de tratamientos potenciales disponibles, puede ser tarea abrumadora determinar en que orden realizar estas terapias. Las directrices internacionales para el tratamiento de las cicatrices fueron publicadas por Gold, et al. Para un queloide menor, el tratamiento primario es: gel/lámina de silicon con corticoides intralesionales, seguido de láser fraccionado o pulsado y si las lesiones permanecen refractarias se recomienda tratamiento quirúrgico con terapias adyuvantes que incluyen lámina de silicon, esteroides intralesionales, radioterapia o terapias alternativas (bleomicina, mitomicina o imiquimod). Para queloides mayores se recomienda comenzar con esteroides intralesionales. Seguido de 5-FU intralesional con esteroides y luego pasar a laser fraccionado o pulsado y si las lesiones son refractarias a tratamiento, escisión quirúrgica con terapias adyuvantes.¹⁵

La etiopatogenia de la formación de queloides sigue sin estar clara. El queloide puede ocurrir esporádicamente o en agregados familiares, factores genéticos y externos (trauma) juegan un papel importante en su formación. Por lo tanto los estudios recientes sobre mecanismos de formación de queloides se han desplazado gradualmente de la genética a la epigenética, que incluyen la metilación del ADN, modificación de histonas y el papel de los ARN no codificantes, como los microRNA.²³

Los micro RNA son moléculas de ARN monocatenarias endógenas, pequeñas, no codificantes, con una longitud de aproximadamente 22 nucleótidos, implicados en la regulación postranscripcional de la expresión

génica. Los miARN se pueden unir con la región 3 no traducida de los genes diana e inhibir la expresión de los genes correspondientes mediante la degradación del ARN mensajero o la inhibición de la traducción del ARN mensajero. Los miRNA se pueden medir en células, tejidos, fluidos corporales, incluido el plasma. Las diferencias en los niveles de miRNA sugieren un mecanismo epigenético y los cambios en los niveles de expresión se están tomando como biomarcador en diferentes enfermedades. Desempeñan importantes funciones en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluida la producción de MEC, la proliferación de fibroblastos, señalización del factor de crecimiento transformante beta. Estudios recientes han demostrado que algunos de los miRNA podrían desempeñar un papel fundamental en la cicatrización queloide mediante la regulación de la proliferación de los blastocitos, la apoptosis y la transición epitelio-mesenquimal.^{23,24}

El análisis de expresión del genoma completo se ha utilizado ampliamente para la evaluación de genes diferenciales y la expresión de miRNA en tejidos enfermos y controles normales, utilizando PCR para identificar los miRNA desregulados en muestras clínicas. Los miRNA expresados diferencialmente podrían participar en las vías de señalización relacionadas con la curación de heridas, lo que puede contribuir al desarrollo de queloides.³⁰

Estos miRNA se han caracterizado como nuevos reguladores de los procesos celulares pertinentes para la curación de heridas, incluida la deposición de la matriz extracelular, la proliferación de fibroblastos y afectan varias vías de señalización relevantes para la cicatrización de las heridas. Delinear la importancia funcional de la desregulación de miRNA puede ayudarnos a comprender mejor la patogenia de los queloides y promover el desarrollo de terapias dirigidas para la regulación de los miRNA.²⁴

Dentro de los miRNA desregulados específicos con implicaciones funcionales en la cicatriz queloide, se encuentran los siguientes:

miR-7: presenta una expresión baja en tejidos queloides en comparación con la piel normal, lo que incrementó la expresión de colágeno tipo II, sugiriendo que la expresión reducida podría contribuir a la patogénesis de queloides por sobreproducción de colágeno.²⁵

miR-21: regulado positivamente, juega un papel importante durante la curación de heridas y la contracción de la herida. Promueve la migración de queratinocitos y la reepitelización durante la cicatrización de la herida. Se encuentra alta en los queloides aumentando la proliferación de los fibroblastos.²⁶

miR-196a: regulado negativamente, hay disminución en el cambio de pliegues de los fibroblastos, inhibe la expresión de colágeno tipo I/III, sugiere que la regulación baja puede ser la base de una mayor deposición de colágeno en el queloide.²⁷

miR-199a-5p: se expresa negativamente en queloides, inhibe la proliferación de fibroblastos con fases S y G2/M prolongadas, sugiriendo su regulación negativa en queloides promoviendo la proliferación anormal de fibroblastos al influir en el ciclo celular.²⁸

miR-200b: se ha asociado con la proliferación aberrante de fibroblastos, la regulación positiva reprimió la proliferación e indujo la apoptosis de los fibroblastos de cicatriz hipertrofica, mientras que en la regulación negativa tubo efecto opuesto. Se encuentra regulado negativamente en cicatriz hipertrofica y queloide. Reprime la cicatriz hipertrofica dirigiéndose al colágeno I/III, al a fibronectina, al factor de crecimiento transformante beta 1 y a la actina de músculo liso.²⁹

miR-31: la regulación negativa disminuye la proliferación, induce la apoptosis e inhibe el ciclo celular de los queratinocitos derivado de los queloides.²³

microRNA – 205: suprime la formación de queloides al inhibir la cascada de curación de la herida mediada por el factor de crecimiento endotelial

vascular. Inhibe la patogénesis del queloide, lo que indica el potencial en el desarrollo de terapias para la prevención y tratamiento de los queloides.³⁰

miRNA-223: su sobre expresión atenua la proliferación celular del cáncer de mama, la invasión y la recurrencia del paciente. Controla múltiples mecanismos asociados con el metabolismo del colesterol, la hipercolesterolemia se asoció con un aumento de los niveles de miRNA 233, también regula la captación de HDL. También se asocia con antecedentes de cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de colon, daño hepático, mediación de células inflamatorias. El miRNA 223 se encuentra presente en enfermedades reumatológicas que afectan la regulación fibroblástica, por lo que se podría pensar se encuentre también alterado en la cicatrización queloide, sin embargo no existe literatura que demuestre asociación con cicatriz queloide.³¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, comparativo; que incluyó a los pacientes con cicatrización queloide, durante el periodo de Marzo del 2017 a Diciembre del 2017 y pacientes controles con cicatrización normal que dentro de su tratamiento quirúrgico involucre resección de piel.

Los criterios de inclusión de los casos fueron: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, derechohabientes del IMSS, que acudan por primera vez a la consulta externa de cirugía plástica y reconstructiva con diagnóstico de cicatriz queloide en cualquier región anatómica, candidatos a resección de la cicatriz queloide con anestesia local. Los criterios de exclusión de los casos fueron: pacientes que hayan recibido tratamiento previo a la cicatriz queloide (resección quirúrgica, interferón, fluoracilo, esteroide, tratamiento con lámina de silicón, presoterapia o radioterapia), pacientes sin antecedentes de cicatrización patológica, pacientes con antecedente de cáncer de mama, hipercolesterolemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de colon, hepatopatía, infección crónica y pacientes con enfermedades de la colágena o trastornos reumatológicos. Criterios de eliminación de los casos: pacientes que retiren su consentimiento después de haber sido incluidos en el estudio.

Criterios de inclusión de los controles: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, derechohabientes del IMSS, sin antecedentes de cicatrización queloide o hipertrófica, candidatos a cualquier procedimiento quirúrgico (ambulatorio o no ambulatorio) que involucre resección de piel sana (ritidectomía, blefaroplastía, abdominoplastía, braquioplastía, mastopexia, mamoplastía de reducción, musloplastía, cirugía de contorno corporal por pérdida masiva de peso, etc. Criterios de exclusión de los controles: pacientes con antecedente de cáncer de mama, hipercolesterolemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de colon, hepatopatía, infección crónica. Pacientes con enfermedades de la colágena o trastornos reumatológico, medicación con esteroides, fluoracilo o cualquier quimioterápico. Criterios de eliminación de los controles: pacientes que presenten

cicatriz queiloide o hipertrófica después de haber realizado el procedimiento de resección de piel.

Se incluyeron las siguientes variables; demográficas: edad, sexo, localización de la cicatriz queiloide, IMC, DM2, tabaquismo, obesidad. Siendo la variable dependiente, el tipo de cicatrización.

Se realizó estadística descriptiva sobre el grupo de pacientes incluidos en este estudio y sobre las características del paciente y el tipo de cicatrización. Se realizaron medidas de tendencia central sobre las variables cuantitativas y porcentajes sobre las variables categóricas. Se utilizó Ji Cuadrada para las variables categóricas en ambos grupos. Se realizaron pruebas de normalidad a las variables cuantitativas para conocer el tipo de distribución de cada una. Se estimó la diferencia de unidades relativas de cada miRNA mediante prueba de T Student para grupos independientes (distribución normal). En las distribuciones no paramétrica se estimó dicha diferencia mediante U de Mann Whitney, utilizando el software SPSS versión 21 para MAC.

Con respecto a la expresión miRNA223. Esta se determinó mediante la técnica de PCR en tiempo real, con el apoyo del laboratorio de biología molecular de la Escuela Superior de Medicina del IPN.

Extracción de microRNA de Piel

Para la obtención de microRNA de piel, fue necesario lizarla, para este fin se utilizaron tubos con perlas de cerámica “MagNA Lyser Green Breads” de Roche® adicionando un mililitro de Trizol, a continuación, fueron sometidos al MagNa Lyser Instrument® para la disrupción y homogenización del tejido. Ya homogenizado, se procedió a la extracción de los microRNAs mediante el Quick-RNA™ MiniPrep Plus.

Transcripción reversa de microRNA

Se sintetizó microcDNA a partir del microRNA obtenido de la extracción, con el kit de transcripción reverso “Taqman MicroRNA Reverse Transcription Kit” de Thermo Fisher®, usando primer (iniciador) específico para miRNA-223; también se realizó reverso transcripción específica para miR-U6 como control para piel, todas las reversotranscripciones de microRNAs se llevaron a cabo en termociclador Mastercycler de eppendorf®

Técnica de PCR en tiempo real para medir expresión de microRNAs

Ya generado el microcDNA, se añade Light Cycler® Probes Master, agua grado PCR, TaqMan primer específico para miR-223 y se realizó la técnica de PCR en tiempo real en el termociclador LightCycler® de Roche®, para la obtención de los respectivos Cp (cross point)

Se utilizó como control para estandarización snRNA U-6 como microRNA constitutivo.

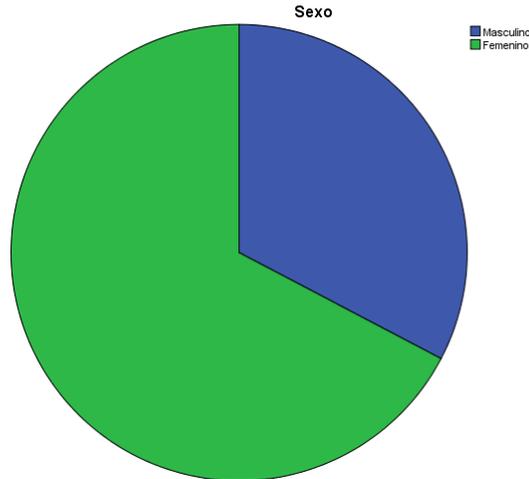
Análisis estadístico

Para evaluar la expresión relativa se utilizó el método $2^{-\Delta\Delta Cq}$; se estableció una similitud en las varianzas y por tanto se utilizó la prueba de T de Student para muestras paramétricas no pareadas para analizar las diferencias de expresión de miRNA-223 en el grupo de muestras de piel de cicatriz normal y el de piel de cicatriz queloide, se tomó como significativa una “p” menor o igual a 0.05.

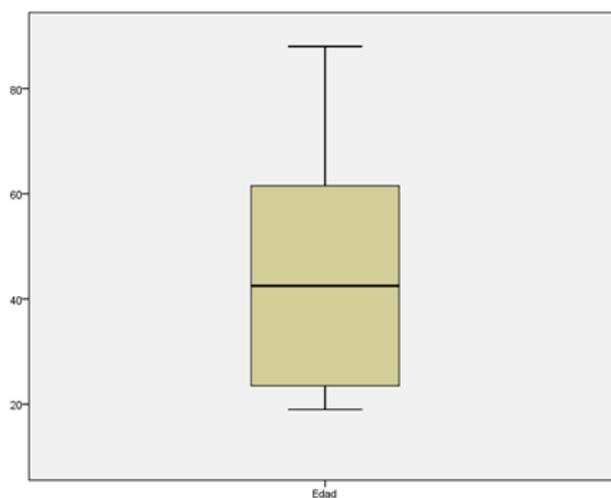
IX. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 52 pacientes, 35 mujeres y 17 hombres. La edad media fue de 42.96 años con una desviación estándar de 19.8 años. Veintiséis pacientes se incluyeron en el grupo con cicatrización queloide y veintiséis controles en el grupo de cicatrización normal.

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	17	31.5	32.7	32.7
	Femenino	35	64.8	67.3	100.0
	Total	52	96.3	100.0	
Perdidos	Sistema	2	3.7		
Total		54	100.0		



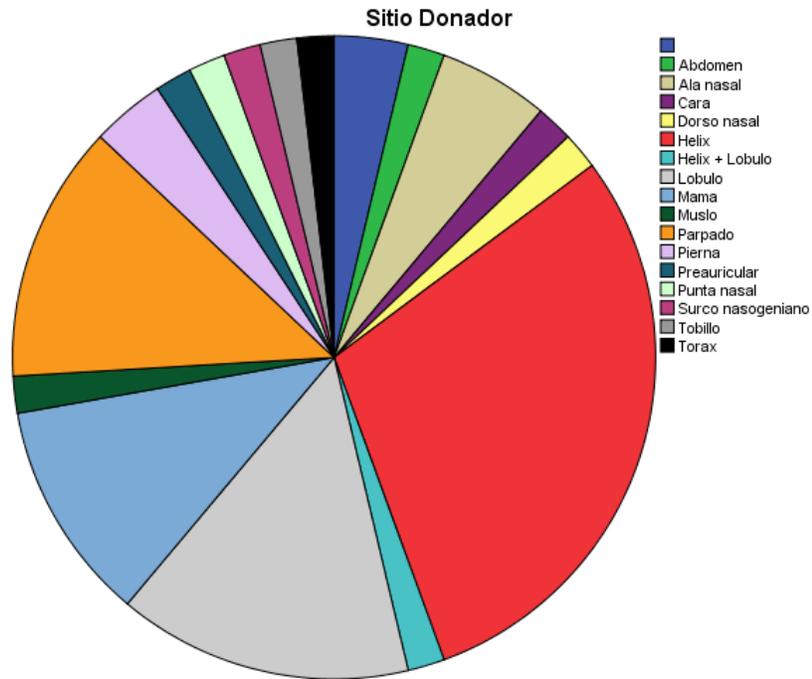
		Descriptivos		
		Estadístico	Error estándar	
Edad	Media	42.96	2.759	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	37.42	
		Límite superior	48.50	
	Media recortada al 5%	42.08		
	Mediana	42.50		
	Varianza	395.881		
	Desviación estándar	19.897		
	Mínimo	19		
	Máximo	88		
	Rango	69		
	Rango intercuartil	39		
	Asimetría	.399	.330	
	Curtosis	-1.132	.650	



El sitio donador más frecuente fue el hélix auricular, seguido del lóbulo auricular. Los demás sitios donadores de piel tanto del grupo de pacientes con cicatrización que loide como los controles se muestran a continuación:

Sitio Donador

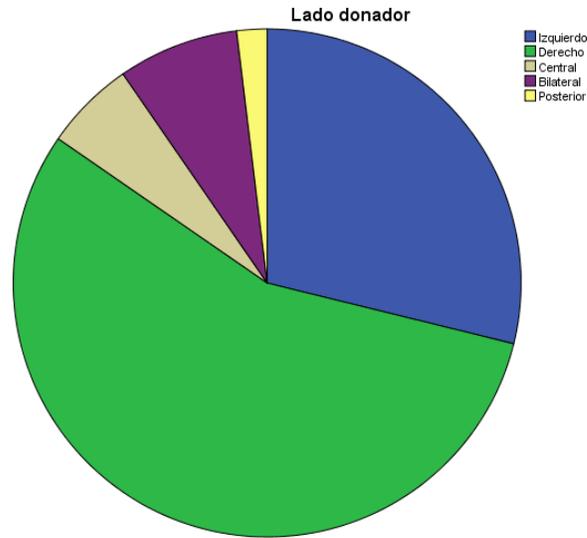
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2	3.7	3.7	3.7
Abdomen	1	1.9	1.9	5.6
Ala nasal	3	5.6	5.6	11.1
Cara	1	1.9	1.9	13.0
Dorso nasal	1	1.9	1.9	14.8
Helix	16	29.6	29.6	44.4
Helix + Lobulo	1	1.9	1.9	46.3
Lobulo	8	14.8	14.8	61.1
Mama	6	11.1	11.1	72.2
Muslo	1	1.9	1.9	74.1
Parpado	7	13.0	13.0	87.0
Pierna	2	3.7	3.7	90.7
Preauricular	1	1.9	1.9	92.6
Punta nasal	1	1.9	1.9	94.4
Surco nasogeniano	1	1.9	1.9	96.3
Tobillo	1	1.9	1.9	98.1
Torax	1	1.9	1.9	100.0
Total	54	100.0	100.0	



El lado donador por orden de frecuencia fue el derecho, seguido del izquierdo, bilateral, central y posterior.

Lado donador

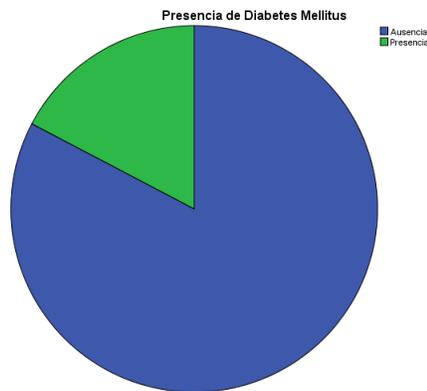
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Izquierdo	15	27.8	28.8	28.8
	Derecho	29	53.7	55.8	84.6
	Central	3	5.6	5.8	90.4
	Bilateral	4	7.4	7.7	98.1
	Posterior	1	1.9	1.9	100.0
	Total	52	96.3	100.0	
Perdidos	Sistema	2	3.7		
Total		54	100.0		



Nueve pacientes (17.3%) tuvieron antecedente de Diabetes Mellitus , cinco (9.6%) tuvieron Hipertensión Arterial Sistémica, cinco pacientes (9.6%) tuvieron antecedente de tabaquismo y ningún paciente tuvo antecedente de enfermedades de la colágena.

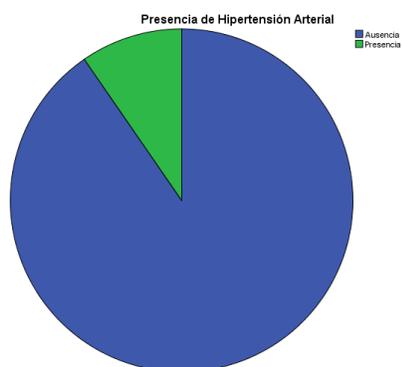
Presencia de Diabetes Mellitus

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ausencia	43	82.7	82.7	82.7
	Presencia	9	17.3	17.3	100.0
	Total	52	100.0	100.0	



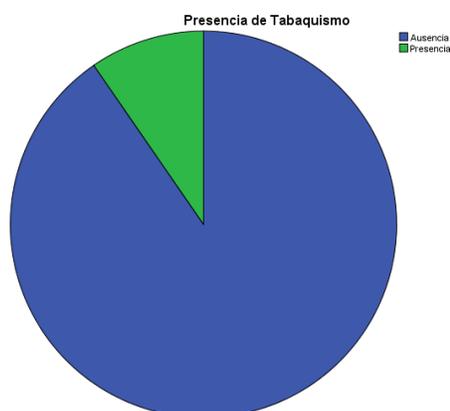
Presencia de Hipertensión Arterial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ausencia	47	90.4	90.4	90.4
	Presencia	5	9.6	9.6	100.0
	Total	52	100.0	100.0	



Presencia de Tabaquismo

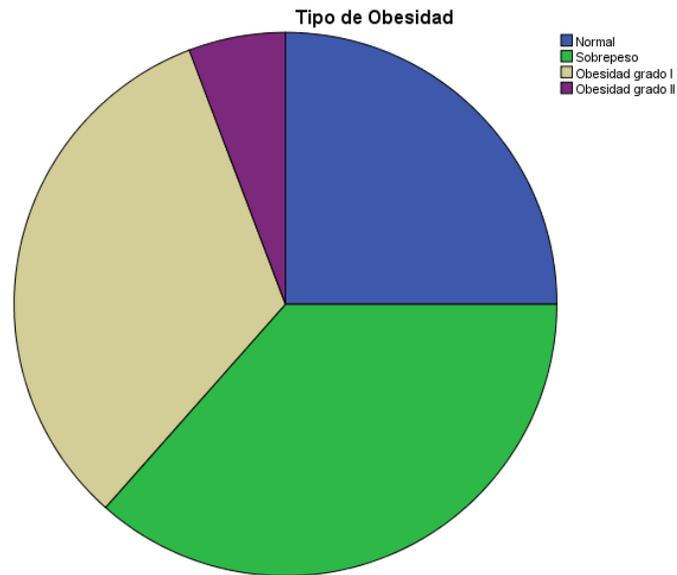
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ausencia	47	90.4	90.4	90.4
	Presencia	5	9.6	9.6	100.0
	Total	52	100.0	100.0	



En cuanto al índice de Masa Corporal, 19 (36.5%) presentaron sobrepeso, 17 (32.7%) Obesidad grado I, 13 (25%) peso Normal y 3 (5.8%) tuvieron Obesidad grado II.

Tipo de Obesidad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	13	25.0	25.0	25.0
	Sobrepeso	19	36.5	36.5	61.5
	Obesidad grado I	17	32.7	32.7	94.2
	Obesidad grado II	3	5.8	5.8	100.0
Total		52	100.0	100.0	



Análisis bivariado

Se comparó el sexo en el grupo de pacientes con cicatrización queloide y los controles con piel normal mediante la prueba exacta de Fisher (dado los esperados por casilla de 5 pacientes) no encontrando diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$).

Tabla cruzada Sexo*Tipo de Paciente

Recuento		Tipo de Paciente		Total
		Queloide	Control	
Sexo	Masculino	5	12	17
	Femenino	21	14	35
Total		26	26	52

Pruebas de chi-cuadrado

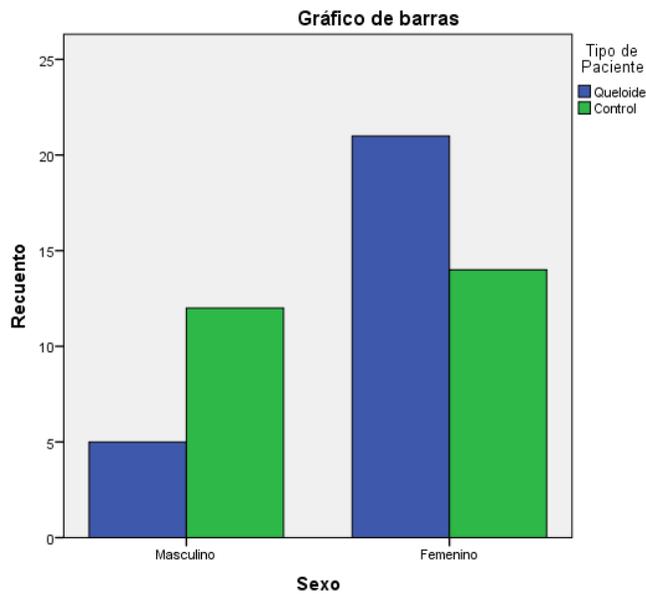
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4.282 ^a	1	.039	.075	.037	
Corrección de continuidad ^b	3.146	1	.076			
Razón de verosimilitud	4.379	1	.036	.075	.037	
Prueba exacta de Fisher				.075	.037	
Asociación lineal por lineal	4.200 ^c	1	.040	.075	.037	.029
N de casos válidos	52					

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8.50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es -2.049.

Variable de edad en grupos de pacientes

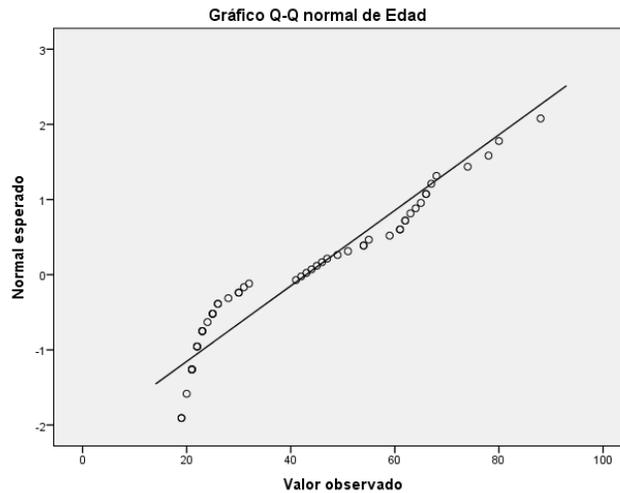
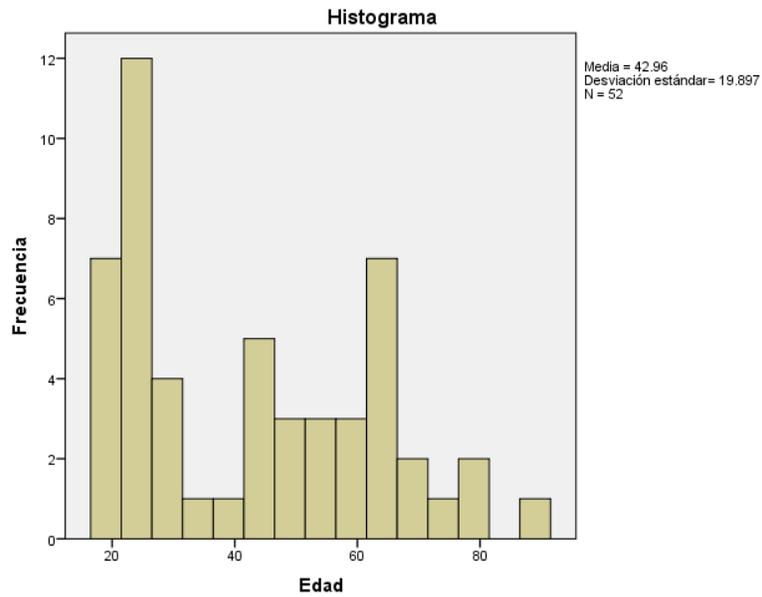


Se realizaron pruebas de normalidad para la variable edad, encontrando una distribución no paramétrica (Shapiro > 0.05).

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	.171	52	.001	.901	52	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors



La media de edad en el grupo de pacientes con cicatrización queloide fue de 26.3 años (desviación estándar de 7.7 años) y de 59.5 años (± 13.1) en el grupo control de cicatrización normal.

Descriptivos

Tipo de Paciente		Estadístico	Error estándar			
Edad	Queloides	Media	26.35	1.511		
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	23.23		
			Límite superior	29.46		
		Media recortada al 5%	25.56			
		Mediana	23.50			
		Varianza	59.355			
		Desviación estándar	7.704			
		Mínimo	19			
		Máximo	49			
		Rango	30			
		Rango intercuartil	9			
		Asimetría	1.764	.456		
		Curtosis	2.677	.887		
		Control	Control	Media	59.58	2.587
				95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	54.25
Límite superior	64.91					
Media recortada al 5%	59.68					
Mediana	61.50					
Varianza	174.014					
Desviación estándar	13.191					
Mínimo	28					
Máximo	88					
Rango	60					
Rango intercuartil	16					
Asimetría	-.142			.456		
Curtosis	.425			.887		

Existió una diferencia estadísticamente significativa en la edad de ambos grupos de pacientes de acuerdo al estadístico de prueba (U de Mann Whitney) $p < 0.05$.

Rangos

Tipo de Paciente		N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	Queloides	26	14.04	365.00
	Control	26	38.96	1013.00
	Total	52		

Estadísticos de prueba^a

Edad	
U de Mann-Whitney	14.000
W de Wilcoxon	365.000
Z	-5.933
Sig. asintótica (bilateral)	.000
Significación exacta (bilateral)	.000
Significación exacta (unilateral)	.000
Probabilidad en el punto	.000

a. Variable de agrupación: Tipo de Paciente

En el análisis bivariado de los factores de riesgo (utilizando la prueba exacta de Fisher), no se encontró diferencias significativas en cuanto a la presencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Tabaquismo en ambos grupos de pacientes ($p > 0.05$).

Tabla cruzada

Recuento		Tipo de Paciente		Total
		Queloides	Control	
Presencia de Diabetes Mellitus	Ausencia	24	19	43
	Presencia	2	7	9
Total		26	26	52

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3.359 ^a	1	.067	.140	.070	
Corrección de continuidad ^b	2.150	1	.143			
Razón de verosimilitud	3.525	1	.060	.140	.070	
Prueba exacta de Fisher				.140	.070	
Asociación lineal por lineal	3.295 ^c	1	.070	.140	.070	.058
N de casos válidos	52					

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es 1.815.

Gráfico de barras

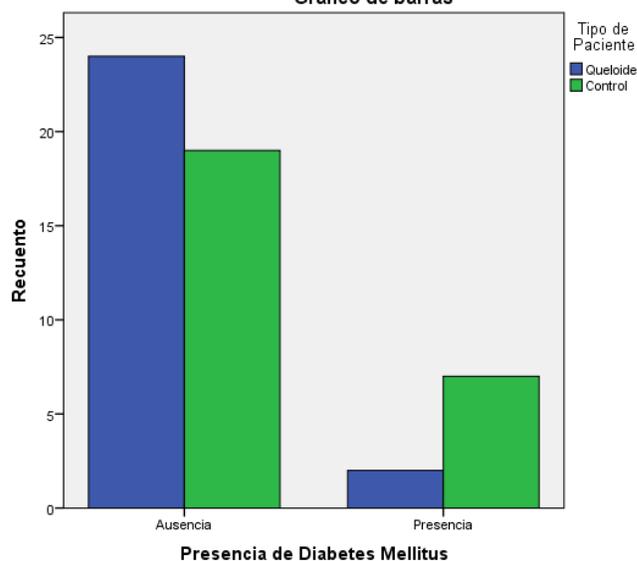


Tabla cruzada

Recuento		Tipo de Paciente		Total
		Queloides	Control	
Presencia de Hipertensión Arterial	Ausencia	25	22	47
	Presencia	1	4	5
Total		26	26	52

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1.991 ^a	1	.158	.350	.175	
Corrección de continuidad ^b	.885	1	.347			
Razón de verosimilitud	2.119	1	.145	.350	.175	
Prueba exacta de Fisher				.350	.175	
Asociación lineal por lineal	1.953 ^c	1	.162	.350	.175	.150
N de casos válidos	52					

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es 1.398.

Gráfico de barras

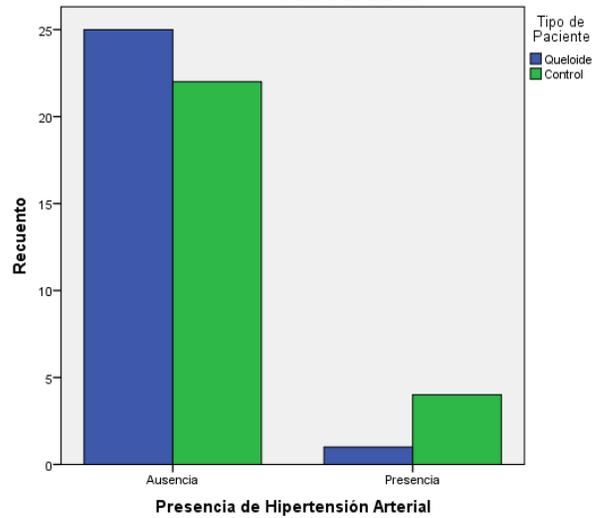


Tabla cruzada

Recuento		Tipo de Paciente		Total
		Queloides	Control	
Presencia de Tabaquismo	Ausencia	23	24	47
	Presencia	3	2	5
Total		26	26	52

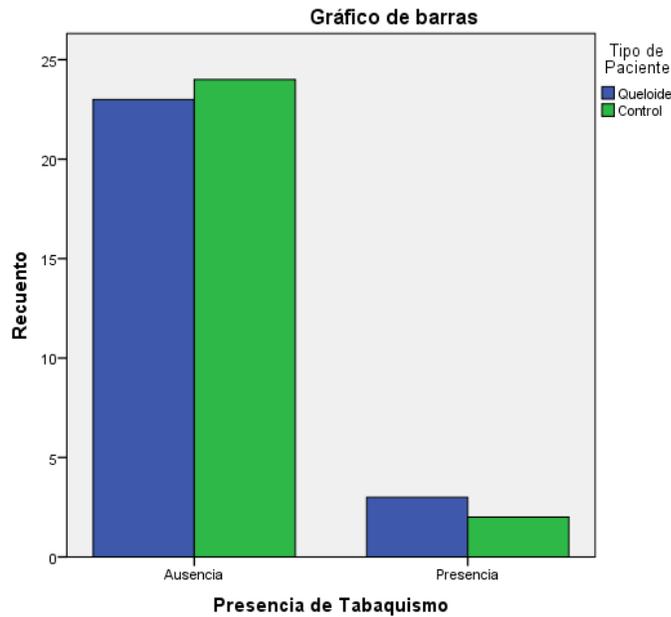
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.221 ^a	1	.638	1.000	.500	
Corrección de continuidad ^b	.000	1	1.000			
Razón de verosimilitud	.223	1	.637	1.000	.500	
Prueba exacta de Fisher				1.000	.500	
Asociación lineal por lineal	.217 ^c	1	.641	1.000	.500	.325
N de casos válidos	52					

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es -.466.



El índice de masa corporal tuvo una media de 26.8 (± 3.1) en el grupo de cicatrización queloide y 30.5 (± 3.7) en el grupo control. Con una diferencia promedio entre ambos grupos de 3.7. Debido a la distribución no paramétrica mostrada (Shapiro < 0.05), se utilizó una prueba de U de Mann Whitney para comparar los grupos.

Descriptivos

		Estadístico	Error estándar	
Índice de Masa Corporal	Media	28.6904	.54422	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	27.5978	
		Límite superior	29.7830	
	Media recortada al 5%	28.6094		
	Mediana	28.4500		
	Varianza	15.401		
	Desviación estándar	3.92445		
	Mínimo	22.40		
	Máximo	36.40		
	Rango	14.00		
	Rango intercuartil	7.40		
	Asimetría	.225	.330	
	Curtosis	-1.195	.650	

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Índice de Masa Corporal	.096	52	.200 [*]	.946	52	.020

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el IMC de ambos grupos ($p < 0.05$).

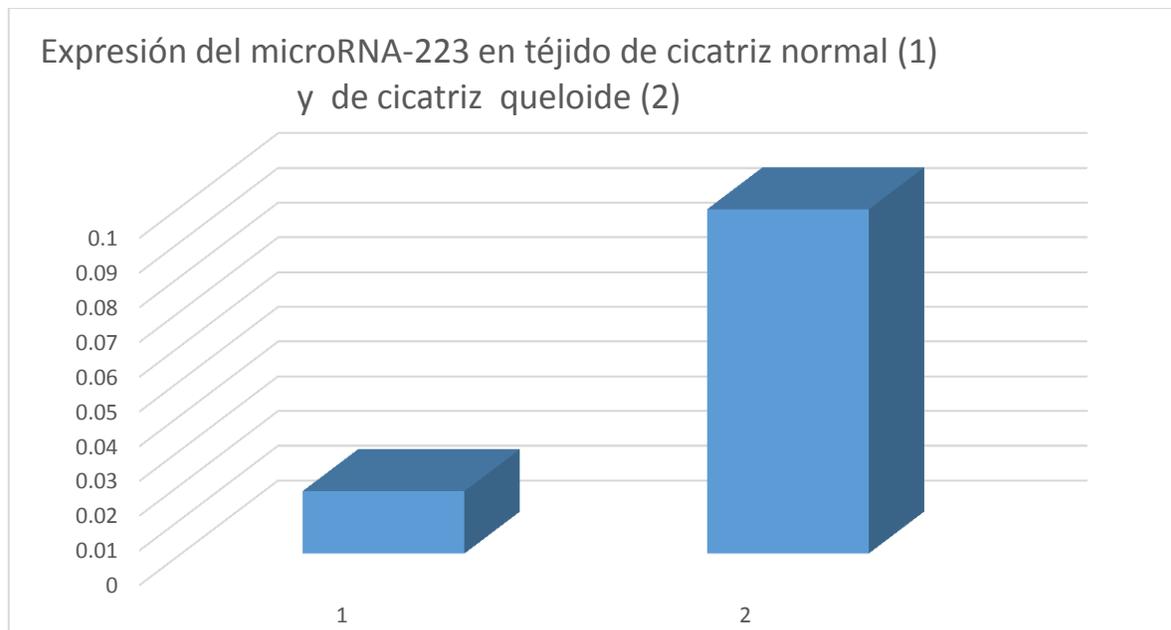
Estadísticos de prueba^a

	Índice de Masa Corporal
U de Mann-Whitney	153.500
W de Wilcoxon	504.500
Z	-3.377
Sig. asintótica (bilateral)	.001
Significación exacta (bilateral)	.001
Significación exacta (unilateral)	.000
Probabilidad en el punto	.000

a. Variable de agrupación: Tipo de Paciente

Con respecto a la expresión miRNA223. Esta se determinó mediante la técnica de PCR en tiempo real, con el apoyo del laboratorio de biología molecular de la Escuela Superior de Medicina del IPN.

En el presente estudio, se determinó la expresión diferencial del miRNA 223 para el grupo de pacientes con cicatrización normal, con respecto a la expresión en el grupo con cicatrización queloide. La medida de la expresión de miRNA223 se realizó en unidades arbitrarias. Las 52 muestras analizadas presentaron niveles de expresión de miRNA 223, las cuales fueron estandarizadas, para realizar el análisis de sobreexpresión en los 2 grupos. La expresión relativa del miRNA 223 fué más alta en el tejido de cicatrización queloide. El miRNA 223 se sobreexpresó 9 veces más en las 26 muestras del grupo de cicatriz queloide. En el grupo de pacientes con cicatrización normal se encontró una expresión del miRNA 223 reportado en unidades arbitrarias de 0.01, mientras que en el grupo de cicatriz queloide se observó una sobreexpresión del 0.9.



X. DISCUSIÓN

En nuestro estudio al igual que en la literatura reportada, la cicatriz queloide se presentó en pacientes jóvenes de 19 a 44 años, no se cuentan con muestras de pacientes menores de 18 años ya que se tomó como uno de los criterios de exclusión.^{5,8} En la literatura se reporta un porcentaje igual entre hombres y mujeres, sin embargo en nuestro estudio el 64.8% de los pacientes fueron mujeres. Tiende a desarrollarse más fácilmente durante y después de la pubertad, ya que los individuos más jóvenes son más frecuentemente sometidos a traumas y su piel es más elástica que la piel de las personas mayores. Pueden retroceder durante la menopausia y empeorar durante el embarazo.⁹

Se ha demostrado que los micro RNA tienen funciones esenciales en el desarrollo de la piel, por lo que distintos patrones de expresión podrían contribuir a la transición fenotípica de la piel fetal sin cicatrices a cicatrices durante el desarrollo. Se ha demostrado que los miRNA interactúan con varias proteínas de la matriz extracelular y también con TGF- β , lo que sugiere que pueden ser componentes importantes de las vías de señalización crítica para la curación de cicatrices.²⁶

No existe ningún estudio en la actualidad que investigue la relación que existe en la expresión de los genes miRNA 223 y el desarrollo de cicatriz queloide. Sin embargo el gen miRNA 223 se encuentra presente en enfermedades reumatológicas que afectan la regulación fibroblástica, por lo que se podría pensar también este alterado en la cicatrización queloide.³¹

En la cicatriz hipertrofica se han identificado 92 genes de miRNA que se encuentran sobre regulados y 13 con disminución de la expresión. Los miRNAs más significativamente regulados al alza fueron hsa-miR-223, hsa-mR-363 y hsa-miR-29b-1.²⁴

Al encontrarse una sobreexpresión del miRNA 223 nueve veces más en los pacientes con cicatrización queloide, se podría entender un poco más de la fisiopatología de este tipo de cicatrización ya que se encuentra asociada a un nuevo miRNA y abre una nueva línea de investigación enfocada a medicamentos para bloquear la expresión de este gen para así poder controlar el proceso alterado de cicatrización que representa un gran reto para los cirujanos plásticos por su alto índice de recurrencia del 15-50% a pesar de utilizar una terapia combinada.¹⁸

En la literatura se han propuesto diferentes opciones de tratamiento. La efectividad de muchos de estos tratamientos se ha cuestionado. Dentro de las opciones de tratamiento se describen las siguientes: escisión quirúrgica, esteroides, terapia láser, esteroides, calcio antagonista, placa de silicón, terapia de presión. Considerando que las terapias combinadas presentan mejores resultados al disminuir el índice de recurrencia. Dentro de las terapias combinadas la que ha presentado mejores resultados es la resección quirúrgica con radioterapia dentro de las primeras 48 horas postquirúrgicas.¹⁶

XI. CONCLUSION

Se necesita un mayor entendimiento de la fisiopatología de la cicatrización patológica para poder ofrecer a los pacientes, un adecuado tratamiento y menor índice de recurrencia de las lesiones.

Es importante abrir líneas de investigación sobre posibles teorías y áreas que no han sido investigadas, para encontrar el punto donde se puede intervenir en un tratamiento adecuado de estas cicatrices.

En este estudio predominó el género femenino 81%, no se encontró relación entre pacientes hipertensos, diabéticos, fumadores o con alteraciones en su peso en relación a la presentación de cicatriz queloide. Se encontró la sobreexpresión del miRNA 223 9 veces mayor en el grupo de pacientes con cicatrización queloide.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, et al. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58:81-94.
2. Wang PH, Huang BS, Horng HC, et al. Wound healing. *Jour of the chinese med assoc.* 2017;23:1-8.
3. Fearmonti R, Bond J, Erdmann D, et al. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty.* 2010;10:354-363.
4. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(7):1960-1965.
5. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, et al. Keloids: Current concepts of pathogenesis (Review). *Int J Mol Med.* 2009;24(3):283-293.
6. Bettino Rabello F, Dias Souza C, Farina Júnio JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics.* 2014;69(8):565-573.
7. Agarwal S, Sorkin M, Levi B. Heterotopic ossification and hypertrophic scars. *Clin Plastic Surg.* 2017;44(4):749-755.
8. Murray JC, Pollack SV, Pinnell SR. Keloids: A review. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:461-470.
9. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, et al. Hypertrophic scars and keloids- A review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009;35(2):171-181.
10. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the results of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):1-10.
11. Ali A, Mess S, Thomassen J, et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(1):286-300.
12. Sidle DM, Kim H. Keloids: prevention and management. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19(3):505-511.
13. Jiao H, Zhang T, Fan J, et al. The superficial dermis may initiate keloid formation: histological analysis of the keloid dermis at different depths. *Front. Physiol.* 2017;8:885-893.

14. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, et al. Hypertrophic scars and keloids- A review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009;35(2):171-178.
15. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg.* 2017;43(1):S3-S18.
16. Tanaydin V, Beugels J, Piatkowski A, et al. Efficacy of custom-made pressure clips for ear keloid treatment after surgical excision. *Journal of Plast Reconstr Aesth Surg.* 2016;69:115-121.
17. Sasidharan A, David A, Gohil A, et al. Simple device to determine the pressure applied by pressure clips for the treatment of earlobe keloids. *Indian J Plast Surg.* 2015;48(3):293-296.
18. Acosta S, Ureta E, Yañez R, et al. Effectiveness of intralesional triamcinolone in the treatment of keloids in children. *Pediatric dermatology.* 2016;33(1):75-79.
19. Cheraghi N. Adjunctive treatment of surgically excised keloids: a review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(8):12-15.
20. Xu J, Yang E, Yu NZ, et al. Radiation therapy in keloids treatment: history, strategy, effectiveness, and complication. *Chin Med J(Engl).* 2017;130(14):1715-1721.
21. Zhouna L, Zhehu J. Comparative effect and safety of verapamil in keloid and hypertrophic scar treatment: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1633-1641.
22. Xiaoxue W, Xi C, Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts. *Aesthetic Surg J.* 2014;34(1):154-159.
23. Zhang J, Xu D, Li N, et al. Downregulation of microRNA-31 inhibits proliferation and induces apoptosis by targeting HIF1AN in human keloid. *Oncotarget.* 2017;8(43):74623-74634.
24. Xin J, Zheng L, Matthew T, et al. Micro RNA deregulation in keloids: an opportunity for clinical intervention?. *Cell Prolif.* 2015;48:626-630.

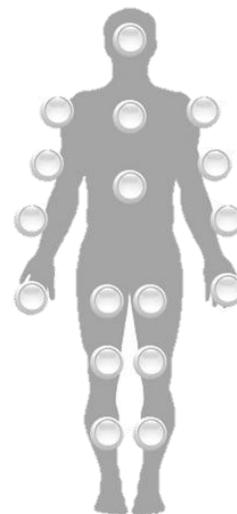
25. Etoh M, Jinnin M, Makino K, et al. microRNA-7 down regulation mediates excessive collagen expression in localized scleroderma. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(1):9-15.
26. Lui Y, et al. MicroRNA-21 affects proliferation and apoptosis by regulating expression of PTEN in human keloid fibroblast. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4):561e-537e.
27. Kashiwama K, Mitsutake N, Matsuse M, et al. Mir-196^a downregulation increases the expression of type I and III collagens in keloid fibroblast. *J Invest Dermatol.* 2012;132(6):1597-1604.
28. Wu ZY, Lu L, Liang J, et al. Keloid microRNA expression analysis and the influence of miR-199^a-5p on the proliferation of keloid fibroblast. *Mol med report.* 2014;13:2727-2738.
29. Li P, et al. Overexpression of miR-200b inhibits the cell proliferation and promotes apoptosis of human hypertrophic scar fibroblasts in vitro. *J. Dermatol.* 2014;41:903-911.
30. Gang A, Shuzeng L, Chunhong S, et al. Upregulation of microRNA-205 suppresses vascular endothelial growth factor expression-mediated PI3K/Akt signaling transduction in human keloid fibroblasts. *Exp Biol Med.* 2017;242(3):275-285.
31. Yang Y, Jiang Z, Ma N, et al. MicroRNA-223 targeting STIM1 inhibits the biological behavior of breast cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(2):856-866.

XII. ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

1.	ID:	Fecha:	Obesidad:
1.	Nombre del paciente:		
2.	No. de Afiliación:		
3.	Dirección:		
4.	Edad en años:	5.	Sexo: M F 6. Teléfono(S):
7.	IMC:		
8.	Diagnóstico(s):		
9.	Dm2:		
10.	Tabaquismo:		

Especificar localización de la cicatriz:



miRNA				
Biológicas	miRNA223		Unidades relativas	Química Sanguínea
	microRNA-21		Unidades relativas	
	miR199A-5P		Unidades relativas	
	miRPlus-E1106		Unidades relativas	
	miR-152		Unidades relativas	
	miR-23b-3p		Unidades relativas	Biometría Hemática
	miR-31-5p		Unidades relativas	
	miR-320c		Unidades relativas	
	miR-30a-5p		Unidades relativas	
	hsv1-miR-H7		Unidades relativas	
miR-196a		Unidades relativas		