



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

DE CICATRICES QUELOIDES

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

ANDREA DE VILAFRANCA DUGELBY

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 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.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	3
MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	5
SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	5
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	6
EXTRACCIÓN DE DATOS .....	6
EVALUACIÓN DE LA METODOLOGÍA Y RIESGO DE SESESGO.....	6
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	7
RESULTADOS .....	7
CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....	7
CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES.....	8
INTERVENCIONES.....	8
MEDICIÓN DE EFICACIA.....	8
EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DEL MANUSCRITO.....	10
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	10
DISCUSIÓN.....	11
LIMITACIONES.....	15
CONCLUSIÓN .....	16
TABLAS.....	17
FIGURAS.....	21
BIBLIOGRAFÍA .....	23

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades dermatológicas se subestiman por su carácter crónico y baja mortalidad; sin embargo, su prevalencia es alta y se estima que del 21 al 87% de la población padecerá alguna dermatosis durante su vida. **(1)** Una cicatriz es una respuesta fisiológica a una solución de continuidad de cualquier tejido, y en la piel las cicatrices se clasifican en normotróficas, atróficas, hipertróficas y queloides. **(2)** Las cicatrices queloides son una alteración en la reparación de las heridas en individuos genéticamente susceptibles, caracterizada por la síntesis exagerada de tejido conectivo en respuesta a traumatismos, quemaduras, procesos inflamatorios e incisiones quirúrgicas. **(3)** El diagnóstico de las cicatrices queloides es fácil para un médico; sin embargo, el reto es encontrar un tratamiento efectivo que disminuya también el riesgo de recurrencias. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son el estándar de oro para medir la eficacia y seguridad de un tratamiento; y parten de evaluar el cambio en las cicatrices queloides después de cualquier intervención farmacológica y/o quirúrgica.

Para evaluar el cambio en las cicatrices queloides se han diseñado diversas escalas, siendo la más utilizada la Escala de Vancouver. Sin embargo, en las últimas tres décadas se han creado otras escalas para medir a detalle la pigmentación, vascularización, grosor y apariencias de las cicatrices, como la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale), MAPS (*Assessment of Scars and Photographs*), MSS (Manchester Scar Scale), entre otras. Adicionalmente, se ha utilizado la escala visual análoga para medir el dolor y prurito desencadenados por las cicatrices queloides. La existencia de varias formas de medir los cambios en las cicatrices queloides ha ocasionado que los ensayos

clínicos de esta patología sean poco comparables tan sólo en medir la eficacia de las intervenciones. Además de que la evaluación de las cicatrices a través de una escala o índice clínico es operador dependiente. Lo anterior se suma a lo encontrado en los 3 metaanálisis más recientes sobre intervenciones para cicatrices queloides, en donde los autores encontraron ensayos clínicos con tamaños de muestra pequeños, heterogeneidad en la evaluación de la eficacia y falta de información sobre el enmascaramiento de las intervenciones y la persona del equipo de investigación que realiza la medición de las cicatrices. **(4, 5, 6)** Sólo en el metaanálisis de Bi et al se encontró una alta comparabilidad de los resultados, debido a que la mayoría de los 14 estudios incluidos los habían realizado integrantes de un mismo equipo de investigación.

La calidad de un ECA se basa en su diseño, la medición de la variable de resultado (la forma de medir el efecto del tratamiento) y el análisis estadístico de sus resultados, lo cual debe reflejarse en el artículo publicado. Un artículo que no incluya la información suficiente para evaluar su calidad no le permite al médico emitir un juicio sobre su validez tanto interna como externa; y ocasiona que se cuestione su aporte científico, no se confíe en sus resultados y que probablemente no se utilice en la práctica clínica cotidiana a nivel mundial. **(1, 7)** Es por ello que actualmente la Colaboración Cochrane y la iniciativa CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) han impulsado la evaluación crítica de la calidad metodológica de los ECA para garantizar que sólo las intervenciones que sean efectivas lleguen a los pacientes. **(4)**

En cicatrices queloides al no existir un tratamiento altamente efectivo aunado al costo elevado de los mismos, nos obliga a analizar si la evidencia obtenida en los

ensayos publicados es real o está sobreestimada por errores en la metodología de estos. Por lo anterior, el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar las características metodológicas de los ensayos clínicos publicados sobre cicatrices queloides, principalmente las medidas de eficacia utilizadas en ellos y medir su riesgo de sesgo; con la finalidad de concluir con recomendaciones para los investigadores clínicos involucrados en el diseño y ejecución de proyectos de investigación sobre el tema.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión sistemática sobre la metodología de los ensayos clínicos en cicatrices queloides centrada en las formas de medir la eficacia o cambios en las cicatrices, cuyo protocolo fue registrado en 2018 en la plataforma PROSPERO con el número de registro CRD42018107933. **(8)**

**1) Estrategia de búsqueda.** Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline y Embase vía PubMed y OVID SP; además de una base latinoamericana como SciELO (Scientific Electronic Library Online); desde 1970 hasta agosto de 2018. Se utilizaron como palabras claves “keloid” y “scar”, limitando por diseño de estudio para ensayos clínicos “clinical trial”, sin restricción de idioma o grupo de edad.

**2) Selección de estudios.** Dos autores de forma independiente (Peralta-Pedrero ML y Morales-Sánchez MA) revisaron la búsqueda bibliográfica para identificar a través de los títulos y los resúmenes de los artículos cuáles cumplían los criterios de selección. Posteriormente se obtuvieron los artículos seleccionados

a texto completo para verificar criterios de selección. Las discrepancias sobre la inclusión de algún estudio se resolvían por consenso entre ambos autores.

**3) Criterios de selección.** Se incluyeron ensayos clínicos que hubieran reclutado participantes con cicatrices queloides. Se excluyeron los estudios cuasiexperimentales y aquellos que hubieran reclutado principalmente participantes con cicatrices de acné (en rollo, caja y picahielo) y por quemaduras.

**4) Extracción de datos.** Dos autores (Morales-Sánchez MA y De Villafranca-Dugelby A) evaluaron el texto completo de los estudios incluidos para recuperar las características de los ensayos, muestra reclutada, variable para medir la eficacia, resultados principales y analizar el riesgo de sesgo.

**5) Evaluación de la metodología y del riesgo de sesgo.** Para la evaluación de la metodología se utilizaron como guía los estándares del grupo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) y para el riesgo de sesgo la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane, que incluye los dominios de generación de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento, datos incompletos, reporte selectivo, entre otros. **(9, 10)** La propuesta CONSORT surgió en 1996 con el fin de estandarizar diferentes criterios para reportar los ECA y además para facilitar la lectura crítica e interpretación de estos. En el 2001 se revisó esta escala y en 2010 se publicó una tercera y última versión. Se conforma por 25 ítems agrupados en seis dominios: Título y Resumen, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y otra información como el registro del protocolo original y el financiamiento con el cual se llevó a cabo. **(9)** Dos autores de forma independiente realizaron la evaluación (Morales-Sánchez MA y De Villafranca-Dugelby A) y otros

dos (Peralta-Pedrero ML y Jurado-Santa Cruz F) la revisaron para llegar a un consenso.

**6) Análisis Estadístico.** Al ser una revisión sistemática sólo se reportaron proporciones de las características del estudio y de los dominios del riesgo de sesgo. No se realizó una síntesis cuantitativa o metaanálisis de los ensayos clínicos analizados.

## **RESULTADOS**

Se encontraron 1,446 artículos, de los cuales se evaluaron los 52 que cumplían con los criterios de selección. **(10-62)** El diagrama de flujo de la inclusión de estudios se muestra en la **Figura 1**. El artículo más antiguo se publicó en 1977 y el más reciente en el 2018, de acuerdo con el límite temporal de la búsqueda. El 46.2% (n=24) de los ensayos clínicos (EC) se realizaron en el continente asiático en países como Irán e India, seguido por el 23.1% (n=12) en el continente americano, principalmente en Estados Unidos de América.

**1) Características del diseño de los ensayos clínicos.** Del total de EC, el 80.8% (n=42) fue un diseño de grupos paralelos y el 19.2% (n=10) cruzado, donde cada participante fue su propio control. La mayoría de los EC tuvieron 2 grupos de intervención, sólo uno comparó 4 intervenciones de forma simultánea. La asignación a las intervenciones fue aleatoria sólo en el 63.5% (n=33) de los EC y en un 17.3% (n=9) de los artículos no se menciona como dicha asignación. El cegamiento de las intervenciones se realizó en el 42.3% (n=22) de los EC, en el 40.4% (n=21) no se especifica, mientras que en el 17.3% (n=9) no fue posible por el tipo de intervención. De los 22 artículos con cegamiento, la intervención se

enmascaró para el evaluador de la medida de eficacia en el 68.2% (n=15) de los EC, para evaluador y participante (doble ciego) en el 22.7% (n=5) y sólo para el participante en el 9.1% (n=2). El número de participantes reclutados por EC osciló desde 5 hasta 176, con una mediana de 31 participantes por EC.

**2) Características de los participantes.** En el 50% (n=26) de los EC se reclutaron participantes con cicatrices queloides, en el resto se reclutaron con cicatrices queloides e hipertróficas. En poco más de la mitad de los EC, los sujetos de estudio fueron adultos (51.9%, n=27), seguido del 32.7% (n=17) que incluyó niños y adultos, mientras que en el 5.8% (n=3) que reclutaron sólo población pediátrica. En el 9.6% (n=5) de los EC no se reportó la edad de los pacientes ni en los criterios de selección ni en la sección de resultados. La topografía de la cicatriz se reportó en las dos terceras partes de los EC (n=36, 69.2%), principalmente en cabeza, tronco y extremidades. Sólo el 50% de los EC (n=26) reportó el origen de la cicatriz, siendo la mayoría por procedimientos quirúrgicos, quemaduras y acné; mientras que sólo en el 42.3% (n=22) los autores reportaron el tiempo de evolución, el cual osciló desde 1 día hasta 280 días.

**3) Intervenciones.** El tipo de intervención que se probó en los EC fue un tratamiento farmacológico en el 65.4%, con administración tópica o intralesional; seguido por los parches de silicón en el 44.2%, criocirugía en el 30.8%, extirpación quirúrgica en el 27% y láser en el 19.2%. Siete estudios tuvieron grupo control con placebo.

**4) Medición de Eficacia.** La medida de eficacia más frecuentemente utilizada en los EC fue la altura o grosor de la cicatriz, en el 75% de los estudios incluidos; seguida del uso de una escala o índice clínico con el 71.2%, la elasticidad y el

eritema o vascularidad con el 55.8% cada una. Para evaluar la altura o grosor de la cicatriz, sólo en 13 artículos se menciona que utilizaron una regla graduada. Los síntomas que se midieron con mayor frecuencia como variables de respuesta fueron el prurito en el 50% de los EC y el dolor en el 34.6%. Sólo en 21.2% (n=11) de los EC se midió el dolor percibido por el paciente al momento de la administración de las intervenciones. El aplanamiento o altura cero de las cicatrices sólo se consideró como variable de respuesta o desenlace en el 28.8% de los EC. El resto de las medidas de eficacia incluidas en los EC se muestra en la **Tabla 1**. Es importante mencionar, que sólo en el 25% de los EC (n=13) se evaluó la recurrencia de la cicatriz queloide posterior a las intervenciones y el tiempo al que se evaluó fue desde 6 meses posterior al inicio de la intervención hasta 5 años, con una mediana de tiempo de 12 meses. Los autores reportaron la presencia de eventos adversos en 28 artículos (53.8%) y los más frecuentes fueron eritema, dolor, hipopigmentación, atrofia, dermatitis y telangiectasias.

Con relación a las escalas o índices clínicos utilizados para medir la eficacia de las intervenciones en los EC, la escala Vancouver se aplicó en el 21.2% (n=11) de los EC, seguida de las escalas de mejoría subjetivas aplicadas por el investigador con el 19.2 % (n=10), las escalas de mejoría subjetiva dirigidas a los pacientes (17.3%, n=9) y la escala POSAS (7.7%, n=4). En el 19.2% de los EC (n=10) se utilizaron escalas o índices diseñados específicamente para dichos estudios, todas enfocadas a realizar una evaluación subjetiva de la apariencia de las cicatrices y síntomas.

Con respecto a la evaluación de la eficacia o la medición de la variable de desenlace, sólo en el 25% de los EC (n=13) los autores mencionaron quién realizó tal medición. De los 13 EC, en 9 la evaluación fue realizada por un dermatólogo

mientras que en los restantes, los evaluadores fueron cirujanos plásticos y patólogos (un estudio en donde la variable de respuesta fueron los cambios histológicos).

5) **Evaluación del contenido del manuscrito.** De acuerdo con los lineamientos del CONSORT, el 100% de los EC los resultados fueron consistentes en beneficios y daños considerando las evidencias científicas relevantes, mientras que en el 98% (n=51) de los EC, las intervenciones para cada grupo fueron detalladas permitiendo la replicación de estas. Por otro lado, sólo en el 3.84% de los EC se mencionaron los cambios importantes en la metodología después de iniciar el reclutamiento de los pacientes y sólo en un estudio se encontró a texto completo el protocolo de investigación. Sólo en 5 ensayos clínicos se encontró su registro en alguna base de datos y se documentaron los cambios en las variables después de iniciado el reclutamiento de los participantes. El desglose del cumplimiento del contenido de los manuscritos se muestra en la **Tabla 2**.

6) **Evaluación del Riesgo de Sesgo.** Del total de EC, el 26.9% (n=14) fueron clasificados con alto riesgo de sesgo de selección por no contar con un método adecuado para la generación de la secuencia de asignación a los grupos de intervención. El 32.7% (n=17) de los EC no utilizaron un buen método para ocultar la asignación a los grupos de intervención, independientemente de la generación de la secuencia aleatoria; por lo que también fueron clasificados con alto riesgo de sesgo de selección. Más de la mitad de los EC (59.6%, n=31) fueron evaluados con alto riesgo de sesgo de realización por errores en el cegamiento tanto de los participantes como de los investigadores que pudieron influir en la variable de respuesta. Con relación al sesgo de detección, el 38.5% (n=20) de los estudios

tuvieron alto riesgo de sesgo de detección porque los investigadores que evaluaron la respuesta a los tratamientos sabían la intervención asignada a los participantes que evaluaron, ya que no fue posible realizar un cegamiento adecuado de las mismas. El 21.1% (n=11) de los EC no realizaron un análisis estadístico que incluyera a todos los pacientes reclutados y sólo reportaron los resultados de los participantes que completaron las intervenciones; algunos no reportaron todas las variables que midieron de acuerdo a la metodología del artículo o las que debieron medir por las escalas o índices clínicos que utilizaron. Ningún EC fue clasificado con alto riesgo de sesgo de notificación, pero el 76% (n=40) de los EC fueron clasificados con riesgo poco claro de sesgo de notificación porque no se encontró el registro del protocolo y no midieron la eficacia de las intervenciones con los instrumentos adecuados. Cabe señalar que pocos EC fueron clasificados con bajo riesgo de sesgo en todos los dominios; de hecho, sólo 5 EC (9.6%) fueron clasificados con bajo riesgo de sesgo de realización. El desglose de las evaluaciones del riesgo de sesgo se puede observar en la **Figura 2**. En el dominio de “otros sesgos” se evaluó que el 9.6% (n=5) de los EC tenían diferencias entre los grupos al inicio de las intervenciones o no se presentaban los datos para verificar la comparabilidad de los grupos de acuerdo con su perfil basal.

## **DISCUSIÓN.**

En nuestra revisión sistemática encontramos que la medida de eficacia más utilizada en los ensayos clínicos para el tratamiento de las cicatrices queloides es la altura o grosor de las cicatrices, ya que fue la variable de respuesta en el 75% de los EC, seguida del uso de alguna escala o índice clínico con el 71.2%. Sin embargo, aunque la mayoría de los estudios utilizan una escala para evaluar las

características de las cicatrices, la que más se emplea es Vancouver, en un 21.2% de los EC. Es decir, existe heterogeneidad en la forma de evaluar las cicatrices queloides cuando se utiliza una escala o índice, a pesar de la existencia de revisiones sistemáticas sobre las propiedades de dichos instrumentos, que señalan que las escalas con el mejor proceso de validación son POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) y PRISM (Patient-Reported Impact of Scars Measure); ya que ambas incluyen ítems que miden el impacto de estas en los pacientes. **(63)** Sin embargo, ambas escalas son largas, con poca correlación con medidas objetivas como altura, eritema, pigmentación y elasticidad; y la escala más robusta –PRISM- no mide la apariencia de las cicatrices. **(64)** Una de las ventajas de usar la escala de Vancouver es que está enfocada a evaluar características clínicas de las cicatrices como altura, elasticidad, vascularidad y pigmentación; y es de fácil aplicación para los investigadores clínicos. Desafortunadamente, la escala de Vancouver no tiene una buena consistencia o reproducibilidad inter-observador, motivo por el cual en un EC debería ser siempre aplicada por un mismo evaluador para evitar errores de medición. **(63)** De hecho, la deficiencia de la escala POSAS es el no contar con evidencia de que dicha escala pueda registrar un cambio en las características de las cicatrices durante un ensayo clínico a pesar de contar con muchos dominios para la evaluación de estas. **(64)**

Metodológicamente, todos los EC deben incluir medidas de la eficacia de las intervenciones reportadas por los pacientes o “patient-reported outcomes”, dentro de los cuales en cicatrices queloides se midió prurito y dolor en el 50% y 34.6%, respectivamente. Adicionalmente, en el 17.3% de los EC el paciente evaluó su respuesta a tratamiento a través de una escala análoga visual de mejoría. Sin

embargo, una revisión sistemática sobre instrumentos o escalas diseñados para medir cambios en las cicatrices queloides, documentó que no existe correlación entre lo que reporta el paciente y el investigador sobre las respuestas a los tratamientos. **(65)** A pesar de la diferencia en dichas evaluaciones, en un ensayo clínico para cicatrices queloides es indispensable medir la percepción del paciente y su calidad de vida; ya que muy probablemente el tratamiento no logre una mejoría clínicamente significativa, pero la modificación de la sintomatología podría ser uno de los beneficios para el paciente. En este sentido, es importante señalar que en ninguno de los EC revisados se midió la calidad de vida.

Cuando evaluamos los EC de acuerdo con los lineamientos de CONSORT, sólo el 13.4% de los estudios se identifican como ensayos clínicos aleatorizados en el título, en 2 se mencionan los cambios en la metodología posterior al reclutamiento de los pacientes e inicio de las intervenciones, a pesar de que si se realizaron dichos cambios y sólo se encontró el protocolo completo en un EC. Lo anterior pone en evidencia la falta de rigor metodológico en la redacción de los EC y que en las revistas en donde fueron publicados dichos estudios no se considera el apego a CONSORT como uno de los requisitos para publicación. Actualmente, la mayoría de las revistas internacionales indexadas solicitan la lista de cotejo de CONSORT como requisito de envío para los manuscritos que reportan ensayos clínicos. Y es interesante notar que sólo la mitad de los artículos revisados (51.9%) fueron publicados en revistas de Dermatología, el resto se publicaron en revistas de Cirugía y Medicina en general.

Por otra parte, cuando evaluamos el riesgo de sesgo encontramos fallas importantes que afectan directamente los resultados de los EC poniendo en duda

tanto su validez interna como externa. El error más frecuente identificado fue la falla en el cegamiento del equipo de investigación y de los participantes a las intervenciones; lo cual impacta en los resultados cuando el evaluador de la respuesta al tratamiento o variable de resultado es el mismo médico que aplica el tratamiento y el paciente conocedor de la terapia que recibe. **(4,5)** Además, la mayoría de las escalas utilizadas, como Vancouver y POSAS son observador dependiente y con concordancias intra e inter-observador, motivo por el cual, el que los autores no reporten quien midió la intervención puede ser un factor para cuestionar los resultados. Finalmente, el 26.9% de los EC tuvieron un alto riesgo de sesgo de selección por fallas en la generación de la secuencia de asignación a las intervenciones, hecho que actualmente compromete la calidad de los resultados de cualquier ensayo clínico y que en otras áreas de la medicina es raro que ocurra. Además de que en la mayoría de los manuscritos no se reportó información esencial para poder evaluar el riesgo de sesgo de los EC.

Como recomendaciones derivadas de esta revisión sistemática, proponemos como regla a seguir -en ensayos clínicos para el tratamiento de cicatrices queloides- el excluir del reclutamiento a los participantes con cicatrices hipertróficas, ya que en la mitad de los EC analizados se incluyeron ambas poblaciones y no se analizaron de forma separada. Por evolución natural y fisiopatología, las cicatrices hipertróficas tienden a mejorar a lo largo del tiempo y responder fácilmente al tratamiento de compresión, parche de silicón y otros; contrario a las cicatrices queloides, lo cual debe controlarse desde el diseño de los ensayos clínicos para evitar confusión en el efecto del tratamiento. **(66)** La variable de resultado principal debe ser la altura o grosor de la cicatriz que loide y reportar el porcentaje de participantes que

alcanzaron el aplanamiento de la cicatriz o altura cero; ya que este es el resultado clínicamente significativo tanto para el paciente como para el investigador. Y como variables de respuesta secundarias debe incluirse la medición del dolor y prurito con escalas análogas visuales; así como la calidad de vida utilizando cuestionarios genéricos o con la escala PRISM que mide dicho impacto en los pacientes. La recurrencia de las cicatrices queloides debe ser otra variable por medir, pero al menos a 12 meses de la intervención, por lo tanto, recomendamos que un ensayo clínico para cicatrices debe contar con al menos 12 semanas de tratamiento, idealmente 6 meses y seguimiento a un año. Dada la dificultad para enmascarar intervenciones con vías de administración diferentes, que es la regla en los tratamientos para cicatrices queloides, nuestra sugerencia es que el evaluador de la respuesta al tratamiento sea independiente y esté cegado a las intervenciones; es decir, que no sea el investigador principal, el cual generalmente atiende a los pacientes y puede fácilmente reconocer el tipo de intervención que está recibiendo y verse influenciado.

### **Limitaciones**

Las limitaciones de esta revisión sistemática son las inherentes a la falta de información encontrada en los manuscritos, hecho que refuerza la hipótesis de que en los ensayos clínicos para cicatrices queloides debe realizarse un consenso de expertos para definir las variables de respuesta a tratamiento que es necesario medir, los procedimientos de los ensayos clínicos y el apego a los lineamientos internacionales sobre la publicación de artículos científicos.

## **CONCLUSIÓN**

Como conclusión, esta revisión sistemática nos permitió conocer las fallas en el diseño y reporte de los ensayos clínicos para el tratamiento de las cicatrices queloides y suponer que la heterogeneidad en los resultados obtenidos en dichos estudios y la dificultad para realizar metaanálisis es producto de sus deficiencias metodológicas. Y partir de este análisis, proponer lineamientos a seguir en el diseño de ensayos clínicos para el tratamiento de cicatrices queloides que puedan orientar al investigador clínico en su labor cotidiana.

## TABLAS

**Tabla 1. Medidas de Eficacia de los Ensayos Clínicos de Cicatrices**

### **Queloides**

<b>Variable</b>	<b>% (n=52)</b>
Altura de la cicatriz	75 (39)
Escala o Índice clínico	71.2 (37)
Elasticidad	55.8 (29)
Eritema o vascularidad	55.8 (29)
Prurito	50 (26)
Pigmentación	40.4 (21)
Aplanamiento	28.8 (15)
Dolor	34.6 (18)
Área de la cicatriz	26.9 (14)
Irregularidad de la superficie	13.5 (7)
Volumen	1.9 (1)
Limitación de la movilidad	1.9 (1)

**Tabla 2. Evaluación Metodológica por CONSORT**

<b>Dominio</b>	<b>Ítem</b>	<b>% (n=52)</b>
Métodos	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	13.4% (7)
	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo	84.6% (44)
	Antecedentes científicos y justificación	94.23% (49)
	Objetivos específicos o hipótesis	90.38% (47)
	Descripción del diseño del ensayo , incluida la razón de asignación	94.23% (49)
	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo	3.84% (2)
	Criterios de selección de los participantes	92.3% (48)
	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	65.3% (34)
	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación	98% (51)
	Especificación a priori de las variables respuesta o desenlace principales y secundarias	94.23% (49)
	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos	9.6% (5)
	Cómo se determinó el tamaño muestral	21.15% (11)
	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	19.23% (10)
	Aleatorización	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria
Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción		42.3% (22)
Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria describiendo los pasos realizados para		44.23% (23)

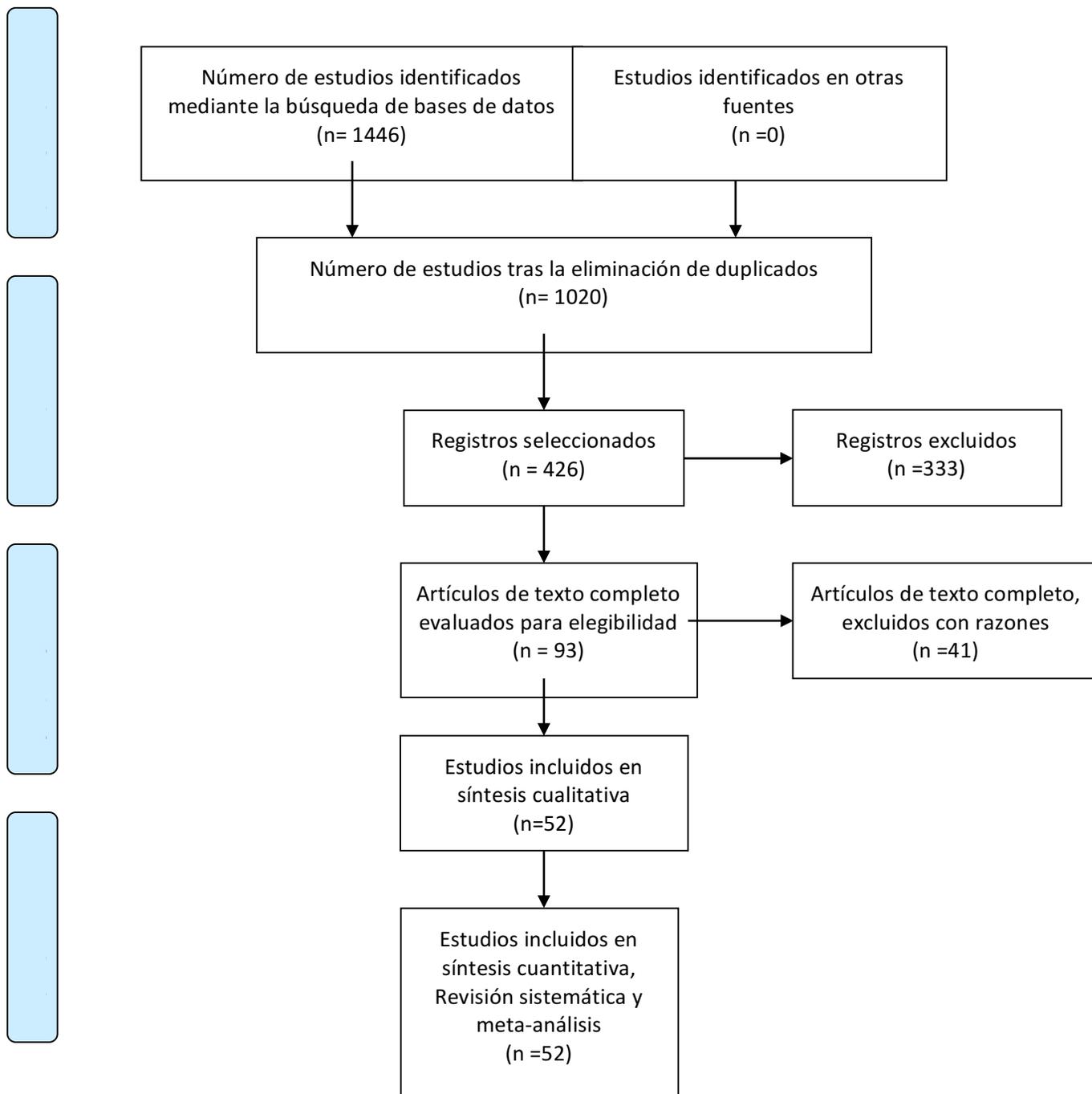
	ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	40.38 % (21)
	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	38.46 % (20)
	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	75% (39)
	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	80.7% (42)
	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	30.76% (16)
Resultados	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	84.6% (44)
	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	71.15% (37)
	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	50% (26)
	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	NA
	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	46.15% (24)
	Para cada grupo, número de participantes incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	80.7% (42)
	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión	90.38% (47)
	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	21.15% (11)

	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos, los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	44.2% (23)
Discusión	Todos los daños o efectos no intencionados en cada grupo	96.1% (50)
	Limitaciones del estudio, fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y si la multiplicidad de análisis	32.6% (17)
	Posibilidad de generalización de los hallazgos del ensayo	94.2% (49)
	Consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, considerando otras evidencias relevantes	100% (52)
Otra Información	Número de registro y nombre del registro de ensayos	9.6% (5)
	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	1.9%(1)
	Fuentes de financiación y otras ayudas	11.5% (6)

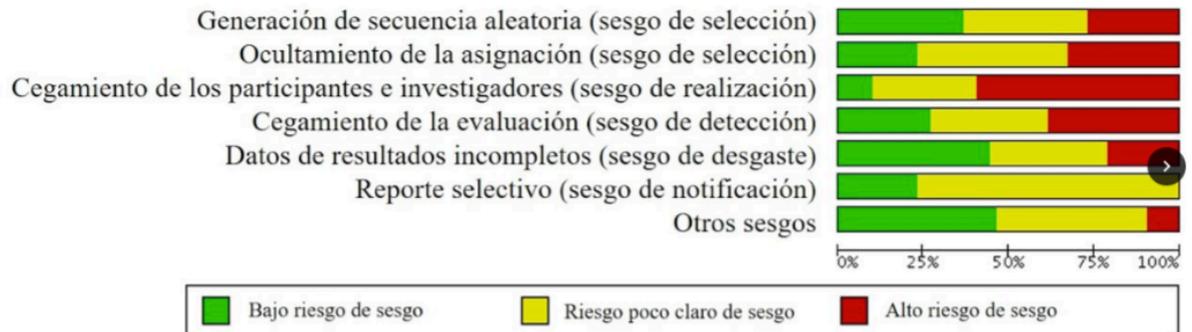
**NA= No aplica**

## FIGURAS

PRISMA , DIAGRAMA DE FLUJO FIGURA 1.



## RIESGO DE SESGO COCHRANE, FIGURA 2.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Sanclemente G. Evidencias en Dermatología: Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. Tesis doctoral. Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Medicina Preventiva. Universidad Autónoma de Barcelona, España. 2016.
2. Herranz P, Santos-Heredero X. Cicatrices, Guía de valoración y tratamiento. Meda Pharma. Publicidad Just in Time S.L. España. 2012.
3. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci* 2017;18(3): pii: E606.
4. Ren Y, Zhou X, Wei Z, Lin W, Fan B, Feng S. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2016; doi: 10.1111/iwj.12629.
5. Wong T-S, Li JZ-H, Chen S, Chan JY-W and Gao W. The efficacy of triamcinolone acetonide in keloid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2016; 3:71. doi: 10.3389/fmed.2016.00071.
6. Bi M, Sun P, Li D, Dong Z, Chen Z. Intralesional injection of botulinum toxin type A compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 2950-8.
7. Moraga J, Cartes-Velásquez R. Pautas de chequeo, parte I: Consort y Trend. *Rev Chil Cir*, Abr 2015; 67(2): 225-232.

8. Morales-Sánchez MA, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F. Core outcomes of clinical trials for the treatment of keloid scars. PROSPERO 2018 CRD42018107933 Disponible en: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018107933](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018107933)
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. BMJ 2010; 340: c869. doi: 10.1136/bmj.c869
10. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Versión 5.1.0, Marzo 2011. Consulta en línea: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
11. Zhang M, Liu S, Guan E, Liu H, Dong X, Hao Y, Zhang X, Zhao P, Liu X, Pan S, Wang Y, Wang X, Liu Y. [Hyperbaric oxygen therapy can ameliorate the EMT phenomenon in keloid tissue.](#) Medicine (Baltimore). 2018 Jul; 97(29): e11529. doi: 10.1097/MD.00000000000011529. PMID: 30024539
12. Aggarwal A, Ravikumar BC, Vinay KN, Raghukumar S, Yashovardhana DP. [A comparative study of various modalities in the treatment of keloids.](#) Int J Dermatol. 2018 Oct; 57(10): 1192-1200. doi: 10.1111/ijd.14069. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29993130
13. Wang CJ, Ko JY, Chou WY, Cheng JH, Kuo YR. [Extracorporeal shockwave therapy for treatment of keloid scars.](#) Wound Repair Regen. 2018 Jan; 26(1): 69-76. doi: 10.1111/wrr.12610. Epub 2018 Mar 11. PMID: 29330940

14. Nor NM, Ismail R, Jamil A, Shah SA, Imran FH. [A Randomized, Single-Blind Trial of Clobetasol Propionate 0.05% Cream Under Silicone Dressing Occlusion Versus Intra-Lesional Triamcinolone for Treatment of Keloid](#). Clin Drug Investig. 2017 Mar; 37(3): 295-301. doi: 10.1007/s40261-016-0484-x. PMID: 27888448
15. Behera B, Kumari R, Thappa DM, Malathi M. [Therapeutic Efficacy of Intralesional Steroid With Carbon Dioxide Laser Versus With Cryotherapy in Treatment of Keloids: A Randomized Controlled Trial](#). Dermatol Surg. 2016 Oct; 42(10): 1188-98. doi: 10.1097/DSS.0000000000000873. PMID: 27661432
16. Al-Mohamady Ael-S, Ibrahim SM, Muhammad MM. [Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split-scar trial](#). J Cosmet Laser Ther. 2016 Aug; 18(4): 208-12. doi: 10.3109/14764172.2015.1114648. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26735516
17. Azzam OA, Bassiouny DA, El-Hawary MS, El Maadawi ZM, Sobhi RM, El-Mesidy MS. [Treatment of hypertrophic scars and keloids by fractional carbon dioxide laser: a clinical, histological, and immunohistochemical study](#). Lasers Med Sci. 2016 Jan; 31(1): 9-18.
18. Mourad B, Elfar N, Elsheikh S. [Spray versus intralesional cryotherapy for keloids](#). J Dermatolog Treat. 2016; 27(3): 264-9. doi: 10.3109/09546634.2015.1088129. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26404425
19. Khan MA, Bashir MM, Khan FA. [Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars](#). J Pak Med Assoc. 2014 Sep; 64(9): 1003-7.

20. Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. [Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial.](#) J Cosmet Dermatol. 2015 Jun; 14(2): 161-6. doi: 10.1111/jocd.12134. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25810045
21. Payavvipapong K, Niumpradit N, Piriyanand C, Buranaphalin S, Nakakes A. [The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color.](#) J Cosmet Dermatol. 2015 Mar; 14(1): 83-90. doi: 10.1111/jocd.12132. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25626920
22. Wananukul S, Chatpreodprai S, Peongsujarit D, Lertsapcharoen P. [A prospective placebo-controlled study on the efficacy of onion extract in silicone derivative gel for the prevention of hypertrophic scar and keloid in median sternotomy wound in pediatric patients.](#) J Med Assoc Thai. 2013 Nov; 96(11): 1428-33. PMID: 24428092
23. Bijlard E, Timman R, Verduijn GM, Niessen FB, van Neck JW, Busschbach JJ, Mureau MA. [Intralesional cryotherapy versus excision and corticosteroids or brachytherapy for keloid treatment: study protocol for a randomised controlled trial.](#) Trials. 2013 Dec 19; 14: 439. doi: 10.1186/1745-6215-14-439. PMID: 24354714
24. Ahuja RB, Chatterjee P. [Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids.](#) Burns. 2014 Jun; 40(4): 583-8. doi: 10.1016/j.burns.2013.09.029. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24182692
25. Sadeghinia A, Sadeghinia S. [Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids.](#)

- Dermatol Surg. 2012 Jan; 38(1): 104-9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02137.x. Epub 2011 Sep 27. PMID: 22093096
26. Hatamipour E, Mehrabi S, Hatamipour M, Ghafarian Shirazi HR. [Effects of combined intralesional 5-Fluorouracil and topical silicone in prevention of keloids: a double blind randomized clinical trial study.](#) Acta Med Iran. 2011; 49(3): 127-30. PMID: 21681697
27. Emad M, Omidvari S, Dastgheib L, Mortazavi A, Ghaem H. [Surgical excision and immediate postoperative radiotherapy versus cryotherapy and intralesional steroids in the management of keloids: a prospective clinical trial.](#) Med Princ Pract. 2010; 19(5): 402-5. doi: 10.1159/000316381. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20639666
28. Perez OA, Viera MH, Patel JK, Konda S, Amini S, Huo R, Zell D, Tadicherla S, Berman B. [A comparative study evaluating the tolerability and efficacy of two topical therapies for the treatment of keloids and hypertrophic scars.](#) J Drugs Dermatol. 2010 May; 9(5): 514-8. PMID: 20480794
29. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. [Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars.](#) Clin Exp Dermatol. 2009 Mar; 34(2): 219-23. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02631.x. Epub 2008 Nov 6. PMID: 19018794
30. Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. [An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids.](#) Dermatol Surg. 2008 Nov;

- 34(11):1507-14. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34314.x. Epub 2008 Sep 15.  
PMID: 18798752
31. Margaret Shanthi FX, Ernest K, Dhanraj P. [Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids.](#) Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008 Jul-Aug; 74(4): 343-8.  
PMID: 18797054
32. Lee JH, Kim SE, Lee AY. [Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection.](#) Int J Dermatol. 2008 Feb; 47(2): 183-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03426.x. PMID: 18211495
33. Sharma S, Bhanot A, Kaur A, Dewan SP. [Role of liquid nitrogen alone compared with combination of liquid nitrogen and intralesional triamcinolone acetonide in treatment of small keloids.](#) J Cosmet Dermatol. 2007 Dec; 6(4): 258-61. PMID: 18047611
34. Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, Akaishi S, Kurbayashi S, Tateno A. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. Ann Plast Surg. 2007 Dec; 59(6): 688-91. PMID: 18046154
35. Hosnuter M, Payasli C, Isikdemir A, Tekerekoglu B. [The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars.](#) J Wound Care. 2007 Jun; 16(6): 251-4. PMID: 17722521
36. Manuskiatti W, Wanitphakdeedecha R, Fitzpatrick RE. [Effect of pulse width of a 595-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser on the treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars.](#) Dermatol Surg. 2007 Feb; 33(2): 152-61. PMID: 17300600

37. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. [Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars.](#) Dermatol Surg. 2006 Aug; 32(8): 1023-9; discussion 1029-30. PMID: 16918564
38. Asilian A, Darougheh A, Shariati F. [New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars.](#) Dermatol Surg. 2006 Jul; 32(7): 907-15. PMID: 16875473
39. Davison SP, Mess S, Kauffman LC, Al-Attar A. [Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b.](#) Plast Reconstr Surg. 2006 Jan; 117(1): 247-52. PMID: 16404275
40. Yosipovitch G, Widiyanti Sugeng M, Goon A, Chan YH, Goh CL. [A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study.](#) J Dermatolog Treat. 2001 Jun; 12(2): 87-90. PMID: 12243664
41. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. [Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments.](#) Arch Dermatol. 2002 Sep; 138(9): 1149-55. PMID: 12224975
42. D'Andrea F, Brongio S, Ferraro G, Baroni A. [Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil.](#) Dermatology. 2002; 204(1): 60-2. PMID: 11834852
43. Uppal RS, Khan U, Kakar S, Talas G, Chapman P, McGrouther AD. [The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision.](#) Plast Reconstr Surg. 2001 Oct; 108(5): 1218-24. PMID: 11604622

44. de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, Raposo Do Amaral CM. [Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial.](#) Dermatol Surg. 2001 Aug; 27(8): 721-6. PMID: 11493295
45. Paquet P, Hermanns JF, Piérard GE. [Effect of the 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser for the treatment of keloids.](#) Dermatol Surg. 2001 Feb; 27(2): 171-4. PMID: 11207693
46. Berman B, Flores F. [Comparison of a silicone gel-filled cushion and silicon gel sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars.](#) Dermatol Surg. 1999 Jun; 25(6): 484-6. PMID: 10469097
47. Phillips TJ, Gerstein AD, Lordan V. [A randomized controlled trial of hydrocolloid dressing in the treatment of hypertrophic scars and keloids.](#) Dermatol Surg. 1996 Sep; 22(9): 775-8. PMID: 8874525
48. al-Khawajah MM. Failure of interferon-alpha 2b in the treatment of mature keloids. Int J Dermatol. 1996 Jul; 35(7): 515-7.
49. Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T 3rd. [Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature.](#) Dermatol Surg. 1996 Jun; 22(6): 569-74. PMID: 8646474
50. Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G. [Vitamin E added silicone gel sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids.](#) Int J Dermatol. 1995 Jul; 34(7): 506-9. PMID: 7591421
51. Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ. [A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids.](#) Br J Dermatol. 1994 Apr; 130(4): 498-501. PMID: 8186117

52. Sawada Y, Sone K. [Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids.](#) Br J Plast Surg. 1992 Nov-Dec; 45(8): 599-603. PMID: 1493533
53. Lawrence WT. [In search of the optimal treatment of keloids: report of a series and a review of the literature.](#) Ann Plast Surg. 1991 Aug; 27(2): 164-78. PMID: 1835334
54. Sawada Y, Sone K. [Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil.](#) Br J Plast Surg. 1990 Nov; 43(6): 683-8. PMID: 2104531
55. Kill J. Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetonide (kenalog). Immediate and long-term results. Scand J Plast Reconstr Surg. 1977; 11(2): 169-72.
56. Tan C, Yeo Chen Long D, Cao T, Tan Wei Ding V, Srivastava R, Yow AP, Tan WP, Wong Wing Kee D, Xu C, Tey HL. [Drug-free microneedles in the treatment of keloids: a single-blinded intraindividual controlled clinical trial.](#) British Journal of Dermatology. December 2018; 179(6): 1418-1419. AN: 00002300-201812000-00042.
57. Hedayatyanfard K, Ziai SA, Niazi F, Habibi I, Habibi B, Moravvej H. [Losartan ointment relieves hypertrophic scars and keloid: A pilot study.](#) Wound Repair & Regeneration. July/August 2018; 26(4):340-343. AN: 00021763-201807000-00005.
58. Ghonaim N. [Comparative study of the 80% trichloroacetic acid multiple puncture technique versus botulinum toxin type A in the treatment of keloid scars.](#) Egyptian Journal of Dermatology and Venereology. June 2013; 33(1): 22-27. AN: 01745968-201306000-00005.

59. Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatol Surg*. November 2008; 34(11): 1507-14.
60. Har-Shai Y, Dujovni ER, Zouboulis CC. Effect of skin surface temperature on skin pigmentation during contact and intralesional cryosurgery of keloids. *J Eur Acad Dermatol and Venerology*. February 2007; 21(2): 191-198.
61. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. August 2006; 32(8): 1023-29.
62. [Bisbal J, Guix B, Coronel R. Tratamiento combinado de los queloides mediante cirugía y braquiterapia. \*Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana\*, Dec 2009; 35\(4\): 283-290.](#)
63. Vercelli S, Ferriero G, Sartorio F, Cisari C, Bravani E. Clinimetric properties and clinical utility in rehabilitation of postsurgical scar rating scales: a systematic review. *Int J Rehabil Res* 2015; 38(4): 279-86.
64. Mundy LR, Miller HC, Klassen AF, Cano SJ, Pusic AL. Patient-Reported Outcome Instruments for Surgical and Traumatic Scars: A Systematic Review of their Development, Content, and Psychometric Validation. *Aesthetic Plast Surg* 2016; 40(5): 792-800.
65. Tan A, Glass DA 2<sup>nd</sup>. Patient-reported outcomes for keloids: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol* 2019; 154(2): 148-65.

66. Slemp AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management: Current Opinion in Pediatrics. agosto de 2006;18(4):396-402.