



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**Eficacia de la triamcinolona intralesional y pirfenidona al 8% tópica
para el tratamiento de cicatrices queloides. Ensayo clínico de 3 brazos**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ

Directora de Tesis:

Dra. María Luisa Peralta Pedrero
Facultad de Medicina

Comité Tutor:

Dra. María Elisa Vega Memije
Dra. Gladys León Dorantes

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	2
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
6. JUSTIFICACIÓN	17
7. HIPÓTESIS	18
8. OBJETIVOS	18
9. METODOLOGÍA	19
Diseño de estudio	19
Población de estudio	19
Criterios de selección	19
Tamaño de la muestra	20
Grupos de intervención	22
Asignación a los grupos de intervención	22
Cegamiento o enmascaramiento	22
Descripción de los Procedimientos	23
Aplicación de las intervenciones	24
Procedimientos por visitas	24
Instrumentos de medición	30
10. PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	30
11. EVALUACIÓN DE RIESGOS Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS	30
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36

12. EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y RESPONSABILIDADES	38
13. FINANCIAMIENTO	39
14. RESULTADOS	40
A) Comparación basal de los grupos de intervención	41
B) Análisis de eficacia	43
C) Análisis de seguridad	55
D) Análisis de la adherencia al tratamiento	56
E) Análisis del cambio en las cicatrices y la calidad de vida	57
15. DISCUSIÓN	64
16. CONCLUSIONES	69
17. ANEXOS	70
BIBLIOGRAFÍA	85

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AUC: Área bajo la curva, concentración contra tiempo.

bFGF: Basic fibroblast growth factor, factor de crecimiento básico de fibroblastos.

Cl: Tasa de depuración

cm: Centímetro

Cmax: Máxima concentración obtenida en tejido o sangre.

CYP: Citocromo P450.

DLQI: Dermatology Life Quality Index, Cuestionario de Calidad de Vida en Dermatología

EA: Evento adverso

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EGF: Epidermal growth factor, Factor de crecimiento epidérmico.

EQ-5D-5L: 5-level EuroQoL 5-dimensions, Calidad de vida del Grupo EuroQoL.

F: Biodisponibilidad, fracción de la dosis que alcanza un compartimento.

G: Gauge, Calibre de aguja

Gy: Gray, unidad de radiación ionizante.

HLA: Human leukocyte antigen, antígeno leucocitario humano.

IL: Interleukin, Interleucina.

J: Joule o julio.

JNK: c-Jun N-terminal kinases, Cinasas c-Jun N-terminal.

Ke: Tasa de eliminación.

MAPK: Mitogen-activated protein kinase, Cinasa de proteína activada por mitógeno.

mL: Mililitro

mg: Miligramo

nm: Nanómetro

ms: milisegundo

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

PDGF: Platelet derived growth factor, Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

POSAS: Patient and Observer Scar Assessment Scale, Escala de Evaluación de Cicatrices del Paciente y del Observador

RR: Riesgo relativo.

SF-36: Short Form-36 Health Survey, cuestionario de calidad de vida de 36 ítems

Skindex-29: Cuestionario dermatológico de calidad de vida, de 29 ítems.

T_{1/2}: Vida media.

TGF-beta: Transforming growth factor beta, Factor de crecimiento transformante beta.

T_{max}: Tiempo para alcanzar la máxima concentración en un compartimento.

TNF-alfa: Tumor necrosis factor alfa, Factor de necrosis tumoral alfa.

V_d: Volumen aparente de distribución.

1. RESUMEN

Introducción. La cicatrización queloide se caracteriza por un aumento en la producción de colágena que ocasiona dolor, restricción de la movilidad y alteraciones cosméticas. Ningún tratamiento logra un aplanamiento completo de las cicatrices ni evita las recidivas. La pirfenidona inhibe la producción de colágena y ha mostrado efectividad en cicatrices por quemaduras.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la combinación de triamcinolona intralesional y pirfenidona al 8% por vía tópica comparada con su aplicación aislada en el tratamiento de cicatrices queloides en adultos.

Material y Métodos. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado de 3 brazos en adultos con cicatrices queloides. El grupo 1 recibió triamcinolona intralesional 4 mg/cm² de cicatriz cada mes, el grupo 2 pirfenidona al 8% en gel cada 8 horas y el grupo 3 la combinación de ambas intervenciones; durante 24 semanas. La variable de resultado principal fue el aplanamiento de las cicatrices. Se evaluaron las características de las cicatrices con la escala de Vancouver, POSAS y el DLQI. La recidiva se evaluó a las 52 semanas.

Resultados. Se reclutaron 105 participantes, 34 en el grupo 1, 35 en el grupo 2 y 36 en el grupo 3. A las 24 semanas, la mitad de los pacientes del grupo 1 y del grupo 3 lograron una reducción de la altura de la cicatriz del 66.67%; y en el grupo 2 del 29.17%. El 45% de los pacientes del grupo 1 y el 30.76% del grupo 3 obtuvieron un aplanamiento completo de las cicatrices a las 24 semanas. El porcentaje de recidivas fue del 37.5% en el grupo 1 y del 40% en el grupo 2 a las 52 semanas.

Conclusiones. El uso de la pirfenidona tópica no aumenta la eficacia de la triamcinolona intralesional; sin embargo, si logra un cambio en la altura de la cicatriz. Por lo que su administración tópica pudiera quedar reservada para aquellos pacientes que no deseen tratamientos invasivos.

Palabras clave: cicatriz, queloide, triamcinolona, pirfenidona, ensayo clínico

2. INTRODUCCIÓN

Las cicatrices queloides son un problema dermatológico por ocasionar dolor, restricción de la movilidad y alteraciones cosméticas. Ocasionan un deterioro de la calidad de vida y pueden ser la única secuela del acné inflamatorio y de los procedimientos quirúrgicos de urgencia o electivos. A pesar de los múltiples tratamientos que existen actualmente, ninguno logra una efectividad del 100% para el aplanamiento de la cicatriz. El tratamiento de primera línea es la aplicación intralesional de triamcinolona; sin embargo, produce efectos adversos locales como la atrofia de la cicatriz. La pirfenidona es un fármaco que inhibe la producción de colágena y por su mecanismo de acción tiene el potencial de ser efectivo en las cicatrices queloides, que se caracterizan por una producción exagerada de colágena. Existen antecedentes del uso de la pirfenidona en cicatrices por quemaduras con un buen efecto. Por lo anterior, es necesario continuar investigando sobre nuevas alternativas terapéuticas para las cicatrices queloides.

3. ANTECEDENTES

La cicatrización que loide es 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; aunque se ha reportado su aparición espontánea.

Su incidencia oscila desde el 4.5 hasta el 16% predominantemente en personas de raza negra, hispanos y orientales.¹ Su prevalencia no difiere entre hombres y mujeres y la edad de presentación oscila desde los 10 hasta los 30 años. Se asocia con el HLA-B14,-B21, HLA-BW16,-BW35, HLA-DR5, DQW3 y al tipo de sangre A Rh+. Se ha reportado una herencia autosómica dominante y autosómica recesiva en casos familiares.²

El diagnóstico de cicatriz que loide es clínico y debe diferenciarse de la cicatriz hipertrófica, ya que son dos entidades clínica e histológicamente diferentes.

Clínicamente una cicatriz hipertrófica permanece confinada a los límites de la herida; mientras que la cicatriz queloide los rebasa e invade la dermis normal. Por su evolución, la cicatrización hipertrófica aparece dentro de las primeras 4 semanas después de la herida y experimenta una regresión espontánea; en contraste con la cicatriz queloide que se presenta tiempo después y prolifera indefinidamente.

Histológicamente, la cicatriz queloide presenta una proliferación de fibroblastos que dan origen a haces de colágena gruesos y con un patrón de orientación no paralelo.³ La clasificación actual de las cicatrices se muestra en el cuadro 1.

Recientemente, en un estudio realizado en 106 pacientes con cicatrices queloides se encontró que el dolor y el prurito se asociaban a una disminución en la calidad de vida, principalmente del bienestar emocional y mental. Dichas alteraciones se documentaron con los resultados de la aplicación del Skindex-29 (instrumento que mide calidad de vida en enfermedades de la piel), el SF-36 y el EQ-5D-5L (cuestionarios genéricos que miden calidad de vida). Las dimensiones de la calidad de vida afectadas fueron: dolor, vitalidad, función social y el componente de salud mental. La disminución en la calidad de vida correlacionaba con la edad, la visibilidad de la cicatriz, el número de cicatrices, la falta de elasticidad y la irregularidad de las lesiones.⁴ También se ha demostrado que la calidad de vida mejora en cuanto disminuye el tamaño de la cicatriz debido a los tratamientos; es decir, a menor puntaje en la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) menor puntaje del DLQI (Dermatology Life Quality Index).⁵

Cicatrización

El proceso de cicatrización normal ocurre en 3 fases: 1) *inflamatoria*, inicia con la activación de la cascada de la coagulación, el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos para la formación del coágulo, y el desbridamiento de la herida, 2) *proliferativa*, inicia 48 a 72 horas después y dura de 3 a 6 semanas durante las cuales se presenta la reepitelización, la angiogénesis y la proliferación de fibroblastos para producir el tejido de granulación; y 3) *remodelación*, en donde

predomina la síntesis de colágena y la contracción de la cicatriz. Esta última fase ocasiona que la cicatriz se aplane a partir de la 3ª semana.

Cuadro 1. Clasificación de Cicatrices⁶

Tipo	Descripción
<i>Hipertrófica Lineal (quirúrgica o secundaria a traumatismo)</i>	Confinada a los bordes de la incisión o herida original, color rojo, elevada y pruriginosa. Aparece semanas después de la cirugía e incrementa de tamaño durante los siguientes 3 a 6 meses, posteriormente atraviesa por una fase estática y comienza su regresión. El proceso de maduración dura hasta 2 años, resultando en una cicatriz ancha, elevada, con una apariencia similar a una cuerda.
<i>Hipertrófica extensa (quemaduras)</i>	Similar a la anterior, sólo que afecta más superficie corporal, pero permanece confinada a los bordes de la herida o quemadura original.
<i>Queloides menor</i>	Rebasa y se extiende más allá de los bordes de la herida original y puede desarrollarse hasta un año después de la lesión y no experimenta regresión espontánea. Tiene un tamaño menor o igual a 0.5 cm, apariencia similar a un domo y es pruriginosa. Su extirpación quirúrgica es seguida de recurrencia. Los lóbulos de las orejas son la topografía más frecuente.
<i>Queloides mayor</i>	Similar a la cicatriz queloides menor, pero con un tamaño mayor a 0.5 cm y se extiende sobre piel normal más allá de los bordes de la herida original. Además de pruriginosa puede ser dolorosa y se origina como resultado de traumatismos menores y su crecimiento es continuo a lo largo de los años.

En las cicatrices queloides, la síntesis de colágena es 20 veces mayor a lo normal, predominando la colágena tipo I sobre la III, debido a la sobreproducción de TGF-beta y PDGF además de la síntesis disminuida de las metaloproteinasas.⁷ Entre los factores que predisponen al desarrollo de cicatriz queloides se encuentran: heridas suturadas a tensión o sometidas a tensión por encontrarse en sitios de extensión y ciertas topografías como tórax anterior, hombros, lóbulos de orejas, brazos y mejillas.⁸ Los diagnósticos diferenciales de una cicatriz queloides son el dermatofibrosarcoma protuberans, dermatofibroma, tumor desmoide y granuloma a cuerpo extraño, entre otros.

Tratamiento

Existen muchos tratamientos descritos para las cicatrices queloides y en un metaanálisis de 36 estudios se concluyó que la probabilidad de obtener mejoría con cualquier terapia es del 70% (IC95% 49-91), sin predilección por alguna en específico. Sin embargo, en este metaanálisis se incluyeron estudios heterogéneos en relación con la dosis, combinaciones de terapias, uso de instrumentos de medición no validados, muestras de pacientes muy pequeñas y cicatrices hipertróficas y queloides. Esto último compromete la validez de los resultados debido a que la respuesta al tratamiento y el pronóstico es diferente.⁹

Otro estudio, publicado en 2008, concluye que hacen falta estudios con buena calidad metodológica; ya que, con los existentes los niveles de evidencia para emitir recomendaciones no son los adecuados.¹⁰ Lo anterior ha permitido que la prevención y tratamiento de las cicatrices tradicionalmente se base en la experiencia de los médicos. En 2002, se formó el Advisory Panel Scar Management (APSM) que emitió una serie de recomendaciones con relación al tratamiento de las cicatrices, basados en la evidencia disponible hasta el momento.⁹ Dichas recomendaciones fueron revisadas en 2012 y 2014.

A continuación, se enumeran las opciones disponibles para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides.¹¹

1. Cubierta de gel de silicona. Mejora la elasticidad de la cicatriz (RR 8.6 IC95% 2.55-29.02) aunque los ensayos clínicos sobre este tratamiento tienen un riesgo alto de sesgo, por lo que las pruebas de su eficacia son poco sólidas.¹² La eficacia de la cubierta de gel es similar al gel. Se recomienda su uso para la prevención y tratamiento de **cicatrices hipertróficas**.
2. Corticosteroides intralesionales. Primera línea de tratamiento para las **cicatrices queloides** y segunda para **hipertróficas**. Sus efectos secundarios son la atrofia, telangiectasias (20%) e hipopigmentación (18%). Tanto la cubierta con gel de silicona como los esteroides intralesionales

disminuyen la actividad de los fibroblastos, la síntesis de colágena y el incremento de las fibras elásticas.¹³ En el cuadro 2 se enlistan los estudios que han demostrado la eficacia de los corticosteroides intralesionales para el tratamiento de las cicatrices queloides e hipertróficas.

3. 5-Fluorouracilo. Segunda línea de tratamiento para las **cicatrices queloides mayores**, tiene una eficacia del 50 al 70%, la cual aumenta si se combina con triamcinolona intralesional.

Para las cicatrices hipertróficas y queloides se recomienda como tercera línea de tratamiento la aplicación de láser de colorante pulsado o fraccionado y la extirpación quirúrgica, aunque no se cuenta con evidencia producto de ensayos clínicos sin sesgo. Para las cicatrices queloides es obligado, además de la extirpación quirúrgica, combinar con otros fármacos como la bleomicina, mitomicina C e imiquimod o con radioterapia, previa valoración de los efectos secundarios del paciente.⁹

Actualmente, los corticosteroides intralesionales son considerados como la primera línea de tratamiento para las cicatrices queloides. El más utilizado es la triamcinolona, para la cual se han descrito diferentes esquemas de aplicación intralesional. El más utilizado es el siguiente: aplicar a nivel de dermis 0.1 ml de triamcinolona, a una concentración de 40 mg/mL, por cada cm² de cicatriz, cada 4 semanas, con una dosis máxima de 40 mg por aplicación. Por lo que se inyectan 4-5 mg/cm² de triamcinolona (40 mg/mL), que es igual a 0.10-0.125 mL utilizando jeringas de 0.5 mL. El intervalo de administración oscila de 4 a 6 semanas y si no se inyecta en la dermis media puede producir atrofia de la epidermis.^{12, 13}

Cuadro 2. Estudios que comparan la aplicación intralesional de triamcinolona para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides.

Autor (año)	Diseño	Pacientes (n)	Dosis	Escala	Efectividad	Recurrencia	Sesgos
Kill J (1977) ¹⁴	Cuasiexperimental	52, de los cuales a 15 se les realizó cirugía	No estandarizada	Ninguna	100%	30% al año 50% a los 5 años	Diseño y mediciones no estandarizadas
Layton AM (1994) ¹⁵	Ensayo clínico	11 pacientes (2 grupos), combinado con criocirugía	5 mg= 1ml de triamcinolona por cicatriz	Fotografías No validada	85% respuesta moderada a buena	Sin datos	Tamaño de muestra, falta de aleatorización, seguimiento sólo de 8 semanas
Alster (2003) ¹⁶	ECA	22 pacientes (2 grupos) combinado con LASER de colorante pulsado	10-20 mg cada 6 semanas	Fotografías No validada	50% en plegabilidad 50-70% síntomas con la combinación	Sin datos	Tamaño de muestra, escala de medición no validada, falta de seguimiento, dosis no estandarizada
Naeini FF ¹⁷	Ensayo clínico	45 pacientes (2 grupos), comparación de bleomicina, crioterapia	0.1 a 1 ml de la solución de 40mg/ml, no más de 80 mg por sesión	Escala no validada Aplanamiento completo 100%, altamente significativo >80%, significativo 60-80% y favorable >50%	88% respuesta terapéutica	Sin datos	Tratamiento por 4 meses, 3 meses de seguimiento posterior. Escala no validada, dosis no estandarizada.
Berman (2008) ¹⁸	ECA	20 pacientes (2 grupos), comparado con etanercept	20 mg durante 2 meses, aplicación mensual	No validada Fotografías	Sin diferencias	Sin datos	Tamaño de muestra, mediciones con instrumentos no estandarizados, dosis no estandarizada
Shanthi (2008) ¹⁹	ECA	54 pacientes (2 grupos) comparado con verapamilo intralesional	1 ml de la solución de 40 mg/ml cada 3 semanas por un máximo de 6 meses, evaluación un año posterior	Escala de Vancouver modificada para medir aplanamiento en cm. Tiempo para aplanamiento de cicatriz.	Cambio en la altura en mm a las 9 semanas Triamcinolona 4.52 a 0.22 Verapamilo 6.59 a 2.59 p<0.05 Velocidad mayor con verapamilo	A las 52 semanas, mismo tamaño en ambos grupos	Dosis similar en todas las cicatrices independientemente del tamaño.
Koc (2008) ²⁰	ECA	27 pacientes (2 grupos) Triamcinolona IL combinado con extracto de cebolla (Contractubex)	Triamcinolona 40 mg/mL intralesional con aguja de 27G cada 4 semanas (volumen dependía del tamaño de cicatriz) por 3 meses y seguimiento de 2 meses posteriores.	Escala de Vancouver Fotografías digitales Semana 0 y 20 Efectos adversos	Disminución en la altura de la cicatriz de: Triamcinolona, 72 a 23 mm a las 20 semanas Triamcinolona + Contractubex, 74 a 3 mm a las 20 semanas p<0.05	Sin datos	Seguimiento sólo a las 20 semanas

ECA: ensayo clínico aleatorizado, IL: intralesional

La triamcinolona inhibe el factor de crecimiento endotelial, la proliferación de fibroblastos e induce una regresión de la cicatriz. También disminuye secundariamente la producción de colágena y se ha demostrado que inhibe el TGF-beta1. La respuesta al tratamiento con triamcinolona intralesional varía del 50 al 100%, logrando la disminución en el volumen de la cicatriz de 0.73 +/- 0.701 mL a 0.14 +/- 0.302 mL.^{21, 22} Los efectos adversos son: dolor al momento de la aplicación, atrofia de la piel, acné, telangiectasias, hipopigmentación, formación de úlceras y

necrosis.²³ Las aplicaciones de más de 40 mg de triamcinolona por mes pueden ocasionar irregularidades menstruales y tienen el potencial de suprimir las glándulas suprarrenales; y en pacientes con Diabetes Mellitus, puede ocasionar elevación de los niveles de glucosa sérica.²⁴

Las recurrencias se presentan desde el 9 hasta el 50% de los pacientes.²⁵ De acuerdo con un estudio realizado en Londres, de las 256 cicatrices queloides a las cuales se les inyectó corticosteroides, la dosis y porcentaje de recurrencia se muestran en el cuadro 3. El costo promedio para las áreas que requieren más dosis de corticosteroides es de 776.93 dólares.²⁶

Cuadro 3. Dosis promedio de corticosteroides para cicatrices queloides y recurrencia.

Topografía	Dosis total promedio mg	Recurrencia %
Cara (excepto región de la barba)	8.75	0
Región de la barba	20.37	33
Brazos	21.91	20
Lóbulos de orejas	16.38	10
Región occipital	18.29	0
Esternón	35.77	16

En una encuesta realizada a 34 pacientes con 126 cicatrices queloides, cuyo fototipo cutáneo en el 90% fue V y VI, se encontró que sólo el 31% reportó una buena respuesta con los tratamientos realizados durante 11.4 años y el 8% mostró mejoría de las cicatrices sin tratamiento durante 5 años.²⁷ De hecho, la recurrencia para cicatrices queloides aumenta significativamente un año posterior al tratamiento quirúrgico, las cuales son del 76.2% para las extirpaciones incompletas y del 19% para aquellas extirpadas completamente, a pesar del tratamiento conjunto con gel de silicón, esteroides intralesionales y/o radioterapia.²⁸

Recientemente, se publicó el Consenso Japonés para el Diagnóstico y Tratamiento de Cicatrices Hipertróficas y Queloides.²⁹ En este consenso se propone nuevamente a los esteroides como la primera línea de tratamiento para las cicatrices queloides, pudiendo usarlos de forma tópica y oclusiva antes de aplicarlos

intralesionalmente. Se explica la utilidad de la terapia de compresión para disminuir el flujo sanguíneo a las cicatrices queloides y de esta forma disminuir la circulación local de los agentes proinflamatorios como las células del sistema inmune y las citocinas. Para esta terapia, los expertos sugieren el uso de vendajes compresivos o fajas dependiendo del sitio anatómico.

Finalmente, también proponen el tratamiento quirúrgico para cicatrices extensas y retráctiles seguido de radioterapia para evitar las recurrencias. El régimen de radioterapia recomendado para cicatrices queloides es de 15 Gy en 3 fracciones por 3 días. Otra terapia recomendada, es la terapia láser para coagular los vasos sanguíneos de las cicatrices queloides y de esta forma disminuir la proliferación de fibroblastos. El equipo recomendado es el láser de colorante pulsado (585 nm o 595 nm), a dosis de 10J/cm², con duración de pulso de 0.45 a 10 ms, de 2-4 sesiones cada 4-8 semanas.²⁹

Tratamiento Combinado

En 2008, un estudio demostró que la efectividad de la aplicación intralesional de los corticosteroides aumenta al combinarlos con un tratamiento tópico, como el extracto de cebolla (Contractubex® gel). En este ensayo clínico, los pacientes tratados con triamcinolona intralesional más el extracto de cebolla en gel tuvieron una reducción promedio de 2.2 cm en la altura de la cicatriz, la cual fue mayor que en el grupo de triamcinolona.²⁶ La intervención duró 3 meses con 2 meses de seguimiento. Los detalles del estudio se muestran en el Cuadro 2. Los esteroides intralesionales también se han combinado con láser de colorante pulsado y criocirugía, en los estudios de Alster y Layton, respectivamente.^{21, 22} En estos estudios se logró una mayor eficacia con la combinación que con la aplicación de triamcinolona aislada.

Pirfenidona

Recientemente, se ha comercializado la pirfenidona en gel (Kitoscell® gel), la cual es conocida por su eficacia como agente anti-fibrótico en diferentes patologías, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos. In vitro, la pirfenidona inhibe

la expresión de ARN mensajero del factor de crecimiento del tejido conectivo y la alfa actina de músculo liso. Lo anterior sugiere que actúa principalmente en la fase de contracción de las cicatrices, inhibiendo la vía del TGF-beta1.³⁰

La pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona) ha demostrado ser efectiva para prevenir y resolver la acumulación de tejido fibroso en modelos experimentales de fibrosis pulmonar,³¹ leiomiomas uterinos,³² fibrosis renal,³³ cicatrices queloides,³⁴ adherencias peritoneales³⁵ y fibrosis hepática.³⁶ También se ha observado que es efectiva en casos de fibrosis pulmonar idiopática³⁷ y cirrosis hepática.³⁸ En cicatrices queloides se han reportado casos en los que posterior a la aplicación de la pirfenidona, los pacientes presentaron una mejoría clínica y disminución del dolor hasta 12 meses después del tratamiento.³⁹

En 2012, se publicó un ensayo clínico sobre la eficacia de la pirfenidona al 8% en gel para el tratamiento de cicatrices hipertróficas, secundarias a quemaduras, en pacientes pediátricos. Treinta y tres pacientes aplicaron la pirfenidona al 8% 3 veces al día durante 6 meses y 30 pacientes sólo realizaron la terapia de compresión. A los 6 meses, 27% (9 de 33 pacientes) de los pacientes que aplicaron la pirfenidona reportaron una disminución del 55% en el puntaje final de la escala de Vancouver, 67% (22 pacientes) del 30 a 45% y el 6% (2 pacientes) menor al 30%. Mientras que sólo el 16% del grupo control mostró una disminución en el puntaje de la escala de Vancouver ($p < 0.001$).⁴⁰

En el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” se realizó un estudio cuasiexperimental en 9 pacientes del Servicio de Cirugía Dermatológica. Los criterios de selección fueron cicatrices queloides sin respuesta a tratamientos previos y sin tratamiento activo durante el último mes. A todos los pacientes se les indicó aplicar la pirfenidona al 8% en gel 3 veces al día durante 6 meses y fueron evaluados de forma basal y a los 6 meses con la escala de Vancouver. Se reclutaron 9 pacientes, con edades de 14 a 64 años y cicatrices queloides con un tiempo de evolución de 1 a 15 años. La cicatriz de menor tamaño fue de 5x2 cm y la mayor de 21x 6 cm en sus ejes mayores. Cuatro de ellos con topografía en tronco, el resto en

abdomen, cara, cuello y manos. A los 6 meses, se registró un cambio en el puntaje de la escala de Vancouver de 9 puntos en promedio, $p < 0.05$. En las subescalas de plegabilidad, vascularidad, pigmentación y altura presentaron mejoría del 69%, 55%, 42% y 40%, respectivamente, $p < 0.05$.⁴¹

La pirfenidona es una molécula no peptídica, de bajo peso molecular (185.2 g/mol), relativamente lipofílica que presenta alta solubilidad en alcohol etílico, cloroformo y otros solventes de grasas. Su fórmula condensada es $C_{12}H_{11}NO$ y su punto de fusión es de 104 a 100° C. Se identifica por su espectro de absorción en infrarrojo. Su mecanismo de acción es a nivel transcripcional suprimiendo el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) modificando acciones reguladas por esta y otras citocinas como PDGF, TFG- β 1, bFGF, y EGF y es capaz de activar la transcripción de IL-10.^{42,43} Actúa como citocina antiinflamatoria inhibiendo citocinas proinflamatorias. La supresión de TNF- α se lleva a cabo por un mecanismo traduccional, independiente de MAPK-2, p38, MAP cinasa y JNK.⁴⁴ Además, la pirfenidona inhibe la proliferación de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular y de colágena. Tiene actividad antioxidante, inhibiendo la peroxidación de lípidos dependiente de NADPH en los microsomas del hígado.

Sus parámetros farmacocinéticos posteriores a su aplicación tópica en voluntarios sanos se muestran en el cuadro 4.⁴⁵ El AUC (0-t) de la forma farmacéutica tópica de 2g al 2%, 2g al 4% y 2g al 8%, es de 1.1899 μ g/ml, 2.5058 μ g/ml y 3.933 μ g/ml respectivamente; siendo la concentración máxima 2.4 μ g/ml, la cual se alcanza en una T_{max} de 4.50 h. De acuerdo con estos resultados, la actividad farmacológica de la forma tópica se mantiene en concentraciones de 2.2 a 5.6 μ g/mL hasta por 12 horas. La pirfenidona se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje de unión varía entre el 50% y el 58%. Estudios metabólicos in vitro con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de la pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y menos del 13% es realizado por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Cuadro 4. Farmacocinética de la pirfenidona

Parámetro	Concentración de PFD
AUC _{0-t} (hr*ng/ml)	22.787
Vd/F (ml)	178165.969
Cl/F (ml/hr)	26379.200
C _{max} (mg/ml)	4.647
Ke (h)	0.220
T _{1/2} (h)	10.798
T _{max} (h)	1

Tras la administración de una dosis única de pirfenidona vía oral en adultos sanos, la semivida de eliminación es de aproximadamente 2.4 horas (Ke 0.220).⁴⁶ Aproximadamente el 80% de la dosis de pirfenidona administrada por vía tópica se elimina en la orina en las 12 horas siguientes a su administración. La mayor parte se excreta en forma del metabolito 5-carboxi-pirfenidona (más del 95%) y menos del 1 % se recupera intacta en la orina. La pirfenidona alcanza la dermis cuando se administra por vía tópica debido a su peso molecular que le permite atravesar las membranas celulares sin necesidad de receptores o transportadores. Su absorción hacia el torrente sanguíneo se realiza de manera extremadamente limitada cuando se utiliza por vía tópica; estudios sobre farmacocinética a diferentes dosis (300, 200 y 100 mg) reportan una escasa absorción a la circulación general, que van de 6 a 10.7 %. La dosis indicada para el tratamiento de cicatrices corresponde a 0.07 mg, y la fracción que puede llegar al plasma representa apenas el 0.0056 %.⁴⁷

Los efectos adversos de la pirfenidona, administrada vía oral, son principalmente gastrointestinales en el 44% de los pacientes, a dosis de 2400 mg divididos en 3 dosis al día. Los efectos adversos más frecuentes en un ensayo clínico sobre fibrosis pulmonar fueron: náusea 36% vs. 17% en el grupo control, dispepsia 19% vs. 7%, vómito 14% vs. 14%, anorexia 12% vs. 4%, fotosensibilidad 12% vs. 2%, exantema macular 32% vs. 12% y mareo 18% vs. 10%, respectivamente.^{48, 49}

La toxicidad tóxica se estudió aplicando la pirfenidona del 2% al 10% en solución acuosa a las córneas de conejos albinos, en las cuales no causó irritación al no observarse hiperemia, edema o equimosis, durante los 21 días del estudio. Tampoco se observaron datos de toxicidad tóxica con la aplicación en ungüento al 10% sobre la piel de la espalda de conejos durante el mismo periodo de tiempo. Los estudios de teratogenicidad no mostraron datos de esta a dosis de 100 mg/kg/día.⁵⁰

Escalas para evaluar cicatrices

Las escalas que se han utilizado para evaluar cicatrices en ensayos clínicos (principalmente de quemaduras) son las siguientes:

- 1) *Escala de Vancouver* (Vancouver Scar Scale o VSS). Descrita en 1990, es la escala utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos y consta de 4 indicadores: vascularidad, altura o grosor, plegabilidad y pigmentación, los cuales evalúa el médico. Cada indicador tiene 4 opciones, las cuales reciben un puntaje del 0 al 3, dando lugar a un puntaje total de la escala que puede oscilar desde el cero hasta el 13. No es útil para evaluar cicatrices grandes e irregulares o cuando el grosor, plegabilidad y color no son homogéneos. Además de ser operador dependiente, el puntaje de esta escala es arbitrario, ya que no está ponderado por la importancia de cada característica de la cicatriz. Otro inconveniente es que no considera los síntomas asociados como dolor y prurito. Baryza desarrolló una herramienta de bolsillo de apoyo para los médicos y midió la concordancia inter-observador, la cual fue de 0.81.⁵¹ Nedelec modificó la escala al agregarle el indicador de dolor y prurito, además de modificar el valor del puntaje; sin embargo, la confiabilidad inter-observador de los indicadores fue de 0.20 a 0.42, y al combinarlos aumentaba a 0.53.⁵² Posteriormente Forbes-Duchart la adaptó para sus pacientes pediátricos en el indicador de pigmentación, obteniendo una confiabilidad inter-observador de 0.76 a 0.84.⁵³
- 2) *Escala de Manchester* (Manchester Scar Scale o MSS). Propuesta por Beausang en 1998, evalúa 5 indicadores que son: color, apariencia de la

superficie, contorno, textura y distorsión, dando un puntaje del 1 al 4; además cuenta con una escala análoga visual para evaluar la apariencia de la cicatriz de forma global del 0 al 10. Se requiere de fotografías y una escala análoga visual. No considera el color de la cicatriz (vascularidad y pigmentación), por considerarlo difícil de determinar.⁵⁴Tiene una correlación estadísticamente significativa entre el puntaje final y los hallazgos histológicos. Su confiabilidad inter-observador es de 0.87. Bayat la modificó al incluir el tamaño y el número de cicatrices y creó el formato Manchester Proforma para el seguimiento de pacientes quemados.⁵⁵

- 3) *Escala Análoga Visual* (Visual Analog Scale o VAS). Escala basada en fotografías estandarizadas para medir 4 indicadores: pigmentación, vascularidad, aceptabilidad y comodidad del observador. Fue propuesta por Duncan y la suma de los puntajes individuales sirve para clasificar la cicatriz desde pobre hasta excelente. Tiene una confiabilidad inter-observador de 0.90 a 0.92.⁵⁶
- 4) *Escala de Evaluación del Paciente y del Observador* (Patient and Observer Scar Assessment Scale o POSAS). Está constituida por 2 secciones, la del paciente y la del observador o evaluador. La primera evalúa dolor, prurito y alivio, mientras que la segunda evalúa vascularidad, pigmentación, grosor, plegabilidad y color. Los puntajes van del 0 al 10 y la suma oscila de 0 a 80 puntos. Es la única escala que incluye la opinión del paciente. La consistencia interna (alfa de Cronbach) es de 0.76 y 0.69; para la sección del paciente y del médico, respectivamente. La validez concurrente al comparar con la Escala de Vancouver fue de 0.89.⁵⁷ Van de Kar agregó los indicadores de área de superficie, expansión-contracción y opinión en general, obteniendo una consistencia interna del 0.86 y 0.90 para la sección del médico y del paciente.⁵⁸
- 5) *Escala Stony Brook* (Stony Brook Scar Evaluation Scale o SBSES). Escala de 6 ítems para evaluar el resultado cosmético a corto plazo, a los 5 a 10 días de la herida, con respuestas de 0 y 1, evalúa el color, tamaño en mm,

altura, si existen marcas de la sutura y la apariencia en general. El puntaje oscila de 0 hasta 5. Tiene una confiabilidad inter-observador de 0.75 a 0.92.

59

- 6) *Evaluación fotográfica* (Matching assessment of photographs and scars o MAPS). Evalúa 5 indicadores: superficie, altura del borde, grosor, color y pigmentación, los cuales se califican en una escala del -1 al 4. Se requiere de fotografías de referencia y es indispensable identificar la topografía de las cicatrices a evaluar. La confiabilidad inter-observador es de 0.63-0.70 para la altura del borde, 0.60-0.74 para el grosor, 0.55-0.71 para el color y de 0.25-0.38 para la superficie de la cicatriz. La técnica para identificar la topografía fue precisa del 93 al 96% de los casos con una diferencia de 3 mm.⁶⁰

Una revisión sistemática reciente que evaluó la calidad de las estas escalas para cicatrices concluyó que la más apropiada para su uso clínico y en investigación es la escala POSAS, por su consistencia y metodología. Sin embargo, sugieren que si se requieren mediciones repetidas en el tiempo es mejor utilizar la escala de Vancouver y el MAPS para identificar la topografía exacta de la cicatriz. También insisten en la necesidad de medir dos áreas de 3x3 cm², de acuerdo con la percepción de la apariencia de la cicatriz, la primera considerada la peor y la otra como la mejor. Y que es obligado describir la muestra de estudio en base a las siguientes variables: sexo, edad, fototipo cutáneo, raza, tiempo de evolución, etiología y tratamientos previos.⁶¹

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las cicatrices queloides son uno de los principales motivos de consulta en Dermatología por parte de los pacientes que han sido operados, especialmente después de cirugías cardiorácicas y ginecológicas. De hecho, es una complicación en las cirugías plásticas realizadas en tórax y abdomen; así como del acné en donde existe la posibilidad de cicatrización queloide.

La sintomatología y las recurrencias propias de esta entidad son dos de los factores asociados a la disminución de la calidad de vida de los pacientes, predominantemente en el dominio físico y psicológico. De hecho, esto último es lo que precipita la búsqueda de un tratamiento efectivo y que el costo anual tan sólo de la terapia intralesional pueda alcanzar los mil dólares por paciente. Es por ello, que, ante el reto de lograr un aplanamiento de la cicatriz, una mejoría de su apariencia y un incremento en su plegabilidad, se han probado múltiples opciones terapéuticas, desde las tópicas hasta el uso de radioterapia o equipos láser.

Se han descrito diferentes tratamientos para las cicatrices hipertróficas y queloides, sin que hasta el momento se cuente con una opción terapéutica que logre un cambio permanente en sus dimensiones, plegabilidad, pigmentación y vascularidad.

Actualmente se cuenta con una presentación tópica de pirfenidona al 8% que se utiliza para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y que en modelos experimentales y otras patologías que cursan con fibrosis ha demostrado ser eficaz cuando se administra por vía oral. Sin embargo, la evidencia científica disponible sobre la eficacia clínica de la pirfenidona en cicatrices queloides está basada únicamente en reportes de casos y en estudios cuasiexperimentales de antes y después; por lo que es necesario evaluar su eficacia en ensayos clínicos bien diseñados y con un tamaño de muestra adecuado. A diferencia de lo que hasta el momento se ha documentado en los ensayos clínicos sobre cicatrices queloides, los cuales presentan sesgos desde el punto de vista metodológico, comprometiendo la validez de los resultados. Lo anterior, ha ocasionado que por el momento las guías de tratamiento para cicatrices queloides estén basadas en recomendaciones de expertos.

Hasta el momento, se considera que la triamcinolona intralesional es la primera línea de tratamiento para cicatrices queloides y que los medicamentos aplicados por vía tópica tienen la posibilidad de incrementar su efectividad, aunque no superándola, tan sólo por la vía de administración. Sin embargo, la pirfenidona, por su mecanismo de acción y su capacidad de absorberse y penetrar hasta la dermis

después de su aplicación tópica, podría ser una opción eficaz para el tratamiento de cicatrices queloides. Motivo por el cual, nos preguntamos:

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la combinación de triamcinolona intralesional (a dosis de 4mg/cm² a intervalos de 4 semanas) y pirfenidona al 8% por vía tópica (cada 8 horas de forma continua) comparada con la aplicación por separado de cada uno de los fármacos, durante 6 meses, en el tratamiento de cicatrices queloides en adultos, en términos del porcentaje de aplanamiento de la cicatriz, a las 12, 24 y 52 semanas?

6. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con un metaanálisis reciente, todas las opciones terapéuticas para cicatrices queloides pueden ocasionar mejoría en aproximadamente el 70% de los pacientes, proporción que oscila desde el 49% hasta el 91%, sin predilección por alguna en específico. Sin embargo, la recurrencia en cicatrices queloides es alta durante el primer año posterior a cualquier tratamiento y este riesgo persiste durante toda la vida del paciente. Es por ello, que se debe seguir investigando sobre más alternativas costo-efectivas y que logren un efecto prolongado enfocado a evitar las recurrencias.

Existen antecedentes de que la combinación de medicamentos de aplicación intralesional y tópica aumenta la eficacia de cada uno por separado. Con la pirfenidona se tiene evidencia clínica limitada de su eficacia en cicatrices queloides, pero no se cuenta con la comparación contra el tratamiento de primera línea ni si su combinación con éste incrementa su eficacia. Los resultados de este estudio servirán para orientar la toma de decisiones en el manejo de cicatrices queloides al cuantificar la eficacia clínica de la pirfenidona como alternativa terapéutica de empleo único o en combinación.

7. HIPÓTESIS

La eficacia de la combinación de triamcinolona intralesional (a dosis de 4mg/cm² a intervalos de 4 semanas) y pirfenidona al 8% por vía tópica (cada 8 horas) durante 6 meses es al menos 30% superior que la aplicación aislada - tanto de triamcinolona intralesional como de pirfenidona tópica – en el tratamiento de cicatrices queloides en adultos, a las 12, 24 y 52 semanas, en términos del porcentaje de aplanamiento de la cicatriz.

8. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de la combinación de triamcinolona intralesional (a dosis de 4mg/cm² a intervalos de 4 semanas) y pirfenidona al 8% por vía tópica (cada 8 horas de forma continua) comparada con su aplicación aislada, durante 6 meses, en el tratamiento de cicatrices queloides en adultos, en términos del porcentaje de aplanamiento de la cicatriz, a las 12, 24 y 52 semanas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En los tres grupos de intervención:

- Determinar el porcentaje de aplanamiento de las cicatrices comparado con la dimensión inicial de las mismas a las 12, 24 y 52 semanas.
- Cuantificar el tamaño y las características de las cicatrices a las 0, 12, 24, y 52 semanas.
- Cuantificar los efectos adversos que presenten los participantes durante el tiempo del tratamiento.
- Evaluar la adherencia al tratamiento de los participantes.
- Calcular el cambio en la calidad de vida que presenten los participantes a los 6 meses de las intervenciones.

- Determinar la incidencia de recidivas a los seis meses del término de las intervenciones.

9. METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Ensayo clínico aleatorizado controlado, de 3 brazos de tratamiento. Fase 3 farmacológica.

Población de estudio

Pacientes de 18 a 59 años de edad con diagnóstico de cicatriz queloide del Servicio de Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Se considerará que una cicatriz es queloide si rebasa y se extiende más allá de los bordes de la herida original y si no ha experimentado regresión espontánea.

Criterios de selección

Inclusión

- Cicatriz queloide con tamaño igual o mayor a 1 cm en su eje mayor en tronco
- Evolución menor a 5 años

Exclusión

- Cicatrices con un tamaño mayor a 10 cm²
- Topografía en orejas
- Pacientes con acné inflamatorio
- Tratamiento intralesional previo con triamcinolona que haya ocasionado atrofia de la epidermis
- Tratamiento tópico para cicatrices 4 semanas previas
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Hipertensión Arterial Sistémica

- Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapéuticos e inmunosupresores incluidos los corticosteroides, con menos de 5 años de remisión
- Pacientes con insuficiencia renal, hepática o respiratoria.
- Alergia o hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la fórmula de los fármacos en estudio
- Lugar de residencia que dificulte la asistencia a las citas de seguimiento

Interrupción de la intervención

- Aumento en el tamaño de la cicatriz queloide superior a 10% del valor basal.
- Aumento en el puntaje de las escalas POSAS y Vancouver superior a 10% del valor basal.
- Datos a la exploración física de la cicatriz compatibles con atrofia y telangiectasias.
- Eventos adversos graves, grado 4 como ulceración y necrosis.

Tamaño de la muestra

La variable de respuesta principal fue el porcentaje de aplanamiento de la cicatriz a partir de la altura basal y el aplanamiento completo de la cicatriz (0 milímetros de altura). A partir del número de pacientes por grupo que logren este aplanamiento se calculó la incidencia de este evento en los 3 grupos de intervención, con la fórmula: $\text{No. Pacientes con Aplanamiento} / \text{No. Pacientes por Grupo} * 100$.

La eficacia de la Triamcinolona intralesional para el tratamiento de cicatrices queloides es de al menos un 50% (oscila del 50 al 91.9% dependiendo del estudio) si se considera como variable de eficacia el porcentaje de aplanamiento de la cicatriz. (Ver Cuadro 2). En el estudio de Koc y colaboradores, en donde combinaron la triamcinolona intralesional + gel con extracto de cebolla, lograron una reducción del 95%, comparado con el grupo que sólo recibió la triamcinolona intralesional, el cual sólo obtuvo un aplanamiento de la cicatriz del 68%.²⁶ En el estudio de Enríquez-Merino en cicatrices queloides, la aplicación tópica de pirfenidona logró un

aplanamiento de la cicatriz del 40%.³⁸ Considerando estos datos, se calculó el tamaño de muestra, asumiendo que agregar Pirfenidona al 8% en gel al tratamiento de primera línea – Triamcinolona intralesional - incrementará la eficacia del tratamiento de cicatrices queloides en al menos un 30%. Y que el tratamiento solamente con Pirfenidona al 8% gel tendrá al menos una eficacia del 40%.

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el programa STPLAN v.4.5 de la Universidad de Texas y el M.D. Anderson Cancer Center descargado de la siguiente página: <http://biostatistics.mdanderson.org/SoftwareDownload>. Este programa permite calcular tamaños de muestra para estudios cuya variable de respuesta es de distribución binomial con 2 o más grupos de tratamiento. Los parámetros utilizados fueron:

- Error alfa = 0.05
- Potencia (1-beta) = 0.80
- Número de grupos = 3
- Probabilidad Grupo 1 = 0.50
- Probabilidad Grupo 2 = 0.40
- Probabilidad Grupo 3 = 0.80

$$n_c = n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

$$n = \frac{0.80(1-0.80) + 0.5(1-0.5)}{(0.80-0.5)^2} * (1.96 + 0.84)^2 = \frac{0.16+0.25}{0.09} * 7.84 = 35.71$$

Con los datos anteriores, se necesitaba reclutar al menos 28 pacientes por grupo de intervención (n=27.298) y considerando pérdidas del 20%, se requieren 34 pacientes por grupo y 102 pacientes en total. Sin embargo, también se utilizó la fórmula para el cálculo del tamaño de muestra considerando la proporción estimada para el grupo de la combinación de triamcinolona + pirfenidona (p=0.80) y la estimada para el grupo control de triamcinolona (p=0.50) De acuerdo con este

cálculo se necesitaba reclutar al menos 36 participantes por grupo y considerando pérdidas del 20%, 43 participantes por grupo para un total de 129.

Grupos de intervención

Grupo 1: Triamcinolona intralesional 4 mg/cm² de cicatriz o hasta obtener blanqueamiento, máximo 40 mg por dosis, a intervalos de 4 semanas, 6 aplicaciones o hasta obtener el aplanamiento de la cicatriz o la presencia de atrofia y telangiectasias.

Grupo 2: Pirfenidona al 8% en gel, aplicación tópica cada 8 horas sobre la cicatriz durante 24 semanas.

Grupo 3: Triamcinolona intralesional 4 mg/cm² de cicatriz o hasta obtener blanqueamiento máximo 40 mg por dosis, a intervalos de 4 semanas, 6 aplicaciones o hasta obtener el aplanamiento de la cicatriz o la presencia de atrofia y telangiectasias + Pirfenidona al 8% en gel en aplicación tópica cada 8 horas durante 24 semanas.

Asignación a los grupos de intervención

Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y aceptaron participar en este ensayo clínico fueron asignados a los grupos de intervención de forma aleatoria. Para tal fin se creó una lista para asignar aleatoriamente a 102 pacientes en 3 grupos de tratamiento en bloques de 6, con el programa <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>.⁶² La lista de asignación incluye: identificador de bloque, tamaño del bloque, secuencia generada dentro del bloque, grupo de tratamiento y código por paciente.

Cegamiento o enmascaramiento

Dado que la aplicación intralesional de triamcinolona deja una evidencia clínica en la piel del paciente, no es posible que el investigador principal - que aplica el tratamiento - ni el paciente, estén cegados a las intervenciones. Sin embargo, un

dermatólogo - externo al equipo de investigación- fue el encargado de medir la variable de respuesta y estuvo ciego a los grupos de intervención. Adicionalmente, el análisis estadístico fue realizado antes de descubrir el código de aleatorización por uno de los coinvestigadores; de tal manera, que los grupos de intervención fueron identificados como grupo 1, grupo 2 y grupo 3. Esta asignación aleatoria fue realizada por otro de los coinvestigadores, cuya tarea fue crear la base de datos en SPSS a partir de los formatos de recolección de datos. Con lo anterior, no fue posible que el investigador principal ni el miembro del equipo de investigación que realizó el análisis estadístico conocieran a priori si la combinación de triamcinolona + pirfenidona es el grupo 1, el grupo 2 o el grupo 3.

Descripción de los Procedimientos

1. Los pacientes con cicatrices queloides que cumplieron criterios de selección fueron invitados a participar en el ensayo clínico.
2. Posterior a la firma del consentimiento informado fueron asignados a uno de los 3 grupos de tratamiento de acuerdo con la lista de asignación que se muestra en el Anexo 1, por número consecutivo de ingreso al estudio.
3. Un dermatólogo realizó la historia clínica dermatológica y la medición basal de las variables de estudio junto con la toma de fotografías de la cicatriz a evaluar. En caso de presentar más de una cicatriz, se midieron todas las cicatrices y se eligió la de mayor tamaño, la cual fue denominada *cicatriz blanco*. Sólo en caso de que la cicatriz más grande fuera mayor de 10 cm² se eligió la que le sigue en tamaño. Si el paciente presentaba 2 o más cicatrices del mismo tamaño, la elección se realizó al azar con la ayuda del programa random.org <https://www.random.org/>.
4. Se citaron a los pacientes cada 4 semanas para realizar la aplicación del tratamiento intralesional, medir la adherencia al tratamiento y evaluar los efectos adversos durante los 6 meses de tratamiento.
5. La medición del tamaño de la cicatriz y de las escalas POSAS y Vancouver, junto con la toma de fotografías se realizó a las 0, 12, 24 y 52 semanas. La evaluación de las cicatrices mediante la escala POSAS fue realizada por un

dermatólogo externo, que no conocía el grupo de tratamiento al que pertenecía el paciente.

6. Al completar los 6 meses de tratamiento o 24 semanas, los pacientes continuaron en periodo de observación, sin tratamiento para cicatrices queloides, hasta las 52 semanas.
7. A las 52 semanas, se realizó el análisis estadístico y se concluyó el estudio.
8. Aquellos pacientes que se perdieron del seguimiento fueron localizados para una evaluación final.

Aplicación de las intervenciones

Triamcinolona intralesional: El frasco ampula de triamcinolona tiene una concentración de 40 mg/mL. Se debe utilizar una jeringa para insulina de 6 mm calibre 31 G de 0.5 ml o 1 ml. Como primer paso se debe limpiar la superficie de la cicatriz con una torunda con alcohol, posteriormente insertar la aguja a 45 grados hasta la dermis media e inyectar 0.1 ml por cada cm² de la cicatriz hasta lograr una elevación y blanqueamiento de esta. Se recomienda una aplicación retrógrada del medicamento en caso de cicatrices lineales. Con una gasa o torunda se debe realizar presión en el sitio de la punción para detener el sangrado ocasionado por la aguja. Cada 0.1 ml equivale a 4 mg de triamcinolona. La dosis máxima por aplicación es de 40 mg. El intervalo de administración será cada 4 semanas hasta el aplanamiento de la cicatriz o hasta la presencia de atrofia de la epidermis.

Pirfenidona al 8% en gel: El paciente debe realizar la aplicación cada 8 horas durante 6 meses. Se recomienda aseo de la cicatriz cada 24 horas con agua y jabón. Aplicar ½ unidad digital del gel en toda la superficie de la cicatriz dando un masaje suave.

Procedimientos por visitas

Visita 1 Semana 0

- Verificar que el paciente cumpla con los criterios de selección
- Firma del consentimiento informado

- Asignación aleatoria a alguno de los 3 grupos de tratamiento
- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen
- Evaluación POSAS observador y paciente
- Evaluación Vancouver
- Cuestionario de calidad de vida (DLQI)
- Aplicación del tratamiento y entrega de este, dependiendo del grupo, con instructivo de aplicación

Visita 2 Semana 4

- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.
- Evaluación de adherencia al tratamiento
- Aplicación del tratamiento y entrega de este, dependiendo del grupo, con instructivo de aplicación

Visita 3 Semana 8

- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.
- Evaluación de adherencia al tratamiento
- Aplicación del tratamiento y entrega de este, dependiendo del grupo, con instructivo de aplicación

Visita 4 Semana 12

- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.
- Evaluación POSAS observador y paciente
- Evaluación Vancouver
- Cuestionario de calidad de vida (DLQI)
- Evaluación de adherencia al tratamiento
- Aplicación del tratamiento y entrega de este, dependiendo del grupo, con instructivo de aplicación

Visita 5 Semana 16

- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.
- Evaluación de adherencia al tratamiento
- Aplicación del tratamiento y entrega de este, dependiendo del grupo, con instructivo de aplicación

Visita 6 Semana 20

- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.
- Evaluación de adherencia al tratamiento
- Aplicación del tratamiento y entrega de este, dependiendo del grupo, con instructivo de aplicación

Visita 7 Semana 24

- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.
- Evaluación POSAS observador y paciente
- Evaluación Vancouver
- Cuestionario de calidad de vida (DLQI)
- Evaluación de adherencia al tratamiento
- Aplicación del tratamiento y entrega de este, dependiendo del grupo, con instructivo de aplicación

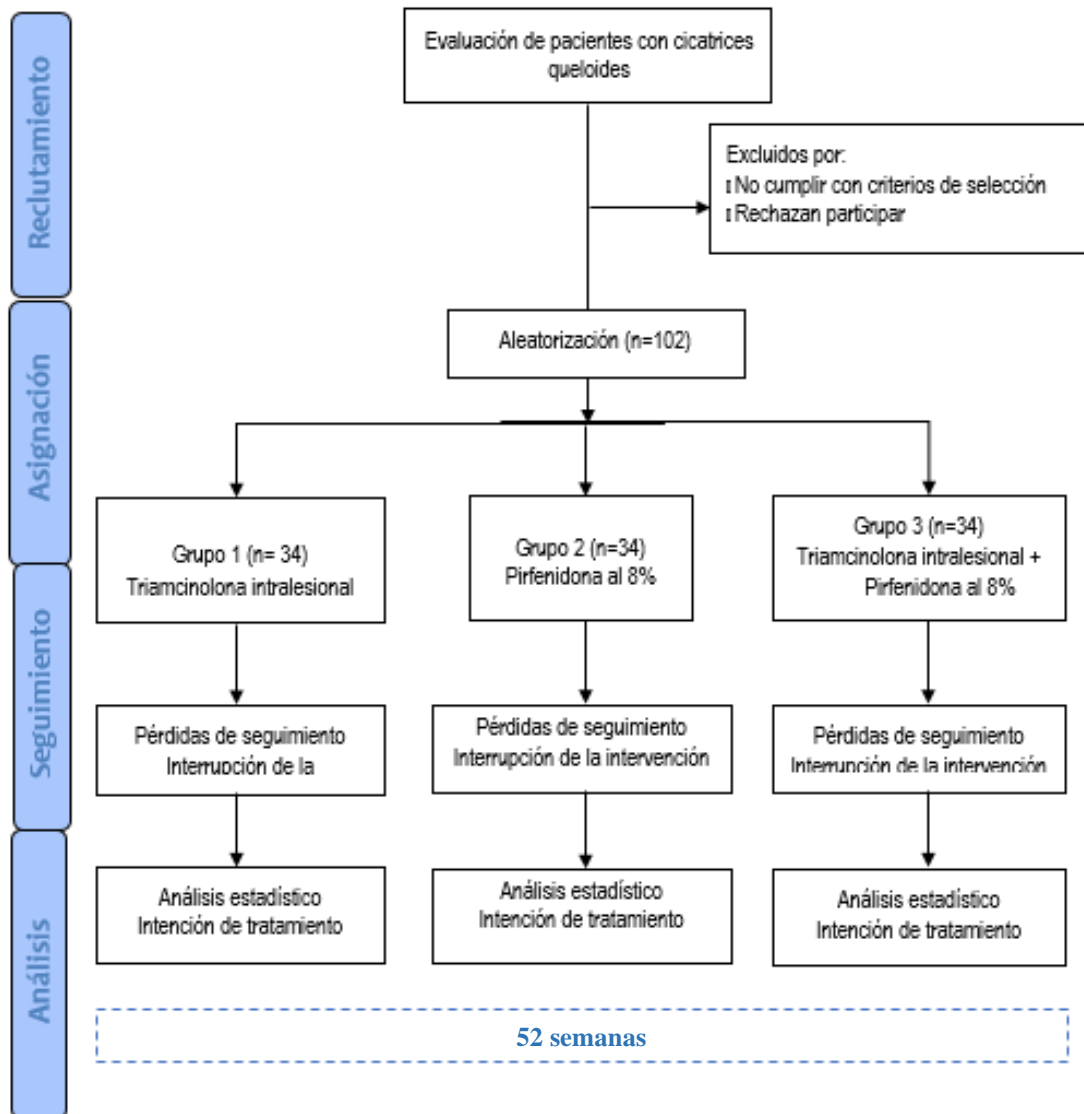
Visita 8 Semana 38

- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.

Visita 9 Semana 52

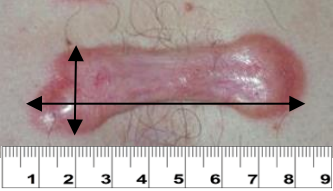
- Toma de fotografías de las cicatrices
- Medición del tamaño de la cicatriz: largo, ancho, altura, área y volumen.
- Evaluación POSAS observador y paciente
- Evaluación Vancouver y Cuestionario de calidad de vida (DLQI)

Figura 1. Diagrama del estudio



Cuadro 5. Descripción de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Nivel de Medición	Atributos
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen a una persona como hombre o mujer.	El dato se registró en base a lo consignado en el expediente clínico electrónico del paciente.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el día de la evaluación como parte de este estudio.	Se calculó la edad en base a la fecha de nacimiento proporcionada por el paciente y se registró en años cumplidos.	Cuantitativa Razón	Años
Ocupación	Trabajo, empleo u oficio actual, remunerado o no, de un individuo.	Mediante el interrogatorio del médico obtuvo la actividad laboral del paciente. Para el análisis estadístico se agrupó la información en las categorías de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones del Organización Internacional del Trabajo, versión 2007, conocida como CIUO-08. ⁶³	Cualitativa Nominal	1. Directores y gerentes 2. Profesionales científicos e intelectuales 3. Técnicos y profesionales de nivel medio 4. Personal de apoyo administrativo 5. Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados 6. Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios, forestales, y pesqueros 7. Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y de otros oficios 8. Operadores de instalaciones y máquinas y ensambladores 9. Ocupaciones elementales 10. Ocupaciones militares
Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Se obtuvo por medio del interrogatorio. Para el análisis estadístico se consideraron 2 grupos: soltero y casado. Las personas viudas o divorciadas se consideraron como solteras y por el contrario las personas en unión libre como casadas.	Cualitativa Nominal	Soltero Casado o Unión libre Viudo Separado o divorciado
Comorbilidad	La presencia de uno o más enfermedades además del trastorno primario que motiva la consulta médica.	Se interrogó sobre las enfermedades que tiene el paciente al momento de ingresar al estudio, además de las cicatrices queloides; y para las cuales recibe tratamiento o se encuentra en seguimiento por parte de algún médico. Se clasificaron de acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades.	Cualitativa Nominal	Categorías CIE-10

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Nivel de Medición	Atributos
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde la presentación de la enfermedad hasta el momento actual.	Se interrogó al paciente por la fecha en que presentó la herida que ocasionó la cicatriz queloide; así como la fecha en que comenzó a aumentar de tamaño la cicatriz más allá de los bordes de la herida. Los tiempos se consideraron T1 y T2, respectivamente. En caso de que el paciente presentaba más de una cicatriz queloide, se registraron los tiempos de la cicatriz blanco.	Cuantitativa Razón	Meses Años
Tratamientos previos	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Se interrogó sobre los medicamentos aplicados sobre la cicatriz con la finalidad de disminuir su tamaño.	Cualitativa Nominal	1. Tópicos (silicón, extracto de cebolla, rosa mosqueta, centella asiática, pirfenidona, corticosteroides) 2. Intralesionales (corticosteroides, 5-FU, bleomicina) 3. Criocirugía 4. Extirpación quirúrgica 5. LASER
Tamaño de la cicatriz	Medida de la extensión de la cicatriz queloide.	Se registró el tamaño de la cicatriz blanco en mm ² a las 0, 12, 24 y 52 semanas. Un miembro del equipo de investigación midió la mayor longitud vertical (largo) y la mayor longitud perpendicular (ancho) de la cicatriz, como se muestra en la figura. También se midió la mayor altura de la cicatriz. Se fotografió la cicatriz blanco con una cámara fotográfica Nikon D3200 24mp Lente 18-55. La fotografía digital se procesó con el programa de planimetría digital Pictzar para obtener la superficie y el volumen de la misma.  Adicionalmente se aplicaron las escalas POSAS y Vancouver. (Ver Anexo 2 y 3)	Cuantitativa Razón Cuantitativa Intervalo	Largo en mm Ancho en mm Área en mm ² Volumen mm ³ Puntaje Escala POSAS Puntaje Escala Vancouver
Calidad de Vida	Es el grado en que los individuos o sociedades tienen altos valores en los índices de bienestar social.	Se midió la calidad de vida mediante el cuestionario del Índice de Calidad de Vida en Dermatología o Dermatology Life Quality Index (DLQI). Se utilizó la adaptación transcultural al español. ⁶⁴ Ver Anexo. El cuestionario se aplicó a las 0, 24 y 52 semanas.	Cuantitativa Intervalo	DLQI 0-30 puntos
Eventos adversos	Cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse con el uso de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.	En cada visita médica se registró cualquier ocurrencia médica sobre la cicatriz del paciente en base a la CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), la cual se pueda consultar en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf La clasificación se basa en grados del 1 al 5, siendo este último la muerte. Ver Anexo 4 .	Cualitativa Nominal Cuantitativa Intervalo	PRESENTE / AUSENTE 1. Dolor 2. Fotosensibilidad 3. Prurito 4. Rash acneiforme 5. Atrofia 6. Hiperpigmentación 7. Hipopigmentación 8. Induración 9. Úlceración

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Nivel de Medición	Atributos
Adherencia al tratamiento	Es el grado en que el comportamiento de una persona - que está tomando un medicamento, siguiendo una dieta o realizando cambios a su estilo de vida – concuerda con las recomendaciones que acordó con el personal de salud.	Para evaluar la adherencia al tratamiento se consideraron tres indicadores: 1. Número de consultas a las que asistió, del total de 12. 2. Cambio en el peso del tubo de pirfenidona al 8%. Diferencia entre el Peso inicial (90 gramos) – Peso en cada consulta de seguimiento . 3. Interrogatorio al paciente para saber cuántas veces se le olvidó aplicar la pirfenidona al 8%. Se contó el número de días entre la consulta previa y la actual y se le restó el número de días que el paciente olvidó aplicar su tratamiento de acuerdo a la bitácora. Ver Anexo 5 .	Cuantitativa Razón Cuantitativa Razón Cuantitativa Razón	Número de consultas Peso del tubo de pirfenidona al 8% Número de días de aplicación del tratamiento

Instrumentos de medición

Escala POSAS, Vancouver y DLQI. Ver Anexos 2, 3 y 6. Formato de recolección de datos. Ver Anexo 7.

10. PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Kitoscell gel (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona) 8 g. en 100 g.

Reg. No. 0213C22010 SSA, Pat. 302983, Grupo Medifarma, S. A. de C.V.

Presentaciones: tubos de 10, 30 y 90 gramos.

Instrucciones de uso: Aplicar una cada delgada sobre la cicatriz cada 8 horas durante el día. (Ver Anexo 8)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula, puede producir leve ardor e irritación temporal en personas sensibles, por algunos segundos posteriores a su aplicación, situación que desaparece sin causar daño, evitar la exposición solar posterior a su aplicación y evitar el contacto con los ojos.

Efectos adversos: Dermatitis por contacto <2% y reacciones de fotosensibilidad <2%.

11. EVALUACIÓN DE RIESGOS Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Riesgos y beneficios. Este estudio, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, corresponde

a la categoría III que equivale a investigación con riesgo mayor que el mínimo. Consideramos que en este estudio no se expuso a los sujetos de investigación a riesgos innecesarios, ya que uno de los medicamentos utilizados, la triamcinolona, es la primera línea de tratamiento para cicatrices queloides y la pirfenidona en gel (Kitoscell®) es un medicamento de uso tópico que se comercializa para tratamiento de cicatrices desde hace varios años sin reportes de eventos adversos graves

Reportes de eventos adversos. Un evento adverso es cualquier cambio físico o clínico o enfermedad que experimente el sujeto en cualquier momento en el transcurso del estudio (iniciando en el momento en que el sujeto firme el consentimiento informado), que se consideren o no relacionados con el uso del fármaco en estudio. Esto incluye el inicio de una nueva enfermedad y la exacerbación de condiciones preexistentes. Todos los eventos adversos se documentaron en el expediente clínico del sujeto. Para cada evento adverso se registraron las fechas de inicio y terminación, intensidad y relación con el fármaco en estudio. También se registró cualquier acción o resultado (ejemplo: hospitalización, suspensión de la terapia, etc.) para cada evento adverso.

A. Manejo de eventos adversos. El manejo de los eventos adversos quedó a juicio del investigador principal, de tal manera que se garantizó la adecuada atención y seguridad del paciente.

B. Evaluación de la intensidad de los eventos adversos. Utilizamos las definiciones de la NOM-220-2012 para graduar la intensidad de los eventos adversos:

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.
- Moderados. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la

suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.

- Severos. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

C. Evaluación de eventos adversos con base a la gravedad de la manifestación clínica. De acuerdo con el numeral 4.2 de la NOM-220-2012, con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican en: (a) Graves y (b) No graves. Los graves equivalen a los eventos adversos serios y los no graves son todos los demás.

D. Evaluación de la relación de causalidad con el producto en investigación. Se utilizaron las definiciones del numeral 4.4 de la NOM-220-2012. El investigador principal evaluó la relación de cualquier evento adverso con el uso del fármaco en estudio, basándose en la información disponible, de acuerdo con los lineamientos siguientes:

- Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.

- Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- Condicional-Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- No evaluable-Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

E. Supervisión de Eventos Adversos. Se supervisó a los sujetos de investigación que tengan eventos adversos, por medio de evaluaciones clínicas relevantes y pruebas de laboratorio, conforme lo determinó el investigador principal. Todos los eventos adversos se siguieron hasta su resolución satisfactoria o la estabilización del evento. Cualquier acción que se tomó y el seguimiento de los resultados fueron registrados en el expediente del paciente y en el formato de recolección de datos. Los resultados de seguimiento de laboratorio se archivaron en el expediente clínico. En el caso de los eventos adversos que requirieron que el sujeto suspendiera la intervención, se repitieron las evaluaciones clínicas relevantes y las pruebas de

laboratorio, a criterio del Investigador [diariamente, semanalmente, mensualmente], hasta que los eventos tuvieron una resolución final o se estabilizaron.

F. Eventos Adversos que se deben reportar inmediatamente. De acuerdo con los lineamientos de investigación clínica, todo evento adverso serio debe reportarse verbalmente (y adicionalmente por correo electrónico) a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” dentro de las 24 horas de haberse identificado o notificado por el paciente (aunque ocurra en un fin de semana o día no laborable).

Debe reportarse por escrito y en forma detallada lo más pronto posible y en un lapso no mayor a 7 días, utilizando el formato proporcionado por los Comités, adicionalmente se le notificará al Grupo Medifarma S.A. de C.V., quienes proporcionarán el fármaco en investigación. Se incluye todos los eventos serios que ocurran desde la inclusión del sujeto en el estudio (que se define como el momento en que el sujeto firme el consentimiento informado), aunque no se haya aplicado el medicamento en estudio hasta 7 días después de que el sujeto complete o suspenda el estudio.

Un evento adverso serio (EA), de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, es cualquier efecto que:

- Sea fatal
- Ponga en riesgo la vida (poner en riesgo la vida se define cuando un paciente esté en riesgo inmediato de muerte a causa del EA, cuando éste ocurra).
- Es significativa o permanentemente incapacitante.
- Requiere hospitalización del paciente, o que se prolongue su hospitalización.
- Induzca discapacidad definitiva o prolongada.
- Provoque una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.
- Eventos que a juicio del investigador consideren que son de potencial gravedad o ameriten manejo médico de emergencia o especializado para evitar mayores complicaciones (por ejemplo: uso de esteroides en casos de broncoespasmo o bien de transfusiones en caso de discrasia sanguínea).

- Los cambios en los valores de laboratorio (en pacientes asintomáticos) pueden representar un evento adverso serio cuando requieren maniobras intrahospitalarias para su corrección (por ejemplo, anemia grave).

Los reportes de todos los eventos adversos serios deben comunicarse al Comité de Ética en Investigación del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, por parte del investigador principal y a la autoridad sanitaria (COFEPRIS) en los formatos previamente establecidos.

G. Procedimiento en caso de reporte de muerte del sujeto en estudio. Debe reportarse en un lapso de 24 horas, por teléfono y correo electrónico, a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Se incluye cualquier evento de muerte que ocurra durante la participación del sujeto en el estudio, sin importar la causa. Se debe preparar un reporte escrito completo lo más pronto posible. Si se efectúa una autopsia, el reporte debe proporcionarse a los Comités antes mencionados.

H. Seguridad del paciente durante su participación en el estudio. Todos los pacientes estuvieron vigilados y protegidos durante el estudio. En caso de que ocurriera un evento adverso atribuible al medicamento en estudio, se le brindó la atención requerida por parte del grupo de médicos participantes. Además, el Grupo Medifarma S.A. de C.V. fue responsable de cubrir los gastos derivados de su adecuado diagnóstico y manejo.

I. Plan de monitorización de la seguridad. Todos los pacientes fueron monitorizados a lo largo de todos los procedimientos para evaluación de la seguridad, de acuerdo con el punto previo. Todos los sujetos que firmaron consentimiento y se sometieron al procedimiento terapéutico, fueron evaluados en el análisis de seguridad.

11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

a) Comparación basal de los grupos de intervención.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo a la semana 0 de las siguientes variables de estudio: sexo, edad, ocupación, estado civil, comorbilidad, tiempo de evolución, tratamientos previos, tamaño de la cicatriz y calidad de vida. Las variables cualitativas se describieron mediante proporciones y las cuantitativas a través de medias y desviación estándar si tenían una distribución normal; en caso contrario se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Se compararon los tres grupos de tratamiento con Chi cuadrada y ANOVA de un factor para las variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente, con el objetivo de corroborar que no existieran diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

b) Análisis de Eficacia.

Se realizó un análisis por protocolo, considerando sólo a los pacientes que completaron el estudio y un análisis por intención de tratamiento, en el cual se incluyeron todos los pacientes que fueron aleatorizados a cualquiera de los 3 grupos de intervención. Para este segundo análisis, se consideró que aquellos pacientes que interrumpieron el seguimiento no tuvieron ningún cambio en el tamaño de su cicatriz, por lo que se consideró que el tamaño final (a la semana 24) fuera el basal. Para cada grupo de tratamiento se compararon las siguientes variables a lo largo del tiempo y entre grupos:

- Tamaño de la cicatriz
- Puntaje POSAS
- Puntaje Vancouver
- Puntaje DLQI
- Adherencia al tratamiento.

Para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba de ANOVA de medidas repetidas cuando se comparó el mismo grupo a lo largo del tiempo y la ANOVA unidireccional para la comparación entre grupos, con pruebas

post hoc (de Bonferroni) para saber entre qué grupos existían diferencias. Cuando la distribución no fue normal se aplicaron las pruebas de Friedman y Kruskal-Wallis, respectivamente. En caso de dicotomizar alguna variable cuantitativa, y hacerla categórica, la comparación se realizó con Chi cuadrada.

Se calculó el porcentaje de reducción de la cicatriz para cada observación con las siguientes fórmulas y posteriormente se calculó el promedio por grupo con sus intervalos de confianza:

% Reducción semana 24 = $100 - (\text{Tamaño de la cicatriz semana 24} * 100 / \text{Tamaño de la cicatriz semana 0})$

% Reducción semana 52 = $100 - (\text{Tamaño de la cicatriz semana 52} * 100 / \text{Tamaño de la cicatriz a la semana 0})$

La variable de respuesta principal fue el porcentaje de aplanamiento de la cicatriz y la proporción de pacientes que lograron un aplanamiento completo de la cicatriz (0 milímetros de altura). A partir del número de pacientes por grupo que lograron este aplanamiento se calculó la incidencia de este evento en los 3 grupos de intervención, con la fórmula: **No. Pacientes con Aplanamiento / No. Pacientes por Grupo * 100.**

Posteriormente se calculó el riesgo relativo (RR) de las intervenciones en estudio en comparación con el grupo control de triamcinolona a las 12 y 24 semanas. Con esos datos también se calculó el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT). El riesgo relativo se calculó al dividir la incidencia de aplanamiento en el grupo de pirfenidona y/o triamcinolona + pirfenidona entre la incidencia del aplanamiento en el grupo control de triamcinolona. Mientras que el número necesario de pacientes a tratar se calculó con la siguiente fórmula, $NNT = 1/RR$.

Para el análisis del cambio en la altura de la cicatriz entre los 3 grupos de intervención a la semana 0, 12, 24 y 52, se utilizó un modelo de medidas repetidas con ANOVA para dos factores: tiempo y tratamiento recibido.

c) Análisis de seguridad.

Se analizaron sólo a los pacientes que recibieron al menos una dosis de los fármacos en investigación. Se calculó la incidencia y gravedad de los siguientes eventos adversos. Se compararon las incidencias de los eventos adversos entre los 3 grupos de tratamiento con Chi cuadrada y/o prueba exacta de Fisher.

d) Análisis de la adherencia al tratamiento

Se calculó la adherencia de los pacientes en los tres grupos de intervención para determinar si la adherencia fue similar entre los grupos y que no haya influido en la variable de respuesta principal. Se comparó si la mediana del número de citas del protocolo a las que asistieron los pacientes fue similar en los 3 grupos de intervención, utilizando la prueba de Kruskal-Wallis. También se comparó el número de aplicaciones de triamcinolona intralesional entre el grupo 1 y el grupo 3 con la prueba de U de Mann-Whitney; y la cantidad en gramos de pirfenidona tópica que aplicaron los pacientes del grupo 2 y 3, con la misma prueba. Sólo en caso de identificar alguna diferencia entre los grupos, se realizaría un análisis por subgrupos de acuerdo con el porcentaje de adherencia.

e) Análisis del cambio en las cicatrices y la calidad de vida.

Se midieron los cambios en la Escala de Vancouver y POSAS a las semanas 12, 24 y 52 en los tres grupos de tratamiento para conocer si hubo diferencias entre los grupos en las características de las cicatrices. También se comparó el cambio en a calidad de vida de los pacientes a las 24 semanas y 52 semanas de las intervenciones.

Los datos de procesaron en el programa SPSS versión 22.

12. EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y RESPONSABILIDADES

Investigador	Responsabilidades
M. en C. Martha Alejandra Morales Sánchez	Redacción del protocolo de investigación, búsqueda de financiamiento para su ejecución, atención médica de los

Investigador	Responsabilidades
	sujetos de investigación, llenado de los formatos de recolección de datos, elaboración del reporte final del estudio, redacción de artículo de investigación y tesis para la obtención del grado.
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Revisión del protocolo de investigación, del artículo de investigación y de la tesis de grado. Registro ante los Comités de Investigación y Ética en Investigación de la institución. Análisis estadístico de los datos.
Dra. María Guadalupe Olgún García	Reclutamiento de sujetos de estudio, atención médica de los sujetos de investigación, elaboración de la base de datos y revisión del artículo de investigación.
Dra. Myrna Rodríguez Acar	Evaluación de las cicatrices.

Adicionalmente se contó con la colaboración del médico residente de Dermatología que se encontraba rotando en el Departamento de Investigación, supervisado por el investigador principal (alumna de doctorado); así como de una enfermera.

13. FINANCIAMIENTO

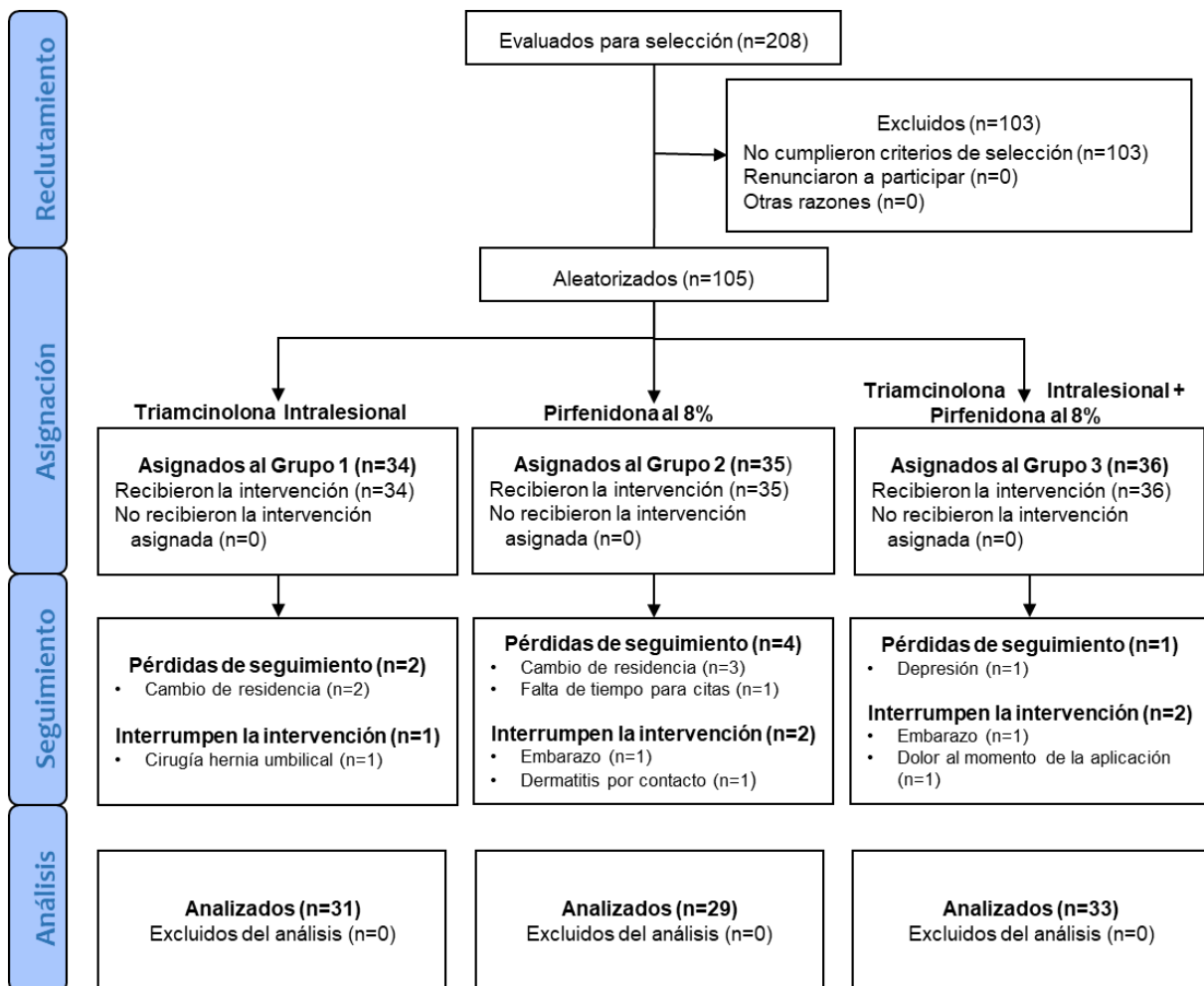
El Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” proporcionó los recursos humanos que participarán en el estudio, el resto de los insumos necesarios para la atención médica del paciente y de la aplicación del medicamento, el material para la medición de adherencia a las intervenciones y el consultorio médico en donde se atenderá a los sujetos de investigación.

Grupo Medifarma S.A. de C.V. proporcionó los fármacos en investigación, la triamcinolona intralesional y la pirfenidona al 8% en gel (Kitoscell), apoyó en el registro del protocolo de investigación en la COFEPRIS. Adicionalmente, pagó todos los gastos derivados de los eventos adversos que presentaron los sujetos de investigación derivados de este proyecto de investigación y atribuibles a la pirfenidona.

14. RESULTADOS

Se reclutaron 105 participantes desde el 24 de octubre de 2016 hasta el 11 de diciembre de 2018, 34 en el grupo 1 de Triamcinolona intralesional, 35 en el grupo 2 de Pirfenidona al 8% y 36 en el grupo 3 de Triamcinolona intralesional más Pirfenidona al 8%. Durante el ensayo clínico, 7 pacientes (6.7%) abandonaron el tratamiento y en 5 casos se interrumpieron las intervenciones (4.8%). Los motivos de las pérdidas de seguimiento e interrupción del tratamiento se desglosan en el diagrama de flujo de CONSORT (**Figura 2**).

Figura 2. Diagrama CONSORT del ensayo clínico



El porcentaje de pacientes por grupo que acudieron a todas las citas de protocolo sin falta fueron el 64.7% en el grupo de triamcinolona, el 54.3% del grupo de pirfenidona y el 66.67% del grupo de triamcinolona + pirfenidona. Del total de las 9 citas del protocolo, la mediana de visitas a las que acudieron los pacientes del grupo de triamcinolona fue de 7.5 (5-9 visitas), de 7 (4-9 visita) en el grupo de pirfenidona y de 8 (4-9 visitas) en el grupo de triamcinolona + pirfenidona.

A) Comparación basal de los grupos de intervención

Las características basales de los grupos de intervención se muestran en el **Cuadro 6 y 7**, y no se observaron diferencias clínica ni estadísticamente significativas.

Cuadro 6. Características sociodemográficas de los participantes

Variables	Grupo 1 % (n=34)	Grupo 2 % (n=35)	Grupo 3 % (n=36)	p**
Sexo				
Femenino	38.2 (13)	54.3 (19)	52.8 (19)	0.338
Masculino	61.8 (21)	45.7 (16)	47.2 (17)	
Edad (años)*	29 (15.2)	30 (16.0)	31 (18.7)	0.817***
Estado Civil				
Soltero	76.5 (26)	77.2 (27)	72.2 (26)	0.820
Casado	23.5 (8)	22.8 (8)	27.8 (10)	
Escolaridad				
Primaria	2.9 (1)	0 (0)	2.8 (1)	0.331
Secundaria	8.8 (3)	14.3 (5)	5.6 (2)	
Preparatoria	55.9 (19)	45.7 (16)	33.3 (12)	
Licenciatura	29.4 (10)	40 (14)	55.6 (20)	
Posgrado	2.9 (1)	0 (0)	2.8 (1)	
Ocupación				
Personal administrativo	32.4 (11)	25.7 (9)	19.4 (7)	0.458
Profesionales científicos	20.6 (7)	22.9 (8)	25 (9)	
Estudiante	20.6 (7)	20 (7)	19.4 (7)	
Hogar	2.9 (1)	14.3 (5)	2.8 (1)	
Otros	23.5 (8)	17.1 (6)	33.4 (12)	

*Mediana y rango intercuartílico, ** X², ***Kruskal Wallis

Del total de participantes del grupo 1, el 76.5% (n=26) presentaban más de una cicatriz queloide, del grupo 2 el 60% (n=21) y en el grupo 3 el 72.2% (n=26). Las topografías afectadas en los participantes con cicatrices queloides múltiples fueron tórax anterior y posterior por secuelas de acné inflamatorio. Sólo el 45.7% (n=48)

de los participantes no habían recibido tratamiento previo para las cicatrices queloides, el porcentaje de participantes con tratamiento previo por grupo se desglosa en el **Cuadro 7**. En relación con los tratamientos previos que recibieron los participantes de este ensayo clínico, 26 recibieron tratamiento tópico con gel de silicón, 27 tratamiento intralesional con dexametasona (1-2 aplicaciones) y a 4 les extirparon las cicatrices queloides con recidiva de estas.

Cuadro 7. Características clínicas basales de los participantes

Variables	Grupo 1 % (n=34)	Grupo 2 % (n=35)	Grupo 3 % (n=36)	p**
Fototipo cutáneo				
II	2.9 (1)	2.9 (1)	0 (0)	0.386
III	41.2 (14)	37.1 (13)	33.3 (12)	
IV	50 (17)	60 (21)	66.7 (24)	
V	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)	
Comorbilidades, presencia	32.4 (11)	34.3 (12)	33.3 (12)	0.593
Tabaquismo	8.8 (3)	5.7 (2)	13.9 (5)	0.478
Tiempo de evolución (años)*	18.5 (34.3)	22 (27)	25.5 (37.5)	0.408***
Etiología de la cicatriz				
Acné	73.5 (25)	68.6 (24)	58.3 (21)	0.374
Herida quirúrgica	17.6 (6)	17.1 (6)	22.2 (8)	
Herida traumática	8.8 (3)	14.3 (5)	19.5 (7)	
Número de cicatrices*	5 (15)	4 (9)	2 (5)	0.147***
Topografía cicatriz blanco				
Extremidades Superiores	14.7 (5)	5.7 (2)	2.8 (1)	0.448
Tórax anterior	50 (17)	71.5 (25)	75 (27)	
Tórax posterior	23.5 (8)	17.1 (6)	11.1 (4)	
Abdomen	11.8 (4)	5.7 (2)	11.1 (4)	
Tratamiento Previo	50 (17)	65.7 (23)	47.2 (17)	0.705

*Mediana y rango intercuartílico, **X², *** Kruskal Wallis

Las dimensiones de las cicatrices blanco de los participantes del ensayo clínico se describen en el **Cuadro 8**.

La evaluación subjetiva de las características de las cicatrices se evaluó con la Escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale), Vancouver. El puntaje promedio de la Escala POSAS del médico fue de 37.4 puntos (DE 10.1) para el grupo 1, 39.2 (DE 10.9) para el grupo 2 y de 37.9 (DE 11.4), respectivamente

(F= 0.340, p=0.713). Mientras que el promedio de puntaje de la Escala POSAS del paciente fue de 45.1 (DE 11.4) en el grupo 1, 47.9 (DE 10.9) en el grupo 2 y 37.9 (DE 11.4) en el grupo 3, sin diferencias entre ellos (F= 1.003, p=0.370). El puntaje promedio de la Escala de Vancouver fue de 8.9 (DE 1.7) en el grupo 1, 9.1 (DE 1.3) en el grupo 2 y 8.9 (DE 1.5) en el grupo 3 (F= 0.59, p=0.943).

Cuadro 8. Dimensiones basales de las cicatrices queloides

Variables	Grupo 1 p50 (RIC)	Grupo 2 p50 (RIC)	Grupo 3 p50 (RIC)	p*
Longitud (eje mayor) en cm.	2.25 (2.08)	2.6 (2.2)	2.6 (1.75)	0.822
Ancho (eje menor) en cm.	1.1 (0.58)	1.2 (0.6)	1.1 (0.85)	0.296
Altura en cm.	0.3 (0.21)	0.35 (0.1)	0.3 (0.2)	0.699
Área en cm ²	2.6 (5.02)	2.56 (3.05)	2.25 (2.75)	0.853
Volumen en cm ³	0.79 (2.52)	0.89 (1.39)	0.49 (1.52)	0.712

p50 = mediana, RIC= rango intercuartílico, * Kruskal Wallis

La mediana de los puntajes de calidad de vida de acuerdo con los resultados del cuestionario DLQI fueron: 12.5 puntos (RIC 10.75 puntos), para el grupo de triamcinolona, 8 puntos (RIC 10.75 puntos) para el grupo de pirfenidona y de 11 puntos (RIC 9.5 puntos) para el grupo de la combinación de triamcinolona más pirfenidona. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos en la calidad de vida (Kruskal Wallis = 1.450, p= 0.484).

B) Análisis de eficacia

Análisis por protocolo

Grupo 1 Triamcinolona: A las 12 semanas, el 50% de los participantes lograron un 60% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes que acudieron a la semana 12 (n=29), el 10.34% (n=3) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y otro 10.34% (n=3) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz de un 11% hasta un 50%. Del 79.31% de los pacientes (n=23) en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 10% hasta el 100%. Ocho pacientes (27.59%) lograron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 12.

A las 24 semanas, la mitad de los participantes lograron un 66.67% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes que acudieron a la semana 24 (n=20), el 5% (n=1) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 10% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz de un 11.11% y un 68%. Del 85% (n=17) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 33.33% hasta el 100%. Nueve pacientes (45%) lograron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 24.

A la semana 52, la mitad de los participantes lograron un 66.67% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes que acudieron a la semana 52 (n=22), el 4.54% (n=1) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 9.1% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz del 50% y 200%. Del 86.36% (n=19) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 33.3% hasta el 100%. Seis pacientes (27.27%) mantuvieron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 52.

Grupo 2 Pirfenidona: A las 12 semanas, el 50% de los pacientes no lograron una reducción en la altura de la cicatriz queloide, 0%. Del total de participantes que acudieron a la semana 12 (n=22), el 31.82% (n=7) no presentó cambios en la altura de la cicatriz y otro 31.82% (n=7) experimentó un aumento de altura de la cicatriz del 25% al 100%. Del 36.36% (n=8) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 14.29% hasta el 66.7%. Ningún paciente (0%) logró el aplanamiento de la cicatriz a la semana 12.

A las 24 semanas, la mitad de los participantes lograron un 25% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes que acudieron a la semana 24 (n=21), el 14.28% (n=3) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 33.33% (n=7) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz de un 14.29% hasta el 100%. Del 52.38% (n=11) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 25% hasta el 75%. Ningún paciente (0%) logró un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 24.

A la semana 52, la mitad de los participantes lograron un 42.86% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de pacientes que acudieron a la semana 52 (n=19), el 10.53% (n=2) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y otro 10.53% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz del 50% y del 200%. De los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 25% hasta el 75%. Ningún paciente (0%) logró un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 52.

Grupo 3 Triamcinolona + Pirfenidona: A las 12 semanas, el 50% de los participantes lograron un 52.78% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes que acudieron a las 12 semanas (n=28), el 14.28% (n=4) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 3.57% (n=1) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz de un 100%. Del 82.14% (n=23) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 25% hasta el 100%. Cinco pacientes (17.86%) lograron un aplanamiento de la cicatriz a la semana 12.

A las 24 semanas, la mitad de los participantes lograron un 70.83% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes que acudieron a las 24 semanas (n=26), el 7.69% (n=2) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 3.85% (n=1) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz de un 100%. Del 88.46% (n=23) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 33.33% hasta el 100%. Ocho pacientes (30.77%) lograron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 24.

A la semana 52, la mitad de los participantes lograron un 55% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de pacientes que acudieron a la semana 52 (n=24), el 16.67% (n=4) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 8.33% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz del 33.3% y del 66.67%. Del 75% (n=18) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 28.57% hasta el 100%. Seis pacientes (25%) mantuvieron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 52.

Comparación entre grupos de tratamiento

A la semana 12, el porcentaje de reducción en la altura de la cicatriz fue diferente entre los 3 grupos de tratamiento, observándose una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de pirfenidona, $X^2=19.655$, $p=0.0001$. A la semana 24, nuevamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de reducción en la altura de la cicatriz con respecto al grupo de pirfenidona, $X^2 19.366$, $p=0.0001$. Finalmente, a la semana 52 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en base al porcentaje de reducción en la altura de la cicatriz, $X^2 3.328$, $p= 0.189$. Cuando se compararon los grupos de triamcinolona y el de la combinación de triamcinolona + pirfenidona con relación al aplanamiento completo logrado a la semana 12, no se encontró una diferencia entre ambos grupos, $X^2=0.766$, $p=0.381$. Los mismos resultados se obtuvieron al comparar ambos grupos a la semana 24, $X^2=1.797$, $p=0.180$.

En el **Cuadro 9** se resumen los porcentajes de reducción en la altura de la cicatriz de los 3 grupos de tratamiento del análisis por protocolo.

Cuadro 9. Reducción en la altura de la cicatriz queuloide*

Variables	Grupo 1 p50 (p25-p75)	Grupo 2 p50 (p25-p75)	Grupo 3 p50 (p25-p75)	p**
% Reducción Altura Semana 12	60 (21.7-100)	0 (-37.5 - 25)	52.78 (35-78.7)	0.001
% Reducción Altura Semana 24	66.67 (37.5-100)	25 (-37.5 – 41.67)	70.83 (33.33-100)	0.001
% Reducción Altura Semana 52	66.67 (33.33-100)	42.86 (25-66.67)	55 (28.57-95)	0.189
Aplanamiento Semana 12 n (%)	8 (27.59)	0	5 (17.86)	0.030
Aplanamiento Semana 24 n (%)	9 (45)	0	8 (30.76)	0.003
Recidiva n (%)	3 (37.5)	-	2 (40)	0.928

p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Análisis por protocolo, **Kruskal Wallis

La recidiva del aplanamiento de las cicatrices en el grupo 1 y 3 fue similar, del 37.5% y del 40%, respectivamente ($p=0.928$).

Análisis por intención de tratamiento

Grupo 1 Triamcinolona: A las 12 semanas, el 50% de los participantes lograron un 50% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 23.5% (n=8) no presentaron cambio en la altura de la cicatriz y el 8.8% (n=3) experimentaron un aumento de la altura de la cicatriz de un 11.11% a un 50%. De los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz (67.6%, n=23), esta reducción osciló desde el 10% hasta el 100%. Ocho pacientes (23.5%) lograron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 12.

A las 24 semanas, la mitad de los participantes lograron un 16.67% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 44.12% (n=15) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 5.9% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz de un 11.11% y un 68%. Del 50% (n=17) de los participantes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 33.33% hasta el 100%. Nueve pacientes (26.47%) lograron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 24.

A la semana 52, la mitad de los participantes lograron un 33.33% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 38.23% (n=13) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 5.88% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz del 50% y del 200%. Del 55.88% (n=19) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 33.33% hasta el 100%. Seis pacientes (17.65%) mantuvieron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 52.

Grupo 2 Pirfenidona: A las 12 semanas, el 50% de los pacientes no lograron una reducción en la altura de la cicatriz queloide, 0%. Del total de participantes, el 57.1% (n=20) no presentaron cambios en la altura de la cicatriz y el 20% (n=7) experimentó un aumento de altura de la cicatriz del 25% al 100%. Del 22.8% (n=8) de los participantes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 14.29% hasta el 66.67%. Ningún paciente (0%, n=0) logró el aplanamiento de la cicatriz a la semana 12.

A las 24 semanas, la mitad de los participantes no lograron una (0%) reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 48.57% (n=17) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 20% (n=7) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz de un 14.29% hasta el 100%. Del 31.43% (n=11) de los participantes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 25% hasta el 75%. Ningún paciente (0%) logró un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 24.

A la semana 52, la mitad de los participantes no logró una reducción (0%) en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 51.43% (n=18) no presentó cambios en la altura de la cicatriz y el 5.71% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz del 50% y 200%. Del 42.86% (n=15) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 25% hasta el 75%. Ningún paciente (0%) logró un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 52.

Grupo 3 Triamcinolona + Pirfenidona: A las 12 semanas, el 50% de los participantes lograron un 50% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 33.33% (n=12) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y el 2.7% (n=1) experimentó un aumento en la altura de la cicatriz del 100%. Del 63.89% de los pacientes (n=23) en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 25% hasta el 100%. Cinco pacientes (13.89%) lograron un aplanamiento de la cicatriz a la semana 12.

A las 24 semanas, la mitad de los participantes lograron un 46.43% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 33.33% (n=12) no presentó cambio en la altura de la cicatriz y uno experimentó un aumento de la altura de la cicatriz del 100%. Del 63.89% (n=23) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 33.3% hasta el 100%. Ocho pacientes (22.22%) lograron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 24.

A la semana 52, la mitad de los participantes lograron un 14.28% de reducción en la altura de la cicatriz queloide. Del total de participantes, el 44.44% (n=16) no presentó cambios en la altura de la cicatriz y el 5.55% (n=2) experimentó un aumento de la altura de la cicatriz del 33.3% y 66.7%. Del 50% (n=18) de los pacientes en los que se logró una reducción de la altura de la cicatriz, esta reducción osciló desde el 28.57% hasta el 100%. Seis pacientes (16.67%) mantuvieron un aplanamiento completo de la cicatriz a la semana 52.

Comparación entre grupos de tratamiento

A la semana 12, el porcentaje de reducción en la altura de la cicatriz fue diferente entre los 3 grupos de tratamiento, observándose una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de pirfenidona, $X^2=22.068$, $p=0.0001$. A la semana 24, nuevamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de reducción en la altura de la cicatriz con respecto al grupo de pirfenidona, $X^2 14.983$, $p=0.001$. Finalmente, a la semana 52 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en base al porcentaje de reducción en la altura de la cicatriz, $X^2 2.762$, $p= 0.251$. Cuando se compararon los grupos de triamcinolona y el de la combinación de triamcinolona + pirfenidona con relación al aplanamiento completo logrado a la semana 12, no se encontró una diferencia entre ambos grupos, $X^2=01.0746$, $p=0.2999$. Los mismos resultados se obtuvieron al comparar ambos grupos a la semana 24, $X^2=0.1716$, $p=0.6786$.

En el **Cuadro 10** se resumen los porcentajes de reducción en la altura de la cicatriz de los 3 grupos de tratamiento, del análisis por intención de tratamiento.

La recidiva del aplanamiento de las cicatrices en el grupo 1 y 3 fue similar, del 33.33% y del 40%, respectivamente ($X^2= 0.0622$, $p=0.803017$).

Los resultados de los análisis por protocolo y por intención de tratamiento fueron similares; concluyendo que las pérdidas de los datos en el seguimiento a las semanas 12, 24 y 52 no tuvieron un impacto en los resultados generales del estudio.

Cuadro 10. Reducción en la altura de la cicatriz queloide*

Variables	Grupo 1 p50 (p25-p75)	Grupo 2 p50 (p25-p75)	Grupo 3 p50 (p25-p75)	p**
% Reducción Altura Semana 12	50 (0-83.33)	0 (0-0)	50 (0-72.92)	0.0001
% Reducción Altura Semana 24	16.67 (0-100)	0 (0-33.33)	46.43 (0-78.75)	0.001
% Reducción Altura Semana 52	33.33 (0-69.44)	0 (0-50)	14.28 (0-72.92)	0.251
Aplanamiento Semana 12 n (%)	8 (23.5)	0	5 (13.89)	0.2999
Aplanamiento Semana 24 n (%)	9 (26.47)	0	8 (22.22)	0.6786
Recidiva n (%)	3 (33.33)	-	2 (40)	0.803

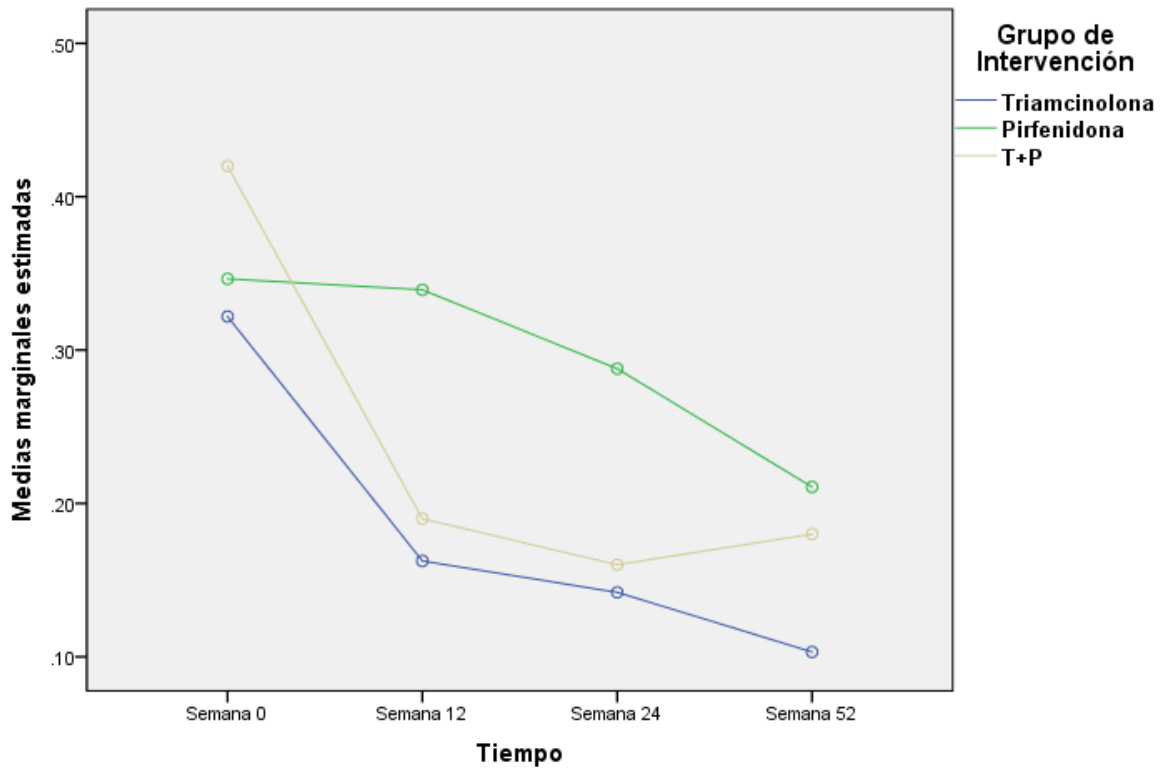
**p50 = mediana, min= valor mínimo de reducción, máx.= valor máximo de reducción, *
Análisis por intención de tratamiento, **Kruskal Wallis**

Análisis de las intervenciones de acuerdo con el tiempo

Se realizó en análisis de varianza con medidas repetidas de la variable altura y se detectó la interacción entre las intervenciones farmacológicas y el tiempo, $p=0.001$; además de las diferencias entre los grupos, $p=0.0001$. Al analizar el cambio de la altura de la cicatriz en el tiempo, entre la semana 12 y la 24 no se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.547$), ni entre la semana 24 y 52 ($p=0.691$).

Al comparar por grupo de tratamiento, se demostró que los pacientes tratados con triamcinolona intralesional se comportaron diferente a los tratados con pirfenidona en la variable de altura de la cicatriz, $p=0.036$. El efecto de la triamcinolona intralesional comparada con la combinación de triamcinolona más pirfenidona fue similar, $p=0.522$; igual que al compararla con la pirfenidona tópica, $p=0.494$. En la **Figura 3** se puede observar el efecto de los tratamientos (medias marginales estimadas) conforme al tiempo. Tal como se muestra en la gráfica, el mayor efecto del tratamiento de la triamcinolona intralesional en monoterapia o combinada se logra durante las primeras 12 semanas, y si continuamos el tratamiento el cambio en la altura de la cicatriz es mucho menor hacia la semana 24. Contrario a la pirfenidona en monoterapia, cuyo efecto es lento y todavía importante a la semana 24, pero inferior a lo que se le logra con las otras 2 intervenciones.

Figura 3. Cambio en la altura de la cicatriz en el tiempo por grupo.



*T+P= triamcinolona + pirfenidona

Riesgo relativo de las intervenciones

Se calculó el riesgo relativo de las intervenciones en estudio en comparación con el grupo de triamcinolona a las 12 y 24 semanas tanto para el aplanamiento completo de la cicatriz como para la reducción de la altura de la cicatriz.

Cuadro 11. Cálculo del RR Pirfenidona vs. Triamcinolona (12 semanas)

Aplanamiento	Pirfenidona	Triamcinolona	
Presente	0	8	8
Ausente	22	21	43
	22	29	n=51

*RR= Riesgo Relativo

Para la variable de resultado de aplanamiento completo de la cicatriz, el riesgo relativo (RR) del tratamiento con pirfenidona en comparación con triamcinolona a las 12 semanas fue de 0.0767 con un intervalo de confianza al 95% de 0.0047-1.2618, $p=0.0723$. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 3.823. Ver **Cuadro 11**. Mientras que el riesgo relativo del tratamiento con triamcinolona + pirfenidona en comparación con triamcinolona a las 12 semanas fue de 0.6473, con un intervalo de confianza al 95% de 0.2407-1.741, $p=0.3889$. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 10.278. Ver **Cuadro 12**.

Cuadro 12. Cálculo del RR* T + P vs. Triamcinolona (12 semanas)**

Aplanamiento	T + P	Triamcinolona	
Presente	5	8	13
Ausente	23	21	44
	28	29	n=57

*RR= Riesgo Relativo, T+P= Triamcinolona + Pirfenidona

El riesgo relativo (RR) del tratamiento de pirfenidona en comparación con triamcinolona a las 24 semanas (para el aplanamiento completo) fue de 0.05024, con un intervalo de confianza al 95% de 0.00312-0.81, $p=0.035$. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 2.327. Ver **Cuadro 13**.

Cuadro 13. Cálculo del RR* Pirfenidona vs. Triamcinolona (24 semanas)

Aplanamiento	Pirfenidona	Triamcinolona	
Presente	0	9	9
Ausente	21	11	32
	21	20	n=41

*RR= Riesgo Relativo

Mientras que el riesgo relativo (RR) del tratamiento combinado de triamcinolona + pirfenidona comparado con triamcinolona a las 24 semanas fue de 0.6838, con un intervalo de confianza al 95% de 0.322-1.4521, $p=0.3225$. El número necesario de pacientes a tratar fue de 7.027. Ver **Cuadro 14**.

Cuadro 14. Cálculo del RR* T+P vs. Triamcinolona (24 semanas)**

Aplanamiento	T+P	Triamcinolona	
Presente	8	9	17
Ausente	18	11	29
	26	20	n=46

*RR= Riesgo Relativo, T+P= triamcinolona + pirfenidona

También se calculó el riesgo relativo para la reducción de la altura de la cicatriz (independientemente del porcentaje de reducción) a las 12 y 24 semanas. Para la variable de resultado de reducción de la altura de la cicatriz, el riesgo relativo (RR) del tratamiento con pirfenidona en comparación con triamcinolona a las 12 semanas fue de 0.4584 con intervalo de confianza al 95% de 0.2559-0.8215, $p=0.0088$. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 2.328. Ver **Cuadro 15**.

Cuadro 15. Cálculo del RR* Pirfenidona vs. Triamcinolona (12 semanas)

Reducción de Altura	Pirfenidona	Triamcinolona	
Presente	8	23	31
Ausente	14	6	20
	22	29	n=51

*RR= Riesgo Relativo

Mientras que el riesgo relativo (para la reducción de la altura de la cicatriz) del tratamiento con triamcinolona + pirfenidona en comparación con triamcinolona a las 12 semanas fue de 1.0357, con un intervalo de confianza al 95% de 0.8036-1.3349, $p=0.7863$. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 35.304. Ver **Cuadro 16**.

El riesgo relativo (RR) del tratamiento de pirfenidona en comparación con triamcinolona a las 24 semanas (para la reducción de la altura de la cicatriz) fue de 0.6161, con un intervalo de confianza al 95% de 0.3939-0.964, $p=0.034$. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 3.066. Ver **Cuadro 17**.

Cuadro 16. Cálculo del RR* T+P vs. Triamcinolona (12 semanas)**

Reducción de Altura	T+P	Triamcinolona	
Presente	23	23	46
Ausente	5	6	11
	28	29	n=57

*RR= Riesgo Relativo, T+P= triamcinolona + pirfenidona

Cuadro 17. Cálculo del RR* Pirfenidona vs. Triamcinolona (24 semanas)

Reducción de Altura	Pirfenidona	Triamcinolona	
Presente	11	17	28
Ausente	10	3	13
	21	20	n=41

*RR= Riesgo Relativo

Mientras que el riesgo relativo (RR) del tratamiento combinado de triamcinolona + pirfenidona comparado con triamcinolona a las 24 semanas (para la reducción en la altura de la cicatriz) fue de 1.0407, con un intervalo de confianza al 95% de 0.8264-1.3106, $p= 0.7344$. El número necesario de pacientes a tratar fue de 28.889. Ver **Cuadro 18**

Cuadro 18. Cálculo del RR* T+P vs. Triamcinolona (24 semanas)**

Reducción de Altura	T+P	Triamcinolona	
Presente	23	17	40
Ausente	3	3	6
	26	20	n=46

*RR= Riesgo Relativo, T+P= triamcinolona + pirfenidona

C) Análisis de seguridad

Durante los 6 meses del ensayo clínico no se presentaron efectos adversos serios o graves; sólo 2 pacientes del grupo de pirfenidona desarrollaron una dermatitis de contacto después un mes de la aplicación del fármaco en gel, las cuales se resolvió espontáneamente después de 4 semanas de suspender su aplicación tópica. En uno de los casos se pudo reiniciar el tratamiento indicándole al paciente que no expusiera al sol el área de la cicatriz, ya que se concluyó que la reacción fue debida a fotosensibilidad más que a una hipersensibilidad a la pirfenidona. Además, un paciente del grupo de triamcinolona presentó atrofia de la cicatriz. Sin embargo, sí se presentaron efectos adversos locales en las cicatrices blanco en el 44.1% (n=15) de los participantes del grupo de triamcinolona, 74.3% (n=26) del grupo de pirfenidona y 75% (n=27) del grupo de triamcinolona + pirfenidona, $X^2=9.394$, $p=0.009$. En el **Cuadro 19** se desglosan los efectos adversos locales que presentaron los pacientes por grupo de intervención.

Cuadro 19. Efectos adversos en la cicatriz blanco

Variables	Grupo 1 %(n=34)	Grupo 2 %(n=35)	Grupo 3 %(n=36.)	p*
Prurito (reportado por el paciente)	41.2 (14)	74.3 (26)	75 (27)	0.004
Dolor (reportado por el paciente)	41.2 (14)	51.4 (18)	38.9 (14)	0.529
Enrojecimiento (reportado por el paciente)	0	14.3 (5)	22.2 (8)	0.017
Reacción Acneiforme	2.9 (1)	2.9 (1)	2.8 (1)	0.999
Telangiectasias	52.9 (18)	28.6 (10)	61.1 (22)	0.024
Atrofia	2.94 (1)	0	0	-

* X^2

Al analizar la incidencia de los efectos adversos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de prurito, enrojecimiento y telangiectasias entre los grupos de tratamiento. El prurito fue menos frecuente en el grupo de triamcinolona, el enrojecimiento de la cicatriz no fue reportado en el grupo de triamcinolona y las telangiectasias se presentaron con menos frecuencia en el grupo de la pirfenidona. Cabe señalar que el 100% de los pacientes en el grupo de

la triamcinolona y en el de la combinación de triamcinolona + pirfenidona experimentaron dolor al momento de la aplicación intralesional del fármaco.

D) Análisis de la adherencia al tratamiento

Se cuantificó el apego al tratamiento en base al número de citas a las que acudió el paciente a lo largo de las 52 semanas del estudio, considerando que un paciente que acudió a todas las citas asistió a 12 visitas en el transcurso de un año de seguimiento. La mediana del número de citas en el grupo de triamcinolona fue de 8 (rango intercuartílico de 4), en el grupo de pirfenidona fue de 7 (rango intercuartílico de 5) y en el grupo de la combinación fue de 8 (rango intercuartílico de 5). Por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención, $X^2=1.036$, $p=0.596$.

La mediana de aplicaciones intralesionales de triamcinolona que requirió el grupo 1 fue de 4, con un mínimo de 1 y un máximo de 6; mientras que en el grupo 3 fue de 5 con un mínimo de 1 y un máximo de 6 aplicaciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de aplicaciones intralesionales de triamcinolona entre el grupo 1 y el grupo 3 de intervención, $U=570$, $p=0.770$.

También se cuantificó la cantidad de gramos del gel de pirfenidona al 8% que aplicaron los pacientes del grupo 2 y del grupo 3. La mediana de gramos de pirfenidona que aplicó el grupo 2 fue de 111 (rango intercuartílico 14.3 gramos), en comparación con 121 (rango intercuartílico 38.1 gramos) del grupo 3. No se encontraron diferencias en la cantidad de gramos de pirfenidona que aplicaron los participantes de ambos grupos, $U=31.0$, $p=0.497$.

A partir de las bitácoras, se calculó el porcentaje de adherencia de los pacientes del grupo 2 y 3, considerando que aplicando el gel de pirfenidona cada 8 horas durante 6 meses, el paciente debió realizar 540 aplicaciones tópicas. La mitad de los pacientes del grupo 2 tuvieron un 95.18% de adherencia (rango intercuartílico 10.93%) con un mínimo de 30.37% y un máximo de 99.44%. Mientras que la mitad de los pacientes del grupo 3 tuvieron una adherencia del 90.37% (rango

intercuartílico 13.7%) con un mínimo de 16.11% y un máximo de 99.81%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de adherencia de la aplicación de pirfenidona entre los grupos 2 y 3, $U=116.5$, $p=0.367$.

E) Análisis del cambio en las cicatrices y la calidad de vida

Dimensiones de las Cicatrices

Al analizar las dimensiones de las cicatrices a las 12 y 24 semanas de las intervenciones, se encontraron cambios mínimos, no estadísticamente significativos al compararlos con la medición basal en longitud, ancho y área. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a las 24 semanas en las dimensiones de longitud, ancho y área como se muestra en el **Cuadro 20**. Después de las intervenciones si se presentaron cambios en la altura y el volumen con respecto a la medición basal y entre los grupos ($p=0.002$, $p=0.020$). El cambio en el volumen se debió al cambio en la altura. Las diferencias en la altura de la cicatriz entre los grupos -a la semana 24- se debieron a que en el grupo 1 y en el 3 hubo una mayor reducción de la altura en comparación con el grupo de pirfenidona.

Cuadro 20. Dimensiones de las Cicatrices a las 24 semanas.

Variables	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Longitud cm.	2.65 (1.92-5.20)	2.4 (1.95-4.25)	2.6 (2.0-3.92)	0.769
Ancho cm.	1.45 (1.0-2.25)	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.77-1.45)	0.121
Altura cm.	0.10 (0-0.20)	0.30 (0.20-0.35)	0.10 (0-0.20)	0.002
Área cm ²	3.82 (1.18-5.62)	2.75 (1.35-4.75)	2.37 (1.04-3.29)	0.373
Volumen cm ³	0.046 (0-1.23)	0.72 (0.23-1.23)	0.15 (0-0.34)	0.020

p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Kruskal Wallis

Escala de Vancouver

Al analizar por las dimensiones de la escala, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención ni al interior de los grupos para las dimensiones de vascularidad y pigmentación. Se encontraron

cambios estadísticamente significativos entre los grupos y al interior de los grupos para las dimensiones de plegabilidad y altura de la cicatriz. Ver **Cuadro 21**.

Cuadro 21. Puntajes de la Escala Vancouver

Variab les	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Basal	9 (7-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	0.947
12 semanas	7 (6-8)	8 (7-10)	7 (6-9)	0.156
24 semanas	6 (4.25-8.75)	8 (7-9)	6.5 (5.75-8.25)	0.029
52 semanas	7 (5-7.25)	9 (6-10)	6.5 (4.75-9)	0.026
p**	0.0001	0.120	0.0001	

p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Kruskal Wallis, **Friedman

Los cambios encontrados en la dimensión de plegabilidad se muestran en el **Cuadro 22**, donde se observa que hubo un aumento de la plegabilidad de las cicatrices a lo largo de las 24 semanas de intervención y que se mantuvo a la semana 52. Al comparar los 3 grupos de intervención con relación a la plegabilidad, sólo se encontraron diferencias en la plegabilidad a la semana 24, con respecto al grupo control de triamcinolona en donde se observó un mayor aumento de la plegabilidad de la cicatriz en comparación con el grupo de pirfenidona y de la combinación. Los cambios encontrados en la dimensión de altura son los mismos que los reportados en la variable de respuesta, en donde se observa una reducción significativa de la altura a la semana 24 y que persiste a la semana 52 en los grupos de triamcinolona y de triamcinolona + pirfenidona. Entre los grupos de intervención se observan diferencias estadísticamente significativas a la semana 12 y 24 con respecto al grupo de pirfenidona en donde la reducción de la altura fue mínima. El desglose de estos cambios en la dimensión de altura se muestra en el **Cuadro 23**.

Cuadro 22. Dimensión Plegabilidad de la Escala de Vancouver

Variables	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Basal	4 (2.75-4)	4 (3-4)	4 (2-4)	0.972
12 semanas	2 (1.5-3)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.069
24 semanas	2 (1-3)	4 (2-4)	2 (2-3)	0.011
52 semanas	2 (1-3)	3 (2-4)	2 (1.75-3)	0.50
p**	0.0001	0.043	0.009	

p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Kruskal Wallis, **Friedman

Cuadro 23. Dimensión Altura de la Escala de Vancouver

Variables	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Basal	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	0.320
12 semanas	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.001
24 semanas	1 (0-1.75)	2 (1-2)	1 (1-1.25)	0.0001
52 semanas	1 (1-1.25)	2 (1-2)	1 (0.75-2)	0.052
p**	0.0001	0.071	0.0001	

p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Kruskal Wallis, **Friedman

Escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) del médico

No se encontraron diferencias entre los grupos de intervención ni basal ni a las 12, 24 y 52 semanas. Sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa al interior del grupo de triamcinolona + pirfenidona debido a que el puntaje de la escala POSAS disminuyó drásticamente de la semana 12 a la 24. Sin embargo, esta reducción no fue diferente a la observada en el resto de los grupos de intervención a las semanas 12 y 14 del estudio. El desglose de estos resultados se muestra en el **Cuadro 24**.

Al analizar el ítem de Evaluación Global de la cicatriz (puntaje del 1 al 10 o Escala Visual Análoga), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ni basal (p=0.667) ni a las 12 (p=0.497), 24 (p=0.401) y 52 semanas (p=0.339). Sin embargo, si se observó una diferencia estadísticamente

significativa al interior del grupo de triamcinolona + pirfenidona a lo largo de las 52 semanas del estudio, $p=0.46$. En los ítems de la Escala POSAS a menor puntaje, la cicatriz tiene mayor parecido con la piel normal. En este ítem, el grupo de triamcinolona inició con una mediana de 6 puntos a la semana 0, 6 puntos a la semana 12, 7 puntos a la semana 24 y 5.5 a la semana 52 del estudio. En el grupo de pirfenidona, la mediana del puntaje basal fue 7, a las 12 semanas siguió en 7, a las 24 semanas bajó a 6 puntos para regresar a 7 puntos a la semana 52 del estudio. Finalmente, en el grupo de triamcinolona + pirfenidona la mediana del puntaje a la semana 0 fue de 7, de 6 a la semana 12 y de 5 a la semana 24 y 52 ($p=0.046$).

Cuadro 24. Puntajes de la Escala POSAS (Evaluada por el Médico)

VARIABLES	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Basal	36 (28.75-43)	39 (29-43)	40 (30-45.5)	0.738
12 semanas	36 (24.5-45)	37.5 (25.25-48)	37 (21-42)	0.662
24 semanas	38 (13-54)	35 (19-48)	25.5 (16.75-42)	0.381
52 semanas	29.5 (17.75-39)	42 (26-48)	29 (18.75-42)	0.178
p**	0.368	0.742	0.033	

POSAS= Patient and Observer Scar Assessment Scale, p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Kruskal Wallis, **Friedman

Escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) del paciente

Los resultados de la Escala POSAS del paciente entre los grupos de tratamiento fueron similares a la semana 0 y 12 del estudio. Se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento con relación al puntaje de la escala POSAS en la semana 24 ($p=0.004$) y en la 52 del estudio ($p=0.019$). Al término de las intervenciones (24 semanas) y al término del estudio (52 semanas) se observó que el puntaje del grupo de triamcinolona fue estadísticamente menor al reportado por los pacientes de los grupos de pirfenidona y de triamcinolona + pirfenidona. Es decir, un mayor número de pacientes en el grupo de triamcinolona reportaron una mejoría en su cicatriz blanco; ya que, a menor puntaje, la cicatriz tiene una apariencia más cercana a la piel normal.

Cuadro 25. Puntajes de la POSAS (Evaluada por el Paciente)

Variables	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Basal	53 (45.5)	54 (46-64)	59.5 (44.25-66.75)	0.329
12 semanas	38 (24-50.25)	50.5 (38.5-57.25)	40 (30-55)	0.081
24 semanas	29 (22-44)	50 (36-64)	38 (29-47)	0.004
52 semanas	31.5 (17-47.25)	52 (36.5-59.5)	48 (34.25-61.25)	0.019
p**	0.010	0.0001	0.017	

POSAS= Patient and Observer Scar Assessment Scale, p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Kruskal Wallis, **Friedman

Sin embargo, también se observó una reducción estadísticamente significativa del puntaje de la Escala POSAS del paciente al interior de los 3 grupos de tratamiento, a lo largo de las 52 semanas del estudio. El desglose los puntajes de la Escala POSAS del paciente se muestran en el **Cuadro 25**. También se analizó la opinión general del paciente sobre su cicatriz con la escala visual análoga (ítem incluido en la Escala POSAS del paciente), siendo 0 una cicatriz igual a la piel normal y 10 una cicatriz completamente diferente a la piel normal. En este ítem, no se encontraron diferencias en la calificación entre los grupos de tratamiento a las 0, 12 y 24 semanas del estudio. Únicamente a la semana 52 se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el puntaje de los grupos de intervención (p=0.018) y se observó que los pacientes del grupo de triamcinolona calificaron su cicatriz con 6 puntos a diferencia de los pacientes del grupo de pirfenidona y de la combinación, que calificaron su cicatriz con 8 y 9 puntos, respectivamente. Los puntajes de la opinión del paciente se muestran en el **Cuadro 26**.

Cuadro 26. Opinión del Paciente sobre su Cicatriz (EVA 0-10)

Variables	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Basal	9 (7.75-10)	10 (8-10)	10 (9-10)	0.504
12 semanas	7 (6-9)	8.5 (7-10)	8 (6-10)	0.286
24 semanas	7 (4-9)	8 (7-10)	7 (5-8)	0.145
52 semanas	6 (4-9)	8 (6-10)	9 (6.75-10)	0.018
p**	0.053	0.004	0.012	

EVA: Escala Visual Análoga (0= similar a la piel normal, 10= muy diferente a la piel normal), p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75, * Kruskal Wallis, **Friedman

En las figuras (**Figuras 4, 5 y 6**) se muestran ejemplos de los cambios en el aspecto de las cicatrices blanco antes y a las 24 semanas de tratamiento de un paciente por cada grupo de intervención.

Figura 4. 4a Cicatriz queloide antes del tratamiento con triamcinolona (Grupo 1). **4b** Cicatriz queloide después de 24 semanas de tratamiento con triamcinolona.

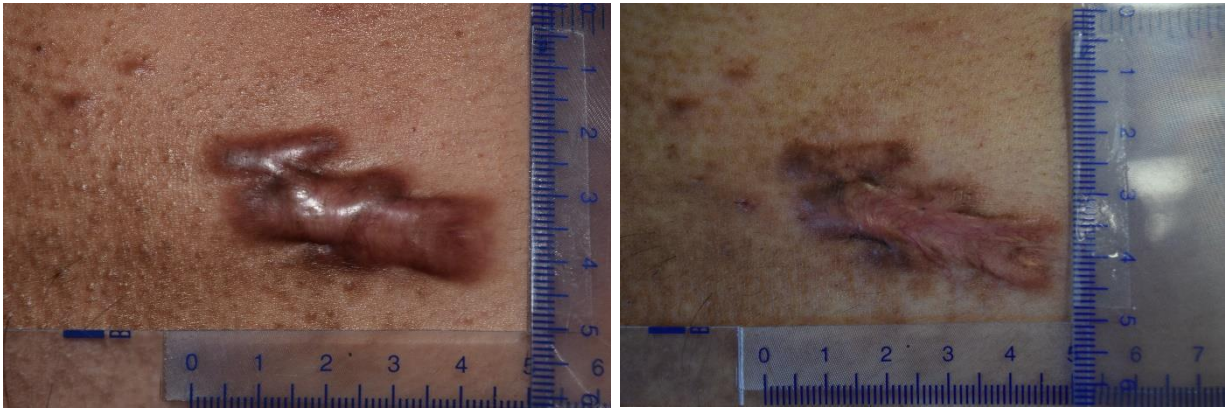
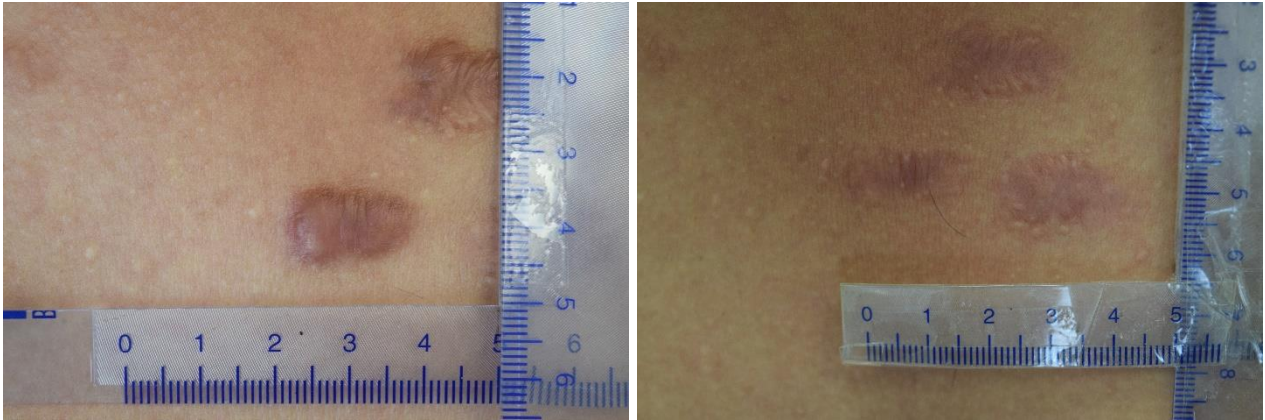


Figura 5. 5a Cicatriz queloide antes del tratamiento con pirfenidona (Grupo 2). **5b** Cicatriz queloide después de 24 semanas de tratamiento con pirfenidona.



Figura 6. 6a Cicatriz queloide antes del tratamiento con triamcinolona + pirfenidona (Grupo 3). **6b** Cicatriz queloide después de 24 semanas de tratamiento con triamcinolona + pirfenidona.



Calidad de Vida

La calidad de vida interrogada mediante el cuestionario DLQI (Dermatology Life Quality Index) fue similar en los 3 grupos de intervención al inicio del estudio, con medianas de 11, 10 y 11 puntos para los grupos 1,2 y 3, respectivamente. Las medianas de puntajes de calidad de vida también fueron similares entre los grupos de intervención a las 12, 24 y 52 semanas de tratamiento. Sin embargo, en todos los grupos hubo una reducción del puntaje de la calidad de vida, siendo esta reducción estadísticamente significativa sólo para el grupo 1 y 3. Es decir, los pacientes del grupo de triamcinolona y de la combinación experimentaron una mejoría en la calidad de vida a lo largo de las 52 semanas del estudio. La mediana de la reducción del puntaje del DLQI fue de 7.5 puntos (1-20 puntos) para el grupo de triamcinolona a la semana 24, de 3 puntos (1-9 puntos) para el grupo de pirfenidona y de 5 puntos (1-16 puntos) para el grupo de triamcinolona + pirfenidona. Esta mejoría en la calidad de vida se mantuvo para el grupo 1 y 3 a la semana 52 del estudio. El desglose de los puntajes de calidad de vida de los grupos de intervención por semana se muestra en el **Cuadro 27**.

Cuadro 27. Puntajes de Calidad de Vida (DLQI)

Variab les	Grupo 1 p50 (p25-p75) n=34	Grupo 2 p50 (p25-p75) n=35	Grupo 3 p50 (p25-p75) n=36	p*
Basal	11 (5.75-16.75)	10 (4-15)	11 (9-16)	0.484
12 semanas	3 (1-8)	4 (3-9)	5 (2-8.25)	0.472
24 semanas	2 (0.25-6)	3.5 (1.75-6.25)	4 (2-7.25)	0.238
52 semanas	1.5 (0.25-5.5)	5 (2-8)	4 (2-7)	0.144
p**	0.0001	0.068	0.0001	

**DLQI= Dermatology Life Quality Index, p50 = mediana, p25= percentil 25, p75= percentil 75,
* Kruskal Wallis, **Friedman**

15. DISCUSIÓN

En este ensayo clínico se documentó una mediana de reducción en la altura de las cicatrices del 66.7%, 29.2% y del 66.7% para los participantes tratados durante 6 meses con triamcinolona intralesional, pirfenidona y la combinación de triamcinolona intralesional + pirfenidona, respectivamente. Sólo en los grupos tratados con triamcinolona intralesional, el 45% (grupo 1) y el 30.76% (grupo 3) de los pacientes lograron el aplanamiento completo de la cicatriz después de los 6 meses de intervención. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el efecto logrado por la triamcinolona y el de la combinación de triamcinolona + pirfenidona en la reducción de la altura de la cicatriz o en el aplanamiento completo de la misma. La pirfenidona como monoterapia logró una mediana de reducción de la altura de la cicatriz del 29.2%, oscilando del 25 al 75%, en comparación con los casi 70% de reducción que se logra con el tratamiento de triamcinolona intralesional. Ninguno de los pacientes tratados con pirfenidona en monoterapia lograron el aplanamiento completo de la cicatriz o altura cero. Los riesgos relativos del tratamiento con triamcinolona + pirfenidona y pirfenidona al comparar con el grupo control de triamcinolona evidenciaron que ninguna de estas intervenciones es superior a la triamcinolona en monoterapia para el aplanamiento parcial o completo de las cicatrices queloides.

Los resultados que se obtuvieron en la reducción de la altura de la cicatriz en los pacientes tratados con triamcinolona fueron similares a los reportados en los estudios de Manuskiatti W⁶⁵, Sadeghinia A⁶⁶ y Yosipovitch G⁶⁷, de 0.2 a 0.3 cm promedio al término de los 6 meses de intervención y superior a lo reportado por Asilian A⁶⁸ y Khan MA⁶⁹, de 0.1 cm a la semana 12 de tratamiento con el mismo esquema de triamcinolona. Estas diferencias pueden atribuirse al número de aplicaciones intralesionales de triamcinolona por el tiempo de tratamiento (6 meses vs. 3 meses) más que a diferencias en los grupos de pacientes estudiados. Sin embargo, si contrastan con los estudios de Margaret Shanti FX⁷⁰ y Ahuja RB⁷¹ que reportan que a la semana 12 de tratamiento con triamcinolona intralesional, todos los pacientes alcanzaron un aplanamiento de las cicatrices. Lo anterior pudiera atribuirse a que las cicatrices de los pacientes tratados tenían una menor altura basal (< 0.2 cm) en comparación con nuestro estudio, en donde el promedio de altura fue de 0.3 cm y a que incluyeron pacientes con cicatrices hipertróficas que generalmente evolucionan hacia la mejoría aún sin intervención farmacológica.

La plegabilidad, vascularidad y pigmentación de las cicatrices -obtenidos mediante la Escala de Vancouver- mejoraron a lo largo del tiempo del estudio sin diferencias entre los grupos de tratamientos, con excepción de la plegabilidad que tuvo un incremento del doble en el grupo de cicatrices tratadas con triamcinolona intralesional. De igual forma hubo una reducción del puntaje de la Escala de Vancouver en todos los grupos de tratamiento con un promedio de 3 a 4 puntos para los grupos con triamcinolona y de 2 puntos para el grupo de pirfenidona, concordando con los ensayos clínicos de cicatrices mencionados previamente. Algo similar se encontró en los resultados obtenidos con la Escala POSAS del paciente (Patient and Observer Scar Assessment Scale), ya que los participantes reportaron una mejoría de la cicatriz de 10 a 20 puntos promedio al final de las 24 semanas, siendo superior en los grupos a los que se les aplicó triamcinolona en comparación con la pirfenidona. La misma tendencia se observó en la opinión global de los participantes sobre su cicatriz, que en una escala análoga visual calificaron sus cicatrices al inicio del tratamiento con 9 y 10 y al final de los 6 meses de tratamiento las calificaron con 7 a 9 puntos. Estos resultados ponen en evidencia que el cambio

en la apariencia de las cicatrices en las dimensiones de vascularidad, pigmentación y plegabilidad es mínimo con cualquiera de las 3 intervenciones; y que, aunque el tratamiento con triamcinolona logra un cambio estadísticamente mayor, este cambio no es tan evidente clínicamente para el médico como para el paciente. De hecho, la calificación de los pacientes con la Escala POSAS es peor (el puntaje es mayor) que la otorgada por el médico, lo cual ya se había analizado en una revisión sistemática previa sobre el resultado que esperan los pacientes de un tratamiento para las cicatrices. En esta revisión se concluyó que los puntajes de la Escala POSAS del médico no correlacionan con los otorgados por el paciente, estos últimos suelen ser más exigentes; además de que esta escala parece no ser tan útil en el seguimiento de pacientes en ensayos clínicos.⁷²

En donde si se encontró un cambio clínica y estadísticamente significativo fue en la calidad de vida, la cual mejoró a lo largo del estudio en los 3 grupos de tratamiento, ya que de una mediana de puntaje de 8-12.5 disminuyó a una mediana de 1.5-4.5 a las 24 semanas de tratamiento. Y aunque no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento, se puede concluir que independientemente de la intervención los pacientes experimentaron una mejoría en su calidad de vida a pesar de que la mayoría no logró el aplanamiento completo de la cicatriz. Este hallazgo se puede atribuir a la calidad de la atención médica recibida durante un ensayo clínico y al seguimiento estrecho del paciente durante un año completo. Desafortunadamente ninguno de los estudios previos sobre aplicación de triamcinolona intralesional midió la calidad de vida de los pacientes y no es posible comparar nuestros hallazgos con la literatura previa, lo cual obliga a realizar un consenso para estandarizar las variables de resultado que deben medirse en los ensayos clínicos para el tratamiento de cicatrices y cicatrices queloides.^{73,74}

La incidencia de los efectos adversos reportados en este estudio es similar a la encontrada en el estudio de Manuskiatti W⁶⁵, principalmente la incidencia cercana al 50% de telangiectasias en los grupos tratados con triamcinolona contrario al grupo de pirfenidona, cuya incidencia fue menor, 28.6%. Sin embargo, en los tres grupos de intervención se encontró una incidencia de telangiectasia mayor a la

reportada en el estudio de Ahuja RB⁷¹, en donde sólo el 9.1% de los pacientes desarrollaron telangiectasias. Esta diferencia pudiera deberse a una diferencia en la exploración física de los pacientes, ya que en este estudio a diferencia de otros se utilizó el dermatoscopio con un aumento de 10x para diagnosticar la aparición de telangiectasias en las cicatrices, contrario al resto de los estudios cuya detección se realizó a ojo desnudo.

Las recidivas encontradas en este ensayo fueron similares a las reportadas en estudios previos, lo que obliga a seguir investigando sobre intervenciones que logren un aplanamiento de la cicatriz y que después de lograrlo eviten la recidiva. Además de enfatizar que, aunque todavía muchos cirujanos recomiendan la extirpación de las cicatrices queloides, en un metaanálisis reciente se evidenció que es mejor no extirpar las cicatrices queloides, ya que la extirpación, aunque sea combinada con terapia compresiva, fármacos intralesionales o injertos siempre termina recidivando en comparación con no extirpar ni parcial ni completamente las cicatrices.⁷⁵

Las fortalezas metodológicas de este ensayo clínico y que lo diferencian de la mayoría de los ensayos clínicos sobre cicatrices queloides son el haber reclutado sólo a pacientes con cicatrices queloides (excluyendo las cicatrices hipertróficas), el cegamiento del médico que midió la variable de respuesta principal, la duración de las intervenciones durante 6 meses, el seguimiento a un año de todos los pacientes para observar la recidiva y la medición de las características de las cicatrices con escalas validadas. La mayoría de los ensayos clínicos en pacientes con cicatrices queloides son calificados con alto riesgo de sesgo lo que ha dificultado la realización de revisiones sistemáticas por la heterogeneidad en la medición de la variable de respuesta, los tiempos de las intervenciones y las escalas utilizadas.^{76,77}

Las limitaciones de este ensayo clínico son el tamaño de muestra y la falta de datos a lo largo del seguimiento de los pacientes, ya que menos del 80% de los pacientes en los tres grupos de intervención cumplieron con las 9 visitas estipuladas del protocolo. Sin embargo, es importante mencionar que no se alcanzó el tamaño de muestra propuesto debido a que un análisis preliminar de los resultados demostró

que existía una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una evidente poca respuesta al aplanamiento de las cicatrices en el grupo tratado con pirfenidona. También es importante señalar que el análisis por protocolo y por intención de tratamiento fueron similares; lo que sustenta que, aunque se experimentaron pérdidas de datos a lo largo del estudio, los datos faltantes no impactaron en los resultados finales de forma significativa. Por lo que podemos concluir que la falta de respuesta observada en los pacientes tratados con pirfenidona es atribuible al fármaco en sí y no a errores en el diseño y conducción del estudio. De hecho, el cálculo a posteriori de la potencia de la muestra fue de 0.97 con un alfa de 0.05.

Finalmente, en este ensayo clínico se corroboró que la pirfenidona en monoterapia o en combinación con triamcinolona no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la altura de las cicatrices. Con la pirfenidona si se logra una respuesta en reducir la altura de la cicatriz, pero no supera el efecto logrado por la triamcinolona en monoterapia ni se logra un aplanamiento completo. Estos resultados se suman a la evidencia de una revisión sistemática de 2015 que demostró que la eficacia de la triamcinolona intralesional es similar al 5-fluorouracilo intralesional, con los cuales se logra aplanamiento del 50% al 100% del 45% al 78% de los pacientes.⁷⁸ De igual forma, un metaanálisis de 2020 corroboró que la triamcinolona en monoterapia es superior a la aplicación intralesional de 5-fluorouracilo y de verapamilo. Sin embargo, en esta misma revisión se concluyó que el tratamiento combinado de triamcinolona + 5-fluorouracilo es superior a la triamcinolona en monoterapia (RR 2.656 (IC95% 1.796-3.517) en cicatrices queloides.⁷⁹ Por lo que en pacientes con un aplanamiento parcial de la cicatriz que loide una buena alternativa terapéutica sería usar la combinación de triamcinolona + 5-fluorouracilo. Otras opciones de tratamiento son el uso de toxina botulínica y la aplicación de láser de colorante pulsado. Una revisión sistemática reciente sobre toxina botulínica reportó que ésta es superior a la triamcinolona intralesional en reducir el ancho de la cicatriz.⁸⁰ Mientras que el láser de colorante pulsado puede lograr una mejoría de 2 puntos promedio en la Escala de Vancouver al disminuir la vascularidad de las cicatrices queloides.⁸¹

16. CONCLUSIONES

Con base en los resultados de este ensayo clínico no se recomienda la combinación de triamcinolona + pirfenidona ni la pirfenidona tópica en monoterapia para el tratamiento de las cicatrices queloides con topografía en tronco en adultos. La recomendación es aplicar la triamcinolona intralesional como primera línea de tratamiento para las cicatrices queloides y en casos con poca respuesta se puede aplicar el 5-fluorouracilo intralesional combinado con la triamcinolona, de acuerdo con los datos de un metaanálisis reciente.

El uso de la pirfenidona tópica no aumenta la eficacia de la triamcinolona intralesional; sin embargo, si logra un cambio en la altura de la cicatriz en el 52% de los casos, el cual oscila del 25 al 75% de aplanamiento. Por lo que su administración tópica pudiera quedar reservada para aquellos pacientes que no deseen tratamientos invasivos y que no soporten el dolor de la aplicación intralesional de medicamentos, con la advertencia de que no se logrará a 6 meses un aplanamiento completo de la cicatriz.

17. ANEXOS

Anexo 1. Lista de Asignación a Grupos de Tratamiento. Se creó una lista para asignar

aleatoriamente a 102 pacientes a 3 grupos de tratamiento en bloques de 6, con el programa

<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> el día 30 de diciembre de 2014.

Seed: 228711153926325 Block sizes: 6 Actual list length: 138
block identifier, block size, sequence within block, treatment, code

1.	1, 6, 1, Grupo 1, MF9	42.	7, 6, 6, Grupo 2, CH0	83.	14, 6, 5, Grupo 1, IN2
2.	1, 6, 2, Grupo 3, UT2	43.	8, 6, 1, Grupo 1, GG8	84.	14, 6, 6, Grupo 2, WU9
3.	1, 6, 3, Grupo 1, GW1	44.	8, 6, 2, Grupo 3, AU9	85.	15, 6, 1, Grupo 1, CC2
4.	1, 6, 4, Grupo 3, TN7	45.	8, 6, 3, Grupo 2, UQ2	86.	15, 6, 2, Grupo 2, MZ5
5.	1, 6, 5, Grupo 2, FE8	46.	8, 6, 4, Grupo 2, SJ4	87.	15, 6, 3, Grupo 3, HA1
6.	1, 6, 6, Grupo 2, UX9	47.	8, 6, 5, Grupo 1, JJ8	88.	15, 6, 4, Grupo 3, AC4
7.	2, 6, 1, Grupo 1, BT7	48.	8, 6, 6, Grupo 3, WP5	89.	15, 6, 5, Grupo 2, JD6
8.	2, 6, 2, Grupo 1, LV3	49.	9, 6, 1, Grupo 1, MR5	90.	15, 6, 6, Grupo 1, TD2
9.	2, 6, 3, Grupo 2, HA0	50.	9, 6, 2, Grupo 1, SQ4	91.	16, 6, 1, Grupo 1, JK4
10.	2, 6, 4, Grupo 3, IR5	51.	9, 6, 3, Grupo 2, DB5	92.	16, 6, 2, Grupo 3, JB6
11.	2, 6, 5, Grupo 2, MF5	52.	9, 6, 4, Grupo 2, BP1	93.	16, 6, 3, Grupo 3, RQ6
12.	2, 6, 6, Grupo 3, UF2	53.	9, 6, 5, Grupo 3, AK6	94.	16, 6, 4, Grupo 1, TN0
13.	3, 6, 1, Grupo 2, XR9	54.	9, 6, 6, Grupo 3, GP8	95.	16, 6, 5, Grupo 2, HS3
14.	3, 6, 2, Grupo 2, SY1	55.	10, 6, 1, Grupo 1, YJ1	96.	16, 6, 6, Grupo 2, BK6
15.	3, 6, 3, Grupo 3, YZ1	56.	10, 6, 2, Grupo 2, PP5	97.	17, 6, 1, Grupo 1, LO6
16.	3, 6, 4, Grupo 3, KN5	57.	10, 6, 3, Grupo 3, DV6	98.	17, 6, 2, Grupo 1, MQ2
17.	3, 6, 5, Grupo 1, DF3	58.	10, 6, 4, Grupo 3, TD4	99.	17, 6, 3, Grupo 2, DD1
18.	3, 6, 6, Grupo 1, AN7	59.	10, 6, 5, Grupo 1, FO5	100.	17, 6, 4, Grupo 2, GA5
19.	4, 6, 1, Grupo 1, MK9	60.	10, 6, 6, Grupo 2, DI9	101.	17, 6, 5, Grupo 3, XD3
20.	4, 6, 2, Grupo 1, BT4	61.	11, 6, 1, Grupo 3, EE7	102.	17, 6, 6, Grupo 3, GJ9
21.	4, 6, 3, Grupo 2, HN4	62.	11, 6, 2, Grupo 3, IN8		
22.	4, 6, 4, Grupo 2, BT0	63.	11, 6, 3, Grupo 1, YX6		
23.	4, 6, 5, Grupo 3, NR5	64.	11, 6, 4, Grupo 2, LO2		
24.	4, 6, 6, Grupo 3, AD3	65.	11, 6, 5, Grupo 2, UG4		
25.	5, 6, 1, Grupo 2, FH3	66.	11, 6, 6, Grupo 1, TG4		
26.	5, 6, 2, Grupo 3, ZC4	67.	12, 6, 1, Grupo 1, HQ9		
27.	5, 6, 3, Grupo 2, ON8	68.	12, 6, 2, Grupo 1, DN3		
28.	5, 6, 4, Grupo 3, ER9	69.	12, 6, 3, Grupo 3, XM7		
29.	5, 6, 5, Grupo 1, IK1	70.	12, 6, 4, Grupo 2, VH0		
30.	5, 6, 6, Grupo 1, SS9	71.	12, 6, 5, Grupo 2, PL4		
31.	6, 6, 1, Grupo 2, XS4	72.	12, 6, 6, Grupo 3, JA1		
32.	6, 6, 2, Grupo 1, XZ4	73.	13, 6, 1, Grupo 2, QF2		
33.	6, 6, 3, Grupo 2, AK3	74.	13, 6, 2, Grupo 1, AC9		
34.	6, 6, 4, Grupo 3, GC5	75.	13, 6, 3, Grupo 3, RQ0		
35.	6, 6, 5, Grupo 3, ZK0	76.	13, 6, 4, Grupo 2, EX2		
36.	6, 6, 6, Grupo 1, SI7	77.	13, 6, 5, Grupo 3, GK0		
37.	7, 6, 1, Grupo 3, HL0	78.	13, 6, 6, Grupo 1, VQ4		
38.	7, 6, 2, Grupo 1, BE2	79.	14, 6, 1, Grupo 2, NN1		
39.	7, 6, 3, Grupo 3, VT7	80.	14, 6, 2, Grupo 1, YL2		
40.	7, 6, 4, Grupo 2, EY9	81.	14, 6, 3, Grupo 3, FV8		
41.	7, 6, 5, Grupo 1, NX3	82.	14, 6, 4, Grupo 3, PN4		

Escala POSAS del Observador

Escala de Evaluación de Cicatrices del Observador y del Paciente v2.0/ES

Fecha de evaluación:

Nombre del paciente:

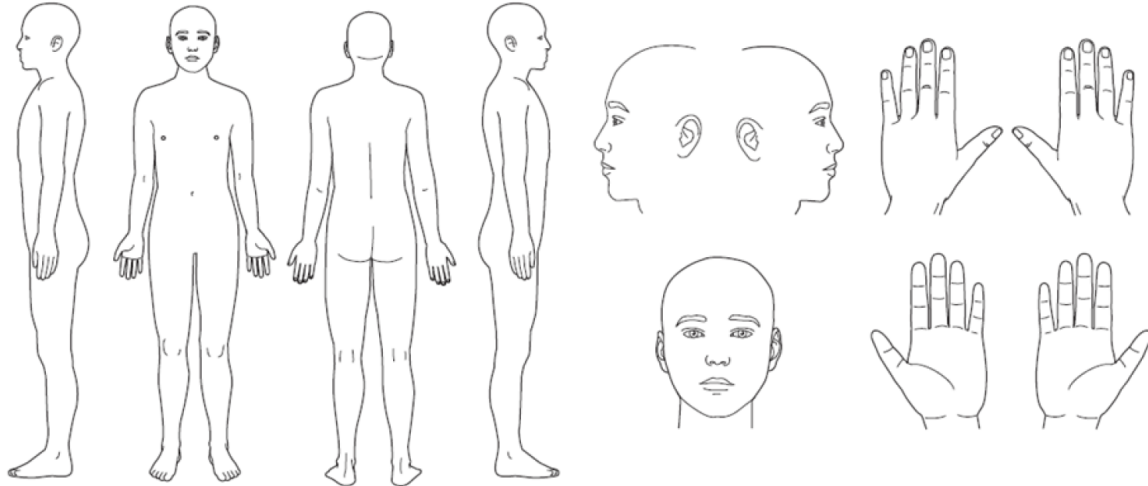
Observador:

Lugar de consulta:

Fecha de nacimiento:

Nombre del estudio:

Número de Identificación:



	1 = Piel normal					La peor cicatriz = 10					
CARACTERÍSTICAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	CATEGORÍAS
VASCULARIDAD	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PÁLIDO ROSA ROJO MORADO MIXTO
PIGMENTACIÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	HIPO HIPER MIXTO
GROSOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MÁS GRUESO MÁS DELGADO
RELIEVE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MUY IRREGULAR LISO MIXTO
PLEGABILIDAD	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	BLANDO DURO MIXTO
EXTENSIÓN DE LA CICATRIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MAYOR MENOR IGUAL
EVALUACIÓN GLOBAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Explicación

La escala POSAS del observador consiste de seis características (vascularidad, pigmentación, grosor, relieve, plegabilidad y extensión de la cicatriz). Todas las características se califican en una escala que va de 1 (piel normal) a 10 (la peor cicatriz). La suma de las seis características da un puntaje total de la escala POSAS del observador. Se presentan categorías para cada característica. En forma adicional, la evaluación global se califica en una escala que va del 1 al 10. Todas las características deben compararse con la piel normal de la misma topografía.

Explicación de las características

- **VASCULARIDAD** Presencia de vasos sanguíneos en la cicatriz evaluada por el eritema y comprobada por el retorno sanguíneo después de la prueba de vitopresión.
- **PIGMENTACIÓN** Coloración de la cicatriz por la melanina; realizar prueba de vitopresión para eliminar el efecto de la vascularidad.
- **GROSOR** Distancia entre la superficie de la piel normal y la superficie de la cicatriz.
- **RELIEVE** Presencia de irregularidades en la superficie comparadas con la piel normal.
- **PLEGABILIDAD** Capacidad de arrugar la cicatriz entre el dedo pulgar y el índice.
- **EXTENSIÓN DE LA CICATRIZ** Área de la cicatriz en comparación con el área original de la herida.

Anexo 3. Escala de Vancouver

ESCALA DE VANCOUVER

<u>Variable</u>	<u>Puntos</u>
Vascularidad:	
Normal	0
Rosa	1
Rojo	2
Morado	3
Pigmentación:	
Normal	0
Hipopigmentación	1
Hiperpigmentación	2
Plegabilidad:	
Normal	0
Muy blando	1
Blando	2
Flexible	3
Firme	4
Duro	5
Altura (mm):	
Normal (plano)	0
> 0 a < 2 mm	1
≥ 2 a < 5	2
≥ 5	3
<u>Puntaje total</u>	<u>/13</u>

Anexo 4. Terminología para eventos adversos

(COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS, CTCAE V.4)

[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

[14 QuickReference 8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

Evento adverso	Grado				
	1	2	3	4	5
Prurito	Leve o localizado, se requiere tratamiento tópico	Intenso o generalizado, intermitente, con huellas de rascado en la piel, se requiere tratamiento vía oral	Intenso o generalizado, continuo, limita las actividades de autocuidado y el sueño, requiere tratamiento con inmunosupresores o corticosteroides		
Atrofia de la piel	Afecta <10% de la superficie corporal, presencia de telangiectasias o cambios del color de la piel	Afecta del 10-30% de la superficie corporal, presencia de estrías o pérdida de las estructuras anexiales	Afecta >30% de la superficie corporal con ulceración		
Hiperpigmentación de la piel	Hiperpigmentación <10% de la superficie corporal, sin impacto psicosocial	Hiperpigmentación >10% de la superficie corporal, con impacto psicosocial			
Hipopigmentación de la piel	Hipopigmentación o despigmentación <10% de la superficie corporal, sin impacto psicosocial	Hipopigmentación o despigmentación >10% de la superficie corporal, con impacto psicosocial			
Ulceración	Área de úlcera < 1 cm, eritema, edema y aumento de la temperatura local	Área de úlcera 1-2 cm, pérdida parcial del grosor de la piel subyacente afectando tejido celular subcutáneo	Área de úlcera >2 cm, pérdida completa del grosor de la piel subyacente con necrosis del tejido celular subcutáneo y fascia.	Cualquier úlcera con necrosis que afecte músculo, hueso, con o sin pérdida completa de la piel	Muerte

Anexo 5. Bitácora para el paciente

INSTRUCCIONES

Estimado paciente,

En esta bitácora usted deberá registrar la **frecuencia con la que aplica el gel de pirfenidona** (Kitoscell) sobre su cicatriz desde el primer día que inició su tratamiento. Adicionalmente se le pide que registre en la última columna de la bitácora si presentó algún evento adverso posterior a la aplicación del medicamento como: dolor en la cicatriz, comezón, enrojecimiento, manchas oscuras y /o manchas blancas.

Ejemplo:

Si su primer día de tratamiento fue el 23 de junio de 2015 y el medicamento lo aplicó a las 9 am, 2 pm y a las 7:30 pm. Además de que presentó comezón posterior a la aplicación del gel de pirfenidona, **usted llenará la bitacora de la siguiente forma:**

Día	Fecha			Mañana		Tarde		Noche		Eventos adversos
	Día	Mes	Año	Hora	Min	Hora	Min	Hora	Min	
1	23	06	2015	9	00	14	00	19	30	comezón
2										

Si al siguiente día, usted olvidó la aplicación de la mañana y de la tarde, pero si aplicó el gel a las 9:20 de la noche, sin ningún evento adversos, **usted llenará la bitácora de la siguiente forma:**

Día	Fecha			Mañana		Tarde		Noche		Eventos adversos
	Día	Mes	Año	Hora	Min	Hora	Min	Hora	Min	
1	23	06	2015	9	00	14	00	19	30	comezón
2	24	06	2015	X	X	X	X	21	20	ninguno

Día	Fecha			Mañana		Tarde		Noche		Eventos adversos
	Día	Mes	Año	Hora	Min	Hora	Min	Hora	Min	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										

Anexo 6. Cuestionario de Calidad de Vida

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA

<http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi-languages.html>

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | | | |
|-----|---|---------------------------------------|--|--------------|--------------------------|
| 1. | Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 2. | Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 3. | Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 4. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 5. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 7. | Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ? | Sí
No | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| | Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ? | Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 8. | Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 9. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 10. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |

Por favor verifique que ha contestado a **TODAS** las preguntas. Muchas gracias.

Anexo 7. Formato de Recolección de Datos

Formato de Recolección de Datos		Fecha de Inicio:	
Proyecto de investigación: "Eficacia de la triamcinolona intralesional y pirfenidona al 8% para el tratamiento de cicatrices queloides. Ensayo clínico de 3 brazos"		Fecha de término:	
		No. Reclutamiento:	Grupo Asignado:
Ficha de Identificación			
Nombre:		No. Expediente CDP:	
Sexo: <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino	Fecha de Nacimiento: / /	Edad: años	
Estado Civil: <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Unión Libre <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Separado	Ocupación:		
Escolaridad: <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Preparatoria <input type="checkbox"/> Licenciatura <input type="checkbox"/> Maestría <input type="checkbox"/> Doctorado			
Enfermedades:		Tratamiento:	
1.			
2.			
3.			
No. Cicatrices Queloides:	Topografías:	Topografía de Cicatriz Blanco:	
Causa: <input type="checkbox"/> Cirugía <input type="checkbox"/> Otra	Especificar:		
Tiempo de evolución: años meses	Fecha de herida T1: / /	Fecha de aumento de cicatriz T2: / /	
Tratamientos previos: <input type="checkbox"/> Tópico <input type="checkbox"/> Intralesional <input type="checkbox"/> Quirúrgico <input type="checkbox"/> Criocirugía <input type="checkbox"/> Láser			
Fototipo cutáneo: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI			

Variables Resultado (Cicatriz Blanco)

Tiempo (semanas)	0	4	8	12	16	20	24	38	52
Largo mm									
Ancho mm									
Área mm ²									
Volumen mm ³									
Altura mm									
POSAS observador*									
POSAS paciente*									
Vancouver*									
DLQI*									
Adherencia al tratamiento (%)									
Efectos Adversos** (No, grado)									
Fotografía(s) No.									
Evaluable (siglas)									
Recibió medicamento (Si / No)									

*puntaje total, ** 0=ninguno 1=dolor 2=fotosensibilidad 3=prurito 4=rash acneiforme 5=atrofia 6=hiperpigmentación 7=hipopigmentación 8=induración 9=ulceración

Anexo 8. Manual para el paciente

MANUAL DE APLICACIÓN DE PIRFENIDONA GEL PARA PACIENTES CON CICATRICES QUELOIDES

Usted como paciente, debe conocer la aplicación correcta del medicamento tópico, ya que la aplicación insuficiente o excesiva del medicamento puede producir una menor eficacia o efectos adversos.

Para esto presentamos una breve explicación de la unidad de medición que utilizaremos para lograr un adecuado resultado en su tratamiento.

La UNIDAD DIGITAL (UD) es una medida para la dosificación de un medicamento tópico y corresponde a la cantidad que se aplica sobre la cara palmar del dedo índice, desde el surco distal hasta la punta, representado en la **imagen A**. Sin embargo, para nuestro tratamiento, la medida requerida es **la mitad** de una UNIDAD DIGITAL (UD). Representado por la mitad de la distancia entre el surco distal y la punta del dedo, como lo muestra la **imagen B**.



Entonces la aplicación del medicamento será de $\frac{1}{2}$ UD.

INSTRUCCIONES:

1. Aseo de la cicatriz a tratar con agua y jabón, sin tallar
2. Aplicar $\frac{1}{2}$ UD de gel KitosCell® en la cicatriz
3. Esparcir el gel en toda la cicatriz dando un masaje gentil
4. Registrar la aplicación en la bitácora
5. Repetir procedimiento cada 8 horas

Para llevar un buen control del tratamiento es necesario que registre todas las aplicaciones de medicamento en su bitácora y que lleve el tubo de medicamento a cada revisión.

Anexo 9. Carta de Consentimiento Informado

	Fecha
Título del proyecto de investigación: “Eficacia de la triamcinolona intralesional y pirfenidona al 8% tópica para el tratamiento de cicatrices queloides. Ensayo clínico de 3 brazos”	
No. Registro CDP: 90/15	No. Dictamen CEI:
Investigador principal: Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez José María Vértiz 474 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc C.P. 06780 México, D.F.	
Servicio donde se realizará el estudio: Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”	
Iniciales del paciente: _____	
Número de escrutinio: _____	
<p>Estimado paciente,</p> <p>A usted se le está invitando a participar en un proyecto de investigación médica que se está llevando a cabo en la Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, con dirección en José María Vértiz 474, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06780, México, D.F. Lo anterior, debido a su historia clínica y a que tiene CICATRICES QUELOIDES. Antes de decidir si acepta participar en el estudio, el investigador principal debe informarle sobre las características del proyecto de investigación y verificar que usted haya comprendido en su totalidad la naturaleza de su participación. Posterior a esta explicación, usted de forma libre y voluntaria podrá tomar una decisión al respecto.</p> <p>En caso de que usted acepte participar en este estudio de investigación, deberá firmar este documento de consentimiento informado, del cual se le entregará una copia.</p> <p>A continuación encontrará la explicación del proyecto de investigación. Si tiene dudas sobre alguna palabra, enunciado o no logra comprender en su totalidad el texto, siéntase con la libertad para preguntar todo lo que quiera con la finalidad de aclarar sus dudas.</p>	
<p>A. Planteamiento del problema y justificación del estudio.</p> <p>El tratamiento de las cicatrices queloides es difícil, ya que ningún medicamento ha resultado ser 100% efectivo y el riesgo de recurrencias, es decir, que nuevamente aumente de tamaño la cicatriz después del tratamiento, es del 50 al 95% durante los siguientes 5 años. En la mayoría de los pacientes es necesario combinar dos o más tratamientos para lograr el aplanamiento de la cicatriz durante al menos 6 meses. Desde 2010 se comercializa un medicamento llamado PIRFENIDONA a una concentración del 8% en gel, su nombre comercial es KITOSCELL®, el cual ha demostrado ser efectivo en niños con cicatrices por quemaduras.</p> <p>Como justificación de este estudio, no contamos con evidencias científicas sólidas de su eficacia cuando se utiliza sólo o en combinación con el tratamiento que hasta el momento se considera el más efectivo, la TRIAMCINOLONA, que se inyecta directamente en la cicatriz. La PIRFENIDONA es un medicamento que disminuye el tejido del cual está formado la cicatriz y los estudios realizados sugieren que por sí sólo o en combinación con la TRIAMCINOLONA puede lograr el aplanamiento de la cicatriz y a largo plazo disminuir el riesgo de recurrencias.</p>	
<p>B. Objetivo del estudio.</p> <p>Conocer cuál es la eficacia de la Pirfenidona en gel al 8%, aplicada sobre su cicatriz que loide, en comparación con la terapia de aplicación de Triamcinolona inyectada dentro de la cicatriz que loide, o bien de la combinación de ambos métodos.</p>	
<p>C. Beneficios del estudio</p> <p>Los resultados de este estudio nos permitirán tener un conocimiento más amplio de los tratamientos para CICATRICES QUELOIDES, específicamente sobre qué tratamiento es más efectivo en comparación con el medicamento de primera elección. Los resultados de estudios similares a este han demostrado que en niños con cicatrices por quemaduras, la aplicación solamente de PIRFENIDONA al 8% en gel 3 veces al día disminuye el tamaño, aumenta la elasticidad y mejora la apariencia de las cicatrices. Previamente, en esta institución se aplicó la PIRFENIDONA en pacientes con cicatrices queloides que no habían respondido al tratamiento de primera línea y se observó que mejoró la elasticidad y las cicatrices se aplanaron. Por lo que, en un futuro, el conocimiento obtenido podrá utilizarse para beneficio de otros pacientes con CICATRICES QUELOIDES.</p>	
<p>D. Grupos de Tratamiento</p> <p>En caso de aceptar participar en el estudio, el investigador principal le realizará preguntas sobre sus antecedentes médicos, específicamente sobre las enfermedades que tiene, los medicamentos que consume diariamente, qué ocasionó la(s) cicatriz(ces) y los tratamientos que ha utilizado previamente. Posteriormente será asignado al azar (como tirar una moneda al aire) a uno de los 3 grupos de tratamiento que son:</p>	

- **Grupo 1.** Inyecciones en la cicatriz de **TRIAMCINOLONA** a una dosis de 4 mg/cm² cada 4 semanas durante 6 meses, que ocasionan dolor al momento de su aplicación.
- **Grupo 2.** Aplicación de **PIRFENIDONA AL 8%** en gel cada 8 horas durante 6 meses
- **Grupo 3.** . Inyecciones en la cicatriz de **TRIAMCINOLONA** a una dosis de 4 mg/cm² cada 4 semanas + aplicación de **PIRFENIDONA AL 8%** en gel cada 8 horas durante 6 meses

Le informamos que todas las opciones de tratamiento arriba mencionado, así como de todos los procedimientos que se le realicen durante el estudio serán totalmente gratuitos para usted. Los costos de los medicamentos serán absorbidos por el patrocinador del estudio.

E. Procedimientos del estudio

Si usted acepta participar en el estudio, se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Historia clínica dermatológica, procedimiento de rutina y obligado en cada paciente que solicita consulta en esta institución.
2. Toma de fotografías **ÚNICAMENTE DE LAS CICATRICES QUELOIDES**, cuya finalidad es documentar los cambios producidos en ellas por el tratamiento.

Independientemente del grupo de tratamiento al que sea asignado, deberá acudir mensualmente a consulta con el investigador principal y traer consigo el tubo del medicamento que se le proporcionó. Al finalizar su participación de 24 semanas en el protocolo, usted pertenecerá a dos categorías posibles: a) Paciente respondedor y b) Paciente no respondedor. En caso de pertenecer a la segunda categoría, ya fuera del estudio, tendrá la libertad de recibir otros tratamientos, por recomendación médica y de acuerdo a su decisión personal. En caso de resultar "paciente respondedor", le solicitaremos continuar en un periodo de observación de 24 semanas adicionales con el fin de conocer si existe recaída de su cicatriz queloide.

Adicionalmente usted tendrá que responder los siguientes cuestionarios: **Escala POSAS** (donde usted califica la ubicación y las características de su cicatriz queloide), **Escala Vancouver** (sirve para que el médico califique las características de su cicatriz, en espesor, color y elasticidad), **Cuestionario de Calidad de Vida** (donde usted califica de qué manera su enfermedad de la piel afecta sus actividades cotidianas) y **Diario de aplicación del medicamento** (donde usted registra fecha y hora de aplicación del gel de pirfenidona en estudio).

Todos los pacientes deberán acudir a las siguientes visitas:

a. Visita 1. Día 0. Valoración basal. Se confirmará que usted tiene una cicatriz queloide de un diámetro máximo de 10 cm². Se corroborará que cumpla con todos los criterios y se le solicitará firmar el presente consentimiento. Se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar. Se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se le solicitará llenar algunas encuestas. Se le asignará al azar el tipo de tratamiento a seguir durante las 24 semanas, así como el diario de adherencia al tratamiento. Se hará la revisión del medicamento concomitante.

b. Visita 2. Semana 4. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

c. Visita 3. Semana 8. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

d. Visita 4. Semana 12. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

e. Visita 5. Semana 16. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

f. Visita 6. Semana 20. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

g. Visita 7. Semana 24. Final de tratamiento. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se solicitará llenar algunas encuestas. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se contabilizará el medicamento devuelto.

h. Visita 8. Semana 38. Visita de seguimiento. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se solicitará llenar algunas encuestas. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos.

i. Visita 9. Semana 52. Visita de seguimiento. Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completarán las Escalas de POSAS y Vancouver. Se solicitará llenar algunas encuestas. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos.

F. Riesgos del estudio

De acuerdo al grupo asignado aleatoriamente y que no depende del investigador principal ni de ningún miembro del equipo de investigación, usted recibirá tratamiento con los siguientes medicamentos:

- **Grupo 1.** Inyecciones en la cicatriz de **TRIAMCINOLONA**. Con este medicamento pueden presentarse los siguientes efectos secundarios sobre la cicatriz: adelgazamiento de la piel, aparición de telangiectasias o “venas”, manchas blancas u oscuras, úlceras o costras. No se han documentado efectos adversos sistémicos si no se sobrepasa la dosis de 40 mg por aplicación.
- **Grupo 2.** Aplicación de **PIRFENIDONA AL 8%**. Con este medicamento pueden presentarse los siguientes efectos secundarios sobre la cicatriz: enrojecimiento y comezón.
- **Grupo 3.** Inyecciones en la cicatriz de **TRIAMCINOLONA** + aplicación de **PIRFENIDONA AL 8%**. Ver los efectos arriba mencionados.

En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario al uso de cualquiera de los medicamentos, deberá comunicarlo al investigador principal para brindarle la atención médica necesaria.

G. Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el estudio.

Consideramos que la aplicación de triamcinolona intralesional representa la opción terapéutica más utilizada y por lo tanto no serían requeridas otras alternativas terapéuticas diferentes a las que propone este protocolo. Sin embargo, en caso de que surjan terapias exitosas nuevas, durante su participación en el estudio, nos comprometemos a notificárselo.

H. Disponibilidad para apoyarle en caso de dudas

Durante todo el estudio, usted tendrá la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

I. Libertad de retirar su consentimiento

Durante todo el estudio, usted tendrá la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

J. Indemnización por daños

En caso de que surgiera cualquier daño, se aplicará lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y usted podrá recibir tratamiento médico por daños en la cicatriz relacionados con “KitosCell® LP” (pirfenidona) en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, con dirección en José María Vértiz 474, Col. Doctores, C.P. 06780. Para más detalles, o si usted considera que ha sufrido algún daño en la cicatriz como resultado de haber recibido “KitosCell®” (pirfenidona), contáctese con la Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez al tel. 55 38 70 33, 55 32 56 38 o al teléfono celular 044 55 1864 5848.

GRUPO MEDIFARMA se hará cargo de cualquier emergencia y/o del tratamiento médico inmediato por daños o enfermedad resultante del medicamento en estudio. La Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez determinará el cuidado médico que sea necesario y apropiado para los daños en la cicatriz. Si se determinara que usted no cumplió con el protocolo, de estudio y otras instrucciones acerca del uso correcto del medicamento en estudio, GRUPO MEDIFARMA S.A. de C.V. podrá negar el reembolso. El daño relacionado con el medicamento en estudio, no incluye la evolución normal de su enfermedad ni ninguna condición clínica subyacente preexistente. GRUPO MEDIFARMA S.A. de C.V. cubrirá la indemnización que proceda de acuerdo a la Ley por lo que no existirá obligación adicional ni compensación alguna más allá de la especificada, tales como: sueldos percibidos, discapacidad o incomodidad. No obstante, al firmar el presente consentimiento informado, Usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales.

K. Confidencialidad.

Toda la información correspondiente a su estado de salud será manejada de forma estrictamente confidencial. Sin embargo, mediante esta carta usted otorga su aceptación por escrito, para que el Patrocinador, miembros del Comité de Ética y las autoridades sanitarias que correspondan (en este caso,

la Secretaría de Salud) puedan tener acceso a su expediente médico con el fin de verificar la autenticidad de la información, conocer su evolución clínica, así como evaluar la calidad de los servicios que se le proporcionan.

Eventualmente, los resultados podrán ser utilizados para generar una publicación médica, a juicio de los investigadores y del patrocinador. Todas las personas involucradas están comprometidas a guardar la información de manera confidencial y velar por la seguridad física, moral y psicológica de los participantes voluntarios.

L. Consideraciones Éticas

Con el fin de garantizar la seguridad de los participantes en el estudio, se realizará bajo las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial (conforme a la declaración de Helsinki 1964, así como las actualizaciones de Edimburgo 2000, Washington 2002 y la última modificación de Tokio 2004) y en apego a la Ley General de Salud. Además los procedimientos de este estudio han sido revisados y aprobados por el Comité Ética en Investigación del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". Cualquier duda sobre el estudio usted puede contactar directamente al Presidente del Comité la Dra. Blanca María de Lourdes Alonzo Romero Pareyón al tel 55 38 70 33 en horario de 8 a 14 hrs, de lunes a viernes. O bien a la Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez al tel. 55 38 70 33, 55 32 56 38 o al teléfono celular 044 55 1864 5848.

El presente estudio incluye 102 pacientes con cicatriz queloide que libremente acepten participar en él. El voluntario puede rehusar a continuar participando, sin que esto sea penalizado o represente pérdida de algún derecho o beneficio y conservará su derecho a los cuidados médicos necesarios, mientras permanezca en el estudio.

El investigador se compromete adicionalmente a proporcionar información actualizada, obtenida durante el estudio, sobre cualquier avance significativo para cicatrices queloides, que podría resultar relevante para su decisión de continuar o no en este estudio.

M. Declaraciones

1. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria
2. En caso de que usted decida NO participar en el estudio, la atención médica que recibe en esta institución seguirá siendo la misma y no habrá represalias ni consecuencias negativas para usted.
3. Usted es libre de retirarse de este estudio de investigación médica en el momento que usted lo desee, pudiendo informar o no los motivos de su decisión al investigador principal. La decisión de retirarse del estudio será respetada y en ningún momento se le solicitará que recapacite.
4. No recibirá pago o beneficios económicos por su participación en el estudio.
5. Derivado de su participación en este estudio, usted no deberá realizar ningún pago adicional por la atención médica ni tendrá que hacer gastos adicionales a los que en este momento realiza.
6. Durante todo el estudio, usted tiene el derecho de solicitar información sobre el mismo, al investigador principal
7. Toda la información que usted le brinde al investigador, así como su identidad, será tratada con CONFIDENCIALIDAD.
8. Las fotografías de sus cicatrices son CONFIDENCIALES y serán resguardadas por el investigador principal.
9. Usted autoriza que las fotografías se utilicen para difundir los resultados de esta investigación en revistas científicas, protegiendo siempre su identidad.

Finalmente,

He leído la información que me han proporcionado sobre este estudio de investigación, mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente y he comprendido el objetivo, los beneficios y los riesgos de participar en el estudio. También he sido informado y entiendo que los resultados de la investigación serán publicados y difundidos con fines científicos, pero que bajo ninguna circunstancia será revelada mi identidad como participante del mismo. Y que recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Por lo que,

ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Nombre y firma del paciente	Fecha

<hr/> Nombre y firma del testigo 1	<hr/> Fecha
---	--------------------

<hr/> Dirección completa	<hr/> Parentesco con el paciente
---------------------------------	---

<hr/> Nombre y firma del testigo 2	<hr/> Fecha
---	--------------------

<hr/> Dirección completa	<hr/> Parentesco con el paciente
---------------------------------	---

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

El paciente ha recibido información sobre la naturaleza, objetivos, beneficios y riesgos que implica su participación en este estudio de investigación. Que he contestado, en la medida de lo posible, todas las preguntas del paciente sobre el estudio. He comprobado que el paciente ha comprendido los riesgos que implica participar en este estudio. Acepto que he leído y conozco la normatividad vigente nacional e internacional para realizar investigación en seres humanos; así como las buenas prácticas clínicas para la conducción de los mismos y que me apegaré a ellas. Declaro que la firma del presente documento fue después de haber aclarado todas las dudas del paciente.

<hr/> Nombre y firma del investigador principal	<hr/> Fecha
--	--------------------

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Davidson S, Aziz N, Rashid RM, Khachemoune A. A primary care perspective on keloids. *Medscape J Med* 2009;11(1):18.
- ² Clark JA, Turner ML, Howard L, Stanescu H, Kleta R, Kopp JB. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. *BMC Dermatol* 2009;9:8.
- ³ Verhaegen PD, van Zuijlen PP, Pennings NM, van Marle J, Niessen FB, van der Horst CM, Middelkoop E. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: an objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen* 2009; 17(5): 649-56.
- ⁴ Biljard E, Kouwenberg CA, Timman R, Hovius SE, Busschbach JJ, Mureau MA. Burden of Keloid Disease: a cross-sectional health-related quality of life assessment. *Acta Derm Venereol* 2016; doi: 10.2340/00015555-2498.
- ⁵ Poetschke J, Reinholz M, Schwaiger H, Epple A, Gauglitz GG. DLQI and POSAS scores in keloid patients. *Facial Plast Surg* 2016;32(3):289-95.
- ⁶ Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Téotl L, Wood FM, Ziegler UE, International Advisory Panel on Scar Management. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(2):560-71.
- ⁷ Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Aronow BJ, Boyce ST, Supp DM. Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology. *Wound Repair Regen* 2013;21(4): 530-44.
- ⁸ Wolfram D, Tzankov A, Pulzi P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids – a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg* 2009;35:171-81.
- ⁹ Leventhal D, Furr M, reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg* 2006;8(6):362-8.
- ¹⁰ Durani P, Bayat A. Levels of evidence for the treatment of keloid disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(1):4-17.
- ¹¹ Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1—evaluating the evidence. *Dermatol Surg* 2014;40(8):817-24.
- ¹² O'Brien L, Pandit A. Cubierta de gel de silicona para la prevención y el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.
- ¹³ Kelemen O, hegedus G, Kollar L, Menyhei G, Seress L. Morphological analysis of the connective tissue reaction in linear hypertrophic scars treated with intralesional steroid or silicone-gel sheeting. A light and electron microscopic study. *Acta Biol Hung* 2008;59(2):129-45.
- ¹⁴ Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetonide (kenalog) immediate and long-term results. *Scand J Plast reconstr Surg* 1977;11(2):169-72.

-
- ¹⁵ Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ. A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids. *Br J Dermatol* 1994;130(4):498-501.
- ¹⁶ Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg* 2003;29(1):25-9.
- ¹⁷ Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 2006;32(8):1023-9.
- ¹⁸ Berman B, Patel JK, Perez OA, Viera MH, Amini S, Block S, Zell D, Tadicheria S, Villa A, Ramñirez C, De Araujo T. Evaluating the tolerability and efficacy of etanercept compared to triamcinolone acetonide for the intralesional treatment of keloids. *J Drugs Dermatol* 2008;7(8):757-61.
- ¹⁹ Shanti M, Dhanraj EK. Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(4):343-8.
- ²⁰ 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 alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatol Surg* 2008;34(11):1507-14.
- ²¹ Muneuchi G, Suzuki S, Onodera M, et al. Long-term outcome of intralesional injection of triamcinolone acetonide for the treatment of keloid scars in Asian patients. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2006;40:111–116.
- ²² Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31:468–492.
- ²³ Perdanasari AT, Lazzeri D, Su W, Xi W, Zheng Z, Ke L, Min P, Feng S, Zhang YX, Persichetti. Recent developments in the use of intralesional injections keloid treatment. *Arch Plast Surg* 2014;41(6):620-29.
- ²⁴ Fredman R, Tenenhaus M. Cushing's syndrome after intralesional acetonide: a systematic review of the literature and multinational survey. *Burns* 2013;39(4):549-57.
- ²⁵ Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:S63–S97.
- ²⁶ Anthony ET, Lemonas P, Navsaria HA, Moir GC. The cost effectiveness of intralesional steroid therapy for keloids. *Dermatol Surg* 2010;36:1624-1626.
- ²⁷ Smith OJ, McGrouther DA. The natural history and spontaneous resolution of keloid scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(1):87-92.
- ²⁸ Tan KT, Shah N, Pritchard SA, McGrouther DA, Bayat A. The influence of surgical excision margins on keloid prognosis. *Ann Plast Surg* 2010;64(1):55-8.
- ²⁹ Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, Kishi K, Kono T, Matsumura H, Muneuchi G, Murao N, Nagao M, Okabe K, Shimizu F, Tosa M, Tosa Y, Yamawaki S, Ansai S, Inazu N, Kamo T, Kazki R, Kuribayashi S. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars—Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma*. 2019 Dec 27;7:39. doi: 10.1186/s41038-019-0175-y.

-
- ³⁰ Saito M, Yamazaki M, Maeda T, Matsumara H, Setoguchi Y, Tsuboi R. Pirfenidone suppresses keloid fibroblast-embedded collagen gel contraction. *Arch Dermatol Res* 2012;304:217-222.
- ³¹ Lyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 1995; 125(6): 779-785.
- ³² Byung-Seok Lee, Margolin SB, Nowak AR. Pirfenidone: A Novel Pharmacological Agent that Inhibits Leiomyoma Cell proliferation and Collagen production. *J Clin End and Metab*1998; 83(1): 219-223.
- ³³ Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* 1998; 54:99-109.
- ³⁴ Shetlar MR, Shetlar DJ, Bloom RF, Shelthar CL, Margolin SB. Involution of keloid implant in athymic mice treated with Pirfenidone or with or triamcinolone. *J of Lab and Clin Med* 1998; 132(6):491-496.
- ³⁵ Suga H., Teraoka S., Margolin S.B. & cols. Preventive effect of Pirfenidone against experimental sclerosing Peritonitis in rats. *Exp Toxic Pathol* 1995;47:287-91.
- ³⁶ García L, Hernández I, Sandoval A, Salazar A, García J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2002; 37: 797-805.
- ³⁷ Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with a New Antifibrotic Agent, Pirfenidone. Results of a Prospective Open Label Phase II Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061-1069.
- ³⁸ Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza E, Rincón AR, Alvarez A, Goodman AZ, Sandoval AS, Covarrubias A, Arechiga G, García L. A pilot study of a novel anti-inflammatory and anti-fibrotic agent, pirfenidone, in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;38(4) Suppl1, 308A.
- ³⁹ Youichi O. Investigational Study Of Clinical Indications For Pirfenidone Ointment, Report from Japan on Human Topical Dermal Trials, 1993.
- ⁴⁰ Armendariz-Borunda J, Lyra-González I, Medina-Preciado D, González-García I, Martínez-Fong D, Miranda RA, Magaña-Castro R, Peña-Santoyo P, García-Rocha S, Bautista CA, Godoy J, Flores-Montana J, Floresvillar-Mosqueda J, Armendariz-Vazquez O, Lucano-Landeros MS, Vazquez-Del Mercado M, Sánchez-Parada MG. A controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of pathological skin scarring caused by burns in pediatric patients. *Ann Plast Surg* 2012;68(1):22-8.
- ⁴¹ Enríquez-Merino J. Tratamiento de cicatrices queloides con pirfenidona al 8% en gel. Datos no publicados. Fuente: Servicio de Cirugía Dermatológica CDP.
- ⁴² Lurton JM, Trejo T, Narayanan AS. Pirfenidone inhibits the stimulatory effects of profibrotic cytokines on human lung fibroblast in vitro. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: A403.
- ⁴³ Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α at the translational level. *European Journal of Pharmacology* 2002; 446:177-185.
- ⁴⁴ Grattendick K.J., Nakashima, J.M., Feng L, Giri S.N., Margolin S.B. Effects of three anti-TNF- α drugs: Etanercept, infliximab and pirfenidone on release of TNF- α in

medium and TNF- α associated with the cell in vitro. *International Immunopharmacology* 2008;8: 679-687

⁴⁵ Shi S, Wu J, Chen H, Chen H, Wu J, Zeng F. Single and multiple dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(10):1268-76.

⁴⁶ Huang NY, Ding L, Wang J, Zhang QY, Liu X, Lin HD, Hua WY. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Pirfenidone and its Major Metabolite after Single and Multiple Oral Doses in Healthy Chinese Subjects under Fed Conditions. *Drug Res* 2013 Apr 11.

⁴⁷ CellPharma. Estudio para la determinación de la biodisponibilidad de pirfenidona en México.

IPharma. Abril 2008.

⁴⁸ Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1040–1047.

⁴⁹ Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis(CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769.

⁵⁰ CellPharma. Estudio para la determinación de la biodisponibilidad de pirfenidona en México. IPharma. Abril 2008.

⁵¹ Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil* 1995;16(5):535-538.

⁵² Nedelec B, Shankowsky HA, Tredget EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21(3): 205-12.

⁵³ Forbes-Duchart L, Marshall S, Strock A, Cooper JE. Determination of inter-rater reliability in pediatric burn scar assessment using a modified version of the Vancouver Scar Scale. *J Burn Care Res* 2007;28(3):460-7.

⁵⁴ Beausang E, Floyd H, Dunn KW, orton CI, Ferguson MW. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(6):1954-61.

⁵⁵ Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin Scarring. *BMJ* 2003;326:88

⁵⁶ Duncan JA, Bond JS, Mason T, Ludlow A, Cridland P, O’Kane S, Ferguson MW. Visual analogue scale scoring and ranking: a suitable and sensitive method for assessing scar quality? *Plast Reconstr Surg* 2006;118(4):909-18.

⁵⁷ Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, tuinebreijer WE, Middlekoop E, Kreis RW, van Zuijlen PP. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(7): 1960-5.

⁵⁸ Van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, Draaijers LJ, van der Horst CM, van Zuijlen PP. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Assessment Scale. *Plast reconstr Surg* 2005;116(2):514-22.

⁵⁹ Singer AJ, Arora B, Dagum A, valentine S, Hollander JE. Development and validation or a novel scar evaluation scale. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(7):1892-7.

-
- ⁶⁰ Masters M, McMahon M, Svens B. reliability testing of a new scar assessment tool, Matching Assessment of Scars and Photographs. *J Burn Care Rehabil* 2005;26(3):273-84.
- ⁶¹ Tyack Z, Simons M, Spinks A, Wasiaak J. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use. *Burns* 2012;38:6-18.
- ⁶² Sealed Envelope Ltd. 2015. Create a blocked randomisation list. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> [Accessed 18 Oct 2015].
- ⁶³ <http://www.ilo.org/public/spanish/bureau/stat/isco/docs/resol08.pdf>
- ⁶⁴ G de Tiedra A, Mercadal J, Badía X, Mascaró JM, Herdman M, Lozano R. Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): el Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:692-700.
- ⁶⁵ 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) 138:1149–55.10.1001/archderm.138.9.1149.
- ⁶⁶ Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. *Dermatol Surg* (2012) 38:104–9.10.1111/j.1524-4725.2011.02137.x
- ⁶⁷ Yosipovitch G, Widijanti 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 Dermatol Treat* (2001) 12:87–90.10.1080/095466301317085363.
- ⁶⁸ 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) 32:907–15.10.1111/j.1524-4725.2006.32195.x
- ⁶⁹ 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) 64:1003–7.
- ⁷⁰ 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) 74:343–8.10.4103/0378-6323.42899.
- ⁷¹ Ahuja RB, Chatterjee P. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids. *Burns* (2014) 40:583–8.10.1016/j.burns.2013.09.029.
- ⁷² Tan A, Glass DA. Patient-reported outcomes for keloids: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019; 154(2):148-165. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06089-3.
- ⁷³ Lyons AB, Peacock A, Braunberger TL, Viola KV, Ozog DM. Disease Severity and Quality Outcome Measurements in Patients with Keloids: a Systematic Review. *Dermatol Surg*. 2019; 45(12):1477-1483.

-
- ⁷⁴ Morales-Sánchez MA, Flores-Ruvalcaba CN, Peralta-Pedrero ML, Villafranca-Dugelby A, Jurado-Santa Cruz F. Calidad de vida en adultos con cicatrices queloides. *Cir Cir*. 2018; 86(4):321-326. doi: 10.24875/CIRU.M18000049
- ⁷⁵ Siotos C, Uzosike AC, Hong H, Seal SM, Rosson GD, Cooney CM, Cooney DS. Keloid excision and adjuvant treatments: a network meta-analysis. *Plast Surg*. 2019 Aug;83(2):154-162. doi: 10.1097/SAP.0000000000001951.
- ⁷⁶ Morales-Sánchez MA, De Villafranca-Dugelby A, Jurado-Santa Cruz FJ, Peralta-Pedrero ML. Methodological Quality of clinical trials of keloid Scars. *Cir Cir*. 2020; 88(5):591-598. doi: 10.24875/CIRU.20001506.
- ⁷⁷ Wong TS, Li JZ, Chen S, Chan JY, Gao W. The Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3:71. Doi: 10.3389/fmed.2016.00071.
- ⁷⁸ Bijlard E, Steltenpool S, Niessen FB. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95(7): 778-82. doi: 10.2340/00015555-2106.
- ⁷⁹ Bao Y, Xu S, Pan Z, Deng J, Li X, Pan F, Li X. Comparative efficacy and safety of common therapies in keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg* 2020; 44(1):207-218. doi: 10.1007/s00266-019-01518-y.
- ⁸⁰ 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. 22; 25:2950-2958. doi. 10.12659/MSM.916305.
- ⁸¹ De las Alas JM, Siripunvarapon AH, Dofitas BL. Pulsed dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2012 Nov;9(6):641-50. doi: 10.1586/erd.12.56.