



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
O.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

ASOCIACIÓN DE 5-FLUOROURACILO Y BETAMETASONA
INTRALESIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE CICATRICES
PATOLOGICAS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
P R E S E N T A :
DRA. VERÓNICA AYALA ZALDIVAR

ASESOR DE TESIS: DR. RAMÓN OJENCA GUERRA
DRA. FANNY HERRAN MOTTA



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

ASOCIACION DE 5-FLUOROURACILO Y BETAMETASONA
INTRALESIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE CICATRICES
PATOLOGICAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N
CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA
P R E S E N T A :
DRA. VERONICA AYALA ZALDIVAR

ASESOR DE TESIS: DR. RAMON CUENCA GUERRA
DRA. FANNY HERRAN MOTTA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2006.



Indice

1. Título
2. Responsables del Proyecto
3. Servicio
4. Antecedentes
5. Pnteamiento del Problema
6. Hipótesis
7. Objetivos
8. Material y Métodos
 - 8.1 Diseño del Estudio
 - 8.2 Universo de Trabajo
 - 8.3 Marco de Referencia
 - 8.4Tamaño de la Muestra
 - 8.5 Criterios de Selección
 - 8.6 Método

9. Recursos para el Estudio

9.1 Recursos Humanos

9.2 Recursos Materiales

9.3 Recursos Financieros

10. Resultados

Análisis de Resultados

Discusión

11. Bibliografía

12. Anexos

Antecedentes

Aunque las bases para la formación de cicatrices queloides e hipertróficas no han sido establecidos aún, se ha postulado que existe un desequilibrio en la biosíntesis y degradación del colágeno en la herida, resultando en un exceso de colágeno dentro de la misma. Los fibroblastos derivados de estas cicatrices, producen grandes cantidades de colágeno por célula, en comparación con los fibroblastos normales. De ésta manera, parece ser que la supresión de éstos fibroblastos que exceden incontrolablemente su actividad en las cicatrices patológicas, puede ser esencial en el avance terapéutico de ésta respuesta anormal de la herida (1).

El 5-Fluorouracilo (5-FU) es un fármaco citostático de acción antimetabólica, que inhibe la formación de DNA, con potencial toxicidad selectiva para el epitelio displásico, por lo que se utiliza desde hace muchos años como antineoplásico en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Se ha usado en forma tópica con éxito en el tratamiento de lesiones premalignas y malignas de la piel y las mucosas (4)

Existen estudios *in vitro*, en los que se describe, que la acción del 5-FU se encuentra en relación a la dosis y el tiempo de exposición a la droga, observando una recidiva a los 6 meses de evolución, y se determino que ello fue secundario a la exposición a una dosis pequeña por un tiempo de 5 minutos (2). Estos resultados son respaldados por aquellos que se han reportado tras la realización de estudios clínicos, que han mostrado recidiva a los 12 meses de haber concluido 7 sesiones de infiltración intralesional (3).

El 5-FU se comenzó a utilizar en los años sesenta en oftalmología para la prevención de la cicatrización después de la cirugía de glaucoma y para prevenir la recidiva después de la cirugía de pterigión. En febrero de 1999, se lo preconizó como apto para la prevención de adherencias fibrosas posteriores a la cirugía para la reparación de los tendones, y en marzo del mismo año, Fitzpatrick publicó su trabajo en el que lo utiliza como tratamiento para cicatrices queloides en más de mil pacientes, mostrando buenos resultados en un seguimiento a 7 años (4).

La eficacia de la inyección de corticoesteroides en el tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas está bien establecido. Los mecanismos supresores de los corticoesteroides en la cicatrización incluyen:

- Interrupción del proceso inflamatorio, por inhibición de la migración de células inflamatorias y fagocitosis
- Un efecto vasoconstrictor, que resulta en disrupción del aporte de oxígeno y nutrientes a la herida
- Actividad antimitótica en los fibroblastos y queratinocitos, que puede ser el mecanismo más importante

Aunque han mostrado eficacia clínica, la evolución ha sido incierta y asociada con múltiples efectos adversos, que incluyen atrofia, telangiectasias y cambios pigmentarios. Recientemente la asociación de corticosteroides con 5-FU intralesional ha reportado efectividad y puede evitar estas complicaciones potenciales (1).

Marco de Referencia

Reportes de la literatura citados en el capítulo 4 correspondiente a los antecedentes.

Planteamiento del Problema

Actualmente, existe una gran variedad de tratamientos para estas cicatrices. Sin embargo, no existe una terapia que sea efectiva y segura en cuanto a los resultados y evolución de los mismos, así como, a los efectos secundarios de la inyección intralesional.

Hipótesis

¿Es efectiva y segura la asociación de 5-Fluorouracilo y Betametasona en inyección intralesional para el tratamiento de las cicatrices patológicas, basados en un método objetivo para evaluarlas?

Objetivos

Probar la efectividad del tratamiento con asociación de 5-Fluorouracilo y Betametasona en inyección intralesional, y evaluar los resultados mediante la utilización de un método objetivo diseñado para éste fin.

Material y Métodos

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo, abierto, transversal y clínico.

Universo de Trabajo

10 pacientes, 7 mujeres y 3 hombres, de edades entre 3 y 54 años de edad con una media de 24 años, 7 con diagnóstico de cicatriz hipertróficas y 3 con diagnóstico de cicatriz queiloide.

Tamaño de la Muestra

10 pacientes, 7 mujeres y 3 hombres, de edades entre 3 y 54 años de edad con una media de 24 años, 7 con diagnóstico de cicatriz hipertróficas y 3 con diagnóstico de cicatriz queiloide.

Criterios de Selección

Pacientes del sexo femenino o masculino de todos los grupos etáreos, que presenten cicatrización patológica en cualquiera de sus formas, y que no presenten contraindicaciones para el uso de los medicamentos a estudiar, 5-FU y Betametasona.

Método

Los pacientes fueron captados a través de la consulta externa, en donde se realizó el diagnóstico de cicatriz hipertrófica o queloide, evaluando la cicatriz según el planteamiento de la escala métrica de Vancouver para cicatrices (anexa) y vaciando los resultados en la hoja de recolección de datos (anexa), estableciendo así un parámetro numérico para medir los resultados.

Posteriormente, se infiltró la cicatriz en plano intralesional, a razón de 0.5 ml por cm² de cicatriz, de una solución preparada con 5-FU y Betametasona en relación 9:1 con las siguientes dosis correspondientes: 0.9 ml de 5-FU en una presentación de 25 mg/ml y 0.1 ml de betametasona en presentación de 2 mg/ml, fijando un límite empírico de 3 ml por sesión. Los pacientes fueron citados cada semana para valorar los cambios que la cicatriz presentó y que se vaciaron en la hoja de recolección de datos, así como lo referido por los pacientes al interrogatorio.

Una vez recolectados los datos de las tres sesiones correspondientes a la infiltración y la evaluación al mes de la última infiltración, se realizó el análisis de los resultados, utilizando el método numérico asistido por la escala de Vancouver y la evaluación clínica.

Recursos para el Estudio

Recursos Humanos

Coordinadores del Proyecto: Dr. Ramón Cuenca Guerra, Dra. Fanny Stella Herrán Motta, responsable del proyecto: Dra. Verónica Ayala Zaldívar. Médicos Residentes y Adscritos, y enfermeras del servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Recursos Materiales

Consultorios del servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Material de curaciones:

Jabón, Gasas, Torundas alcoholadas, agujas hipodérmicas, jeringas de 3 cc y de insulina de 100 unidades, cinta micropore.

Material de medición:

Regla o Vernier, plumón fino y calculadora.

Medicamentos:

Betametasona (Diprospan) en frasco ampula de 2 mg/ml y 5-Fluorouracilo (Fluorox) en frasco ampula de 25 mg/ml.

Recursos Financieros

El costo de la investigación fue otorgado por el ISSSTE. En las fechas en las que no se tuvo medicamento en existencia, el costo de los mismos fue solventado por los pacientes, con un costo total del tratamiento de 145 pesos.

Resultados

Análisis de Resultados

Se estudiaron 10 pacientes, 7 mujeres y 3 hombres (Figura 1), en edades de 3 a 54 años; de ellos, 3 con diagnóstico de cicatrices queloides y 7 con diagnóstico de cicatrices hipertróficas (Figura 2). Uno de ellos, masculino de 4 años de edad fue eliminado del estudio por no presentar cambios de la cicatriz después de la primera infiltración secundario a tensión dentro de la cicatriz, por lo que tuvo que recibir terapia combinada con cirugía.

Todas las cicatrices fueron evaluadas con la escala de Vancouver en sus 4 parámetros, pigmentación, vascularidad, pliability y altura. La mínima calificación por suma de parámetros es de 0 (cero) y la máxima de 15 (quince) (Apéndice I).

La mínima calificación al inicio, fue de 8 y la máxima de 11, con una calificación promedio inicial de 9.4. Un mes después de la tercera infiltración, la mínima calificación fue de 1 y la máxima de 6, con un promedio de 3.2. Estos resultados, implican una mejoría del 66% al final del tratamiento (Figura 3).

Se realizó un análisis de los resultados para cada uno de los parámetros de la escala de Vancouver por separado de lo cual se obtuvo lo siguiente:

- **Pigmentación:** La calificación máxima de inicio, fue de 3 y la mínima de 1 con promedio de 1.8. Al final del tratamiento, la calificación máxima fue de 2 y la mínima de 0 con un promedio de 1.2, dando como resultado una mejoría del 33.4% en total y una mejoría en promedio por sesión de 11.6%. En una paciente se observó incremento de la pigmentación en la segunda sesión, lo cual puede encontrarse en relación a la infiltración superficial dentro del plano intralesional, lo cual generó necrosis superficial por hipoxia, situación que se corrigió espontáneamente en la tercera sesión.
- **Vascularidad:** La calificación máxima de inicio, fue de 3 y la mínima de 1 con un promedio de 2.0. Al final del tratamiento la calificación máxima fue de 1 y la mínima de 0, con un promedio de 0.6, dando como resultado una mejoría del 70% en total y una mejoría en promedio por sesión de 59%.
- **Pliabilidad:** La calificación máxima de inicio, fue de 4 y la mínima de 2, con un promedio de 3.2. Al final del tratamiento la calificación máxima fue de 2 y la mínima de 1 con un promedio de 1.2, dando como resultado una mejoría del 62.5% y una mejoría promedio por sesión de 35.1%.
- **Altura:** La calificación máxima inicial fue de 3 y la mínima de 1 con promedio de 2.3. Al final del tratamiento la calificación máxima fue de 1 y la mínima de 0, con un promedio de 0.3, dando como resultado una mejoría de 86.9%, con una mejoría en promedio por sesión de 48.8%.

Al interrogatorio, los pacientes refirieron dolor moderado a la infiltración del medicamento, así como disminución importante de la sintomatología al final del tratamiento, referida subjetivamente por los mismos como del 90% (Figuras 4, 5, 6 y 7)

Discusión

Una vez revisada la bibliografía, y analizando los reportes de los estudios previamente publicados, podemos observar que nuestros resultados son comparables con los previos. Sin embargo no existe ningún estudio previo que indique la mejoría específica lograda con el tratamiento.

En el presente estudio pudimos observar que la mejoría generada por el tratamiento con la asociación de 5-FU y Betametasona, bajo el esquema diseñado para el mismo, muestra excelentes resultados, desafortunadamente no comparables con otros estudios ya que no se han reportado los porcentajes de efectividad como aquí lo hemos hecho, con una mejoría en general del 66%.

En cuanto a los parámetros estudiados, la altura de la cicatriz es la que se ve modificada en mayor medida (86.9%), seguido de la vascularidad de la cicatriz (70%), la pliability de la cicatriz (62.5%) y por último la pigmentación (33.4%) (Figura 4). Estos resultados son significativos en cuanto a la conformidad de los pacientes en cuanto al aspecto y funcionalidad de los sitios de cicatriz, ya que con pocas sesiones y en un corto tiempo, podemos obtener cicatrices planas y suaves, sin embargo la pigmentación de las mismas, no se ve modificada dramáticamente en la mayoría de los casos.

El dolor a la infiltración persiste sin modificaciones en comparación con otros estudios, sin embargo, el número menor de sesiones, lleva a los pacientes a aceptar el tratamiento.

Además de las ventajas clínicas que esta mezcla ofrece, el costo es mucho menor que con otros tratamientos, ya que se trata de medicamentos que se encuentran al alcance de cualquier paciente y de precios razonables en comparación con otros esquemas.

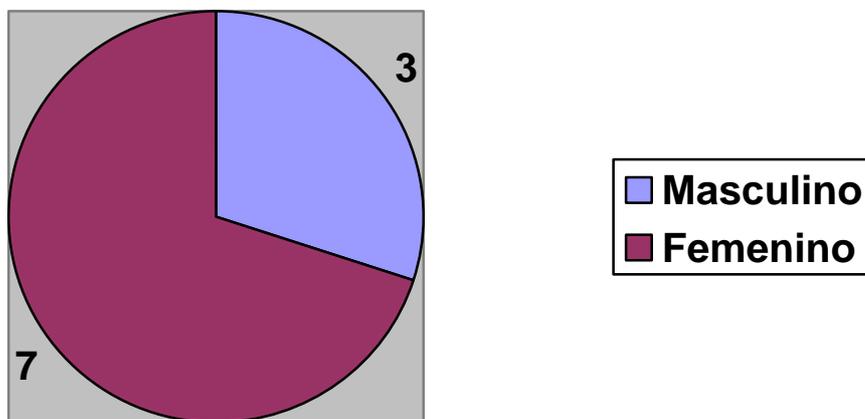


Figura 1

Relación de pacientes respecto al sexo

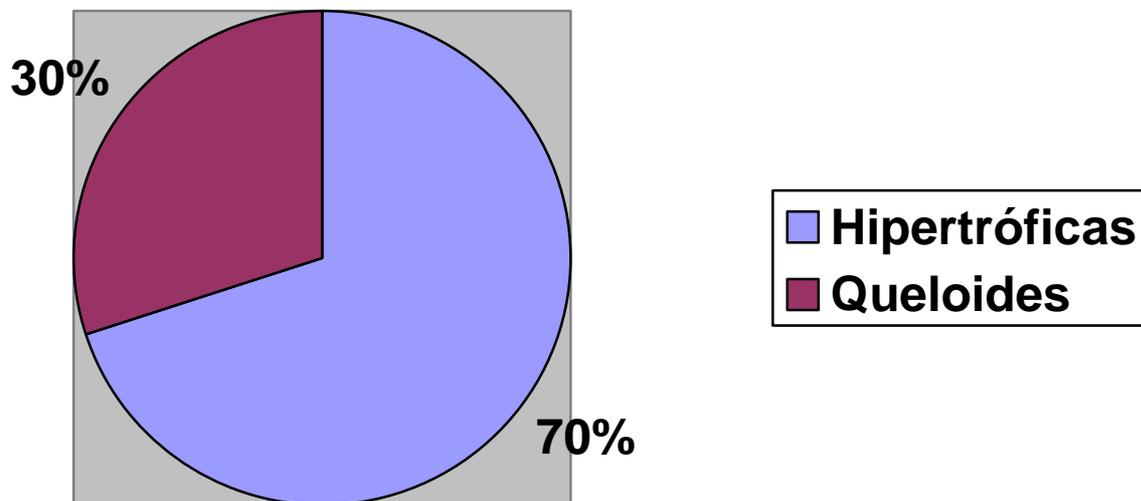


Figura 2

Relación de pacientes respecto al diagnóstico

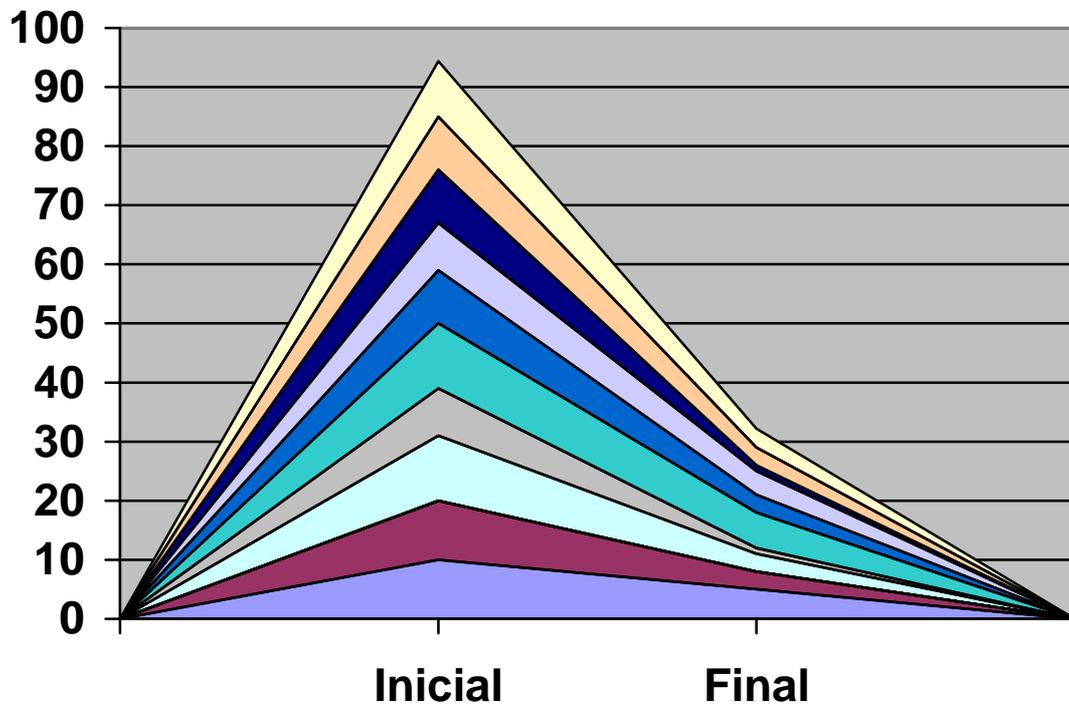


Figura 3

Calificaciones de la Escala de Vancouver al inicio y al final del tratamiento por paciente.

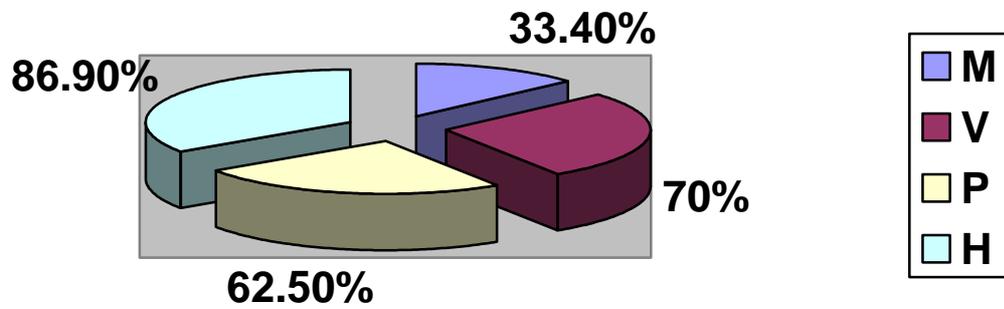


Figura 4

Porcentaje de mejoría de los diferentes parámetros de la escala de Vancouver al concluir el tratamiento. M (Pigmentación) V (Vascularidad) P (Pliabilidad) H (Altura).

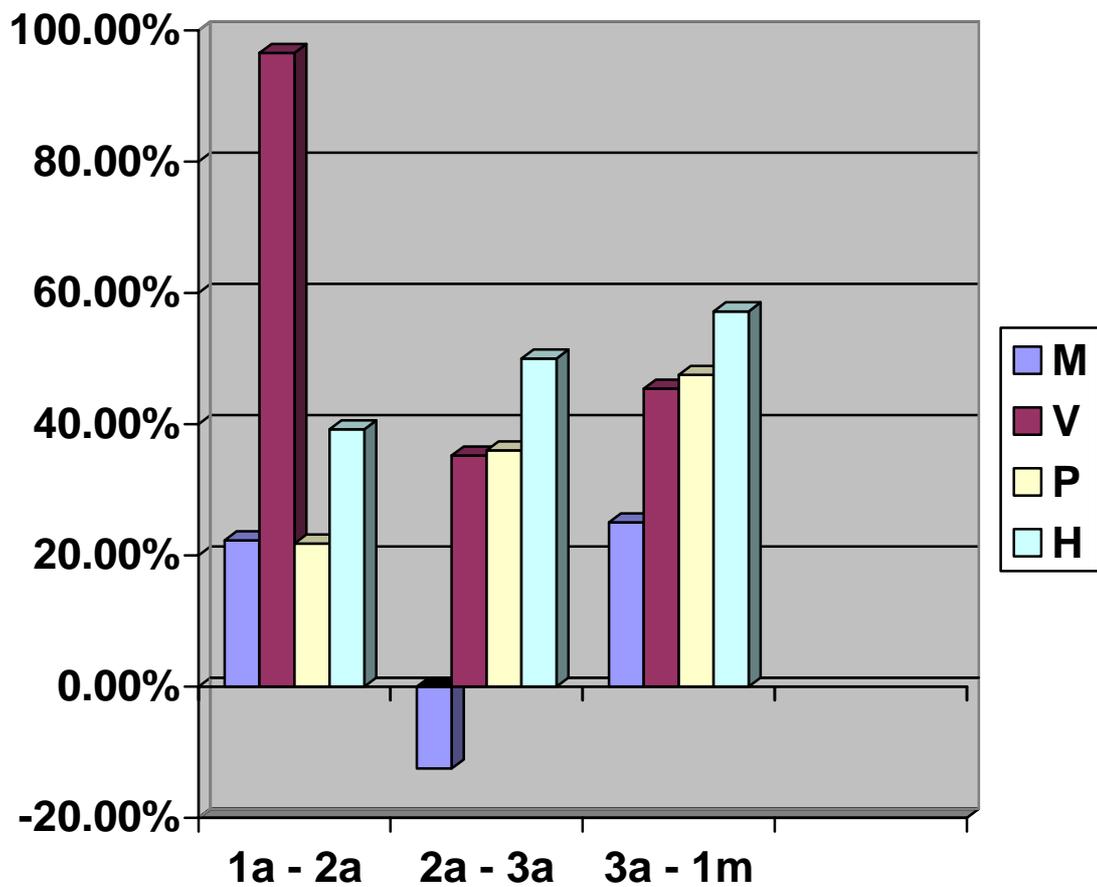


Figura 5

Porcentaje de mejoría en cada sesión para cada uno de los parámetros de la escala de Vancouver. M(Pigmentación) V (Vascularidad) P (Pliabilidad) H (Altura).

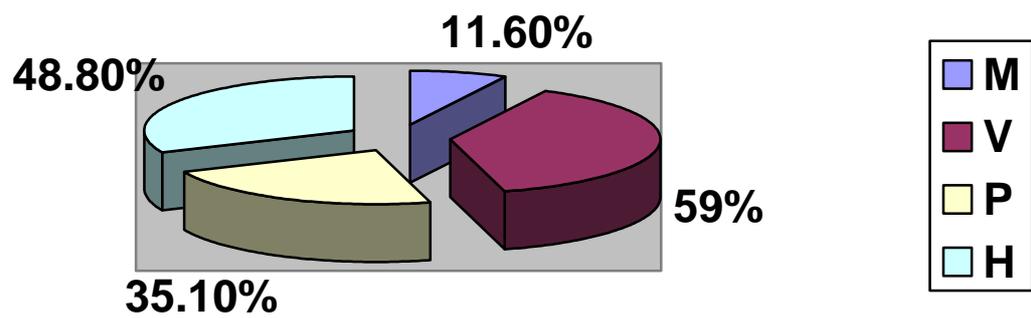


Figura 6

Porcentaje total de mejoría para cada uno de los parámetros de la escala de Vancouver. M (Pigmentación) V (Vascularidad) P (Pliabilidad) H (Altura).

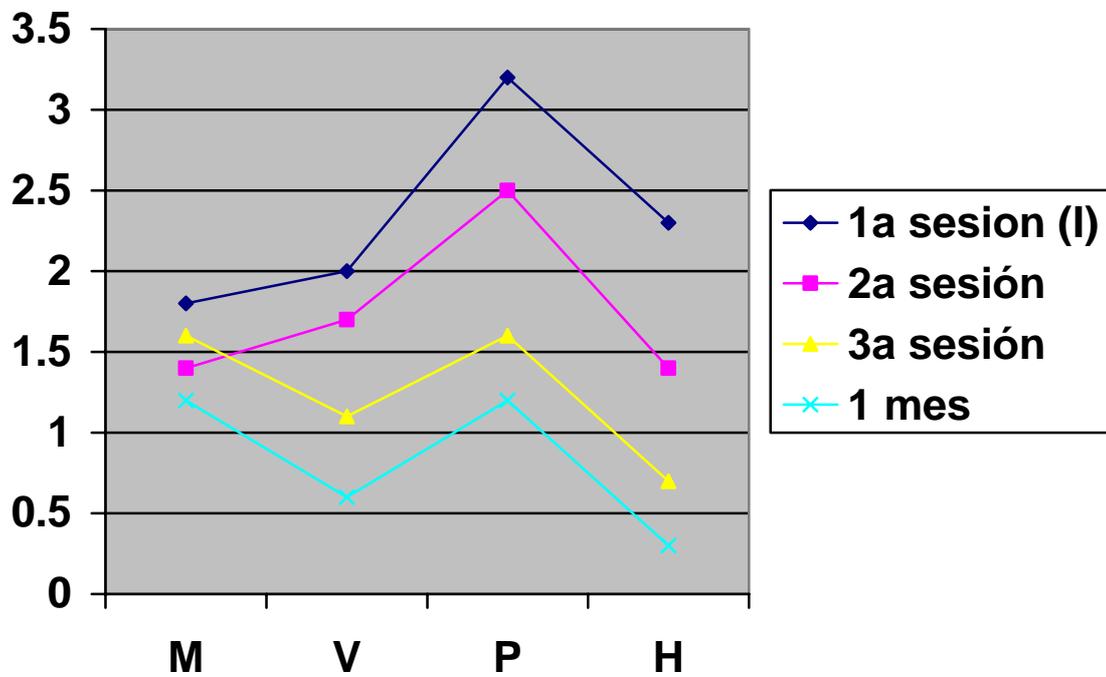


Figura 7

Relación de la mejoría de calificación de los diferentes parámetros de la escala de Vancouver en relación al tiempo de tratamiento. M (Pigmentación) V (Vascularidad) P (Pliabilidad) H (Altura)

CASO CLINICO 1



PRETRATAMIENTO



POSTRATAMIENTO

CASO CLINICO 2



PRETRATAMIENTO



POSTRATAMIENTO

Apéndice I

ESCALA DE VANCOUVER PARA EVALUACION DE CICATRICES

1. Pigmentación (M)

0: Normal: Color muy cercano al de la piel del resto del cuerpo

1: Hipopigmentación

2: Pigmentación mixta

3: Hiperpigmentación

2. Vascularidad (V)

0: Coloración muy cercana al de la piel del resto del cuerpo

1: Rosa

2: Roja

3: Violácea

3. Pliabilidad (P)

0: Normal

1: Flexible. Con mínima resistencia

2: Floja: Cede a la presión

3: Firme. Inflexible, no se moviliza fácilmente, resistente a la presión manual

4: Bandas. Tendiente a formar cuerdas que intervienen con la extensión de la cicatriz

5: Contractura. Acortamiento permanente de la cicatriz que produce deformidad o distorsión.

4. Altura (H)

0: Normal. Plana.

1: 0 a 1 mm

2: 1 a 2 mm

3: 2 a 4 mm

4: Más de 4 mm

Apéndice I

CALIFICACION

Se realiza una suma de puntos de los cuatro parámetros, interpretando la calificación menor como 0 (cero) y la mayor como 13 (trece).

A menor calificación, mayor semejanza al tejido normal.

Bibliografía

1. Manuskiatti W.M, Fitzpatrick R., 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* vol Sept 2002 vol 138:1149-1155.
2. Uppal RJ., Khan U., Kahar S., Talas G., Chapman P., McGranther AD., The Effects of a Single Dose of 5-Fluorouracil on Keloid Scars. A Clinical Trial of Timed Wound Irrigation after Extralesional Excision *Plast Reconstr Surg* Oct 2001 vol 108 (5): 1218-1224.
3. Kontuchristepoulus G., Stefanaki C., Argyrakos T., Petridis A., Katsamba SA., Intralesional 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids. An open Clinical and Histopatologic Study *J Am Acad Dermatol* March 2005 vol. 52(3):474-479.
4. Schavelzon D., Blugerman G., Bonesana G., Uso del 5-Fluorouracilo Intralesional en fibrosis Subcutáneas *Dermatología* Enero-Marzo 2004 vol. 2 (1): 16-22.
5. Mutsoe TA., Cooter RD., Gold MH., Hobbs FD., Richard FR., Ramelet AA., Shakespeare PG., Stella M., Téot L., Fiona M., Ziegle UE., International Clinical Recommendations on Scar Management *Plast Reconstr Surg* August 2002 vol. 110 (2): 560-571.
6. Sullivan T., Smith J., Rating the Burn Scar *J Burn Care Rehabil* vol. 11: 256-260.