

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

BLEOMICINA VS DEXAMETASONA INTRALESIONAL
PARA CICATRICES QUELOIDEAS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
COMPARATIVO



PRESENTADO POR: DRA. ANGELICA FERNANDA RODAS ESPINOZA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DIRECTORES DE TESIS: DR. JULIO ENRIQUEZ MERINO
DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO



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.

**Bleomicina vs Dexametasona intralesional para
Cicatrices Queloideas**

Dra. Angélica Fernanda Rodas Espinoza

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

**Bleomicina vs Dexametasona intralesional para
Cicatrices Queloideas**

Dra. Angélica Fernanda Rodas Espinoza

Vo. Bo.

**DR. Julio Enríquez Merino
Jefe de la Clínica de Cirugía**

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación**

ÍNDICE

1. Antecedentes

Patogenia	3
Factores de riesgo y etiología.....	6
Fisiopatología de la cicatrización.....	6
Fase inflamatoria.....	7
Fase intermedia.....	8
Fase tardía	9
Síntesis de colágeno y matriz	9
Contracción	10
Fase final.....	10
Alternativas terapéuticas	11
Tratamiento curativo	12
Tratamiento quirúrgico:	12
Presoterapia:	12
Ropa compresiva:	13
Botones en los lóbulos de la oreja:.....	13
Placas de silicona:	14
Láser:	14
Radioterapia:	14
Bloqueadores de canales de calcio:	15
Interferón:	16
Imiquimod al 5%,	16
Acido retinoico:	16
Vitamina E:	16
Terapia Futura:	17
Farmacología de efectos de la bleomicina:	17
Farmacodinamia:	18
Mecanismo de acción:	19
Efectos adversos:	20

Contraindicaciones:	22
Corticoides intralesionales:	22
Mecanismo de acción y farmacología:	23
Contraindicaciones:	25
Precauciones generales:	25
Reacciones adversas:	25
Interacciones medicamentosas:	26
Recomendaciones sobre almacenamiento:	26
2. Marco de Referencia	
3. Planteamiento del problema:	29
4. Justificación:	30
5. Hipótesis:	30
6. Objetivo general:	30
Objetivos específicos	30
7. Metodología	
Diseño del estudio	31
Universo de estudio	31
Tamaño de la muestra	31
Criterios de selección	32
Definición de variables	33
Recursos	35
8. Descripción general del estudio	
Consideraciones éticas	37
Manejo de riesgos	37
Análisis estadístico	37
9. Resultados	38
10. Discusión	52
12. Conclusiones	54
Iconografía	55
Anexos	58
Bibliografía	60

1. ANTECEDENTES

Las cicatrices queloides e hipertróficas representan una alteración en la reparación de las heridas en individuos predispuestos. Estas alteraciones se caracterizan básicamente por una síntesis desmesurada de tejido conectivo en respuesta al trauma, la cirugía, las quemaduras y la inflamación, aunque ocasionalmente pueden producirse de manera espontánea. Las cicatrices queloides se distinguen de las cicatrices hipertróficas en que se extienden más allá de la herida original y rara vez remiten mientras que las cicatrices hipertróficas se limitan al lugar de la herida, tienden a desaparecer con el tiempo y no requieren tratamiento.

La curación aberrante de las heridas que produce cicatrización hipertrófica y formación de queloides se ha desarrollado con nuestra especie; aunque fueron los primeros documentos en incluir jeroglíficos de los antiguos egipcios, se le atribuye a Alibert la introducción del término “queloides”. A principios del siglo XIX se describe la extensión en forma de cangrejo de los queloides espontáneos. ⁽¹⁾.

PATOGENIA:

La patogenia de este tipo de cicatrización es desconocida. El proceso normal de cicatrización es una suma de pasos que se superponen, los cuales incluyen la inflamación, proliferación y la remodelación. ⁽¹⁾

La inflamación es el proceso inicial y está dado como respuesta a la injuria inicial y activado por la cascada de la coagulación la cual se caracteriza por la liberación de citoquinas que estimulan la quimiotaxis de los neutrófilos y los macrófagos hacia la herida.

Después de 48-72 horas el proceso de cicatrización sufre una transición hacia una fase proliferativa que puede durar hasta 6 semanas. Los fibroblastos son

reclutados en la herida para sintetizar una serie de productos que van a reparar el tejido y que eventualmente se llamarán matriz extracelular. El tejido de granulación está compuesto por procolágeno, elastina, proteoglicanos y ácido hialurónico y estos darán como consecuencia la formación de un soporte estructural para reparar el defecto.⁽²⁾

Los miofibroblastos son fibroblastos modificados ricos en una sustancia llamada actina que inician la contracción de la herida y una vez cerrada la misma favorecen su maduración.⁽³⁾

La matriz extracelular es degradada y las fibras inmaduras de colágeno tipo III son modificadas a fibras maduras de colágeno tipo I. El balance entre la producción y degradación de los componentes de la cicatriz son la manera de regular el proceso cicatrización y esto acarrea como consecuencia una organización de las fibras y la mayor elasticidad posible en el tejido cicatrizal.⁽⁴⁾

Este proceso de cicatrización amerita de múltiples pasos que son regulados por señales bioquímicas muy complejas que hasta el momento se están estudiando.

El factor transformador de crecimiento (TGF)- β , las proteínas mitógenas activadas (MAP) y las metaloproteinas de la matriz (MMPs) trabajan juntas para regular el proceso de cicatrización normal. Estas moléculas efectoras son reguladas por señales y estas a su vez controlan las fases de la cicatrización. Este sistema complejo, es muy vulnerable y cualquier señal anómala puede producir una cicatrización anormal.⁽²⁾

Además de la infección, la tensión excesiva de la herida y el material extraño se involucran en la respuesta queloidea.

Se les atribuye también a los melanocitos cierto rol patogénico, debido a que no se evidencia queloides en albinos.

Los mediadores de los mastocitos regulan positivamente la síntesis de colágeno y contribuyen al crecimiento excesivo.

El factor de crecimiento transformante B tanto el 1 como el 2 se expresan en los fibroblastos de los queloides contrario a los normales, además se le atribuye la inducción y formación del queloide al TGF B. Se conoce factores autorreguladores antifibróticos, se han encontrado la acción del interferon I y II, los cuales tienen receptores universales en todas las células humanas.

Su acción sobre los fibroblastos es disminuir la tasa de transcripción de algunos genes que específicamente en los fibroblastos, se traduce en una disminución en la tasa de proliferación fibroblástica y en una disminución en la síntesis de colágeno y fibronectina.

Si se observa un queloide al microscopio electrónico, se denotan formaciones nodulares que están compuestas de colágeno compacto intersticial reducido. Entre éstos se pueden observar procesos citoplasmáticos con abundantes filamentos intracelulares y cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Los vasos sanguíneos presentan su lumen parcial o totalmente ocluido.

La lámina basal se encuentra engrosada. Los fibroblastos tiene una forma estrellada con grandes procesos citoplasmáticos (filipodias) y un núcleo lobulado en el centro de la célula. Este los procesos citoplasmáticos se puede observar con frecuencia la presencia de colágeno intracelular. Existen numerosas células plasmáticas perivasculares con gránulos intracelulares.⁽²⁾

Con técnicas histoquímicas es posible distinguir algunas características de los queloides. Con anticuerpos monoclonales contra el antígeno nuclear de

proliferación celular se puede observar que los queloides expresan una alta densidad de éste y que es mantenida en el tiempo, lo cual que indica una actividad proliferativa continua. Se ha observado también que existe una relación inversa entre la presencia de células fusadas dérmicas CD34+ y la síntesis de colágeno tipo I en los queloides, cuyo significado no está aún aclarado. Otro marcador de actividad y proliferación es la tinción de plata de las regiones nucleares, que es mayor en los fibroblastos de los queloides comparados con los fibroblastos de la piel normal.⁽³⁾⁽²⁹⁾

FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA:

Uno de los primeros factores de riesgo considerados es la pigmentación oscura de la piel, predisposición familiar con variantes autosómicas dominantes o recesivas, negros hispánicos y asiáticos son personas más susceptibles a presentar queloides.⁽²⁾

Se presentan con mayor frecuencia en personas de 30 años de edad, con un promedio de 10 a 20 años por la elevación de las hormonas, ya sea durante la pubertad o el embarazo.

Topográficamente se afectan comúnmente piel de la región esternal, hombros, brazos lóbulo de la oreja , mejillas , son susceptibles a desarrollar queloides.

El acné, piercing, cicatrices de varicela, cicatrices post vacunación (generalmente por la BCG), biopsias , laceraciones son causa de cicatrización anormal.

Las cicatrices queleoides son cosméticamente inaceptables, además de que en algunos casos produce dolor y prurito.⁽¹⁾

FISIOPATOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN

Se divide en tres fases que son: inflamatoria, proliferativa y de remodelación.

FASE INFLAMATORIA:

Al romperse los vasos sanguíneos, existe extravasación de los componentes de la sangre que da lugar a hemostasia.

La agregación plaquetaria y la consecuente activación de la cascada de la coagulación, inducen la formación del coágulo el cual sella los vasos seccionados. La función del coágulo en la luz vascular es preservar la hemostasia, en cuanto la solución de continuidad dada por la propia herida le provee una matriz provisional para la salida celular.

Se libera ADP, trombina, fibrinógeno, fibronectina, factor VIII de coagulación por las plaquetas, además de reclutarse más plaquetas para formar el trombo.⁽⁵⁾

Se secretan citocinas como PDGF, TGF α , EGF, TGF β los cuales desempeñan múltiples actividades. Se generan mediadores vasoactivos y factores quimiotácticos por medio de la cascada de coagulación y la vía del complemento que reclutan leucocitos y células inflamatorias en el sitio de la lesión.

El papel de los neutrófilos es eliminar partículas extrañas incluyendo las bacterias. Si no se puede producir la fagocitosis para las partículas alojadas en las heridas se liberan enzimas y radicales de oxígeno por los granulocitos que determinan daño tisular dificultando el proceso de curación.⁽⁵⁾

Los neutrófilos dañados se eliminan en la costra o fagocitados por macrófagos o fibroblastos.

Se acumulan monocitos atraídos por fragmentos de colágeno, elastina, TGF β y trombina. A través de receptores de membrana (integrinas) se unen monocitos macrófagos a proteínas de la matriz extracelular estimulando que los organismos patógenos sean fagocitados.

El proceso de desbridamiento se realiza con la participación de los macrófagos en presencia de toxinas bacterianas con lo cual determinan la producción de colagenasas y factores quimiotácticos para los neutrófilos.

La adherencia de los macrófagos a las proteínas de la matriz extracelular determina la producción de algunas citocinas necesarias para la iniciación y propagación de la neodermis en las heridas , permitiendo la transición entre la fase inflamatoria y la de reparación. ⁽³⁾

FASE INTERMEDIA:

Aquí se incluyen: PROLIFERACION Y MIGRACION CELULAR EPITELIZACION Y ANGIOGENESIS

Los procesos involucrados son angiogénesis y la epitelización y proliferación de fibroblastos. Procesos comprendidos entre los 2 a 4 días. ⁽³⁾

Estos tres procesos necesitan de energía, síntesis proteica y anabolismo.

Angiogénesis: Los bordes de las heridas son isquémicos y sin la restauración de los vasos no hay oxígeno y nutrientes suficientes. Empieza en los primeros días, se libera factor angiogénico por parte de los macrófagos y se forman cúmulos de células endoteliales que junto con las células mesoteliales dan lugar a los nuevos capilares.

Este proceso se altera si hay exceso de inflamación, muerte tisular, exudado, mala perfusión o corticoides.

Epitelización: Las células basales empiezan su diferenciación y migración. ⁽³⁾ Inicialmente forman una sola capa. Los factores de crecimiento epidérmico liberados por los macrófagos y plaquetas inician éste proceso el cual es limitado y la muerte tisular lo retarda.

Proliferación de fibroblastos: Se produce dos días después de la herida, los primeros fibroblastos vienen de tejidos adyacentes, posteriormente participarán los factores de crecimiento.

Los fibroblastos se deslizan por filamentos de fibrina del coágulo y de colágeno. Este proceso depende de un buen aporte de oxígeno y se ve afectado por mala perfusión, pocos nutrientes, disminución en la actividad anabólica y los corticoides.

FASE TARDÍA

1. SINTESIS DE COLAGENO Y MATRIZ

Se caracteriza por la síntesis proteica con formación de colágeno y matriz. Los fibroblastos han sido activados para producir factores de crecimiento. ⁽⁵⁾

La producción de colágeno se inicia por activación del factor de crecimiento estimulante de fibroblastos.

La producción del colágeno depende de varios factores: aminoácidos, hierro, Vitaminas C y A, Zinc, Cobre y oxígeno.

La síntesis se realiza en el fibroblasto y la molécula luego de adquirir su estructura terciaria es liberada en forma de procolágeno. ⁽³⁾

La vitamina A, mantiene y restaura el estímulo inflamatorio para generar factores de cicatrización. La producción de colágeno es máxima en las primeras dos semanas y el pico de su depósito es de 3- 4 semanas.

La matriz intersticial es producida por los fibroblastos y otras células. Los proteoglicanos (principal componente de la matriz) son compuestos de glucosaminoglicanos y proteínas. Esto provee una matriz más rígida en los estadios iniciales de la cicatriz, con la maduración de la misma disminuye su

concentración con la consiguiente pérdida de rigidez. Disminución en la irrigación y malnutrición alteran este proceso.

2. CONTRACCIÓN

Es el proceso de cierre por movimiento de los bordes de la herida hacia el centro, esto encoge la herida. Se generan fuerzas por parte de elementos contráctiles de los fibroblastos (miofibroblastos) hacia el centro. Con esta contracción de fibroblastos, es liberado colágeno y proteoglicanos, asegurando un nuevo tejido en el lugar afectado.

FASE FINAL

REMODELACIÓN:

Empieza a las tres semanas y lleva hasta meses, incluso años, es el resultado de:

1. Aumento de uniones de colágeno: provee fuerza tensil
2. Acción de colagenasa: rompe exceso de colágeno, creando un equilibrio.
3. Regresión de red exuberante de capilares en la superficie.
4. Disminución de proteoglicanos y por consiguiente disminuye la concentración de agua. (26)

La disminución del flujo sanguíneo o la infección aumentan la pérdida de colágeno, con la consiguiente debilidad de la cicatriz. El aumento en la fuerza tensil continua por un año, sin embargo la piel y la fascia nunca recuperan la totalidad. El exceso en los depósitos de la cicatriz lleva a la hipertrofia, la cuál impide los movimientos del tejido y produce una cicatriz friable y dolorosa. El aumento en la producción del tejido conectivo conlleva a la formación del queloide.

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

Tratamiento preventivo

Si bien algunos queloides y/o cicatrices hipertróficas se desarrollan sobre sitios de trauma o infección y llegan a ser evaluados por los médicos una vez establecidos, nuestro deber es prevenir aquellos en que el cirujano interviene.

Primero que todo debemos estar atentos a pacientes o heridas con alto riesgo de desarrollar una cicatriz queloidea.

Se trata de pacientes de raza negra, antecedentes personales o familiares de alteraciones en la cicatrización, cierres cutáneos a tensión, cicatrices ubicadas en la región esternal, lóbulo de la oreja u hombros y las heridas que presentaron cicatrización retardada (2da. intención, 3ra. intención).

En todas las cirugías y especialmente en aquellas con algunos factores de riesgo para desarrollar una cicatriz hipertrófica o queloidea, debemos tomar las siguientes consideraciones:

- Evitar intervenciones quirúrgicas en áreas de mayor incidencia de cicatrización queloidea, como por ejemplo hombros, dorso, región pectoral.
- Tener en cuenta la raza negra.
- Orientar las incisiones cutáneas según las líneas de fuerza de piel.
- Manipular la piel en forma atraumática.
- Regular el uso del electrocauterio.
- Suturar las incisiones con el mínimo de tensión posible.
- Evitar todos aquellos elementos que favorezcan la inflamación: cuerpos extraños, material de sutura inadecuado (sutura trenzada tipo seda o poliglactina).
- Evitar la infección de la herida quirúrgica.
- Tratamiento compresivo (presoterapia):
- Ropa compresiva.
- Placas y geles de silicona.

- Botones auriculares.

Tratamiento curativo

No existe como tal un tratamiento curativo, tanto en cuanto si, alternativas para disminuir este tipo de cicatrización.

En cuanto a los queloides son muchas las alternativas que se han utilizado con distintos grados de éxito y recurrencias. La principal dificultad para su análisis es la falta, en la mayoría de los casos de estudios, de métodos estandarizados de tratamiento y de medición de los resultados.

Se revisarán algunas alternativas terapéuticas utilizadas en la actualidad.

Tratamiento quirúrgico:

La extirpación quirúrgica simple de los queloides se asocia a una tasa de recurrencia de 50 al 100%, por lo que es una alternativa que eventualmente caerá en desuso. La tasa de recurrencia se puede disminuir en parte al utilizar técnicas de colgajos de rotación que disminuyan la tensión en la zona afectada. Por definición propia del queloide, la cirugía puede únicamente concebirse asociada a otros tratamientos, dado que ésta ocasionará una reactivación del proceso inflamatorio.

Permite esencialmente reducir el volumen del queloide lo que permite disminuir las dosis de los tratamientos complementarios. ⁽⁶⁾

Presoterapia:

Esta se popularizó en la década de los 70 luego que los médicos se dieron cuenta de que las medias compresivas utilizadas en los pacientes quemados hacían que

las cicatrices "maduraran" más rápido asociando una disminución notable del eritema y el grosor de las mismas.

El fenómeno de la compresión sobre las heridas no está claro del todo, pero se postula que una degeneración local de los fibroblastos por hipoxia o por gradientes de temperaturas hacen la diferencia. Sólo es eficaz en los queloides jóvenes y para prevenir las recidivas después de la extirpación quirúrgica. Posee una acción antiinflamatoria, principalmente antiedematosa. ⁽⁶⁾

La presión ejercida debe ser superior a los 25 mmHg, permanente y prolongada de 6 meses a 1 año. Si se utiliza como terapia de prevención tiene una tasa de éxito de un 75%.

Algunas zonas corporales se prestan para utilización de este método, como son la región frontal, esternal, extremidades mientras que otras son más difícil de manejar con esta opción como son la región inguinal y cervical.

Se utilizan diferentes métodos:

Ropa compresiva:

Debe adaptarse perfectamente a la región del cuerpo a tratar. Generalmente de tela elástica tipo lycra de diferentes diámetros, otras opciones son el neopreno.

Mientras más tiempo se utiliza la prenda, mejor será el resultado.

Botones en los lóbulos de la oreja:

Generalmente se aplican luego de la resección del queloide y se extiende su uso por un lapso de tiempo de 4-6 semanas luego del retiro de la sutura.

Placas de silicona:

Debe aplicarse como mínimo durante 12 horas en el transcurso del día y ser lavado con el fin de no irritar la piel. Cada placa puede utilizarse por un período máximo de 2 semanas o cuando la placa pierda la adhesividad y deben tener un tamaño mayor al área a tratar (1- 2 cm mayor al borde de la cicatriz).⁽⁶⁾

Su efectividad se ha estimado en aproximadamente un 60%, en especial cuando son utilizados en cicatrices recientes. También se pueden utilizar en forma de gel o cremas con similares resultados. La silicona, funciona como una membrana impermeable que mantiene la herida hidratada, simulando un estrato córneo, sin embargo no altera la temperatura, ni la presión de oxígeno ni ejerce presión local.

Los efectos adversos son mínimos e incluyen maceración de la piel, erosión y rash, los cuales resuelven con el retiro del producto.

Láser

Aunque se ha utilizado para el tratamiento de los queloides, los resultados no han sido muy alentadores. El láser de dióxido de carbono tiene la ventaja de reducir la pérdida de sangre. (26)

Radioterapia

Generalmente se utiliza luego de la resección del queloide, su dosis total recomendada es de 10-15Gy. La radiación logra actuar sobre las estructuras de colágeno y aumenta la apoptosis de los fibroblastos, trayendo como consecuencia una normalización de la población celular.

El riesgo de carcinogénesis existe pero es muy bajo, no se recomienda irradiar a pacientes pediátricos, mujeres embarazadas ni áreas con estructuras viscerales vecinas. La eficacia de este tratamiento va desde 65-99%.

Crioterapia

Consiste en un enfriamiento y calentamiento secuencial que trae como consecuencia muerte celular y reorganización tisular en especial en la disposición de las fibras de colágeno. Tiene una eficacia reportada del 50-85% asociando aplanamiento de la herida y mejoría de los síntomas. La hipopigmentación o la despigmentación son las complicaciones ⁽⁷⁾ más temidas.

Tratamiento farmacológico

Hay varios medicamentos, además de los corticoides, que se están utilizando actualmente para el tratamiento de la cicatriz hipertrófica y queloide. Los más importantes son:

5-Fluorouracilo:

Es un agente antiproliferativo análogo a la pirimidina, con reconocida trayectoria para otros desórdenes. Su acción sobre los fibroblastos es inhibitoria y produce cierto grado de remodelación siendo más efectivo sobre las cicatrices hipertróficas que para los queloides. Su aplicación es intralesional y amerita múltiples aplicaciones para sostener respuestas aceptables. La dosis recomendada es de 0,2-0,4 ml/cm² de lesión, de una solución de 25 mg/ml de 5 FU, dos veces por semana, 2 o 3 meses según evolución.⁽⁸⁾

Bloqueadores de canales de calcio:

El verapamilo, utilizado como antihipertensivo, se aplica de forma intralesional luego de una resección de queloides reduciendo la inflamación debido a una disminución de la agregación plaquetaria y disminución de la actividad de los neutrófilos, asociando una inhibición de la síntesis de colágeno por los fibroblastos y la activación de las colagenasas que traen como consecuencia una remodelación de la cicatriz.⁽⁵⁾

Interferón:

Citoquina secretada por los Linfocitos T cooperadores que actúa como agente antifibrótico. La utilización del interferón de forma intralesional es una terapia que cursa con efectos secundarios importantes.(26)

Imiquimod al 5%,

Se usó inicialmente para las verrugas genitales, carcinoma basocelular y queratosis actínica, se puede utilizar en los casos de queloides de los lóbulos de la oreja una vez que han sido resecaados, con buena respuesta, ya que induce la codificación de citoquinas en el sitio de aplicación, principalmente del interferón. Los efectos adversos incluyen pirexia, síndrome catarral y mialgias. ⁽⁸⁾

Acido retinoico:

Conocido derivado de la vitamina A, promueve la regresión de tejido cicatrizal patológico e inhibe la proliferación de fibroblastos favoreciendo la epitelización. Se recomienda aplicar una solución de ácido retinoico al 0.05% tres veces por semana. Efectos secundarios descritos son fotosensibilidad, irritación de la herida y atrofia de la piel. ⁽⁵⁾

Vitamina E:

El tocoferol es un agente antioxidante liposoluble que actúa a nivel de la dermis reticular reduciendo la cantidad de radicales libres y como estabilizador de membrana. A pesar de múltiples estudios utilizándolo de forma tópica no se ha podido documentar ninguna acción benéfica ni a corto ni a largo plazo sobre las cicatrices hipertróficas ni en queloides. ⁽⁶⁾

Terapia Futura:

El TGF- β es el factor de crecimiento que más tiene que ver con la patogénesis del queloide. Se sabe que TGF- β 1, TGF- β 2 promueven la cicatrización excesiva, mientras que TGF- β 3 promueve una cicatrización fisiológica. El nuevo armamentario terapéutico apunta hacia los agonistas de TGF- β 3 y los antagonistas TGF- β 1 y TGF- β 2. ⁽⁹⁾

BLEOMICINA

La bleomicina es un antimitótico que degrada el ARN celular originando radicales libres, los cuales rompen el DNA, con la consecuente muerte celular.

FARMACOLOGÍA DE EFECTOS DE LA BLEOMICINA:

Su actividad antitumoral radica en su habilidad de romper el DNA. La carga positiva del grupo amino de la bleomicina es atraída al grupo negativo fosfato en el DNA. ⁽¹¹⁾ Esta ruptura se da por las moléculas de oxígeno activadas en el complejo ferroso de la bleomicina. Adicionalmente la bleomicina es conocida por inducir la apoptosis in vitro, este efecto proapoptótico es citado como otra propiedad antitumoral.

La bleomicina es un agente antitumoral, antibacterial y antiviral derivado del *Streptomyces verticillus*. Es fraccionada en dos grupos de glicoproteínas: bleomicina A y bleomicina B, y subdividida a su vez en bleomicina A1 -6 y B1 -5.

Actualmente se comercializa en preparaciones como sulfato de bleomicina. Ambas Bleomicina A2 y Bleomicina B2 son péptidos glicosilados hidrosolubles que contienen unión a metal compuesto el cual juega un rol crítico en un mecanismo de acción. ⁽¹¹⁾ Una cadena tripéptica y un ácido carboxílico bitiazólico terminal están unidos a este núcleo, y su última función es unirse al ADN.

La bleomicina sistémica es indicada por la FDA como adyuvante de la terapia en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cérvix, pene y piel.

Además se aprobó para el linfoma Hodgkin, no Hodgkin, carcinoma testicular y efusión pleural maligna.

Su uso en dermatología es para algunas patologías malignas, tumores, anomalías vasculares, verrugas.

Para todas las vías de administración su presentación es en polvo que se reconstituye con una cantidad apropiada de diluyente el cual puede ser suero fisiológico.

FARMACODINAMIA:

Debido a la escasa absorción oral , debe ser aplicada intravenosa, intramuscular o subcutánea para alcanzar una respuesta óptima. La absorción transepidérmica también es muy pobre, con una aplicación de altas dosis para alcanzar concentraciones mínimas en el tejido.⁽¹²⁾

En dermatología la bleomicina es administrada en todas estas vías. Su metabolismo es primariamente por excreción renal, aunque su destrucción enzimática ha sido implicada ampliamente. La eliminación hepática también ha sido sugerida.

Diversos estudios sostienen que en un rango del 20 al 80 % de la droga es recuperada en orina después de su aplicación intravenosa.⁽¹¹⁾

Otro estudio mide su concentración en plasma 45 minutos después de una inyección intralesional. La concentración varía desde 7.5 a 113.5 ng/ml de

bleomicina inyectada. A las dos horas el rango fue de 4.9 a 34.8 ng/ml de bleomicina.

James y cols., atribuyen a este amplio rango al alto potencial de eliminación a través de la piel y por esta razón está implícito que el límite superior de rango es mas elocuente que la actual concentración de bleomicina en plasma.

Se debe mencionar que la bleomicina no sigue la cinética de primer orden y por ello el aclaramiento renal no puede ser el único medio de excreción. Esta documentado que la disfunción renal únicamente afecta de manera mínima la vida media terminal de la bleomicina, e incluso con disfunción renal severa (clearance de creatinina menor de 25 a 35 mmol/min), ninguno es detectable en el suero por radioinmunoensayo a las 48 a 72 horas .

Una enzima llamada bleomicina hidroxilasa puede desactivar la droga y es una forma secundaria de detoxificación. ⁽¹³⁾

La concentración de la enzima es variable de acuerdo al tipo de tejido. Se ha encontrado en altas concentraciones en la médula ósea , sin actividad en la piel , pulmones , riñones , peritoneo y vasos linfáticos. (30)

MECANISMO DE ACCION:

La bleomicina posee un número de propiedades bioquímicas, sin embargo el principal modo de acción se sugiere que es en la via del ADN, específicamente en presencia de oxígeno, hierro y un agente reductor.

La bleomicina transfiere un electrón del hierro a una molécula de oxígeno, creando un radical oxígeno. Otros iones de metales han sido implicados también como cobalto, níquel, manganeso y cobre. El radical libre causa daño oxidativo a la desoxirribosa del timidilato y otros nucleótidos y posteriormente rompiendo la columna vertebral del DNA. (11)

La citada unión del núcleo al metal es la característica principal que lleva a este mecanismo.

Las células acumulan más sobre la fase M y G2 del ciclo celular. Estudios llevados a cabo con células cultivadas de bacterias y mamíferos han confirmado esta acción.⁽¹³⁾

El efecto citotóxico de la bleomicina es aumentada enormemente por la unión de la droga con un anestésico local como la lidocaína, procaína, tetracaína, incluso mientras el cobre es un componente de la bleomicina pura, ésta libre de cobre, es más potente.

Con la combinación con anestésicos locales teóricamente tiene alto potencial clínico en el tratamiento de algunos padecimientos dermatológicos.

La bleomicina es hidrófila y no traspasa fácilmente la membrana celular. Los anestésicos locales aparentemente dañan la estructura de la membrana celular incrementando así el consumo de bleomicina. La estimulación eléctrica tiene efecto similar en la membrana celular elevando significativamente la toxicidad de la bleomicina.⁽¹⁴⁾

EFFECTOS ADVERSOS:

Los efectos adversos de la bleomicina dependen de la vía de administración y la dosis. Los efectos más tóxicos se han notado con una dosis total mayor de 150 mg y con el uso intravenoso.⁽¹⁵⁾

La dosis generalmente usada en dermatología no excede de 5 mg en total, y la mayoría de desórdenes son tratados intralesionalmente.

Las reacciones con bleomicina intralesional se pueden evidenciar inmediatamente después de su aplicación e incluye eritema, edema, dolor, sensación urente. El dolor puede persistir por 72 horas y puede ser paliado con acetaminofén, ocasionalmente requiere agregar un narcótico.

La hiperpigmentación de la piel y la formación de escaras es frecuentemente. Esta reacción es considerada como signo efectivo de tratamiento, representando la disminución del flujo sanguíneo, necrosis y la subsecuente caída de la lesión.⁽¹⁶⁾

La atrofia ungueal y otras formas de oncodistrofia son evidenciados en una proporción muy pequeña de pacientes. Hipopigmentación, síntomas que simulan neumonía y cicatrices atróficas e hipertróficas ocurren de manera rara.⁽¹⁶⁾⁽³⁴⁾

A pesar de verse esporádicamente con la bleomicina intralesional se ha documentado fenómeno de Raynaud, anafilaxia y eritema flagelado, evidenciándose más con la aplicación de la droga intravenosa. La fibrosis pulmonar también se asocia a ésta.⁽¹⁶⁾⁽³³⁾ No se han reportado casos de ésta última con la aplicación intralesional.

El consentimiento informado debe ser obtenido antes de la administración, incluyendo el entendido de los efectos adversos, además efectos como dolor, formación de costras y eritema deben ser resaltados.⁽¹¹⁾

Finalmente la técnica de inyección es la que puede causar los efectos no deseados como por ejemplo hematoma en aplicaciones muy profundas. Ocasionalmente la bleomicina es usada con impulsos eléctricos para incrementar el consumo de la droga.

Esta técnica causa malestar, contracción local muscular, sensación urente en la piel, eritema, y edema, fatiga muscular 24 horas después del procedimiento, pero no dolor.⁽¹⁴⁾

Se reportó únicamente cefalea de dos semanas de duración en un paciente con la técnica anteriormente mencionada, lo cual se atribuye mas al efecto eléctrico que a la bleomicina.

CONTRAINDICACIONES:

En pacientes con fenómeno de Raynaud, o enfermedad vascular periférica no se les debe aplicar bleomicina intralesional, y aunque su teratogenicidad es poco conocida, existen pocas evidencias que sugieren que debe evitarse en el embarazo. Específicamente se ha demostrado que es teratogénica en ratas y por ello se la ha incluido en la categoría B.

Actualmente los laboratorios advierten que debe ser evitada en la lactancia, debido a que no está esclarecido su excreción por la leche materna. Su seguridad y efectividad no se ha demostrado en pacientes pediátricos, pero la bleomicina intralesional es usualmente administrada en esta población. ⁽¹¹⁾

CORTICOIDES INTRALESIONALES:

Son empleados en dermatología por su potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor.

Los esteroides son componentes de las membranas celulares, metabolitos de las grasas, sustancias cardioactivas nocivas, hormonas y fármacos terapéuticos. Todos tienen el mismo esqueleto esteroideo pero se diferencian en el grupo unido al carbono 17 o en la dirección que adopta este grupo en el espacio. La determinación de la potencia de los glucocorticoides pasa por valorar el grado de inhibición de la hormona corticotropina.

Los principales corticoesteroides usados sistémicamente son compuestos hidroxilo (alcoholes). Su relativa insolubilidad en agua hace que sean sus sales de sodio o

los ésteres de fosfato y succinato las formas solubles en agua más utilizadas en inyecciones o soluciones. Estos ésteres se hidrolizan rápidamente en el cuerpo. Pequeñas sustituciones en la estructura esteroidea básica, dan lugar a fármacos con diferente vida media plasmática, con diversa potencia antiinflamatoria y diferente capacidad para retener sodio.

La mayoría de compuestos sintéticos se unen menos eficazmente a la globulina transportadora de cortisol, aproximadamente en un 70%. Esta propiedad explicaría, en parte, su tendencia a ocasionar efectos adversos a bajas dosis.⁽¹⁷⁾

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOLOGIA:

El mecanismo de acción de los glucocorticoesteroides implica su difusión pasiva a través de la membrana celular uniéndose seguidamente al receptor proteico soluble intracitoplasmático. El complejo hormona – receptor penetra en el núcleo y regula la transcripción de un número limitado de genes. De esta forma disminuye la síntesis de moléculas proinflamatorias como citocinas, interleucinas y proteasas. Incrementan la síntesis de lipocortina capaz de reducir la actividad de la fosfolipasa A2 y la cantidad de ácido araquidónico precursor de prostaglandinas y de leucotrienos implicados en la inflamación.

Los glucocorticoides inducen monocitopenia, eosinopenia y linfocitopenia, con un fuerte efecto sobre las células T y B. El incremento de los leucocitos polimorfonucleares circulantes se debería a la liberación de células por la médula ósea y a una disminución de la eliminación desde la circulación sanguínea. Los glucocorticoides afectan a la activación, proliferación y diferenciación celular.⁽¹⁸⁾

En estudios utilizando monocitos en cultivo se observa que los glucocorticoides inhiben la producción en la fase inicial de citocinas como la interleucina -1 beta y factor de necrosis tumoral alfa. El mismo efecto originan las citocinas inmunomoduladoras interleucina 2, 3, 4, 5, 10, 12 y el interferón gamma , así como la interleucina 6, 8 y el factor de crecimiento GM- CSF. Por acción del cortisol

disminuyen las funciones que dependen de los macrófagos como la fagocitosis, el procesamiento de los antígenos o la muerte celular. Siendo la supresión de la función monocitaria respecto a la polimorfanuclear mucho mayor.

Las infecciones granulomatosas pueden exacerbarse o reactivarse tras largos períodos de terapéutica corticoesteroides. Se requieren elevadas dosis del fármaco para inhibir la inmunidad humoral dependiente de anticuerpos. ⁽¹⁰⁾

Los glucocorticoides se absorben a través del tracto gastrointestinal. Se distribuyen rápidamente por todos los tejidos del cuerpo. Cruzan la placenta y se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. Los corticosteroides sanguíneos circulan unidos a una globulina transportadora, la transcortina (95%) y en menor cantidad a la albúmina (5%).

La fracción libre de cortisol circulante suele ser de un 5%. Los corticosteroides se metabolizan, principalmente, en el hígado pero también en el riñón excretándose en la orina. El lento metabolismo de los esteroides sintéticos y su baja capacidad de unión a la globulina potencia su acción en forma intensa. ⁽¹⁹⁾

La administración a dosis terapéuticas de dexametasona inyectable en los estadios tempranos de estos procesos determina un efecto regresivo del proceso celular y en algunos casos puede evitar la fase tardía de fibrogénesis (cicatrizal) del proceso inflamatorio.

El 21-isonicotinato de dexametasona (ALIN® DEPOT) es un éster de la dexametasona con modificación por la acción de cloruro de isonicotinoilo con dexametasona; formando cristales que modifican las propiedades de disolución de la dexametasona base, sin cambios en el efecto antiinflamatorio o antialérgico. Las características de la disolución del 21-isonicotinato de dexametasona en los líquidos tisulares, cuando se administra por vía intramuscular, determinan la liberación lenta, continua y regular del glucocorticoide por periodos de 12 a 14 días pasando a la circulación sanguínea en forma de dexametasona libre. El vehículo

suspensor de los microcristales permite su fácil homogeneización con ligera agitación del frasco previamente a su administración. Los niveles efectivos de dexametasona se inician a los 1.3 días después de su administración y perduran hasta 14 días, demostrado mediante la determinación de cortisol plasmático. Asimismo se reduce la eliminación urinaria de los 17-cetosteroides y de los 17-hidroxicorticoides por periodos de hasta 17 días y con un efecto detectable sobre éstos a partir del segundo día. ⁽¹⁹⁾

Las características farmacocinéticas de lenta disolución, a partir del sitio de depósito intramuscular, proporcionan un efecto antiinflamatorio efectivo cuando se administra a la dosis única de 10 mg (equivalente a 8 mg de dexametasona base) hasta por 14 días, pudiendo repetirse la administración en lapsos de 14 a 21 días de acuerdo con las necesidades terapéuticas para mantener un tratamiento corticoide continuo.

CONTRAINDICACIONES:

En micosis sistémicas e hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Administración de vacunas de virus vivos.

PRECAUCIONES GENERALES:

No debe administrarse por vía endovenosa, subcutánea ni en el músculo deltoides; tampoco debe emplearse como tratamiento inicial en padecimientos agudos que amenacen la vida del paciente. ⁽¹⁰⁾

REACCIONES ADVERSAS:

Retención de sodio, retención de líquidos, hipertensión arterial, debilidad muscular, gastritis y úlcera péptica, distensión abdominal, dermatitis alérgica, urticaria, convulsiones, irregularidades menstruales. Su uso prolongado determina

deficiencia de la cicatrización de heridas, atrofia , síndrome de Cushing, manifestación de la diabetes mellitus latente, hirsutismo, aumento de peso, osteoporosis y riesgos de fracturas vertebrales por compresión..

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Con productos que contienen fenobarbital, efedrina, rifampicina, se puede acelerar la eliminación metabólica de los corticosteroides, se debe tener cuidado al administrar simultáneamente corticosteroides y diuréticos debido a que puede presentarse hipopotasemia.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Se debe proteger de la luz y conservar a temperatura ambiente a no más de 30°C.

(19)

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE CICATRICES

Una escala de evaluación que ayude a describir la apariencia de una cicatriz es de vital importancia para su seguimiento, cuantificación de resultados con diferentes tratamientos y comparación entre distintas investigaciones. La escala ideal debe ser cuantitativa, de bajo costo y fácil de aplicar.

La escala más usada en la actualidad es la Escala de Vancouver descrita por Sullivan y colaboradores en 1990. En esta escala se le asignan valores a 4 características de la cicatriz (vascularidad, plicabilidad, pigmentación y altura) que luego se suman para obtener un total que nos indicará el grado de patología de la cicatriz. Es una escala simple, fácil de aplicar pero no considera otros elementos importantes y solo ha sido probada en quemados.

En nuestro estudio se emplea la escala de Vancouver modificada, y además se realizó otra modificación en cuanto a la elevación tomando en cuenta el valor numérico real de cada cicatriz sin traducción a los valores de la escala.

ESCALA DE VANCOUVER (modificada)

ELEVACION:

Plana	0
1-2 mm	1
3- 4 mm	2
5 – 6 mm	3
> 6 mm	4

PIGMENTACION:

Normal	0
Leve (Hipopigmentación)	1
Moderado	2
Severo (Hiperpigmentación)	3

VASCULARIDAD:

Normal.....	0
Rosado.....	1
Rojo.....	2
Morado.....	3

PLEGABILIDAD:

Normal.....	0
Flexible	1
Elástica.....	2
Firme.....	3
Adherente.....	4

2. MARCO DE REFERENCIA

En cuanto al manejo de cicatrices queloides existe infinidad de tratamientos sin existir cura definitiva si no mejoría de varios aspectos de la cicatriz. En años recientes se ha utilizado la bleomicina como una alternativa más con resultados prometedores.

Jorge Coronado y colaboradores administraron la modalidad intralesional de bleomicina 0,1-1 mL en dilución 1 mg/mL hasta un número máximo de 10

infiltraciones por lesión, no sobrepasando de 1 mg como dosis total. Citaron a los pacientes para 5 sesiones semanales como mínimo y consideraron curación al aplanamiento de las cicatrices queloides al ras de la superficie cutánea adyacente. Un total de 22 (100%) pacientes fueron estudiados, 14 varones (63,6%) y 8 mujeres (36,4%) con un promedio de 41 años de edad. Siete pacientes (32%) se consideraron curados; 11 (50%) con respuesta parcial y 4 (18%) sin respuesta. ⁽³²⁾

Saray y Güleç aplicaron 0.1 ml (1.5 UI/ml) de bleomicina intralesional a 0.5 cm de distancia de la cicatriz queloide a 14 pacientes. El número de inyecciones osciló entre 2 y 6 por paciente. Los pacientes seleccionados fueron aquellos que no respondieron al tratamiento de esteroide intralesional. Determinaron como mejoría clínica a la disminución de la elevación de la cicatriz, encontrando de este modo un aplanamiento del 73.3% promedio en las cicatrices. ⁽²¹⁾

Farahnaz y colaboradores hacen referencia al tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas con crioterapia y triamcinolona combinadas y del uso de tatuaje de bleomicina. Ellos evaluaron 45 pacientes distribuidos aleatoriamente en dos grupos, uno de los cuales fue tratado con 4 sesiones de bleomicina intralesional a intervalos de un mes con un seguimiento a los 3 meses. Se obtuvo mejoría del 88% con la bleomicina en cicatrices mayores a 100 mm². ⁽¹⁴⁾ Aggarwal y colaboradores describen a 50 pacientes que fueron tratados con múltiples técnicas de punción superficial con la intención de evaluar la seguridad de la bleomicina. La disminución de la elevación de la cicatriz se logró en el 44% de los pacientes y fue significativa sólo en el 22%. ⁽²²⁾

Agustin España y cols, proponen la reducción en la elevación de cicatrices queloides e hipertróficas con múltiples inyecciones intralesionales de bleomicina aplicadas cada mes con un total de 3 a 5 intervenciones. Con esta técnica lograron la regresión de la cicatrices queloides en el 84% de los pacientes. ⁽¹³⁾

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las cicatrices queloides presentan un desarrollo anormal , debido a que surgen de una proliferación excesiva de tejido dérmico, producción de tejido fibroso y acumulación de fascículos de colágeno nuevos , abundantes y organizada al azar después de una lesión cutánea. Representan del 5 al 15% de las heridas. Este tipo de cicatrices pueden causar problemas funcionales y psicológicos para las personas y su tratamiento puede ser difícil.

Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia, presoterapia, crioterapia, terapia con laser e inyecciones intralesionales de esteroides, las cuales en la actualidad han demostrado buenos resultados aunque mostrando efectos secundarios como telangiectasias y con recidivas frecuentes.

La principal dificultad para analizar los tratamientos de cicatrices queloides radica en la carencia de estudios con métodos estandarizados de evaluación de las cicatrices y de la medición de los resultados. Es por ello, que no existe un tratamiento que se haya comprobado efectivo para las cicatrices queloides y evite las recidivas.

Estudios recientes han demostrado que la bleomicina intralesional es un tratamiento eficaz para el tratamiento de cicatrices queloides; sin embargo, no existen estudios que la comparen con la aplicación intralesional de esteroides. Es por ello que nos preguntamos lo siguiente:

Es la BLEOMICINA más eficaz que la DEXAMETASONA intralesional en el tratamiento de cicatrices que loideas en pacientes entre 18 y 45 años de edad que asistan voluntariamente a consulta externa del CENTRO DERMATOLOGICO “Dr. Ladislao de la Pascua”.

2. JUSTIFICACIÓN

Ante la ausencia de tratamiento eficaz para las cicatrices queloides y la falta de consensos en la realización de ensayos clínicos en esta patología, es necesario, buscar alternativas terapéuticas que logren la reducción de la cicatriz, evitando la recidiva. Estudios recientes han demostrado que la bleomicina intralesional es un tratamiento eficaz y que evita las recidivas. Sin embargo, no existen estudios comparándola con esteroides intralesionales, que hasta el momento son los que han demostrado mayor eficacia en el aplanamiento de las cicatrices queloides.

3. HIPOTESIS

El tratamiento con BLEOMICINA intralesional es más efectivo para la reducción de cicatrices queloides que la DEXAMETASONA en pacientes entre 18 a 45 años de edad.

4. OBJETIVO GENERAL:

Comparar la eficacia de la BLEOMICINA intralesional contra DEXAMETASONA en el tratamiento de cicatrices queloides en pacientes que acuden al CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA en un periodo de Junio del 2009 a Febrero del 2010.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los grupos en estudio.
- Cuantificar y comparar el porcentaje de mejoría en ambos grupos de acuerdo a la escala de Vancouver modificada

5. METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado.

UNIVERSO DE ESTUDIO: Pacientes entre 18 a 45 años de edad con cicatriz queiloide de cualquier topografía de más de 6 meses de evolución y sin tratamiento previo que acudan al Centro Dermatológico Pascua y con residencia en el Distrito Federal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Cada uno de los grupos estará conformado por 23 pacientes, cifra determinada para observar una diferencia del 40% de mejoría respecto al tratamiento control. Se utilizó la fórmula de dos proporciones.

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 1.645
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 0.842
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, 55%=0.55
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo de estudio 90%=0.95
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

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

$n = 23$ pacientes por grupo

METODO DE MUESTREO: No probabilístico de casos consecutivos. Con asignación aleatoria a tratamiento.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Aceptar realizarse los exámenes de laboratorio requeridos para el inicio del tratamiento (Grupo sanguíneo, urea, creatinina y ácido úrico).
- Pacientes sin tratamiento de cicatrices queloides durante los 6 meses previos.
- Firmar el consentimiento informado aceptando participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Enfermedades renales previas o actuales.
- Enfermedades crónico-degenerativas con complicaciones renales comprobadas por estudios de laboratorio y gabinete, que se encuentren en tratamiento.
- Pacientes que por ocupación o lugar de residencia no puedan acudir a las aplicaciones del medicamento.
- Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los tratamientos
- Pacientes con tratamientos previos para cicatrices queloides con esteroides intralesionales y/o bleomicina

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Pacientes que presenten hipersensibilidad a alguno de los componentes de los medicamentos.
- Pacientes que desarrollen durante el estudio enfermedad renal.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD
Cicatriz queiloide	Es una proliferación tisular postraumática de superficie lisa, brillante y sobreelevada.	Se medirá con base en la escala de Vancouver la cual se modificó en el rubro elevación. Elevación utilizando un tumorímetro Pigmentación por observación directa Vascularidad observación directa Plegabilidad: Escala	Elevación: cuantitativa, razón Pigmentación: cualitativa: nominal politómica Vascularidad: cualitativa, ordinal Plegabilidad: cuantitativa	Escala de Vancouver: Escala de Vancouver Elevación en mm Pigmentación Normal = 0 Hipopigmentada = 1 Hiperpigmentada = 2 Vascularidad: Normal = 0 Rosado = 1 Rojo = 2 Plegabilidad: 0= Normal 1= Flexible 2= Elástica 3= Firme 4= Adherente

VARIABLES INDEPENDIENTES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
BLEOMICINA	Es un antimitótico que se usa para bloquear el ciclo celular en G2, en cadenas dobles del ADN, degradando el ARN celular. Efecto proapoptótico antitumoral.	Dosis de 1mg/cm ² de superficie de la cicatriz al 1,2,3,4 y mes. Con valoración al 6 mes.	Nominal	

DEXAMENTASONA	Corticoesteroide de mediana potencia, de depósito que inhibe la transcripción de ciertos genes de proteínas de la matriz extracelular además de reducir la síntesis de macroglobulina, inhibidor de la síntesis de colágena.	Dosis de 1mg/cm ² de superficie de la cicatriz al 1,2,3,4 y mes. Con valoración al 6 mes.	Nominal	
----------------------	--	--	---------	--

VARIABLES DE RESULTADOS:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
EFFECTOS ADVERSOS	Respuesta a un fármaco que es nociva o tóxica y se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad.	Evaluados según la escala análoga visual aplicada a los pacientes a lo largo del estudio, a nivel local: dolor, necrosis, eritema, hiperpigmentación, cambios ungueales, telangiectasias, eritema flagelado.	Cualitativa Nominal	Presente o Ausente
EFICACIA	Capacidad de lograr el efecto que se desea o espera.	Se evalúa en base a la respuesta observada con ambos tratamientos aplicados durante 5 meses con un intervalo de un mes entre cada aplicación. Y con un período de vigilancia de un mes posterior a la última aplicación.	Cualitativa Ordinal	Expresada en la escala de Vancouver.

		MEJORÍA: Disminución en el puntaje en la escala de Vancouver.		
--	--	---	--	--

VARIABLES DE INTERÉS SECUNDARIO:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
EDAD	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.	Edad en años en el momento del estudio.	Continua - Proporcional.	Años
SEXO	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino.	Con base al sexo de asignación social.	Nominal	Femenino Masculino
EVOLUCION	Tiempo transcurrido entre la aparición de la cicatriz y la fecha en que el paciente es valorado por primera vez.	Registro de la fecha probable de inicio y la fecha de valoración por primera vez.	Razón	Meses - Años

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

- Investigador responsable (Dra. Angélica Fernanda Rodas Espinoza),
- Tutores: Dr. Julio Enríquez Merino y M. en C. María Luisa Peralta Pedrero

RECURSOS MATERIALES:

- Cámara fotográfica digital Sony Cibershot de 7.0 megapíxeles para el control iconográfico de las lesiones).
- Hojas blancas de papel (para elaboración del expediente de cada paciente y del consentimiento informado).
- Bolígrafos para el llenado de los datos obtenidos.

- Un consultorio con escritorio y dos sillas y un sherlon (para la evaluación y aplicación del medicamento) (proporcionado por CDP).
- Tumorímetro, y jeringas de insulina con aguja integrada de 10 UI.
- Computadora Compac con sistema operativo Windows vista y programa estadístico SPSS 15.0 (para el registro, captura y análisis de la información)
- Impresora Epson XL 5600 con sistema de cartuchos de tinta a color (para impresión de tesis final y documentos ya descritos).

6. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Los pacientes acudieron al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, donde fueron recibidos por médicos dermatólogos y residentes de dermatología los cuales realizaron el diagnóstico de cicatriz queloide. A continuación se enviaron al investigador principal quien confirmó o descartó el diagnóstico, estableció los criterios de inclusión y procedió a explicar al paciente.

Se les informó el mismo día a cada paciente en que consistía su patología y las características del estudio, en el caso de estar de acuerdo procedieron a firmar el consentimiento informado (ANEXO 1) y por medio de una tabla de aleatorización se asignó a un grupo de pacientes para que fueran aplicados BLEOMICINA y otros DEXAMENTASONA de forma intralesional.

En la primera consulta se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, evolución, profesión, tratamientos previos. Además de efectuar la puntuación con la escala de Vancouver.

Tanto al grupo A como al grupo B se les aplico el medicamento asignado de forma intralesional , con subsecuentes aplicaciones al 2º, 3º, 4º, 5º mes, además de una evaluación final al mes del la última aplicación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtendrá una hoja de consentimiento informado de cada paciente posterior a una explicación amplia y clara sobre la patología y los procedimientos a realizar, las molestias posibles de su aplicación, así como la intención del estudio. A los pacientes que no presenten mejoría se les propondrá otra alternativa de tratamiento.

MANEJO DE RIESGOS

Si se presentan efectos adversos como dolor y eritema, se indicará por vía oral un antiinflamatorio no esteroideo. Aunque no se han reportado efectos adversos sistémicos con el uso de la bleomicina intralesional, en dosis menores a 1 mg como dosis total, se alertará al paciente y se vigilará la presencia de cualquier reacción adversa.

En el caso de que algún paciente presentase algún evento adverso sistémico, será trasladado para su hospitalización en unidades médicas pertenecientes a la SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias, mientras que las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión. Para contrastar la hipótesis establecida y comparar las diferencias observadas en las proporciones de las variables sociodemográficas. Se utilizó las pruebas T de student, U Mann Whitkey y la χ^2 (chi cuadrada) para muestras independientes de acuerdo a su tipo.

1. RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes con cicatrices queloides, de cualquier topografía de más de 6 meses de evolución y sin tratamiento previo entre 18 a 45 años de edad, de los cuales 20 fueron tratados con BLEOMICINA intralesional y 20 con DEXAMETASONA para evaluar su eficacia a los 5 meses de tratamiento en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

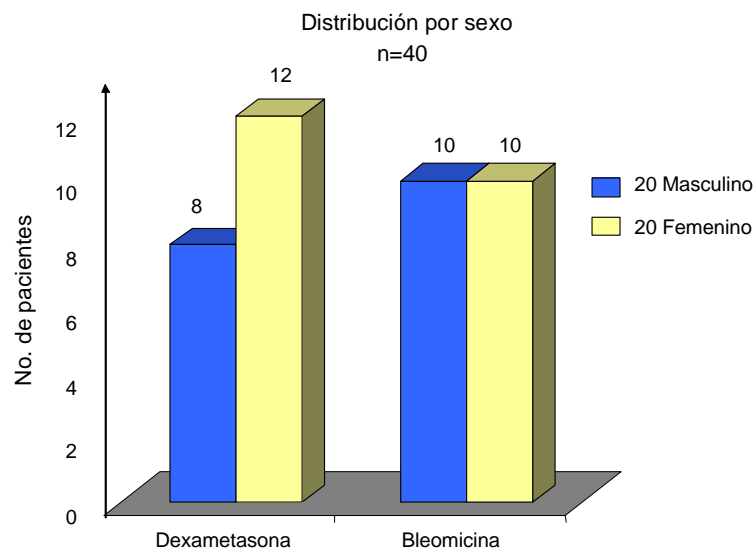
Características clínicas epidemiológicas

SEXO

El 45% de los pacientes fueron mujeres y el 55% restante hombres, no hubo diferencias en cuanto al género en ambos grupos de tratamiento.

Descripción	Bleomicina n=20	Dexametasona n=20	Total	%
Femenino	8	10	18	45
Masculino	12	10	22	55

$\chi^2=0.4$ (p=.52)



Fuente: Clínica de Cirugía del CDP

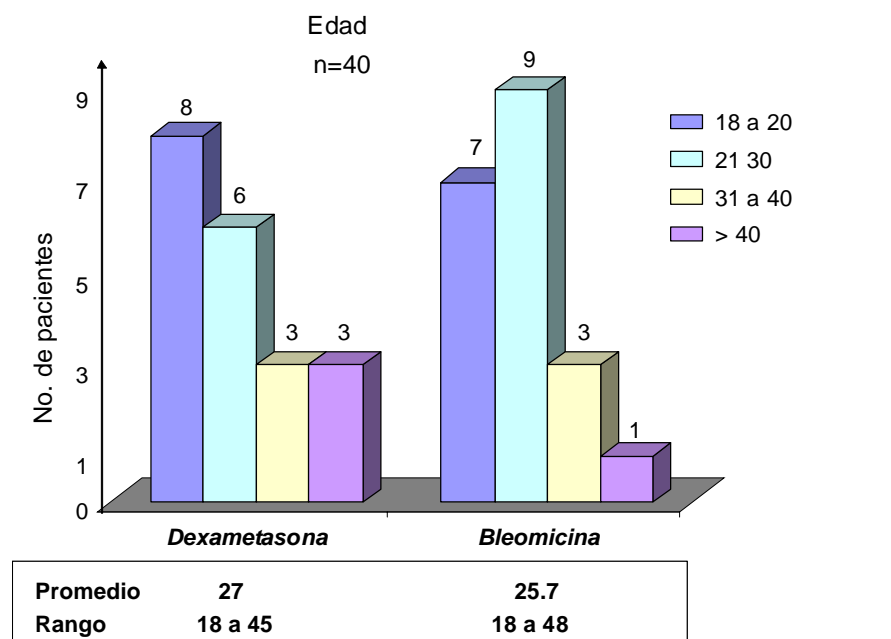
Gráfica 1

EDAD

El rango de edad en ambos grupos fue similar, de 18 a 45 años en el grupo de bleomicina y de 18 a 43 años en el grupo de dexametasona. El 75% de los pacientes de ambos grupos tuvieron hasta 30 años de edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en relación a la edad.

GRUPOS DE EDAD	BLEOMICINA	DEXAMENTASONA	TOTAL	%
18-20	8	7	15	37.5%
21-30	6	9	15	37.5%
31-40	3	3	6	15%
41-45	3	1	4	10%
RANGO	18-45	18-43		
PROMEDIO	24+/-9.4	25.5 +/- 7.1		
P ₂₅	19	19.25		
P ₅₀	24	25.5		
P ₇₅	31	29.75		

T student =0.5 (p=0.614)



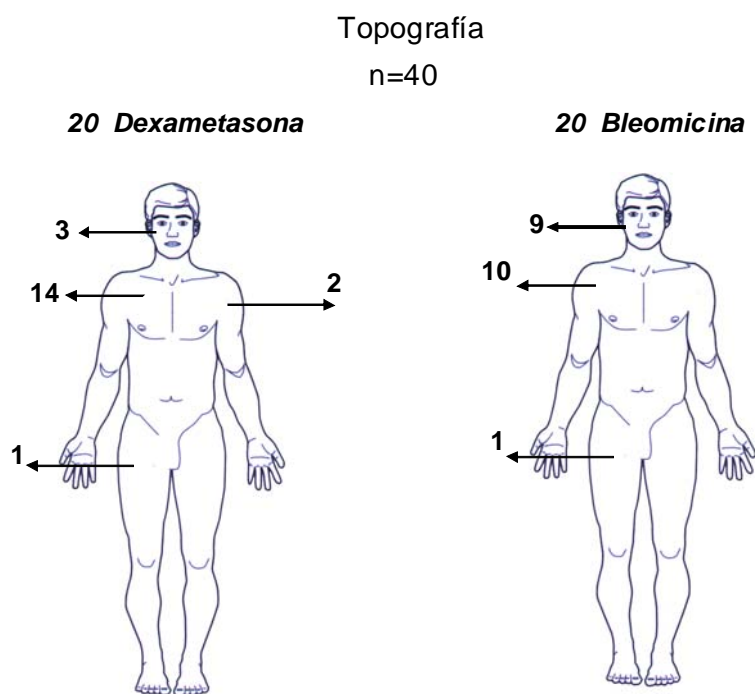
Gráfica 2

TOPOGRAFÍA

Ambos grupos fueron similares en cuanto a la topografía de las cicatrices queloides, predominando con un 60% la localización en tronco. Cabe señalar que en el grupo de bleomicina no se trataron cicatrices en extremidades superiores.

Topografía	Dexametasona	Bleomicina	Total	%
Cabeza	3	8	11	27.5%
Cuello	0	1	1	2.5%
Tronco	14	10	24	60.0%
Ext superior	2	0	2	5.0%
Ext inferior	1	1	2	5.0%
Total	20	20	40	100.0%

$\chi^2=5.93$ (p=.204)



Fuente: Clínica de Cirugía del CDP

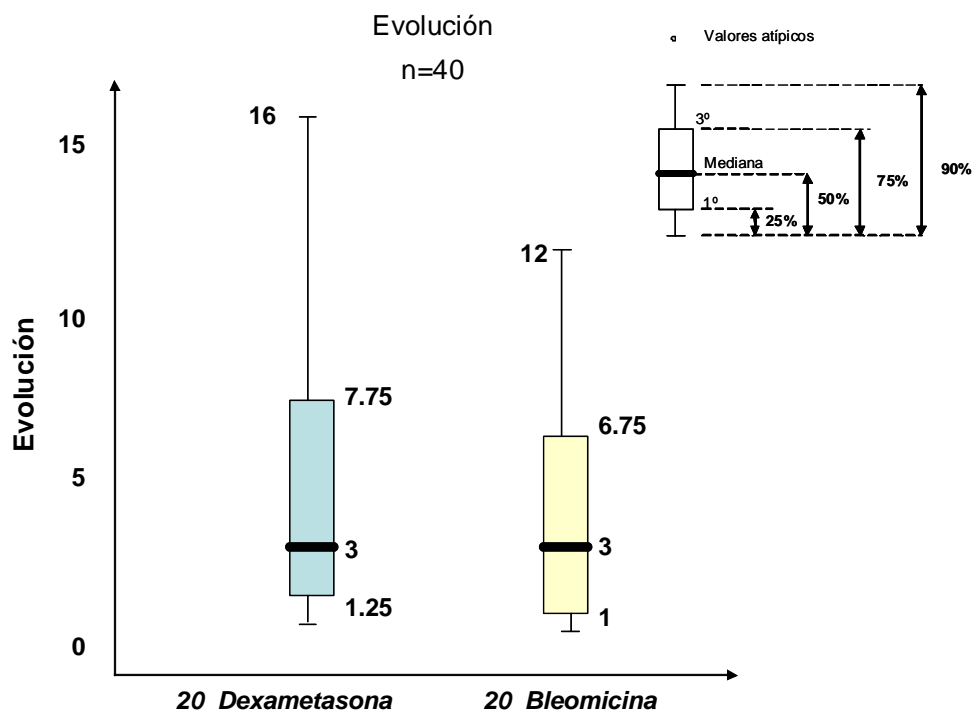
Gráfica 3

3 EVOLUCIÓN

Los pacientes con mayor tiempo de evolución tuvieron 16 meses en el grupo de dexametasona y de 12 meses en el grupo de bleomicina. Sin embargo, el 50% de los pacientes de ambos grupos tuvieron hasta 3 meses de evolución. El 75% de los pacientes del grupo de dexametasona tuvieron hasta 7.75 meses comparado con 6.75 meses. Ambos grupos fueron similares en cuanto a tiempo de evolución.

Evolución	Dexametasona	Bleomicina
Rango	0.6 a 16	0.6 - 12
Promedio	5.13	4.1
P ₂₅	1.25	1
P ₅₀	3	3
P ₇₅	7.75	6.75

T student =0.774 (p=0.444)



Fuente: Clínica de Cirugía del CDP

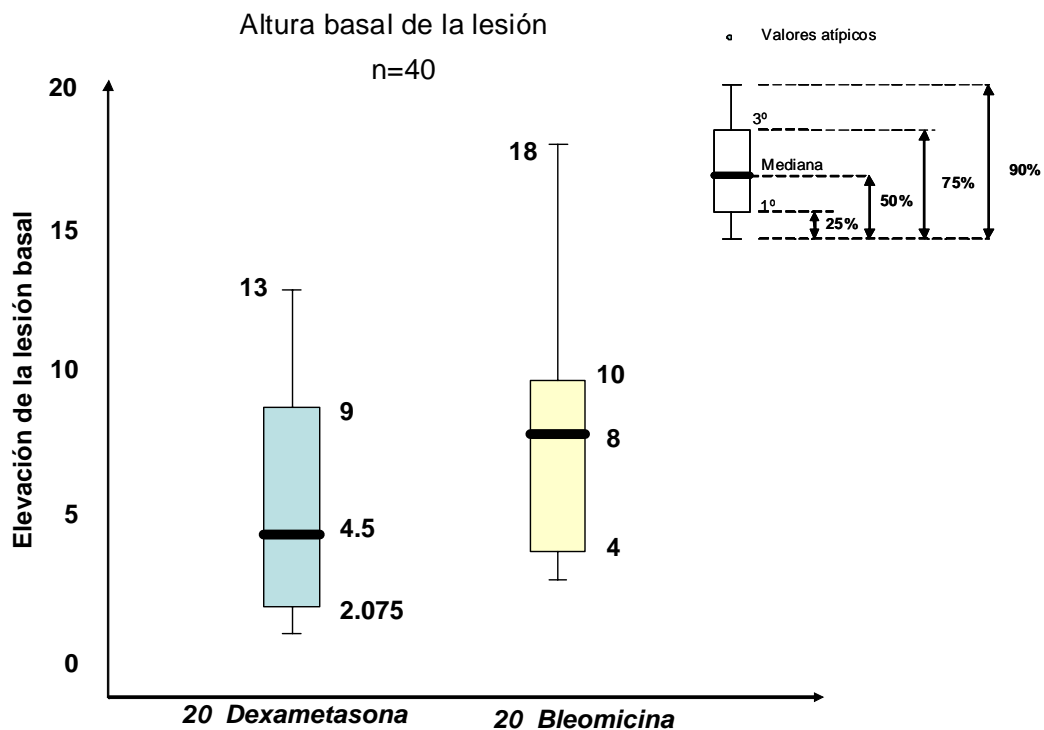
Gráfica 4

ELEVACIÓN BASAL DE LA CICATRIZ

La elevación basal de las cicatrices queloides fue de 5.59 mm promedio en el grupo de dexametasona y de 8.15 mm en el grupo de bleomicina. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la elevación basal de las cicatrices, siendo mayor en el grupo de bleomicina.

Elevación basal	Dexametasona	Bleomicina
Promedio	5.59	8.15
Rango	1 a 13	3 a 18
P ₂₅	2.075	4
P ₅₀	4.5	8
P ₇₅	9	10

T student = -1.96 (p=0.057)



Fuente: Clínica de Cirugía del CDP

Gráfica 5

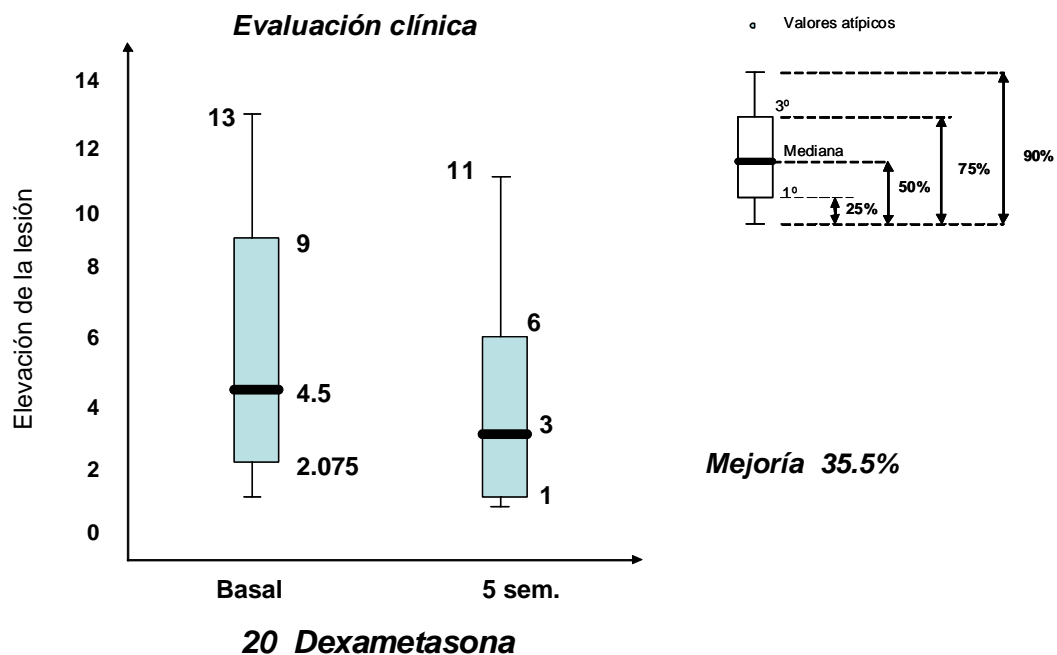
EVALUACIÓN CLÍNICA

Dexametasona

En el grupo de dexametasona, la elevación de las cicatrices queloides disminuyó un 35.5% al completar el tratamiento intralesional. Esta mejoría fue estadísticamente significativa, con un promedio de elevación basal de 5.59 mm y una elevación final promedio de 3.77 mm.

Elevación	Basal	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a
Promedio	5.59	5	4.5	4.03	3.77
Rango	1 a 13	1 a 13	0.9 a 12	0.8 a 11	0.8 a 11
P ₂₅	2.075	2	1.8	1	1
P ₅₀	4.5	4	3.5	3	3
P ₇₅	9	8	6.25	6.25	6

T student (muestra pareada)=6,12 (p=0.00)



Fuente: Clínica de Cirugía del CDP

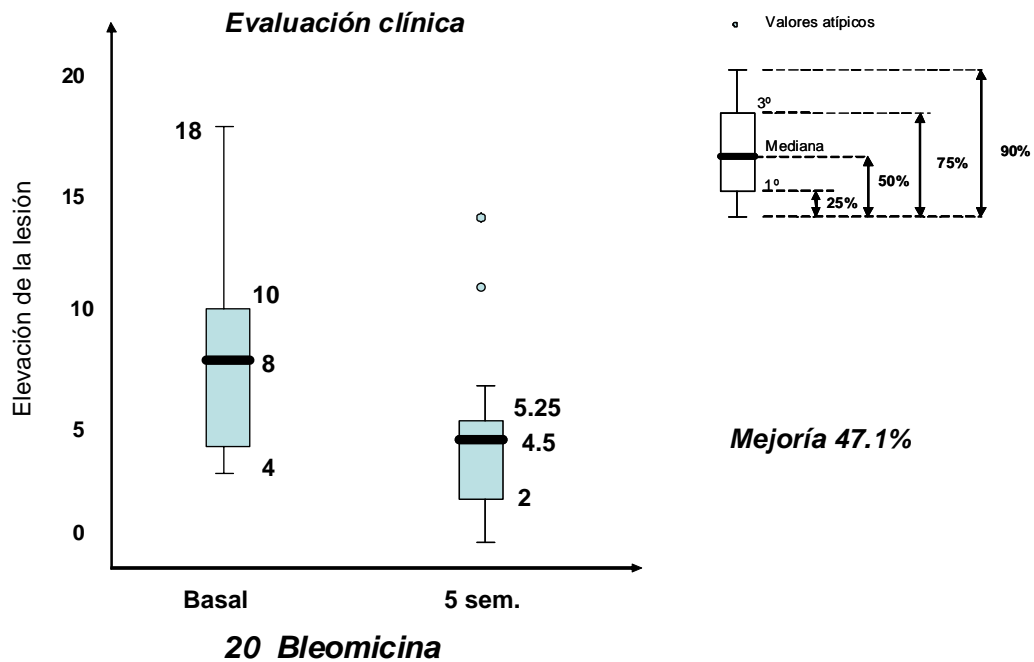
Gráfica 6

Bleomicina

En el grupo de bleomicina, la elevación de las cicatrices queloides disminuyó un 47.1% al completar el tratamiento intralesional. Esta mejoría fue estadísticamente significativa, con un promedio de elevación basal de 8.15 mm y final de 4.56 mm.

Elevación	Basal	2ª	3ª	4ª	5ª
Promedio	8.15	7.24	6.08	5.43	4.56
Rango	3 a 18	2 a 17	1 a 16	1 a 16	0 a 14
P ₂₅	4	3	3	3	2
P ₅₀	8	7	6	5	4.5
P ₇₅	10	9.25	7	6.25	5.25

T student (muestra pareada)=7.08 (p=0.00)



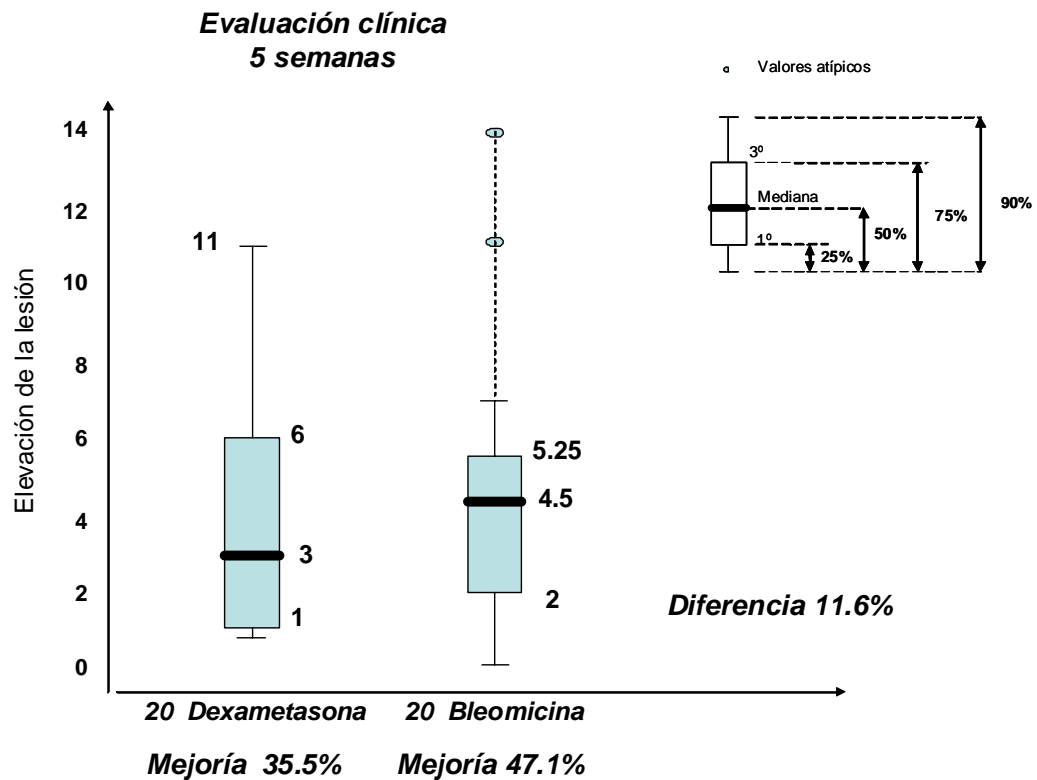
Gráfica 7

Dexametasona - Bleomicina

La diferencia entre ambos grupos de tratamiento fue de 11.57%, siendo superior la bleomicina; sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa (p 0.076).

Mejoría	Dexametasona	Bleomicina
Promedio	0.35491	0.470569
Rango	0 a 75%	0.15 a 100%
P ₂₅	0.208333	0.325
P ₅₀	0.354167	0.472222
P ₇₅	0.5	0.6

T student (muestras independientes)=-1.82 (p=0.076)



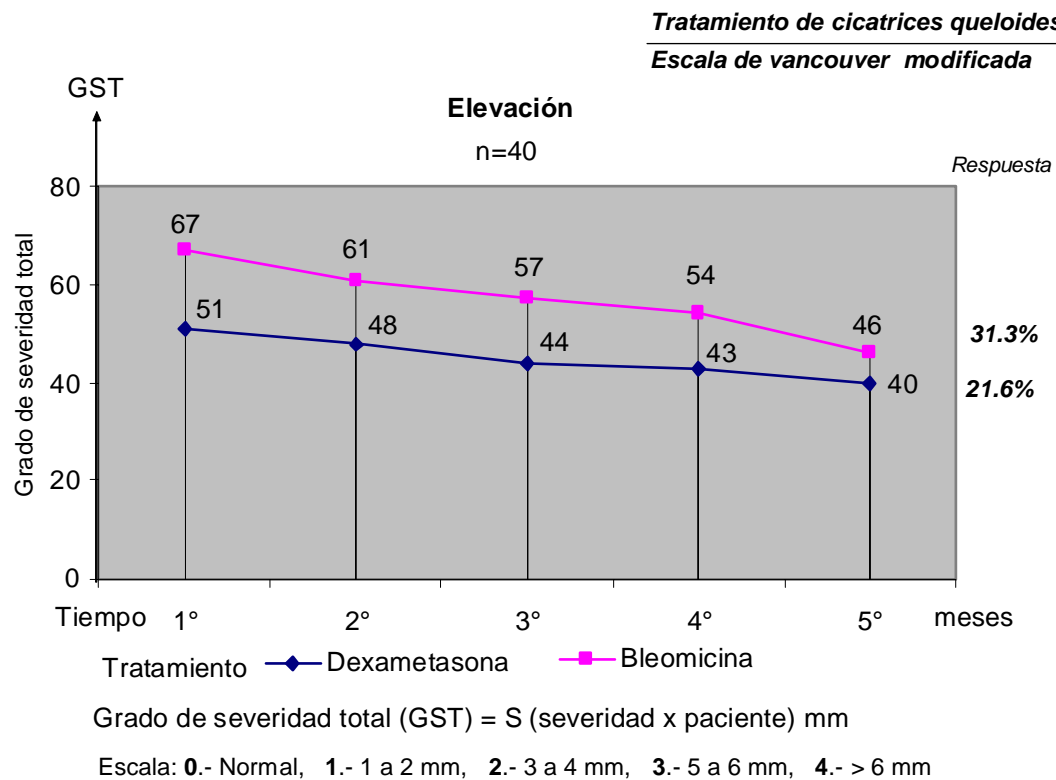
Gráfica 8

Elevación (Escala de Vancouver)

La elevación en el grupo de dexametasona disminuyó un 21.6%, mientras que en el grupo con bleomicina disminuyó un 31.3%

Elevación 5 meses	Dexametasona n=20	Bleomicina n=20
Normal	0	1
1 a 2 mm	9	5
3 a 4 mm	4	4
5 a 6 mm	3	7
más de 6	4	3

Mann Whitney U 172 (p=0.436)



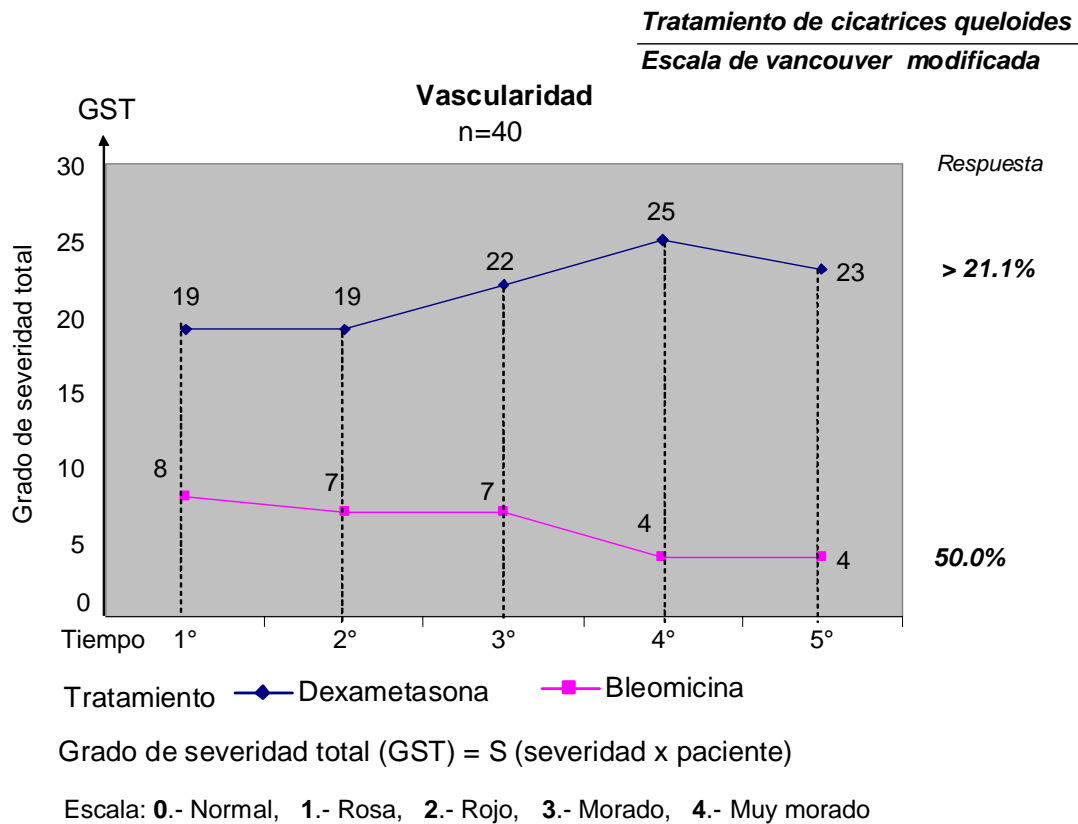
Gráfica 9

Vascularidad

La vascularidad en el grupo de dexametasona aumento 21.1%, mientras que en el grupo con bleomicina disminuyó 50%

Vascularidad 5 meses	Dexametasona n=20	Bleomicina n=20
Normal	6	17
Rosado	6	2
Rojo	7	1
Moderado	1	0

Mann Whitney U 84.5 (p=0.000)



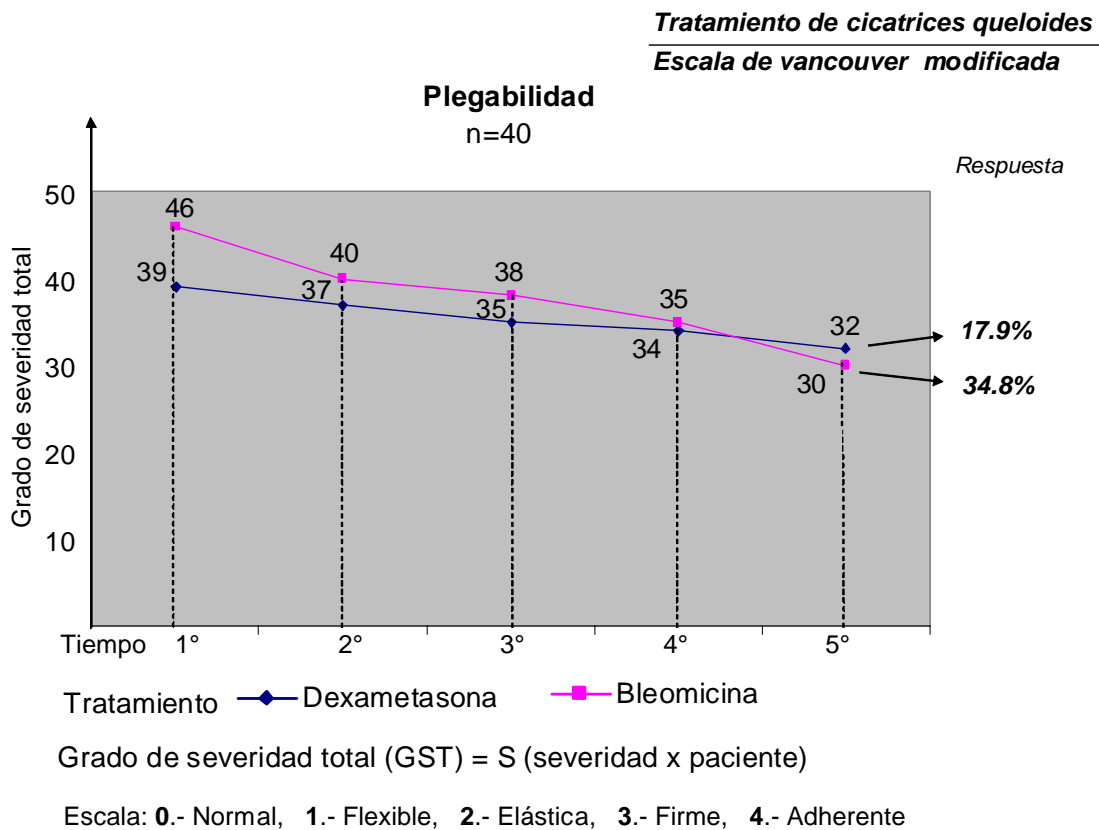
Gráfica 10

Plegabilidad

La plegabilidad en el grupo de dexametasona aumentó 17.9%, mientras que en el grupo con bleomicina aumentó 34.8%

Plegabilidad 5 meses	Dexametasona n=20	Bleomicina n=20
Flexible	11	15
Elástica	6	4
Firme	3	1

Mann Whitney U 157 (p=0.167)



Gráfica 11

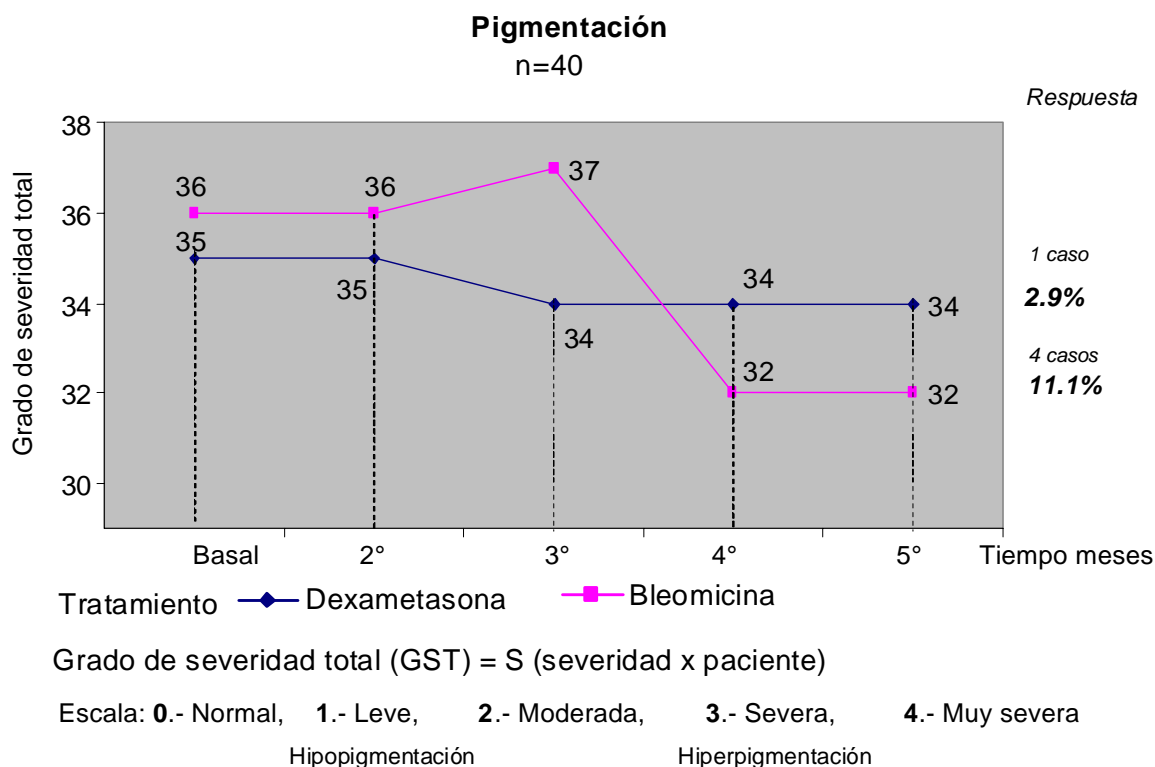
Pigmentación

La hiperpigmentación de las cicatrices con ambos tratamientos fue similar.

Pigmentación 5 meses	Dexametasona n=20	Bleomicina n=20
Normal	2	3
Hipopigmentación (leve)	2	2
Hiperpigmentación (severo)	16	15

Mann Whitney U 189 (p=0.683)

*Tratamiento de cicatrices queloides
Escala de vancouver modificada*



Gráfica 12

RESPUESTA AL TRATAMIENTO (intragrupos)

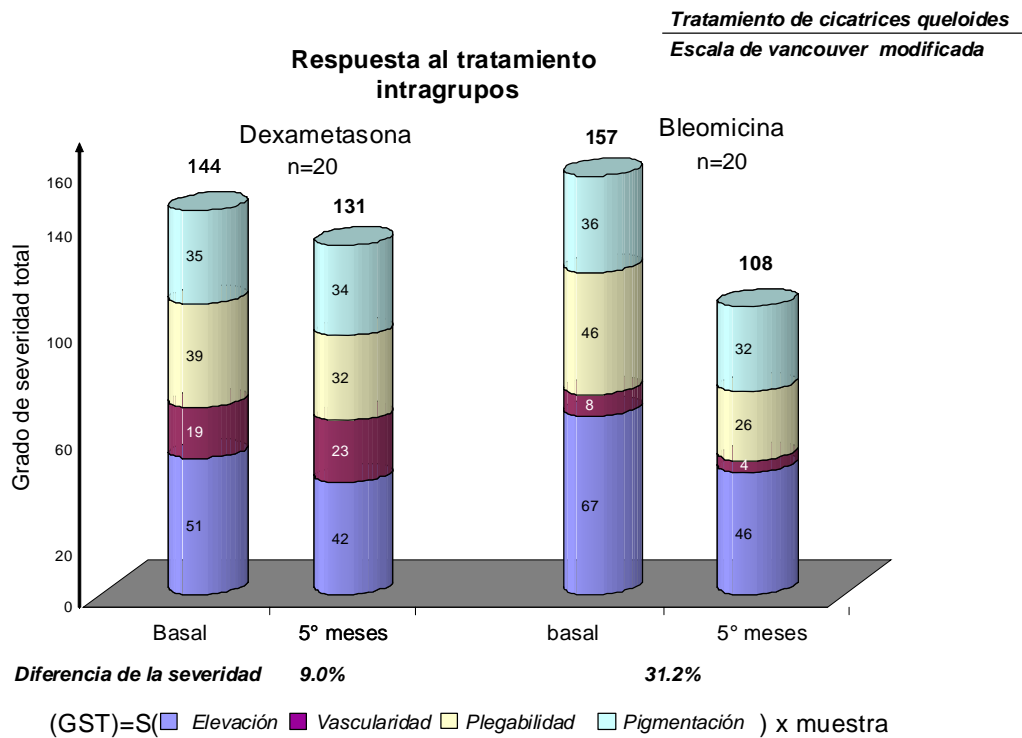
Al comparar la respuesta al final del tratamiento según la escala de Vancouver, observamos una mejoría del 9% en el grado de severidad para la dexametasona y del 31.2% para la Bleomicina. Siendo el promedio de estas diferencias entre el inicio y final no significativas

Sustancia	Dexametasona	
Grado severidad	Basal	5° mes
Elevación	51	42
Vascularidad	19	23
Plegabilidad	39	32
Pigmentación	35	34
Promedio	36	32.7
Diferencia	9%	

T studen (p=0.680)

Bleomicina	
Basal	5° mes
67	46
8	4
46	26
36	32
39.2	27
31.2%	

(p=0.446)



Gráfica 13

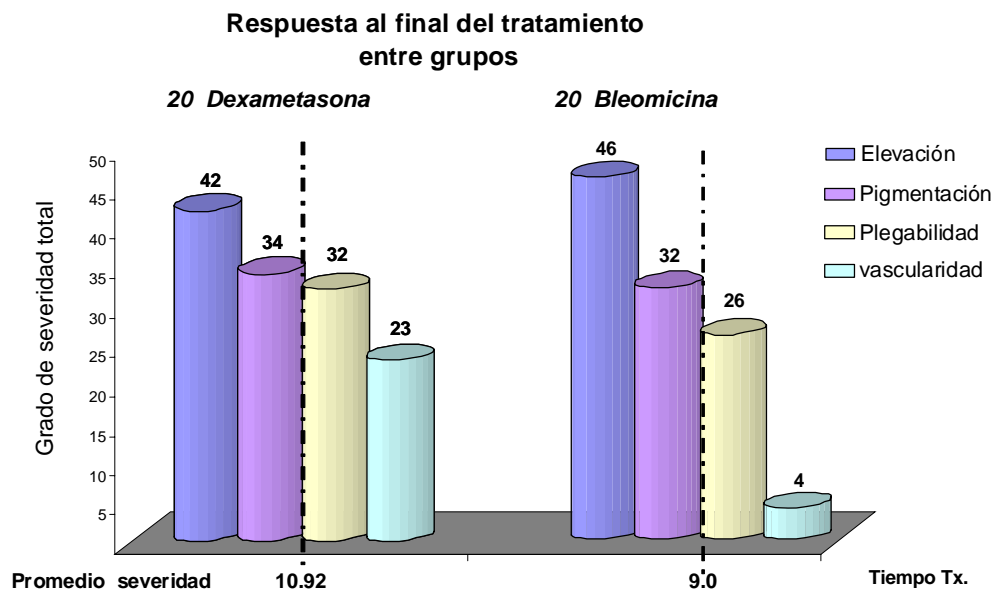
RESPUESTA AL TRATAMIENTO (entre grupos)

Al comparar los signos de evaluación según la escala de Vancouver entre los grupos al final del tratamiento, observamos una discreta mejoría en la severidad de las cicatrices con la bleomicina en relación a la dexametasona, siendo estas no estadísticamente significativas.

Respuesta al tratamiento 5 meses	Dexametasona n=20	Bleomicina n=20
Elevación	42	46
Pigmentación	34	32
Plegabilidad	32	26
Vascularidad	23	4
Promedio	10.92	9

T studen (p=0.569)

*Tratamiento de cicatrices queloides
Escala de vancouver modificada*



Las diferencias observadas no son estadísticamente significativas
Prueba T Studen con variaciones diferentes, una cola, P=0.293

Gráfica 12

1. DISCUSIÓN

Los grupos estudiados fueron homogéneos con respecto a edad, sexo, tiempo de evolución, y localización de las lesiones, lo cual permite comparar evitando sesgos. Sin embargo, en cuanto a la escala de Vancouver, las cicatrices del grupo de bleomicina tuvieron más elevación en comparación con las del grupo de dexametasona. El estudio se concluyó con 40 pacientes incluidos, existiendo una pérdida de 6 pacientes del total calculado para el estudio. Por la escala empleada para la medición de las cicatrices queloides ningún paciente fue considerado curado, sólo se maneja el término de mejoría.

En cuanto a la elevación clínica de las cicatrices queloides, en el grupo de la Dexametasona disminuyó en un 35.5% al completar el tratamiento intralesional, se estima que esta mejoría es estadísticamente significativa (6.12) ($p < 0.001$).

En el grupo de la Bleomicina, la elevación disminuyó en un 47.1% al final del tratamiento, al igual que la anterior la mejoría es estadísticamente significativa (7.08) ($p < 0.001$).

Con la modificación que se realizó a la escala de Vancouver con respecto a la elevación, en los cálculos estadísticos se determinó una mejoría del 31.3% con la bleomicina, a diferencia de la dexametasona con 21.6%.

La elevación de las cicatrices queloides tratadas con bleomicina disminuyó en un 47%, similar a los reportados por Coronado y Aggarwal (50% y 44% respectivamente), pero muy bajo en comparación con el 73% de aplanamiento encontrado por Saray y Gülec y el 84% de regresión del estudio de España y colaboradores.

No existen estudios previos que comparen la eficacia de bleomicina intralesional con los esteroides intralesionales. Pero en nuestro estudio la diferencia en relación a la elevación en ambos grupos fue del 11.57%, la cual no es significativa ni

clínica ni estadísticamente. Se debe considerar que el tamaño de muestra es pequeño como para detectar una diferencia estadísticamente significativa de esta magnitud.

Con los datos de este estudio se demuestra que la eficacia de la bleomicina intralesional es similar a la de la dexametasona intralesional en cicatrices de menos de 6 meses de evolución sin tratamientos previos en adultos jóvenes. No se presentaron efectos adversos graves en el grupo de bleomicina y se puede considerar que su uso intralesional es seguro en este grupo de edad y en cicatrices no extensas. No se presentaron recidivas en los grupos de tratamiento aunque se requiere un seguimiento más prolongado para aseverar que la bleomicina elimina las recidivas. Es necesario realizar estudios con un tamaño de muestra más grande para valorar si existe realmente una diferencia estadísticamente significativa y evaluar las recidivas a largo plazo; así como su uso combinado o secuencial con otras terapias para cicatrices queloides. Aunque en este estudio se propone un esquema terapéutico intralesional de 5 aplicaciones con una frecuencia mensual es necesario que en un futuro próximo se evalúen otros esquemas con mayor número de aplicaciones.

2. CONCLUSIONES

Aunque las diferencias entre grupos no son estadísticamente significativas, sí se observa mejoría en cuanto a la elevación de las cicatrices queloides con la Bleomicina.

Se puede sugerir realizar mayor número de aplicaciones intralesionales , no excediendo la dosis máxima de la Bleomicina, ya que ésta demostró seguridad en su aplicación y con mínimos efectos adversos al igual que la dexametasona como son eritema, y dolor de leve a moderado en el sitio de aplicación el cual cedía inmediatamente después de concluir la intervención. De esta forma se les ofrece otra alternativa terapéutica segura a los pacientes con este tipo de cicatrización, en quienes muchas veces el sentido estético es el que les lleva a buscar soluciones.

ICONOGRAFICAS:

BLEOMICINA INTRALESIONAL:



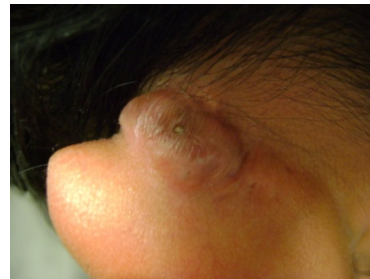
FOTOGRAFIA BASAL



APLANAMIENTO AL 5 MES DE APLICACION



FOTOGRAFIA BASAL



APLANAMIENTO AL 5 MES DE APLICACION



FOTOGRAFIA BASAL



APLANAMIENTO AL 5 MES DE APLICACION



FOTOGRAFIA BASAL



APLANAMIENTO AL 5 MES DE APLICACION

DEXAMETASONA INTRALESIONAL:



FOTOGRAFIA BASAL



ULTIMA APLICACIÓN (5 MES)



FOTOGRAFIA BASAL



ULTIMA APLICACIÓN (5 MES)



FOTOGRAFIA BASAL



ULTIMA APLICACIÓN (5 MES)

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a ____ de _____ del 200

Yo _____, declaro libre y voluntariamente, que acepto participar en el proyecto de investigación titulado: "BLEOMICINA vs DEXAMETASONA INTRALESIONAL PARA REDUCCION DE CICATRICES QUELOIDEAS."

El objeto del estudio es: determinar si existe una mayor eficacia de la aplicación intralesional de Bleomicina contra Dexametasona en pacientes con diagnóstico clínico de cicatrices queloides e hipertróficas.

Declaro que se me ha informado y estoy consciente sobre los posibles riesgos para mi persona, que consisten en: formación de equimosis (moretón), dolor en el sitio de aplicación, posibles cambios de coloración en la cicatriz, aplanamiento de la cicatriz, cambios ungueales.

Como resultado de la presente investigación, se derivan los siguientes beneficios: establecer que la Bleomicina es mejor que la Dexametasona para mejorar las cicatrices queloides e hipertróficas.

Ante cualquier eventualidad médica, derivada de la presente investigación, podré consultar a: Dra. Angélica Fernanda Rodas Espinoza , investigador responsable, y/o Dr. Julio Enríquez M, Asesor responsable , cuyo teléfono y domicilio laboral cito en: Dr. Vertiz 464 Col. Buenos Aires 06780, Mexico, D.F.. TF: (55) 55387033.

Se me ha informado y acepto, que puedo retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecta la atención médica que recibo. También que puedo solicitar información adicional acerca de lo riesgos y beneficios de mi participación

Nombre y firma del paciente: _____

Domicilio y teléfono: _____

Nombre y firma del testigo: _____

Domicilio y teléfono: _____

Nombre

FOTOGRAFIA BASAL

Domicilio y teléfono: _____

Nombre y firma del investigador titular responsable: _____

Domicilio y teléfono: _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

NOMBRE:

DIRECCION:

TELEFONO:

EDAD:

NUMERO DE CARNET:

ESTADO CIVIL.

OCUPACION:

GRUPO SANGUINEO:

DOLOR A LA APLICACIÓN:

TIEMPO DE EVOLUCION:

TRATAMIENTOS PREVIOS:

PUNTAJE ESCALA DE VANCOUVER:

ELEVACION:

PIGMENTACION:

VASCULARIDAD:

PRURITO:

MEDICAMENTO:

FECHA	# APLICACIÓN	LOCALIZACION	CANT.
--------------	---------------------	---------------------	--------------

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-*Arosemena A, Arosemena R. Actualización sobre el queloide y la cicatriz hipertrófica. Act Terap Dermatol 2007; 30:238.
- 2.-*Andrredes P, et al. Recomendaciones para el manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. Rev Chilena de Cirugía. Vol 58 – N°2, Abril 2006; págs. 78 – 88.
- 3.-*Freedberg IM, Elsen AZ, Wolf et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York : Mcgraw Hill, 2005: (fatlta páginas)
- 4.-*Alcalá D, Llergo R. Cicatrices hipertróficas y queloides. Educación Médica continua. Rev. Cent. Dermatol Pascua.Vol. 15, num 1, Ene – Abr 2006.
- 5.-*MENDOZA L, Verapamilo vs triamcinolona en cicatrices queloideas, Tesis, 2006.
- 6.-*Yasemin S, Tütün G, Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermajet injectios of bleomycin: a preliminary study. International Journal of Dermatology 2005, 44, 777 – 784.
- 7.-*Bisbal J, et al, Tratamiento Combinado de los queloides mediante cirugía y braquiterapia. Cir. Plast. Iberolatinoamericana. V 35 n. 4.Madrid Oct – Dic. 2009.
- 8.-*Berman A, Villa A. Imiquimod 5% cream for keloid management. Dermatol. Surg. 2003; 29: 1050 – 1051.
- 9.-*Har Shai I, Amar M, et al. Intralesional cryotherapy for enchancing the evolution of hypertrophic scars and keloids. Plast Reconstr Surg 2003; 111 : 1841 – 1852.
- 10.-*Silva P, Calderón P. Corticoides Sistémicos. Uso racional en Dermatología. Rev Chilena Dermatol. 2008, 24(3): 197 – 204
- 11.-*Hasson A, Valdés R et al. Bleomicina intralesional en dermatología. Revisión. Dermatología. CMQ 2005; 3:15
- 12.-*Van der Velden EM, Ijsselmuiden OE. Dermatology with bleomicyn as new treatment fpr verrucae vulgaris. Int Dermatol 1997; 36: 145.
- 13.-*España a, Solano T et al. Bleomycin in the treatment of keloids and hipertrophic scars by multiple needle punctures. Dermatol Surg 2001; 27: 23 – 27.
- 14.-*Faranhnaz f, Jamshid N, et al. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. Dermatol Surg 2006; 32: 1023 – 1030.

- 15.-*Saitta P, Krishnamurthy K, et al. Bleomycin in Dermatology. A review of intralesional applications. *Dermatol Surg* 2008; 34; 1299 – 1313
- 16.-*T. Yamamoto; Bleomycin and the skin. Review Article. *British Journal of Dermatology* 2006, 155, pp 869, 875.
- 17*Gimenez A, Glucocorticoesteroides sistémicos. *Act Dermatolog*; 1997; 12: 823 – 830.
- 18*Torrelo A, Pérez S. Uso de corticoides orales en Dermatología Pediátrica. *Dermatol. Pediatr. Lat* 2005; 3(1) 71- 82.
- 19.-PLM
- 20.-Burton JL, Lovel CR. Disorders of connective tissue. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rooks textbook of dermatology*, 6th ed. Boston: Blackwell Science, 1998;p. 2056–58.
- 21.- Saray Y, Güleç AT., Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study., *Int J Dermatol*. 2005 Sep;44(9):777-84.PMID:
- 22.- Aggarwal H, et al, Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleom, *J Cosmet Dermatol*. 2008 Mar;7(1):43-9.PMID
23. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002;204:130–2.
24. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg* 2004;30:54–6; discussion 56–7.
25. Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:1853–9.
26. Kumar K, Kapoor BS, Rai P, Shukla HS. In-situ irradiation of keloid scars with Nd: YAG laser. *J Wound Care* 2000;9:213–5.
27. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:(5 Pt 1):755–7.

28. Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:1–7.
29. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:235–43.
30. Bodokh Y, Brun P. Treatment of keloid with intralesional bleomycin [in French]. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123: 791–4.
31. Breathnach SM, Griffiths GE, Chalmers RJ, et al. Systemic therapy. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, , editors. *Rooks textbook of dermatology*, 7th ed. Boston: Blackwell Science, 2004:p. 24.
- 32.- Coronado J, Sánchez G, et al, Tratamiento de los queloides con inyección intralesional de bleomicina, **Dermatología Peruana** , VOL. 9, Nº 2, JULIO - DICIEMBRE 1999
- 33.-Nigro MG, Hsu S. Bleomycin-induced flagellate pigmentation. *Cutis* 2001; 68:285–6.
- 34.- von Hilsheimer GE, Norton SA. Delayed bleomycin-induced hyperpigmentation and pressure on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:642–3.