



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**UTILIDAD DEL PIRFENIDONE EN GEL AL 8%
PARA EL TRATAMIENTO DE CICATRICES
QUELOIDES**

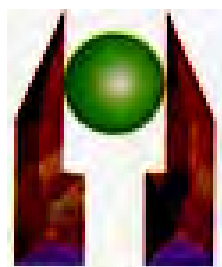
TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. DIANA GUADALUPE MORALES ROBLES



HGM

TUTOR DE TESIS: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

CO-TUTOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

MÉXICO, D. F.

JULIO 2010



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.

**UTILIDAD DEL PIRFENIDONE EN GEL AL 8% PARA EL
TRATAMIENTO DE CICATRICES QUELOIDES**

Dr. Francisco González

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Hospital General de México, O.D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

PROFESOR TITULAR Y JEFE DE SERVICIO

Dermatología

Hospital General de México, O.D.

AUTOR DE TESIS

DRA. DIANA GUADALUPE MORALES ROBLES

TUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México

COTUTOR DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

Médico de Base del Servicio de Dermatología

Hospital General de México

DEDICATORIA

A MI ABUELITA

Mi más dulce modelo.

...a donde te encuentres....

A MI PADRE

Por ser mi principal guía y modelo de superación.

Mi modelo de lealtad, honestidad, fuerza, perseverancia y trabajo.

Gracias por ser mi padre y mi mayor apoyo.

A MI MADRE

Mi fortaleza

Por compartir conmigo tantas alegrías, tristezas, triunfos, esperanzas y sueños.

Gracias por ser mi madre, mi mejor amiga, mi confidente y por guiarme día a día con tu amor.

A MIS HERMANOS

Luis y Juan por ser mis dos ángeles.

Por crecer juntos hombro con hombro y brindarme su cariño.

Gracias por nunca dejarme sola y ser mis otros modelos de superación.

A MIS SOBRINOS

Juan Pablo, Luis Manuel, Diego y Sebastián .

Porque sus sonrisas, abrazos y juegos me inyectan todos los días de energía y felicidad.

Y porque deseo ser parte de ese modelo que forjamos todos juntos como familia, de fuerza y superación.

AGRADECIMIENTOS

A MIS AMIGOS

Por compartir conmigo tantos sueños.....

A MIS MAESTROS

Servicio de Dermatología, Dermatopatología y Dermatooncología del Hospital General de México.

Por guiarme día a día con sus enseñanzas y ser mi más hermoso ejemplo de ser un buen médico y sobre todo compartir conmigo el amor a la Dermatología.

Dr. Andrés Tirado Sánchez, gracias por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

RESUMEN

MARCO TEÓRICO

PARTE I. ANTECEDENTES

CICATRIZACIÓN

Definición	3
Fase inflamatoria	4
Fase proliferativa y migratoria	12
Fase de remodelación	25
Factores que intervienen en la reparación de heridas	26
Reparación de heridas crónicas	38
Tipos de cicatrización	40
1) Cicatrices extensas	41
2) Cicatrices atróficas	41
3) Cicatrices retráctiles	41
4) Cicatrices hipertróficas	42
5) Cicatrices queloides	42
A. Etiopatogenia	43
B. Histopatología	43
C. Clasificaciones	45
D. Tratamiento	45

PARTE II. UTILIDAD DE LA PIRFENIDONA EN GEL AL 8% PARA EL TRATAMIENTO DE CICATRICES QUELOIDES

Planteamiento del problema	59
Hipótesis	59
Objetivos	60
Material y Método	60
Definición de variables	63
Descripción general del estudio	65
Análisis de datos	67
Resultados	68
Discusión	76
Conclusiones	83
Referencias	85

Anexos.

Anexo 1. Consentimiento Informado

Anexo 2. Hoja de recolección de datos.

Resumen Estructurado.

Introducción. Una cicatriz queloide es un crecimiento excesivo de tejido fibroso denso que se desarrolla usualmente después de sanar una herida en la piel. El tejido se extiende más allá de los bordes de la herida original, usualmente no hay regresión espontánea y tiende a recurrir después de ser escindida al verse alterada por la fibroproliferación de la piel humana. La pirfenidona (PFD) ha mostrado su efectividad como agente antifibrótico, en diferentes patologías y órganos, donde hemos observado un efecto sobre los fibroblastos por lo que se justifica su uso tópico en queloides. **Objetivo.** Evaluar el efecto de PFD en gel al 8% en el manejo de las cicatrices queloides. **Material y Métodos.** Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, unicéntrico. La variable principal de eficacia fue la determinación del valor de la Escala de Vancouver, evaluando 4 aspectos de la cicatriz (elevación, pigmentación, vascularidad y prurito). La población que se estudió fue aquella registrada en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio debieron haber sido diagnosticados con cicatriz queloide mediante valoración clínica. **Resultados.** Se seleccionaron 36 pacientes con diagnóstico de cicatriz queloide. Con los datos obtenidos mediante la Escala de Vancouver fue posible determinar que el PFD en gel al 8% tiene un efecto similar al placebo para el tratamiento de cicatrices queloides aplicándolo dos veces al día durante 3 meses. **Conclusiones.** El PFD en gel al 8% no es un medicamento útil para el tratamiento de cicatrices queloides.

ABREVIATURAS.

CQ: Cicatriz queloide

PFD: Pirfenidone

EV: Escala de Vancouver

PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

TGF: Factor de crecimiento transformador

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

KGF: Factor de crecimiento de queratinocitos

PARTE I.

CICATRIZACIÓN. GENERALIDADES.

DEFINICIÓN. La cicatrización es el proceso de reparación de una herida que deja como resultado un área ocupada por tejido fibroso (que corresponde a una cicatriz) (1).

Los términos regeneración tisular y reparación de una herida, no se deben de utilizar como sinónimos. La regeneración de una herida es cuando la arquitectura y la estructura originales de un órgano y una parte anatómica son completamente restauradas a la forma en que se encontraban antes de la lesión. Los animales más primitivos, como los anfibios y los reptiles pequeños, todavía son capaces de este tipo de regeneración.

Sin embargo, con el aumento de tamaño y la complejidad de los organismos, la regeneración no es posible. En los seres humanos adultos, quizá con excepción del hígado, no se produce regeneración verdadera. En su lugar, el hombre y otros vertebrados superiores experimentan un proceso de reparación, donde los tejidos no llegan a ser completamente restaurados y la evolución final es un compromiso funcional, por lo que utilizaremos el término reparación.

Desde el punto de vista evolutivo, el proceso de reparación en los animales superiores necesitó ser rápido y permitir la supervivencia inmediata del organismo.

Este tipo de reparación se caracteriza por una cantidad importante de cicatrización y fibrosis.

La mayoría de los mecanismos de reparación de heridas que evolucionaron están dirigidos a tratar la lesión tisular aguda. Desde el punto de vista evolutivo, los seres humanos no deben haber desarrollado enfermedades degenerativas o vivir lo suficiente como para padecer úlceras arteriales, venosas y de presión o úlceras neuropáticas por diabetes. En consecuencia, el hombre no está preparado para estos tipos de heridas crónicas, y no existen mecanismos específicos que hayan evolucionado para enfrentarlas de manera efectiva.

Hay 3 fases reconocidas que caracterizan al proceso de reparación cutánea: la fase inflamatoria, la fase proliferativa o migratoria (donde hay formación de tejido) y la fase de remodelación (donde ya hay formación de una cicatriz). Cada una de estas fases se tratará por separado y vamos a señalar los principales componentes y hechos que las caracteriza. Sin embargo, cabe destacar que la división del proceso global de la reparación en estas tres fases es en cierta forma artificial porque se superponen considerablemente (2).

FASE INFLAMATORIA (FASE I)

Comienza inmediatamente después de una lesión aguda. La ruptura de los vasos sanguíneos lleva a la liberación local de células sanguíneas y de elementos transportados por la sangre que producen la formación del coágulo. Mientras que el coágulo sanguíneo dentro de la luz del vaso proporciona la hemostasia, el

coágulo en el sitio de la lesión actúa como matriz provisional para la migración celular (3). La fase inflamatoria es dominada por las plaquetas, que forman el coágulo de la herida fresca mediante las vías de coagulación intrínseca y extrínseca. Las plaquetas también liberan factores quimiotácticos que atraen a otras plaquetas, leucocitos y fibroblastos hacia el lugar de la lesión. La fase inflamatoria continúa el ingreso de los leucocitos, específicamente los neutrófilos y los macrófagos. Su papel inicial es el de desbridar la herida mediante la fagocitosis y la eliminación de bacterias y la recolección de los detritos celulares. Sin embargo, los neutrófilos y los macrófagos también liberan factores de crecimiento y otros mediadores importantes durante este período.

La primera fase de la reparación de las heridas puede comprenderse mejor mediante su división en los siguientes componentes: 1). liberación y agregación de plaquetas, 2). procesos de coagulación e inflamación, 3). reclutamiento de leucocitos. Estos procesos están estrechamente interrelacionados.

1) LIBERACIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA. Las plaquetas son componentes esenciales del proceso de reparación y son fundamentales para la hemostasia. La lesión tisular produce daño de los vasos sanguíneos, liberación de plaquetas y activación de la coagulación sanguínea (4).

Las plaquetas primero se adhieren al tejido conectivo intersticial y posteriormente se agregan. En el lugar de la lesión son expuestas a la trombina y al colágeno fibrilar, que desencadena su activación, adherencia y agregación. Durante la

agregación liberan algunos mediadores, como el adenosindifosfato (ADP), y también expresan factores de formación del coágulo en su superficie de membrana. El proceso de la coagulación es facilitado en gran medida por estos productos plaquetarios, que, a su vez, conducen a una mayor activación de las plaquetas.

Además de ADP, los mediadores liberados por los gránulos alfa de las plaquetas activadas comprenden diversas proteínas adherentes, como el fibrinógeno, la fibronectina, la trombospondina y el factor de von Willebrand VIII. El fibrinógeno, la fibronectina y la trombospondina actúan como ligandos para la agregación plaquetaria, mientras que el factor von Willebrand VIII facilita la adherencia plaquetaria a los colágenos fibrilares (5). Estas actividades dan lugar a la formación de un tapón plaquetario. La polimerización de la trombina del fibrinógeno produce fibrina, que agranda el coágulo y formaría parte de la matriz extracelular provisional necesaria para la migración de las células hacia la herida. Cabe destacar que las células no actúan solas en ninguna fase del proceso de cicatrización de las heridas. Por ejemplo, en la fase dominada por las plaquetas, las células endoteliales producen varios factores que limitan la agregación plaquetaria y la formación del coágulo al área de la lesión. Entre estas actividades se encuentra la inhibición de la agregación plaquetaria (por la prostacilina), la inhibición de la actividad de la trombina (por la antitrombina III), la degradación de los factores de la coagulación V y VIII (por la proteína C) y el comienzo de la lisis

del coágulo mediante la conversión del plasminógeno en plasmina con el activador del plasminógeno (6).

Además de estos papeles fundamentales en la formación del coágulo y en la fase inflamatoria de la reparación de heridas, las plaquetas también liberan varios factores de crecimiento y citocinas. Estos factores participan en la fase de inflamación inicial aunque, de igual importancia, también sirven como señales para la migración de ciertas células fundamentales hacia el sitio de la lesión. Entre esos factores de crecimiento se encuentran el PDGF, TGF- β 1, el factor plaquetario 4, el péptido activador del tejido conectivo (CTAP-III), la beta-tromboglobulina y el péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2). Cabe señalar que las plaquetas constituyen el principal lugar de almacenamiento de TGF- β 1, una de las tres isoformas del TGF- β , que desempeña un papel crítico en la reparación de las heridas (7).

2) EL PROCESO DE LA COAGULACIÓN E INFLAMACIÓN. Durante el proceso de coagulación, se produce la extravasación del plasma y de otros componentes de la sangre de los vasos lesionados y contribuye a la formación de un trombo mediante las vías intrínseca y extrínseca. La vía intrínseca se inicia cuando la sangre es expuesta al tejido subendotelial, un proceso que lleva a la activación del factor X. En contraste, la vía extrínseca comienza cuando la tromboplastina activa al factor VII. Las vías intrínseca y extrínseca conducen a la formación de trombina, que separa a los fibrinopéptidos A y B, así como a otros fragmentos del fibrinógeno y finalmente lleva a la polimerización del fibrinógeno en fibrina (8, 9).

Sin embargo la estabilidad de la fibrina y su actividad biológica dependen considerablemente de la formación de enlaces cruzados como resultado de la acción del factor XIII (10). La coagulación de la sangre concluye cuando finalizan los diferentes estímulos para la activación de la cascada de la coagulación. Sin embargo también hay procesos activos que regulan negativamente la cascada de la coagulación. Entre ellos se encuentran la inhibición de la agregación plaquetaria por la prostaciclina, la inhibición de la actividad de la trombina cuando esta molécula se une a la antitrombina III y la acción de la proteína C, un factor “anticoagulante” que degrada a los factores V y VIII.

La migración al lugar de la lesión de varias células clave, como los queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales y monocitos, es favorecida por sus receptores para diversos componentes del trombo. Sin embargo, se produce un huésped para otros mediadores que cumple un papel importante en la amplificación de la fase inflamatoria y la coagulación. Por ejemplo la formación de bradicinina y de C3a y C5 es estimulada por el factor de Hageman activado (6, 10).

El resultado final de la acción de estos y otros mediadores es el aumento de la permeabilidad vascular, el reclutamiento de neutrófilos y monocitos y la liberación de factores de los mastocitos. La división del fibrinógeno, como se mencionó, da paso a varios fragmentos activos, como los fibrinopéptidos, que son importantes en la estimulación de la migración hacia el lugar de la herida de ciertas células, entre ellas los fibroblastos.

3) RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS. Existe una cascada constante de moléculas inflamatorias y de reclutamiento de células inflamatorias durante las primeras fases de la cicatrización de las heridas (11). Los neutrófilos y monocitos llegan al sitio de la lesión casi al mismo tiempo. Inicialmente, los neutrófilos están presentes en mayores cantidades porque constituyen la fracción más importante de los glóbulos blancos periféricos. Tanto los neutrófilos como los monocitos son atraídos hacia la herida por factores quimiotácticos como la calicreína, los fibrinopéptidos liberados por el fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina. Sin embargo, la lista de reactantes y agentes quimotácticos es extensa. Además de los factores de crecimiento liberados por las plaquetas y los fragmentos resultantes de la polimerización y formación de enlaces cruzados del fibrinógeno, hay productos derivados de la proteólisis y otros componentes de la matriz, así como péptidos formil metionil separados de las proteínas bacterianas (12). Estos y otros factores quimiotácticos también estimulan la expresión del complejo CD11/CD18 en la superficie de los neutrófilos y aumentan así la adherencia de los neutrófilos al endotelio de los vasos sanguíneos y facilitan su diapédesis entre las células endoteliales adyacentes (13, 14). Es importante comprender que para ingresar a la herida, los leucocitos deben salir de la circulación, proceso que es altamente regulado por cambios moleculares en la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos dentro de la herida y en las adyacencias. Esta interacción entre el endotelio y los leucocitos permite la selección de los tipos de leucocitos que penetran en el lugar de la lesión. En

respuesta a la lesión, las células endoteliales expresan selectinas, las que mediante sus propiedades de adherencia ocasionan que los leucocitos circulantes disminuyan su velocidad, se deformen y sean impelidos de la sangre. Las selectinas E y P probablemente sean necesarias para el reclutamiento completo de neutrófilos y macrófagos (15). Una vez que estas adherencias débiles disminuyen la velocidad de los leucocitos, las adherencias interactivas más fuertes provistas por las B2 integrinas determinan que los leucocitos transpongan el espacio que separa a las células endoteliales y lleguen a la herida (16).

Los neutrófilos son importantes en el desbridamiento tisular y en la muerte bacteriana, procesos que dan origen a más productos de la activación del complemento con propiedades inflamatorias y quimiotácticas. La nueva evidencia sugiere que los neutrófilos también constituyen una fuente rica en citocinas, como las moléculas similares a PDGF. El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) es uno de estos péptidos (17,18). La acción de los neutrófilos es intensificada por las integrinas, receptores de la superficie celular que facilitan las interacciones entre la célula y la matriz (19-21). Sin embargo, los neutrófilos no parecen ser fundamentales en la reparación de las heridas, ya que la neutropenia por sí misma no interfiere con el proceso de cicatrización. Asimismo, los cobayos carentes de neutrófilos pueden experimentar con normalidad la curación de las heridas (22).

Con la evolución el proceso inflamatorio, en el curso de las 24-48 hrs. Posteriores a la lesión, los monocitos reemplazan a los neutrófilos y se convierten en los

leucocitos predominantes. Los monocitos son atraídos al lugar de la lesión por algunos de los mismos agentes quimiotáticos responsables del reclutamiento de los neutrófilos, como la calicreína, los fiobrinopéptidos y los productos de degradación de la fibrina (14). Otros agentes quimiotáticos más específicos posteriormente se hacen cargo del reclutamiento de los monocitos, como fragmentos de colágeno, fibronectina, elastina y TGF- β 1. Los monocitos sufren un cambio fenotípico a macrófagos tisulares y, a diferencia de los neutrófilos, son esenciales para la progresión de la cicatrización de las heridas. Los macrófagos fagocitan y matan a las bacterias y recogen los detritos tisulares (23). También liberan varios factores de crecimiento, como el PDGF, FGF, TGF- β Y TGF- α , estimulando de esa forma la migración y proliferación de fibroblastos, así como la producción y modulación de matriz extracelular. Desde hace tiempo se afirma que el macrófago es la célula central y crítica en la reparación de las heridas (24). La base de esta afirmación fue provista por experimentos en los que animales deficientes en macrófagos mediante el empleo de suero antimacrófagos y esteroides no experimentaron la cicatrización apropiada de las heridas. Sin embargo, es importante considerar que lo que puede retrasar o alterar la cicatrización no es la presencia o ausencia de inflamación y de ciertas células, sino una respuesta inflamatoria inapropiada. Por ejemplo, la evidencia indica que la cicatrización puede producirse en ausencia de infiltrado inflamatorio (25). A la inversa, experimentos en ratones que expresan la citocina quimiotáctica IL-10 demostraron que un infiltrado inflamatorio intenso puede alterar la

neovascularización y la formación adecuada de tejido de granulación (26). Por lo tanto, el verdadero papel de la inflamación de los tejidos es en cierta forma controvertido desde el punto de vista experimental. Desde el punto de vista clínico, se puede hacer la observación de que en ciertas heridas cutáneas, como el pénfigo o el pioderma gangrenoso, la regulación negativa de la inflamación con el empleo de glucocorticoides generalmente es útil. Es probable que la modulación y “corrección” de la respuesta inflamatoria por los glucocorticoides sea útil en estas entidades clínicas en particular.

A los pocos días de la lesión, los neutrófilos restantes son fagocitados por los macrófagos de los tejidos, y la primera fase de la cicatrización de la herida finaliza, mientras que la segunda fase de la proliferación y formación tisulares está en camino.

FASE PROLIFERATIVA O MIGRATORIA (FASE 2)

En la fase de la reparación de las heridas tiene lugar la proliferación y la migración celulares, procesos que se ven favorecidos por diversos factores como la hipoxia, y por proteínas de adherencia específicas y componentes de la matriz extracelular. La liberación y agregación plaquetaria, el proceso inflamatorio inicial y el ingreso en la herida de neutrófilos y posteriormente de monocitos-macrófagos cumplieron una variedad de funciones que ahora permitirán y facilitarán la proliferación de células residentes fundamentales como los fibroblastos, la migración de células endoteliales y el proceso de neovascularización y migración de los queratinocitos.

Los queratinocitos sufren un cambio notable en su morfología y su función. Estas células migran al lecho de la herida, liberan varias proteínas y enzimas que facilitan su migración y otras funciones celulares, y finalmente reconstituyen la epidermis y la membrana basal dañadas (27,28). Las últimas etapas de la segunda fase de la reparación de las heridas se caracterizan por la formación de tejido de granulación y la reconstitución de la matriz de la dermis (fibroplasia) y el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Los fibroblastos y las células endoteliales sufren activación, alteración fenotípica y migración similares a las de los queratinocitos. La hipoxia es otro componente esencial de esta fase, que comienza inmediatamente después de la lesión y ruptura de los vasos sanguíneos, pero cuyos efectos tienen un impacto profundo en la migración y proliferación de fibroblastos y las células endoteliales tanto como, posiblemente, la migración de queratinocitos. En esta fase de la cicatrización de las heridas se presentan los siguientes procesos: 1). hipoxia, 2). fibroplasia, 3). angiogénesis, 4). migración de queratinocitos, 5). producción de matriz extracelular, 6). papel de las integrinas.

1) HIPOXIA. Inmediatamente después de la lesión aguda, la herida se vuelve temporalmente hipóxica por la ruptura de los vasos sanguíneos. Existen algunos conceptos comunes respecto de la hipoxia y su papel en la reparación de heridas que son erróneos tal vez por dos motivos. El principal es que incorrectamente se asocia hipoxia con isquemia. Esta implica que tanto el flujo sanguíneo como el aporte de oxígeno están alterados. Sin embargo, la hipoxia por sí sola, sin una

reducción importante del flujo sanguíneo, puede producir diferentes consecuencias biológicas. El segundo error en cuanto a la hipoxia radica es que las heridas crónicas son tratadas a menudo con oxígeno hiperbárico. El hecho de que algunos clínicos que tratan heridas de difícil cicatrización se inclinen por el suministro de altas concentraciones de oxígeno implica que la presión de oxígeno baja es siempre indeseable.

Sin embargo, desde el punto de vista fisiológico existen evidencias de que la presión de oxígeno baja en realidad desempeña un papel muy estimulante en el proceso de reparación tisular incipiente. Los hechos lo señalan como un estímulo temprano importante para la activación de los fibroblastos (y células endoteliales). La replicación y la longevidad de los fibroblastos aumentan con la hipoxia (29) y la presión baja de oxígeno estimula la expansión clonal de los fibroblastos dérmicos sembrados como células únicas (30). Además, la síntesis de varios factores de crecimiento aumenta en las células hipóxicas. Los macrófagos secretan una sustancia angiogénica solo cuando están expuestos a una presión de oxígeno baja. Este efecto reversible fue observado con presiones de oxígeno de 15-20 mmHg (31). La transcripción de TGF- β 1 y la síntesis de péptidos aumentan en cultivos de fibroblastos dérmicos humanos expuestos a un nivel de hipoxia similar (32). Además, la hipoxia regula positivamente la síntesis de endotelina-1 (33), cadena B del PDGF (34) y VEGF en las células endoteliales (35). A menos en algunos casos, el efecto de las condiciones hipóxicas sería mediado por el factor

inducible hipóxico (HIF-1), un complejo de unión al DNA que contiene como mínimo dos proteínas básicas doble hélice de dominio PAS (36, 37).

En un ambiente completamente anaerobio (anóxico), el procolágeno sintetizado es subhidroxilado y se acumula intracelularmente. Por lo tanto, en estudios en los que los fibroblastos estuvieron expuestos a anoxia transitoria (90 minutos) aunque absoluta seguida por la reexposición al oxígeno atmosférico a 37°, el procolágeno secretado se encontró aproximadamente en un 15% subhidroxilado (38). Mientras que la hipoxia aumenta los niveles de UNAM del colágeno (39), la reoxigenación puede ser necesaria para la excreción de un producto funcional final. Hay por supuesto, elevadas probabilidades de que los períodos de reoxigenación sean comunes en las heridas. Se desconoce cómo los radicales de oxígeno formados durante la reoxigenación afectan la síntesis de colágeno (40-50). A estas especies del oxígeno altamente reactivas pertenecen el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Sin embargo se ha demostrado que la IL-1 α y la IL-6 aumentan en las células endoteliales expuestas a un ciclo de hipoxia/reoxigenación. Curiosamente, la dismutasa y la glutatión peroxidasa evitaban estos aumentos en la IL-1 e IL-6, lo cual sugiere un papel de los radicales libres provenientes del oxígeno en la síntesis de citocinas (41).

2) FIBROPLASIA. Durante la reepitelización, la herida también experimenta fibroplasia y angiogénesis. Poco después de la lesión, la formación de un coágulo proporciona una matriz inicial apropiada para la migración celular. La fibrina y la

fibronectina, componentes del coágulo, actúan como matriz transitoria para la migración de los fibroblastos. Los fibroblastos migran hacia ella y proliferan en ella. La mayoría de los fibroblastos derivan de 1) proliferación de células madre fibroblásticas (dermis profunda), 2) septos del tejido celular subcutáneo, 3) pocas células derivan de los márgenes de la dermis circundante.

El comportamiento de los fibroblastos está estrechamente vinculado con el PDGF, un péptido a los que son expuestos inmediatamente después de la producción de la herida. Los fibroblastos de la piel indemne están rodeados por una matriz rica en colágeno, son biosintéticamente inactivos y expresan niveles altos del receptor $\alpha 2$ de la colágena integrina. Al igual que los queratinocitos esto cambia notablemente cuando los fibroblastos llegan a la matriz provisoria y quedan expuestos a péptidos altamente activos como la fibrina-fibronectina, PDGF; expresando receptores para la fibronectina como las integrinas $\alpha 3$ y $\alpha 5$ y regulando negativamente los receptores a colágeno $\alpha 2$, durante la fase temprana de migración (42).

Estas integrinas facilitan la migración de los fibroblastos hacia el lecho de la herida donde pueden ser estimulados por otros factores de crecimiento y citocinas para que proliferen o experimenten más cambios fenotípicos.

Finalmente con la cicatrización de la herida, la nueva matriz extracelular rica en colágeno produce la regulación negativa de las integrinas alfa 3 y alfa 5 de fibroblastos, mientras que aumenta los niveles de la alfa 2.

Además de atraer monocitos y neutrófilos hacia el área de la herida, el TGF- β 1 también ha sido involucrado como un importante factor quimiotáctico para los fibroblastos. El TGF- β 1 regula positivamente la expresión de las integrinas α 5 β 1 y α v β 3 de la matriz provisoria (43, 44).

Sin embargo existen otros mecanismos mediante los cuales el TGF- β 1 podría efectuar la locomoción, como sería la producción de HA. Va a haber receptores al HA, llamados CD44, lo cuál va a mediar el movimiento de fibroblastos en los sustratos de HA. Esto es importante porque en el caso de las cicatrices hipertróficas, se va a expresar mayor cantidad de receptores CD44 y presentan menor internalización de CD44 en presencia de HA (45).

Los fibroblastos comienzan a migrar hacia la herida 48 horas después de la lesión. Se desplazan a lo largo de la matriz de fibrina y fibronectina depositada en el coágulo inicial y producen por sí mismas fibronectina que facilita su movimiento.

Otros componentes de la matriz extracelular como la tenascina constituyen señales adicionales en la adherencia y movimiento de los fibroblastos. El tetrapéptido Arg/Gly/Asp/Ser, común a estas y otras proteínas de la matriz extracelular es importante en la unión de esas moléculas a los receptores integrinas de la superficie celular (46, 47).

Muchos factores de crecimiento estimulan la 1). proliferación 2). migración y 3). síntesis de matriz extracelular: incluyen TGF- β (familia), IGF-1, PDGF, CTGF.

Estos factores actúan de diferentes maneras para regular diferentes eventos durante la reparación dérmica.

Durante las fases tempranas de formación de la matriz provisional, la síntesis de colágeno del tejido circundante a la herida está suprimido, mientras que la síntesis de fibronectina está incrementada. Los fibroblastos dentro de la matriz provisional secreta y produce una matriz extracelular compleja. Inicialmente esto consiste predominantemente en fibronectina, proteoglucanos y glicoproteínas, pero después con colágenos tipo I y III, elastina, glucosaminoglucanos y proteoglucanos. Después de fibras de colágeno tipo I maduro.

El promedio de fibras de colágeno varía durante el proceso de cicatrización de la herida. En un principio contiene mayor cantidad de colágeno tipo III un tipo de colágeno predominante en dermis fetal, no así en la del adulto. La síntesis de colágeno tipo III es máxima a los 5 y 7 días posteriores a la lesión. En etapas más tardías predomina la producción de colágena tipo I.

Otras colágenas como la tipo XII, XIV y proteoglucanos también están presentes en etapas tempranas de reparación de la herida y tienen un papel importante en la organización de las fibras de colágeno (46, 49).

El grado de entrecruzamiento de fibras de colágena varía con el tiempo, después de la producción de la herida; en etapas tempranas es menor y es un entrecruzamiento inmaduro, mientras que en etapas tardías el entrecruzamiento es más extenso y maduro, resultando una matriz de colágena insoluble.

Se ha demostrado que el TGF- β 1 estimula la producción de fibroblastos de colágeno tipo I y III in vivo e in vitro. Existe evidencia de que los clones de fibroblastos con mayor fenotipo sintético de colágeno son seleccionadas durante las primeras etapas de la reparación de la herida (49).

Con la formación de tejido conectivo nuevo, algunos fibroblastos experimentan otro cambio fenotípico hacia miofibroblastos ricos en actina, los cuales tienen forma y función intermedia entre los fibroblastos y las células de músculo liso. Estos fibroblastos se inducen por factores de crecimiento como: TGF- β 1 pero no por el TGF- β 3. Contienen un abundante proporción de retículo endoplásmico granular, probablemente necesario para producir grandes cantidades de proteínas de la matriz (50). Los miofibroblastos son responsables en gran medida de la contracción de la herida y están presentes sobre todo en el tejido de granulación (50, 51).

A diferencia de otras células involucradas en el proceso de cicatrización de las heridas, los miofibroblastos presentan disposiciones organizadas a lo largo de las líneas de contracción (52).

La exposición a mediadores como 1)angiotensina, 2)prostaglandinas, 3)bradicininas y endotelinas, conduce a contracciones de tipo muscular de los miofibroblastos. Las isoformas AB y BB del PDGF también desempeñan un papel importante en la forma en que los miofibroblastos contraen la matriz de colágeno (2).

La compresión de los miofibroblastos y sus funciones tienen otras implicaciones además de la reparación tisular. Las cicatrices hipertróficas y la contractura de Dupuytren son entidades donde los miofibroblastos desempeñan papeles importantes (53).

La contracción definitiva de la herida depende en gran medida en la profundidad de ésta. Las heridas cutáneas pueden clasificarse como de espesor completo y espesor parcial (54).

En las de espesor completo, las heridas se extienden más allá de los anexos; estas heridas se curan al menos en parte por contracción que lleva a una reducción del 40% de su tamaño. En las de espesor parcial, en contraste no son profundas y partes de los anexos se mantienen en el lecho de la herida. Las heridas de espesor parcial muestran menos contracción y la epitelización tiene lugar desde el borde de la herida y desde las estructuras anexas al lecho vascular (55).

3) ANGIOGÉNESIS. Describe el proceso mediante el cual se produce el crecimiento de vasos nuevos, denominado vascularización. Ocurre al mismo tiempo que la fibroplasia y ambos procesos son interdependientes. La principal célula de la angiogénesis es la célula endotelial.

Al igual que los queratinocitos y los fibroblastos, la célula endotelial sufre cambios para migrar al lecho de la herida, proliferar y dirigir la formación de vasos nuevos.

La migración de las células endoteliales a la herida depende de las señales quimiotácticas suministradas por la matriz celular y las células adyacentes.

El FGF-2 o factor básico de crecimiento de fibroblastos es fundamental en estos procesos. Por tanto el bloqueo de este péptido interferirá notablemente con la angiogénesis. Este factor puede ser regulado por otros factores como: VEGF, KGF y TGF α . Los receptores de estos péptidos son regulados positivamente por las células endoteliales en el lugar de la lesión (2, 3, 54).

La migración de células endoteliales se efectúa a partir de los vasos sanos más próximos. Al segundo día de la lesión aguda, las células endoteliales en el borde de la herida inician su migración hacia el espacio perivascular y las que permanecen en vasos sanguíneos comienzan a proliferar; en heridas muy grandes la angiogénesis es producida por la diferenciación de precursores de angioblastos derivados de la sangre.

Factores que intervienen en la angiogénesis:

1) Hipoxia = fibroplasia, angiogénesis, macrófagos (secreta factores angiogénicos)

2) Factores de crecimiento angiogénicos:

TGF- β 1 = estimulador de crecimiento de células endoteliales; al reclutar macrófagos por angiogénicos.

FGF = Es el más importante de los factores de crecimiento angiogénicos. Estimula a las células para que liberen procólagenasa y activador de plasminógeno en plasmina y activa la colagenasa que ayuda a degradar la membrana basal, facilita la migración de la célula endotelial al espacio perivascular

Otros factores de crecimiento que interactúan con la heparina, aumentan las actividades biológicas, ejemplo VEGF, EGF, heparina.

Los macrófagos son componentes de la matriz provisoria que estimula la angiogénesis durante la formación de tejido de granulación:

SPARC es una proteína secretada ácida y rica en cisterna, es liberada por fibroblastos y macrófagos (55).

Otros: tenascina, trombospondina, heparina y fibronectina.

Los tipos 1,2, y 3 son proteínas antiadherentes y promueven el aumento de las células y desprendimiento parcial. SPARC además estimula la producción de colagenasa, estromalisina y gelatinasa. La heparina y la fibronectina estimulan las células endoteliales para que proyecten pseudópodos a través de la membrana basal en el lugar de la lesión (54).

4) MIGRACIÓN DE QUERATINOCITOS. La reepitelización de las heridas, inicia horas después de la lesión. Las células epidérmicas de los anexos como los folículos pilosos, inmediatamente comienzan a remover el coágulo de sangre y el estroma dañado del sitio de la herida.

Al mismo tiempo los queratinocitos sufren un cambio fenotípico que incluye 1)retracción de tonofilamentos intracelulares, 2)disolución de la mayoría de los desmosomas celulares (los cuáles dan conexión entre las células) y 3)la formación de filamentos de actina en la periferia del citoplasma, lo cual permite el movimiento de las células.

Además las células de la epidermis y dermis pierden su unión entre ellas por la disolución de las uniones hemidesmosómicas entre la epidermis y la membrana basal, lo cual permitirá el movimiento de las células.

La expresión de receptores tipo integrina en las células epidérmicas, permitirán interactuar con una gran variedad de proteínas de la matriz extracelular (ej. Fibronectina y vitronectina) que están interpuestas con el estroma tipo colágena I en el margen de la herida y dispuestas entre el coágulo de fibrina.

Las células epidérmicas van a migrar hacia el lecho de la herida, separando el tejido necrótico del tejido viable. El modo de disección de estas células parece determinado por la expresión de integrinas y las células epidérmicas expresan en su membrana basal (56, 57, 58).

La degradación de la matriz extracelular que es requerido por las células epidérmicas para migrar entre la colágena de la dermis y la fibrina de la escara depende de la producción de colagenasas por las células epidérmicas, así como por la activación del factor activador del plasminógeno producido por las células

epidérmicas por la activación del factor activador del plasminógeno producida por células epidérmicas.

El factor activador del plasminógeno también activa la colagenasa (MMP-1) y por tanto facilita la degradación de colágena y de proteínas de la matriz extracelular (59, 60, 61). Uno ó dos días después de la herida, las células epidérmicas del margen comienzan a proliferar detrás de las células migratorias activas.

El estímulo de la migración y proliferación de las células epidérmicas durante la reepitelización no ha sido determinado, pero existen múltiples posibilidades.

La ausencia de células vecinas en el margen de la herida (“efecto de margen libre”) puede estar señalizando la migración y proliferación de las células epidérmicas.

La liberación local de factores de crecimiento también puede estimular estos procesos 1) EGF, 2) TGF α , 3) KGF.

Conforme la reepitelización se concluye, las proteínas de la membrana basal reaparecen en una secuencia ordenada del margen de la herida al lecho de la misma en forma de zipper. Las células epidérmicas regresan a su fenotipo original una vez que están firmemente unidas a la membrana basal reestablecida y la dermis subyacente (1).

FASE DE REMODELACIÓN (FASE III)

La remodelación de la matriz extracelular pasa por una fase inflamatoria y proliferativa que se prolonga dos meses después del cierre de la herida, y a la que sigue una fase de regresión que puede persistir hasta dos años. Poco a poco, el tejido de granulación va perdiendo fibroblastos mediante el fenómeno de la apoptosis, y aparece una estructura más densa de colágeno, al mismo tiempo que la red vascular se organiza. La contracción de la herida concluye hacia el día 21. En esa fecha se alcanza el máximo contenido en colágeno, pero la resistencia de la cicatriz al estiramiento sólo es de alrededor del 15% de la que se observa en la piel normal. La remodelación de la matriz incrementa de manera considerable la resistencia de la cicatriz, que alcanza el 80-90% de su fuerza final hacia la 6ª semana. La fibronectina y el ácido hialurónico, inicialmente necesarios para la emigración y la proliferación celular, sufren una lisis progresiva y son sustituidos por colágeno, fibras elásticas y glucosaminoglucanos (dermatán sulfato, condroitina 4 sulfato) que forman una matriz que posee mayor resistencia a las fuerzas de tracción. Las colagenasas (MMP-1 y 8) y las gelatinasas (MMP-2 y 9) y sus inhibidores (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, TIMP), las proteasas sintetizadas por los fibroblastos, los polimorfonucleares y sobre todo los macrófagos tienen una intervención importante en los fenómenos de remodelación de la matriz (62), favoreciendo la lisis y la síntesis de nuevas moléculas de la matriz, mejor orientadas. La edad, las fuerzas de tensión y la presión influyen en la síntesis y en la organización de las moléculas de colágeno. Sin embargo, las

cicatrices son siempre menos resistentes y menos elásticas que la piel normal, en parte debido a un cierto déficit de elastina y en parte a la relativa desorganización de la matriz extracelular reconstruida.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA REPARACIÓN DE HERIDAS

1) EDAD

Las heridas realizadas en embriones durante el primer trimestre del embarazo presentan una regeneración completa muy similar a los vertebrados menores como los anfibios. Sin embargo para que se presente una regeneración de una herida, se requiere que ésta se haya realizado previa a la diferenciación de las estructuras de la piel. Durante el segundo trimestre del embarazo, estudios experimentales en diversos animales ha demostrado que al fin de la etapa embrionaria y principio de la fetal los tejidos tienden a repararse sin dejar una cicatriz, pero sin la regeneración de algunos apéndices cutáneos como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. Posteriormente esta reparación de herida sin cicatriz cambia a una reparación de herida con cicatriz durante el último trimestre del embarazo e inmediatamente después del nacimiento.

La reparación de una herida durante la infancia y en el adulto joven se presenta rápidamente con leve cicatrización y en algunas excepciones con un exceso de la misma (cicatrices hipertróficas o queloides). Existen múltiples diferencias entre una piel regenerada del embrión y una piel reparada de un niño ó un adulto joven, como: cambios en los componentes de la matriz extracelular y que pueden influir

en la migración, proliferación y diferenciación celular y, sobre todo, en la arquitectura y la organización de las fibras de colágeno. El ácido hialurónico, abundante en la dermis fetal, inhibe la agregación plaquetaria en la fase inicial de la cicatrización, con lo que disminuyen la liberación de factores de crecimiento en la herida y la fase inflamatoria. Su degradación en algunos modelos experimentales se asocia a la evolución hacia un tipo de cicatrización fibrosa en el feto.

La reducción de la fase inflamatoria es la principal diferencia entre una piel regenerada y una piel reparada. Otras diferencias son la ausencia de tejido de granulación, la baja diferenciación celular, la disminución de factores de crecimiento (TGF- β , PDGF, KGF y FGF), así como el incremento en las MMP 1, 9 y 14 y, disminución de los TIMP, lo que favorece el recambio de las proteínas de la matriz y la migración de las células fetales. Además la síntesis de la matriz de colágeno es más rápida que en el adulto y no se producen depósitos excesivos ni desorganización de las fibras, con una relación entre los colágenos III y I que disminuye a lo largo de toda la gestación. Las células fetales pueden responder normalmente al TGF- β y al PDGF, que poseen propiedades fibrogénicas, pero estos factores de crecimiento, que se liberan sobre todo en la fase vascular e inflamatoria de la cicatrización, son relativamente escasos in vivo tanto en el suero como en las heridas de los fetos. En fechas más recientes se ha demostrado en la rata que la cicatrización fetal sin cicatriz se asocia a una notable disminución de la producción de KGF 1 y 2 y del receptor del bFGF. Actualmente esta capacidad

de las células fetales para multiplicarse se ha utilizado como tratamiento como sustitutivos de piel en niños que han sufrido quemaduras, realizados éstos a partir de células cutáneas fetales alogénicas.

Los estudios realizados en animales y en el ser humano indican que el envejecimiento se asocia a trastornos de la cicatrización. No existe ningún modelo animal estandarizado para el estudio de la cicatrización en el anciano. La morfología de la piel cambia con la edad, con disminución del espesor de la dermis, del número absoluto de células y del número de folículos pilosos en fase de anágeno, aplanamiento de la unión dermoepidérmica y desorganización de la microcirculación. Los estudios que se efectúan en el ser humano deben tener en cuenta los factores asociados al envejecimiento, las alteraciones múltiples y la administración de medicamentos que puedan influir también en la cicatrización. La capacidad para la cicatrización y su calidad dependen a menudo de las enfermedades concurrentes. Varios estudios llevados a cabo con voluntarios han demostrado una disminución de la velocidad de la epitelización en los ancianos sanos en relación con la que se observa en personas jóvenes, en el caso de heridas superficiales o de ampollas de succión. Se produce un retraso tanto en la fase inflamatoria como en la epitelización. En general, la cicatrización en los ancianos parece caracterizarse por una disminución de la respuesta inflamatoria. El número de células inflamatorias en la fase inicial de la cicatrización no disminuye, pero varios estudios han mostrado una modificación de la relación entre macrófagos maduros e inmaduros y una reducción de su capacidad para la

fagocitosis, junto con un aumento de la infiltración por polimorfonucleares neutrófilos. Las opacidades de emigración, proliferación y síntesis de fibroblastos son menores en los ancianos que en las personas más jóvenes, lo que se traduce in vivo en una disminución del número de fibroblastos que colonizan la herida y una menor cantidad de colágeno y de fibronectina tanto en la piel normal como en las heridas agudas y crónicas de los ancianos. También se ha observado una reducción de la capacidad celular para producir o responder al EGF, el KGF, al PDGF y al TGF b1 in vitro sobre los fibroblastos obtenidos de donantes de edad avanzada e in vivo en los animales viejos. En un modelo murino de herida aguda se ha observado una gran alteración de la expresión de EGF y de su receptor con la edad. Es probable que estas alteraciones fenotípicas participen en el retraso de la síntesis de colágeno, la angiogénesis y la epitelización que se observa en los ancianos. La síntesis de colágeno es mejor en los ancianos que en las personas jóvenes, pero parece que el colágeno está mejor organizado, con lo que a menudo la cicatriz es menos visible que en los jóvenes y sólo en casos excepcionales se forman queloides. Al mismo tiempo, la actividad proteolítica mediada por las metaloproteinasas MMP-2 y 9 aumenta in vivo durante la cicatrización de las heridas agudas del anciano. Los estudios retrospectivos y prospectivos realizados en el ser humano parecen indicar que la resistencia mecánica de las cicatrices de incisiones es menor en el anciano (63).

2) ESTÍMULOS HORMONALES

En la menopausia, la piel sufre importantes modificaciones, con disminución de su grosor y de la cantidad de colágeno en la dermis. Estas modificaciones son reversibles con un tratamiento hormonal sustitutivo. Los fibroblastos de la dermis humana y las células inflamatorias poseen receptores de estrógenos, las cuáles actúan en todas las fases de la cicatrización. En la fase inflamatoria, los estrógenos disminuyen la quimiotaxis de los polimorfonucleares neutrófilos en la herida y, por tanto, la concentración de proteasas liberadas por las células inflamatorias. En el ratón, los estrógenos también disminuyen la expresión del factor de inhibición de la migración de los macrófagos (MIF), una cito cina proinflamatoria producida por linfocitos T, monocitos, células endoteliales y queratinocitos, lo que conduce a una disminución de la inflamación local y un aumento de la cantidad de matriz extracelular depositada en la herida (64). En la fase de reparación del tejido, los estrógenos tienen un defecto mitogénico sobre los queratinocitos que acelera la epitelización (65). Los estrógenos tópicos en los pacientes ancianos o el tratamiento sustitutivo en las mujeres posmenopáusicas aceleran la cicatrización de las heridas agudas (66). Además, los estrógenos modulan in vitro la expresión de PDGF en los monocitos e in vivo aumentan la expresión de TGF- β 1 en los fibroblastos de la herida en los animales de experimentación, con incremento de la matriz extracelular, de la contracción de la herida y de la angiogénesis. En la fase de maduración y de remodelación de la matriz, los estrógenos tópicos aumentan in vivo la producción de colágeno en la

herida de los pacientes ancianos de ambos sexos, pero sobre todo de la mujer. Por el contrario, las cicatrices maduras son de mejor calidad, tanto desde el punto de vista macroscópico como microscópico, en las mujeres menopáusicas sin tratamiento sustitutivo que en las no menopáusicas. El aumento de la expresión de TGF β 1 durante la cicatrización, pero a expensas de su calidad estética, como se ha demostrado en otras situaciones patológicas en las que aumenta la producción de TGF β 1 (67, 68). El efecto de los andrógenos sobre la cicatrización cutánea está menos estudiado. La castración del ratón macho acelera la cicatrización cutánea, disminuye la fase inflamatoria, la llegada de los monocitos a la herida y aumenta la producción de matriz extracelular (69). Este fenómeno podría deberse a la modulación de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF α) producida por los andrógenos in vitro en distintos tipos celulares (70).

3) ENFERMEDADES SUBYACENTES DESCONOCIDAS

La ulceración de la piel puede ser consecuencia de una necrosis isquémica secundaria a una vasculitis primaria como la poliarteritis nodosa, una vasculitis reumatoide o una inflamación neutrofílica como el pioderma gangrenoso. Aunque en etapas iniciales de dichas lesiones, generalmente tienen un componente de tipo hemorrágico predominante, posteriormente dan como consecuencia úlceras crónicas indolentes. El sitio y distribución de las lesiones generalmente son una clave de una patología subyacente, así como los signos de inflamación, hemorragia o bordes socavados. Las lesiones vasculíticas, particularmente

afectan los sitios acrales y áreas de vascularidad alterada, y se pueden presentar signos de livedo o púrpuras palpables. Aunque las lesiones en venulitis necrosante pueden estar en áreas de estasis, y también se pueden presentar en brazos, piernas y glúteos. El tratamiento de la enfermedad subyacente generalmente generará una reparación cutánea muy rápida, y los esteroides intralesionales en el borde de una úlcera crónica ayudarán incluso en la reparación de una lesión con pioderma gangrenoso crónico. Las patologías genéticas, también pueden contribuir a una alteración en la reparación de heridas, en particular anomalías del tejido conectivo, como se encuentra en el síndrome de Marfan, Ehlers Danlos y deficiencia de prolidasa (63).

4) FACTORES AMBIENTALES

I. TABAQUISMO. En la práctica clínica, a menudo se ha hecho responsable al tabaquismo de un retraso de la cicatrización, pero este efecto está poco documentado, tanto desde el punto de vista clínico, como del de los mecanismos intrínsecos de la cicatrización de la piel (71-73).

II. ESTRÉS. Varios estudios han demostrado que el estrés puede retrasar la cicatrización en los modelos de heridas agudas, tanto en los animales como en el ser humano. Este retraso podría deberse a una menor expresión de las citocinas proinflamatorias y de determinados factores de crecimiento durante la cicatrización en el animal estresado y a una mayor sensibilidad a la infección (74).

III. IATROGENIAS. Un mal afrontamiento de los bordes de una herida (debido ya sea a la pérdida excesiva de tejido o pobre técnica quirúrgica) y al inadecuado retiro de material extraño implantado, incluyendo la presencia de materiales que sirven de cobertura para las heridas, pueden generar un retraso en la reparación de heridas (63).

IV. ARTEFACTOS. La ulceración de la piel puede ser una característica de una dermatitis artefacto. Sin embargo los artefactos secundarios no son desconocidos en pacientes que son psicológicamente dependientes de mantener sus heridas; ellos pueden interferir con la aplicación de materiales de cobertura de heridas, traumatizando las heridas y la falta de cumplimiento de indicaciones.

La dermatitis medicamentos, debida al contacto de ciertos productos como agentes antieccematosos utilizados alrededor de úlceras de pierna crónicas, emolientes o sustancias que contengan plástico como en las vendas elásticas, pueden incluso estar presentes en la modificación de la reparación de heridas de una úlcera crónica y pueden alterarla. La persistencia o empeoramiento de un eccema perilesional debe ser investigado con pruebas de parche (63).

5) ESTÍMULOS NUTRICIONALES

Diversos estudios efectuados en pacientes hospitalizados en servicios de cirugía, sobre todo por amputaciones, han demostrado que la morbilidad postoperatoria es mayor y que las complicaciones locales de la herida como sobreinfección o retraso de la cicatrización, son más frecuentes cuando la albuminemia es baja.

En las quemaduras, la nutrición enteral hipercalórica e hiperproteica es indispensable para contrarrestar el hipercatabolismo de estos pacientes y lograr una cicatrización más rápida y en mejores condiciones. Las necesidades proteicas se calculan entre 1.5 y 2.5 g/kg de peso, dependiendo de la superficie corporal afectada. El aporte de lípidos recomendado es, en general, del 20-30% del aporte calórico no protéico.

En las series quirúrgicas no ha podido confirmarse la utilidad de la nutrición parenteral preoperatoria para prevenir el retraso de la cicatrización, las infecciones de las heridas o las escaras en los pacientes desnutridos (75-78).

La importancia de la arginina en la cicatrización se demostró inicialmente en los animales. Cuando existe una carencia de arginina, la resistencia de la cicatriz disminuye. Además, los aportes suplementarios de arginina aumentan la síntesis de colágeno incluso en los animales sin carencia. El beneficio que aporta la arginina a la cicatrización depende de su utilización local en la herida como precursor de la prolina (facilitando la síntesis de colágeno) y de la estimulación que induce en la secreción de insulina y de hormona de crecimiento (79, 80). Un estudio realizado en personas sanas mayores de 65 años demostró que el aporte diario suplementario de 30g. de aspartato de arginina durante 14 días, aumentaba la cantidad de proteínas totales y de colágeno en las heridas experimentales, aunque no tenía ningún efecto, sobre la epitelización. En un estudio aleatorizado, comparativo con un placebo, llevado a cabo en 164 pacientes con heridas

postoperatorias, la nutrición enteral enriquecida de arginina, nucleósidos y ácidos grasos omega 3 redujo el número global de complicaciones postoperatorias y el de complicaciones en el lugar de la herida (dehiscencia, infección, fistulización).

En los pacientes diabéticos la capacidad de cicatrización disminuye, lo cual se ha estudiado en modelos experimentales de rata en los que se ha demostrado una reducción de la síntesis de colágeno, de la respuesta inflamatoria, de la angiogénesis y de la epitelización. El aporte de vitaminas A y C y la administración tópica o sistémica de insulina anulan estos efectos.

Desde hace muchos años se sabe que el aporte suplementario de vitamina A mejora la cicatrización en los modelos animales de retraso de la cicatrización. El efecto de la vitamina A sobre la cicatrización sigue siendo mal conocido, pero parece que estimula la fase inflamatoria, la proliferación de los fibroblastos, la síntesis de colágeno, la angiogénesis y la epitelización, aunque no tendría efecto alguno sobre la contracción de la herida. Algunos autores han recomendado los suplementos de vitamina A en los pacientes con heridas graves o tratados con corticoides. Sin embargo, en este campo todavía son necesarios estudios aleatorizados que permitan determinar con mayor precisión la forma de administración y la utilidad del aporte oral suplementario de la vitamina A en relación con el retraso o con la calidad de la cicatrización (75).

La vitamina C es un cofactor indispensable de la prolina y lisina hidroxilasas que intervienen en la síntesis del colágeno. La deficiencia de vitamina C disminuye el

depósito de colágeno durante la cicatrización y altera la angiogénesis con aparición de hemorragias y disminución de la resistencia de las cicatrices. Sin embargo, estos efectos nocivos de la carencia de vitamina C sobre la cicatrización sólo se manifiestan en la clínica humana de manera tardía, después de 180 días de privación, y no parece claro que un suplemento de vitamina C superior a las necesidades diarias acelere la cicatrización.

La vitamina E parece poseer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes en los animales, en los que inhibe la peroxidación de los lípidos. Los datos publicados, a menudo contradictorios y antiguos, indican que el aporte suplementario de vitamina E puede tener tanto un efecto beneficioso como un efecto nocivo sobre la cicatrización en el ser humano y en los animales (81-84).

6) INFECCIONES

La flora integrante de las heridas crónicas es polimicrobiana y está formada principalmente por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, bacilo pociánico, bacilos gramnegativos, enterococos y estreptococos, en proporciones que varían según los estudios, las heridas estudiadas y el modo de obtención de las muestras. Las interacciones entre la flora y la herida suelen describirse en tres fases: contaminación, colonización e infección. La contaminación y la colonización son proliferaciones de los microorganismos en la superficie de la herida y no entorpecen la cicatrización. Por el contrario, la infección es una invasión de los tejidos sanos periféricos y subyacentes por los microorganismos

que provoca una reacción del huésped con fiebre, eritema, pus y retraso de la cicatrización. En la práctica, a partir de los estudios de Robson, la infección de una herida crónica se define por la presencia de más de 10^5 microorganismos /gramo de tejido. En este caso, el retraso de la cicatrización inducido por la infección forma parte de los signos clínicos de ésta (81-87).

7) MALIGNIDAD

Los carcinomas de piel de tipo no melanoma, los carcinomas basocelulares y los carcinomas espinocelulares se pueden ulcerar. Muchas de estas lesiones se presentan en zonas fotoexpuestas, pero pueden ser extensas en pacientes expuestos a carcinógenos, y las lesiones en piernas se pueden subdiagnosticar, aunque sea un sitio común de lesiones actínicas en mujeres. Una úlcera maligna incrementará su tamaño continuamente, será irregular en su forma y generalmente tendrá un borde más engrosado. El sitio puede ser atípico para la úlcera crónica, la cual da una clave importante. Una biopsia diagnóstica del borde se debe considerar en cualquier úlcera que incrementa su tamaño. La escisión y la aplicación de injertos frecuentemente se puede necesitar en las piernas.

Los cambios de malignidad se pueden desarrollar en una úlcera que no cicatriza y puede generar una falla en la reparación con un incremento progresivo de tamaño. La sospecha se incrementa por los cambios en el borde de la úlcera y el tamaño, por lo que se indica la realización de una biopsia diagnóstica (63).

8) MEDICAMENTOS

Los corticoesteroides reducen la síntesis de DNA en la epidermis e inducen cambios morfológicos en fibroblastos. Además está bien establecido que inducen atrofia dérmica (probablemente por la inhibición de la síntesis de colágena) y retrasan la reepitelización. Por tanto una administración prolongada ya sea tópico o sistémico de estos medicamentos pueden generar un retraso en la cicatrización, predisponiendo a dehiscencia y a ulceración crónica. Otros medicamentos como los anticoagulantes, los agentes citotóxicos, la aspirina, colchicina, penicilamina, ciclosporina y fenilbutazona pueden tener efectos adversos en la reparación de heridas, por efecto directo en las células, tomando parte en el proceso de reparación (como es el caso en los agentes citotóxicos), efectos sobre la vascularización o al hacerlo susceptible a infecciones (63).

REPARACIÓN DE HERIDAS CRÓNICAS

La fisiopatología de las anomalías de la cicatrización en la evolución de las heridas crónicas se ha estudiado sobre todo en las úlceras de las piernas de causa venosa que son, con mucho, las heridas crónicas más frecuentes. Sin embargo, la alteración funcional del proceso de cicatrización de las heridas crónicas sigue siendo mal conocida, en gran parte debido a la inexistencia de un modelo animal adecuado. No obstante en los últimos años se han desarrollado varios conceptos a partir de los datos recogidos in vivo e in vitro en el estudio de biopsias o de exudados obtenidos en pacientes con úlceras venosas de las piernas. Las

concentraciones de PDGF, EGF, KGF, β FGF o TGF β en los exudados de las úlceras venosas que no cicatrizan no son significativamente menores que en los exudados de heridas crónicas en vías de cicatrización. Por el contrario, las concentraciones de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , e IL-6) son mayores y disminuyen cuando la herida comienza a cicatrizar (88-90). Así mismo, el grado de expresión de los receptores de TGF- β , es muy bajo en las úlceras de las piernas que no cicatrizan. La actividad mitogénica de los exudados de las heridas crónicas aparece muy reducida cuando se compara con la de los fibroblastos o las células endoteliales en cultivo, lo que probablemente se debe a la presencia de factores inhibidores. El mismo grupo que efectuó esos estudios ha demostrado, en fechas más recientes, que este efecto inhibidor depende in vitro de las vías de señalización intracelulares dependientes de Ras. La actividad global de las proteasas y de las metaloproteinasas (en especial MMP-2 y 9) en los exudados de las úlceras venosas es mayor que en las úlceras agudas y disminuye cuando cicatrizan(88-93). Además la presencia de metaloproteinasas activas (MMP-1 y 2) detectadas in situ mediante inmunohistoquímica, hibridación in situ y zimografía es significativamente mayor en la lipodermatoesclerosis que en la piel sana. La expresión de los factores activadores de las metaloproteinasas también se encuentra aumentada en las biopsias de las úlceras venosas. Las proteasas que participan en la degradación de la matriz extracelular pueden ser responsables del retraso de la cicatrización al degradar a las proteínas necesarias para que se produzca, es decir las proteínas de la matriz, los factores de crecimiento y sus

receptores. Recientemente se ha estudiado el fenotipo de los fibroblastos procedentes de úlceras venosas, y su capacidad para multiplicarse y responder a un estímulo mitogénico como el de los factores de crecimiento. Los fibroblastos cultivados a partir de úlceras venosas tienen aspecto de células senescentes. Su capacidad para multiplicarse in vitro es escasa en comparación con la de los fibroblastos obtenidos en zonas de piel sana de la misma persona, y su capacidad para responder al PDGF-BB depende de la antigüedad de la úlcera, de manera que cuanto mayor es la antigüedad de la úlcera, menor es el número de fibroblastos capaces de multiplicarse cuando se los estimula con PDGF-BB. Esto podría explicar en parte el fracaso de los protocolos terapéuticos en los que se utilizan factores de crecimiento tópicos. La identificación de las anomalías fenotípicas de los fibroblastos y de las propiedades de los exudados de las úlceras es reciente y por el momento no se dispone de explicaciones moleculares para ellas, por lo que es difícil establecer un vínculo causal con la microangiopatía venosa (90-93).

TIPOS DE CICATRIZACIÓN

La reparación de la piel se da en un amplio espectro de tipos de cicatrices, dando como resultados desde cicatrices “normales”, como una línea fina hasta una variedad de cicatrices “anormales”, incluyendo cicatrices extensas, atróficas, retráctiles, hipertróficas y queloides (94).

1) CICATRICES EXTENSAS: Aparecen cuando las líneas finas de la herida gradualmente se extienden y se ensanchan, lo cual generalmente ocurre en las tres primeras semanas después de la realización de la herida. Típicamente se caracterizan por ser aplanadas, pálidas, de consistencia suave y asintomáticas. Generalmente se observan en zonas como tobillo u hombro. Las estrías que aparecen posterior al embarazo, son variantes de cicatrices extensas en la que se ha presentado un daño en la dermis y tejidos subcutáneos pero la epidermis se mantiene inalterada. No hay elevación, engrosamiento o formación de nódulos en las cicatrices extensas, lo cual las distingue de las cicatrices hipertróficas (94).

2) CICATRICES ATRÓFICAS. Son aplanadas y deprimidas en relación a la piel circundante. Generalmente son pequeñas y generalmente rodeadas por un centro indentado o invertido. Generalmente se presentan posterior a lesiones de acné o de varicela (94).

3) CICATRICES RETRÁCTILES. Las retracciones excesivas que las caracterizan, suelen ser consecuencia de la falta de orientación entre la herida y las líneas de tracción fisiológicas de la región. Se producen a menudo tras quemaduras profundas y pueden tener repercusiones funcionales importantes, en especial sobre la movilidad de los miembros. No se conoce con precisión cuál es su fisiopatología. La presencia de fibroblastos procedentes de la aponeurosis en el tejido de granulación y las tracciones mecánicas a las que están sometidos son

un gran estímulo para la síntesis de colágeno y aumentan la relación inhibidor de las colagenasas/colagenasas.

4) CICATRICES HIPERTRÓFICAS. Es una forma anormal de cicatrización en individuos predispuestos y representan una respuesta del tejido conectivo al trauma, inflamación, cirugía o quemaduras (95). Se caracterizan por estar elevadas, son de color rojo o rosa, y en algunas ocasiones se acompañan de prurito, sin embargo no rebasan los márgenes originales de la herida. Frecuentemente presentan regresión (95-98).

5) CICATRICES QUELOIDES. Es una forma anormal de cicatrización en individuos predispuestos y representan una respuesta del tejido conectivo al trauma, inflamación, cirugía o quemaduras (99). Son lesiones elevadas, de color rosa, rojo o café y tienen un aspecto brillante. La consistencia también es variable, pudiendo ser suave o ahulada. Tienen forma irregular y su patrón de crecimiento en la mayor parte de los casos progresivos, excediendo los márgenes de la herida original, infiltrando tejido normal, elevándose continuamente y no tiene regresión. Los síntomas más frecuentes son el prurito (86%) y el dolor (46%), los cuales según Lee están asociados a anomalías en la función nerviosa local (99, 100). Al paciente le representan una situación incómoda, ya que son deformantes, es difícil esconderlas y presentan la sintomatología ya mencionada; situaciones que interfieren con su vida cotidiana.

Etiopatogenia. No se conoce exactamente; se ha determinado que hay un depósito incrementado de colágena (101), glicosaminoglucanos (99) y que los factores de crecimiento juegan un papel importante. Se han observado algunos factores de riesgo. No se ha demostrado un patrón hereditario específico, pero se sabe que la presentación es más común en individuos de la misma familia; Marneros (2004) lo observó en 14 pedigrees distribuidos en tres generaciones (locus cromosómicos 2q23 y 7p11) (102). Cualquier individuo sin importar la raza es susceptible a padecer este tipo de cicatrización, pero los asiáticos (103) y los de raza negra (hasta 15% de los individuos) tienen una mayor probabilidad. No existen reportes de este tipo de cicatrización en pacientes albinos, lo que sugiere que los melanocitos probablemente tengan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (104). Hay zonas del cuerpo donde la probabilidad de tener cicatrices queloides es mayor; como la parte anterior del tórax (principalmente sobre el esternón) y en la región deltoidea. También se ha observado una mayor incidencia en las personas que se encontraban entre los 10 y los 30 años de edad, así como en la pubertad y el embarazo (105). Como no se conoce la etiología, la manera de prevenir la formación de queloides no se ha encontrado.

Histopatología. Posterior a la lesión dérmica se desarrollan una serie de eventos que resultan en el depósito de una matriz rica en colágena. Después de las etapas normales de reparación tisular, la cicatriz se aplana, palidece y se torna más suave. En la cicatrización hipertrófica el proceso es el mismo, pero el tiempo es considerablemente prolongado; en la cicatrización queloide el proceso es

totalmente diferente. Mientras que en la cicatrización hipertrófica hay un paso de la etapa proliferativa (106) a la estable, caracterizada por realineamiento de las fibras de colágena en posición paralela a la dermis, en las queloides se da un proceso de apoptosis en el núcleo cicatrizal (parte central); este núcleo acelular se encuentra formado de colágena inmadura, ausencia de elastina y vasos linfáticos, una pobre vascularización y está rodeado de fibroblastos hiperproliferativos. También se ha observado cambios tanto en la cantidad como en la distribución de depósito de la sustancia llamada hialuronan; que es uno de los componentes de la cicatrización normal (107). En etapas más avanzadas de cicatrización esta sustancia es sustituida por proteoglicanos sulfatados, decorinas, biglicanos y versican. Los niveles de decorinas en las cicatrices queloides son similares a los de la piel normal (en las cicatrices normales son elevados) (108). Los niveles de biglicanos se encuentran elevados en las cicatrices queloides en comparación con la piel normal. La célula predominante es el fibroblasto. En estudios *in vitro*, los fibroblastos cultivados de tejido queloide han demostrado una producción excesiva de colágena, elastina, fibronectina y proteoglicanos, así como respuestas alteradas durante la exposición a moduladores metabólicos como los glucocorticoides, hidrocortisona y factores de crecimiento. Los fibroblastos cultivados de cicatrices hipertróficas también muestran una producción elevada de las sustancias antes mencionadas, pero una respuesta normal a los mediadores metabólicos (106). Los queloides expresan concentraciones elevadas de factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β 1 y TGF- β 2), así como expresión

aumentada de receptores a estos factores. La presencia de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) podría indicar que son lesiones de origen vascular (103). La llamada zona acelular en el núcleo del queloide refuerza la teoría de la apoptosis como parte de la patogénesis. La zona de transición entre esta zona y el tejido normal está sobrepoblada de fibroblastos y miofibroblastos; por lo que la administración de interferón alfa-2b se asocia a un incremento en la apoptosis de las células de la zona de “transición” y la disminución del tamaño del queloide (94, 95).

Clasificaciones. Son variados los sistemas de clasificación de las cicatrices, pero la más aceptada es la escala de cicatrices de Vancouver. Que evalúa las cicatrices con base en su altura en relación con el tejido adyacente; se pueden incluir valores negativos para las cicatrices atróficas. La altura de las cicatrices tiene una relación directa con la síntesis de colágena y puede ser utilizada para evaluar la efectividad en el tratamiento cualquiera que éste sea. Hay otras clasificaciones útiles para la descripción de las cicatrices.

Tratamientos. Ninguno de los tratamientos conocidos, ya sea en forma única o combinada proporciona índices de permanencia libres de enfermedad, mayores a 70-80%. Son varias las formas de tratar los queloides, pero ninguna se ha valorada de manera efectiva en suficientes estudios prospectivos (104) y como se mencionó anteriormente la recurrencia es común. El seguimiento a largo plazo en

algunos estudios es variable y por lo tanto no se puede medir en forma objetiva la efectividad o fracaso de una forma terapéutica.

a) Cirugía. La resección completa como tratamiento aislado ha caído en desuso, ya que en la mayoría de los casos sólo resulta en la recurrencia de la cicatriz (45-100% de los casos) (109, 110) y/o una cicatriz queloide más grande que la inicial. También se han utilizado las resecciones intralesionales, respetando los bordes del queloide con cierto éxito (101). De manera reciente la resección quirúrgica utilizada de manera conjunta con otras modalidades terapéuticas (presoterapia, esteroides intralesionales o radiación) (111) han mejorado las tasas de éxito para el tratamiento de esta patología. Actualmente la cirugía se ha dejado como tratamiento de segunda línea.

b) Esteroides intralesionales. Esta técnica consiste en la inyección de esteroides dentro de la cicatriz (el de uso más frecuente es la triamcinolona). La aplicación en ocasiones dolorosa. Los resultados son variables pero en la mayoría de los casos se presenta una mejoría importante. Únicamente ablandan y aplanan las cicatrices queloides pero no las elimina. Reducen la proliferación de fibroblastos, síntesis de colágena y síntesis de glicosaminoglicanos, además suprime los mediadores proinflamatorios. El esteroide más utilizado es la triamcinolona a dosis de 40mg/dL, y se debe iniciar con inyecciones trimestrales, mezclada a partes iguales con lidocaína al 2% e incluso algunos autores la recomiendan con hialuronidasa para ayudar a que el medicamento inyectado se

disperse. Cuando se utilizan de manera conjunta con la cirugía la probabilidad de recurrencia está por debajo de 50% (109). Presenta efectos colaterales como atrofia del tejido (piel), despigmentación y teleangiectasias. Al parecer los mejores resultados se dan cuando se conjuga esta terapia con la aplicación de láminas de gel de silicón (104). Es el tratamiento de primera línea para las cicatrices queloides y de segunda para las cicatrices hipertróficas.

c) Silicón. No se conoce el mecanismo de acción, pero hay reportes que mencionan mejoría en cuanto a la sintomatología después de dos horas de iniciado su uso. Leshaw (1994) en su estudio donde aplicó láminas de gel de silicón en cicatrices queloides reporta un número disminuido de mastocitos y producción de colágena secundarios a la estimulación eléctrica, cuantificada en cientos de voltios por pulgada (112). Actualmente son tres las teorías aceptadas en cuanto a su mecanismo de acción. La primera menciona que hay un cierto nivel de hipoxia local, la segunda menciona que hay un aumento de temperatura local y la tercera menciona que la mejoría es debida a la interacción del tejido con pequeñas

filtraciones de silicón en la piel. Probablemente el mecanismo de acción sea mixto. Los resultados son variables. En un consenso realizado por Mustoe y colaboradores se determinó que el uso de la terapia con láminas de silicón en conjunto con los esteroides intralesionales juegan un papel primario sobre el resto de los tratamientos (104). La aplicación de este tipo de láminas en la cara o

pliegues es conflictiva. Aunque de manera reciente existen presentaciones de esta sustancia en forma de gel que facilitan su aplicación. También hay estudios que indican que si se aplican en forma profiláctica no disminuyen la incidencia de formación de cicatrices hipertróficas o queloides (113).

d) Presoterapia. Es el estándar de tratamiento para las cicatrices por quemaduras. La presoterapia actúa mediante la aceleración en la maduración de la colágena y por lo tanto el aplanamiento de la cicatriz. Requiere de prendas diseñadas específicamente a la medida del paciente que mantiene una presión tisular entre 24 a 30 mm Hg. Es imperativo su uso en forma inmediata después de la lesión de las primeras etapas de cicatrización. Habitualmente son bien toleradas excepto en las zonas de la cabeza y el cuello. Se deben de utilizar en forma continua por un periodo mínimo de seis meses o hasta que los síntomas presenten mejoría en forma permanente (114).

e) Radioterapia. Se piensa que actúa a través de muerte celular de los fibroblastos, así como de la inducción de la apoptosis de los mismos (115). Se utiliza en los casos severos (99). Malaker y cols. (2004) la utilizaron para tratar 47 queloides auriculares y reportaron una efectividad de 87.2% para evitar la recurrencia (116). Similar a lo ya reportado en la literatura y con reacciones locales mínimas. La monoterapia con esta modalidad terapéutica es controversial. Ragoowansi y cols. la utilizaron en forma conjunta después de la escisión quirúrgica. Se trataron 76 pacientes con 80 cicatrices queloides a una dosis de 10

Gy en el posquirúrgico inmediato. Con control de 100% de las cicatrices a cuatro semanas, probabilidad de recurrencia al año de 9 y 16% a cinco años (117). La mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que la radioterapia debe de ser reservada para adultos con queloides resistentes a otras modalidades terapéuticas.

f) Luz pulsada. Se ha utilizado de manera reciente. Disminuye el tamaño del queloide y concede una atenuación en el color. Los resultados al parecer son óptimos cuando se inicia el tratamiento durante las primeras dos semanas posteriores a la cirugía. No está disponible en todos lados, se necesitan múltiples sesiones y por lo tanto esto aumenta su costo. No hay estudios concluyentes sobre su uso (118).

g) Crioterapia. Ha demostrado ser efectiva para aplanar las cicatrices entre 51 y 74% de los casos, pero requieren varias sesiones y en forma frecuente tiene complicaciones como son hiperpigmentación, atrofia moderada de la piel y dolor (119).

h) Interferón. La aplicación de estos medicamentos en forma parenteral han dado resultados prometedores comparados con triamcinolona en cuanto a la reducción del tamaño y disminuyendo la recurrencia de 58.5 a 18.7%, pero la administración por esta vía es dolorosa y puede requerir de bloqueos anestésicos regionales. Aunque no se sabe de forma certera si los resultados van a ser duraderos. Hasta el momento se están estudiando medicamentos como el

imiquimod que es un potente inductor de secreción de interferón alfa (crema 5% de aplicación tópica posresección quirúrgica) con buenos resultados aparentes como lo reportan López, Ochoa y cols. para el tratamiento de un queloide auricular (120). Davidson (2006) estudió la eficacia del tratamiento mediante resección quirúrgica e interferón alfa 2b comparado con resección quirúrgica y triamcinolona. Concluyó que el tratamiento no era efectivo, ya que la recurrencia del primer grupo fue de 54% mientras que del segundo grupo fue de 15% (121) La información no es concluyente y en algunos casos es contradictoria por lo que se requieren más estudios para evaluar la capacidad terapéutica del interferón o sus inductores.

i) 5-Fluoracilo. La aplicación de esta sustancia es uno de los tratamientos con cierta eficacia demostrada. Kontochristopoulos (2005) utilizó este medicamento inyectándolo en forma intralesional con una efectividad reportada de 85%, pero con complicaciones como dolor e hiperpigmentación (100% de los casos) y una recurrencia de 47% (122). Es un tratamiento frecuente para los queloides utilizado de manera conjunta con otros tratamientos, principalmente la cirugía. Uppal y cols. (2001) valoraron la utilización de esta sustancia aplicada inmediatamente después de la resección quirúrgica comparada con placebo y demostró una mejoría significativa tanto en el aspecto clínico como en la disminución de ciertos marcadores inmunohistoquímicos encontrados en cicatrices queloides ($p < 0.01$) (123).

j) Bleomicina. Se han obtenido buenos resultados en pacientes con cicatrices antiguas resistentes al uso de esteroides intralesionales. Un estudio en 13 pacientes demostró mejoría significativa en 90% de los pacientes. No se han reportado efectos adversos cuando se utiliza para el tratamiento de cicatrices (124).

k) Pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona). Es un nuevo agente antifibrótico que ha mostrado ser efectivo para prevenir y resolver la acumulación de tejido fibroso, tanto en modelos experimentales de fibrosis pulmonar (125); leiomiomas uterinos (126); fibrosis renal (127) y cicatrices queloides (128); adherencias peritoneales (129); fibrosis hepática (130); ⁷ como también en ensayos clínicos de fibrosis pulmonar idiopática (131); y cirrosis hepática (132).

Ensayos pilotos con Pirfenidone en piel humana

1. Inhibición de la formación de cicatriz excesiva por PFD tópico

Se han obtenido resultados previos relacionados a la inhibición de la formación excesiva de cicatrización por la aplicación directa de gel con Pirfenidona a lesiones de la piel. Esto se hizo mediante la aplicación directa de gel de Pirfenidona a laceraciones leves a moderadas, las cuales no generan cicatrización en la piel o fue mínima cuando el gel de Pirfenidona era directa y rápidamente aplicado a las lesiones. Esto refleja tanto las actividades antifibróticas y citoprotectoras análogas a los efectos sistémicos citados en otros trabajos (134, 135).

2. Ensayo clínico preliminar de gel de PFD al 7.0% en queloides. En un ensayo clínico preliminar utilizando gel de Pirfenidona al 7.0% en queloides, tres pacientes con cicatrización queloide, habían vuelto a desarrollar queloides después de la cirugía; un caso desarrolló cicatriz queloide en la herida quirúrgica después de cirugía para el síndrome del túnel del carpo (134).

3. Actividad citoprotectora de PFD.

En un ensayo doble ciego, controlado, en 60 pacientes con enfermedades de la piel como dermatitis atópica, se demostró una mejoría estadísticamente significativa, al comparar Pirfenidona al 10% con valerato de betametasona. No se encontraron efectos secundarios (sistémicos o locales) indeseables después de una y dos semanas de aplicación diaria.

4. Actividad citoprotectora (anti-TNF- α)

Dermatitis por contacto (8 casos) tratados por la aplicación local de PFD al 5% o al 10%, que produjo mejoría del prurito, enrojecimiento, inflamación y edema, y las lesiones desaparecieron en unos pocos días. La dermatitis fue atribuida a diversos detergentes, hiedra venenosa (venenos) y preparaciones para el cuidado personal (135).

Dermatitis atópica (2 casos) medicados con PFD al 10%, los cuales obtuvieron mejoría del prurito y las lesiones desaparecieron en unos pocos días (135).

Herpes simplex labial (7 casos). Las vesículas y prurito desaparecieron en 5 a 7 días con la aplicación tópica PFD al 10% (135).

5. Inhibición de la formación excesiva de cicatriz por la aplicación directa de Pirfenidona a lesiones de la piel.

Soluciones de continuidad de mediana profundidad (dérmica) de la piel no lograron ocasionar cicatrices de la misma, o causaron únicamente cicatriz mínima, cuando la pomada de PFD fue pronta y directamente aplicada a las lesiones (106, 107). Esta acción probablemente refleja tanto la actividad tópica antifibrótica y citoprotectora (anti-TNF- α), actividades análogas a los efectos sistémicos citados en varios sitios. Varios ensayos clínicos humanos abiertos y controlados, han explorado las propiedades citoprotectoras de PFD. Ellos son incluidos primariamente como un antecedente que soporta la seguridad relativa de PFD en sujetos humanos.

Experimentos adicionales de excreción (aclaramiento) y Biotransformación con Pirfenidona. Estudios en piel de especies pequeñas y grandes.

1. Niveles séricos de PFD después de 21 días de aplicación tópica a conejos albinos.

Fueron valorados los niveles séricos de PFD después de 21 días de aplicación tópica diaria a conejos albinos (136, 137), los cuales fueron divididos dentro de

cuatro grupos y fueron medicados tópicamente con dosis graduales (de 200 a 5000 mg/kg/día) de PFD al 10%. Se tomaron muestras sanguíneas para el ensayo de PFD antes de iniciar la aplicación y de nuevo al día 22. Los conejos que recibieron dosis iguales o mayores de 2000 mg/kg mostraron niveles cuantificables en suero, del orden de 1.10 ± 0.39 microgramos/mL. Estos niveles no son toxicológica o farmacológicamente significativos, aún después de dosis masivas repetidas tópicas de PFD al 10% (138, 139).

2. Efecto tópico sobre la reacción dérmica inducida en perros por endotoxina de Bordetella intradérmica

El efecto de PFD al 10% aplicado tópicamente a lesiones de piel dorsal en perros (región tóraco-lumbar de la espalda), inducidas por inyecciones intradérmicas de endotoxina de Bordetella (0.3 ml), con cuidadosas mediciones del diámetro de las lesiones comparadas con placebo equivalente, una vez al día por 3 días consecutivos. Aunque las mediciones del edema, enrojecimiento y dolor no fueron diferentes de manera significativa de los controles, el diámetro del área indurada (dentro de la lesión) tuvo una reducción distintiva para el cuarto día, como resultado de la aplicación tópica de PFD (137).

3. Actividad tópica citoprotectora contra las lesiones dérmicas inducida con ácido clorhídrico diluido en ratones.

La actividad tópica citoprotectora de concentraciones al 0.0% (control), 1.0%, 2.5%, 5.0 % y 10.0% de PFD fueron determinadas en ratones albinos de acuerdo

al método de Walz. Diez ratones fueron utilizados para cada dosis. Las lesiones de inflamación dérmica fueron generadas por la inyección subcutánea de 0.03 mL de una solución de ácido hidroclicóricó al 0.05 M en una zona afeitada, localizada centralmente en la piel abdominal ventral de cada ratón. Cada ratón recibió una aplicación tópicá de 70 mg de pomada y fue aplicada a un círculo de diámetro de 20 mm, encima de la lesión inducida en la piel (137).

4. Efecto de Pirfenidona sobre el eritema dérmico inducido por la radiación ultravioleta en conejos albinos:

Doce conejos albinos fueron asignados a cuatro grupos por un sistema de distribución al azar. La superficie dorsal de cada conejo fue pinzada por una pinza eléctrica. Veinticuatro horas más tarde, una lámpara de luz ultravioleta fue suspendida a 9 pulgadas por encima de las espaldas de los conejos. Antes de la exposición la lámpara fue calentada por un mínimo de 10 minutos. Cada conejo fue preparado para la exposición a la radiación dorsal al cubrir su espalda con una lámina de aluminio, en la cual 4 hoyos circulares de 1.0 cm había sido cortado. De dos de estos orificios, la cubierta de aluminio fue removida para permitir la penetración de la radiación UV a la piel dorsal; las otras dos permanecieron cubiertas. Fueron expuestos por 25 minutos en grupos de tres, 10 min después de la exposición, 0.5 gramos de las respectivas preparaciones de crema fueron aplicadas. Se restringió a los animales hasta que el eritema había sido evaluado a las 4 horas. Se hicieron lecturas posteriores a las 24, 48 y 72 de la exposición

inicial. La completa resolución de la irritación ocurrió a las 72 hr. En contraste, las áreas no tratadas con PFD, mostraron marcada irritación (grado 2 o 3) a las 72 hr. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = <0.05$).

5. Actividad citoprotectora tópica contra el edema de extremidades de equino, inducido por dermatoplastia.

Con el fin de generar lesiones inflamatorias controladas inducidas experimentalmente, seis caballos fueron pinchados bilateralmente sobre la superficie interna de sus extremidades por un veterinario equino. Cada extremidad fue tratada ya sea con Pirfenidona 10.0% o la pomada control (pomada hidrofílica modificada USP sin PFD). Diez gramos de pomada se aplicaron a las lesiones, tres veces al día, por 7 días, iniciando 24 horas después de los pinchazos. Cada extremidad fue medida cada día en tres localizaciones a través de los puntos localizados a las 2, 4 y 6 pulgadas. Se hicieron mediciones diarias de la circunferencia de las patas. El pico del edema apareció al cuarto día. Las mediciones demostraron que las aplicaciones tópicas de PFD fueron claramente efectivas para reducir el edema y la mejoría fue estadísticamente significativa en comparación con placebo (140).

6. Comparación de Pirfenidona al 5.0% y 10.0% contra reacciones cutáneas experimentalmente inducidas en yeguas embarazadas:

En un estudio equino con 10 yeguas embarazadas en las cuales fueron experimentalmente inducidas lesiones en el cuello por la inyección subcutánea de

5.0 mL de alginato de sodio seguido por 5.0 mL de cloruro de calcio dentro del mismo sitio, fue evaluado el efecto de PFD al 5.0% y al 10.0%. Los productos fueron aplicados una vez al día iniciando 24 hr después de la inyección subcutánea de los irritantes y fue continuada por 5 días. Las mediciones en centímetros, a lo largo y ancho de las lesiones fueron hechas diariamente. La reacción inflamatoria pico se logró entre las 48 y 72 hr. Las mediciones de la superficie del área de las lesiones en el día final (día 5) mostró una reducción del $71.6 \pm 6.3\%$ en la medida de la lesión con la pomada al 5.0%; y una reducción del $80.4 \pm 3.2\%$ en el área de la lesión con la pomada del 10.0%; sin embargo, la diferencia entre las respuestas a ambas concentraciones no fue estadísticamente significativa ($p = >0.20$) (140).

7. Peso de los tejidos humanos queloides en xenoinjertos transplantados dentro de ratones desnudos.

Tejidos de queloides humanos quirúrgicamente obtenidos, fueron transplantados dentro de grupos de ratones desnudos, de los cuales dos series de grupos fueron obtenidas. Una serie sirvió como control y no recibió PFD. La segunda serie recibió PFD mezclado en la comida. Subsecuentemente la medición de queloides transplantados fue realizada a los 30, 60 y 90 días después del procedimiento de transplante. Después de que los trasplantes fueron removidos de sus sitios subcutáneos, los pesos húmedos y secos fueron determinados y expresados como porcentajes de los pesos originales. Claramente la administración de PFD

en la dieta redujo significativamente el peso de los trasplantes de queloides sin alterar la relación de sulfato de condroitina. Además el peso final de los animales alimentados con PFD fue comparable al de los controles (141, 142).

k) Otras modalidades terapéuticas. La utilización de cinta adhesiva microporosa hipoalergénica a las heridas quirúrgicas por varias semanas en opinión de algunos autores es útil, no se conoce el mecanismo de acción, pero puede ser mixto; en parte mecánico (parecido a la presoterapia) y en parte oclusivo (parecido a las láminas de gel de silicón). Algunos autores han demostrado su eficacia pero es menos efectivo que otras modalidades terapéuticas como las láminas de gel de silicón. Hay un importante número de reportes sobre terapias adicionales para el tratamiento de las cicatrices queloides como son la utilización de vitamina E tópica, cremas con extractos de plantas, ácido retinoico, colchicina, antihistamínicos sistémicos, ciclosporina, verapamil y terapias con ultrasonido, masaje, hidroterapia y estimulación eléctrica que requieren estudios serios y a largo plazo para demostrar su efectividad (118).

l) Recomendaciones. En pacientes sin factores de riesgo la profilaxis mediante la aplicación de cinta adhesiva microporosa hipoalergénica es suficiente. En pacientes con factores de riesgo como lo son el antecedente familiar o propio de cicatrización queloide está indicada la utilización de láminas de gel de silicón en forma temprana postoperatoria y durante un mes. Las cicatrices inmaduras enrojecidas por más de un mes tienen una alta probabilidad de volverse

hipertróficas por lo que la terapia con luz pulsada puede ser efectiva. En caso de las cicatrices hipertróficas lineales el tratamiento de primera línea es la aplicación de láminas de gel de silicón, si éste falla, la terapia con esteroides intralesionales (triamcinolona) está indicada. Para pacientes con cicatrices hipertróficas extensas está se recomienda la terapia conjunta de láminas de gel de silicón y presoterapia. Los queloides deben tratarse siempre con terapias combinadas, inicialmente con láminas de gel de silicón y esteroides intralesionales, en caso de falla la resección quirúrgica asociada a las terapias antes mencionadas puede dar resultados favorables. La radioterapia se reserva como tratamiento de última línea cuando las opciones han fallado (118).

PARTE II.

EFICACIA DEL PFD EN GEL AL 8% EN EL MANEJO DE LAS CICATRICES QUELOIDES.

Planteamiento del problema.

En la actualidad se utilizan múltiples tratamientos ya sea locales o sistémicos, con la finalidad de suprimir el proceso fibrogénico e inducir la maduración de la cicatriz alterada ya sea hipertrófica y/o queuloide con resultados poco satisfactorios.

Hipótesis.

El PFD al 8% en gel es eficaz en el manejo de las cicatrices queloides.

Objetivo.

General:

Evaluar el efecto de PFD en gel al 8% en el manejo de las cicatrices queloides.

Específico:

- Evaluar la eficacia del PFD utilizando la Escala de Vancouver.
- Evaluar la seguridad del PFD durante el tratamiento a través de la monitorización de sus eventos adversos.

Material y Método.

Tipo y Diseño del estudio:

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, unicéntrico. La duración del estudio, de acuerdo con el cronograma de actividades, fue de 12 meses contados a partir de la autorización del proyecto de investigación.

Población y tamaño de muestra:

La población que se estudió fue aquella registrada en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron diagnosticados con cicatriz queloide mediante valoración clínica.

Se aplicó la fórmula de diferencias de proporciones considerando una probabilidad de mejora de la cicatriz en 65% de los pacientes con tratamiento con PFD y en un 35% en aquellos con placebo; con un valor β de 10% y un valor α de 5%. Estimando lo siguiente:

$$P1 = 65\%, 0.65.$$

$$P2 = 35\%, 0.35.$$

$$Z_{\alpha} = 1.96 (0.05)$$

$$Z_{\beta} = 1.28 (0.1)$$

Resultando una $n = 30$ pacientes por grupo (con PFD y con placebo), más 5 pacientes por grupo considerando un 15% de pérdidas.

Se llevó a cabo un método de muestreo no probabilístico, de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de la muestra. El muestreo fue sistemático con proporción 1:1, 1:2 y posteriormente aleatorio.

Criterios de Selección (pacientes con PFD y con placebo)

Inclusión

1. Pacientes con cicatriz queloide por diagnóstico clínico.
2. Registrados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México

-
3. Género masculino o femenino.
 4. Con consentimiento informado por escrito del paciente

No inclusión

1. Pacientes con tratamiento para las cicatrices ≤ 3 meses antes del estudio.
2. Pacientes con antecedente de mal apego al tratamiento.
3. Pacientes con alguna dermatosis inflamatoria y/o neoplásica maligna en el área de la cicatriz.
4. Pacientes con hipersensibilidad conocida al PFD o a derivado del mismo.
5. Pacientes embarazadas.
6. Pacientes con uso de otro agente experimental o no en la cicatriz en los últimos 3 meses.
7. Pacientes con infecciones que afecten el área de la cicatriz.

Exclusión.

1. Retiro del consentimiento informado
2. Mal apego al tratamiento (se define mal apego al tratamiento cuando el paciente no acude a más de 1 visita

de seguimiento). Se excluirá del estudio pero se incluirá en el análisis.

Definición de las Variables a evaluar y forma de medirlas.

Variables en estudio dependiente (Desenlace).

- Tamaño de la cicatriz
 - Categoría.- Cuantitativa.
 - Escala de medición.- Discreta
 - Unidad de medición.- cm.
 - Operacionalización.- La medición de la cicatriz fue de manera directa a través de una medida estándar en centímetros.

Variable independiente (Predictora).

- Tipo de tratamiento
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Nominal (dicotómica)
 - Unidad de medición.- *PFD ó placebo.*
- Evolución de la cicatriz.
 - Categoría.- Cuantitativa.
 - Escala de medición.- Continua (de razón)
 - Unidad de medición.- *meses*

-
- Operacionalización.- Evolución de la cicatriz desde el momento de hacerse detectable la cicatriz.
 - Prurito.
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Ordinal.
 - Unidad de medición.- Puntos (unidades ascendentes).
 - Operacionalización.- Se utilizó una escala análoga del prurito, con unidades que van de 0 (sin prurito) a 10 (prurito severo).
 - Pigmentación.
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Ordinal.
 - Unidad de medición.- Puntos (unidades ascendentes).
 - Operacionalización.- Se utilizó una escala análoga de la pigmentación, con unidades que van de 0 (normal), 1 (hipopigmentación) y 2 (hiperpigmentación).
 - Vascularidad.
 - Categoría.- Cualitativa.

-
- Escala de medición.- Ordinal.
 - Unidad de medición.- Puntos (unidades ascendentes).
 - Operacionalización.- Se utilizó una escala análoga de la pigmentación, con unidades que van de 0 (normal), 1 (rosado), 2 (rojo) y 3 (moderado).

Procedimiento

1. El paciente fue seleccionado de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México en base a criterios de selección.
2. Al considerar al paciente como apto para el estudio, se procedió a entrevista dirigida donde se interrogó al paciente acerca del consentimiento informado para participación en el estudio.
3. Se aplicó cuestionario de colección de datos, por lo que se requirió nuevo interrogatorio y exploración física dirigida.
4. A los sujetos seleccionados se les asignó un número de sujeto único con el que se identificaron.
5. De acuerdo al método de muestreo (números aleatorios), se les asignó el tratamiento que les correspondía. Los productos

-
- de estudio (PFD y placebo) fueron proporcionados por Cell Therapy and Technology, S.A. de C.V..
6. Los datos de aleatorización fueron confidenciales y solo fueron conocidos por el Investigador asociado, ya que la entrega de tratamiento fue llevada a cabo por el investigador principal, quien al igual que el paciente, desconoce que tratamiento se le asignó a cada caso.
 7. La aplicación del medicamento fue en las mañanas y en las noches.
 8. Se preservó el doble ciego del estudio usando un vehículo de apariencia y olor idénticos al medicamento en estudio.
 9. Se requirieron un total de 4 visitas durante el estudio. Se programó una visita basal, al primer, segundo y tercer mes de tratamiento.
 10. La evaluación de la eficacia fue a través de la comparación de tamaño de acuerdo a una medida estándar en centímetros, además se realizó iconografía de las cicatrices en la misma proyección.
 11. La seguridad se evaluó registrando los eventos adversos y dándole seguimiento a los mismos al menos en los 2 meses posteriores a su desarrollo.

Análisis Estadístico.

Todos los resultados obtenidos en el estudio se registraron en listados y tablas de resumen. Se obtuvieron estadísticas descriptivas en cada visita del estudio. Para las variables continuas se incluyeron la media, desviación estándar, máximo y mínimo.

- Al evaluar la eficacia del PFD utilizando la medición en cm. del tamaño de la cicatriz, obtenido en cada visita en comparación con el placebo en el manejo de las cicatrices queloides, se realizó una prueba de t para muestras independientes, para determinar si hay diferencias en los valores de ambos grupos.
- Al evaluar la eficacia del PFD utilizando la medición en cm del tamaño de la cicatriz, obtenido en cada visita en comparación con el placebo en el manejo de las cicatrices queloides y para determinar las diferencias entre las mediciones por cada uno de los tratamientos en las diferentes visitas, se realizó un análisis de varianza de dos factores (tamaño/tiempo).

Aspectos Éticos y de Bioseguridad

Se garantizó la autonomía del paciente solicitando la firma de una carta de consentimiento, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio sin que esto redunde en la calidad de su atención.

La investigación se clasifica como de riesgo mínimo. El medicamento en cuestión se ha reportado en estudios en población anglosajona como seguro, asimismo las cicatrices queloides son alteraciones que no afectan la salud física del paciente. El proyecto se sometió a consideración del Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México.

Relevancia y Expectativas

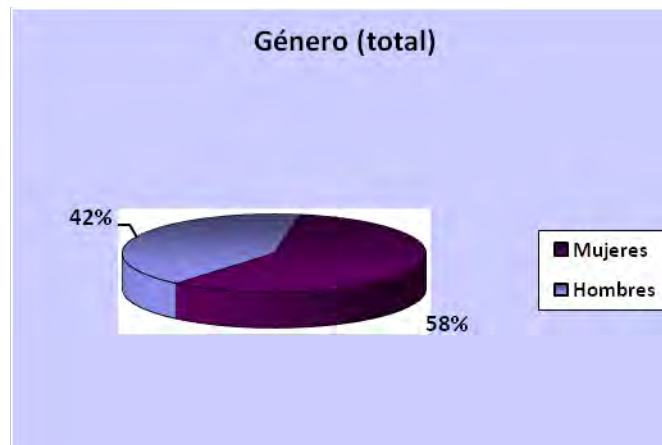
Como todo ensayo clínico, los investigadores esperamos que de este estudio surjan las bases para adecuar un nuevo tratamiento para las cicatrices queloides. Asimismo, se pretende que el estudio sirva para una publicación internacional ya que el tema es inédito y tiene oportunidades de tener reconocimiento en otras partes del mundo, incluso servir de base para estudios en otros países.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 36 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, de los cuales 21 (58%) eran del sexo femenino y 15 (42%) del sexo masculino. La distribución por edad y sexo de la muestra estudiada, así como las variables clínicas, se presentan en la tabla 1

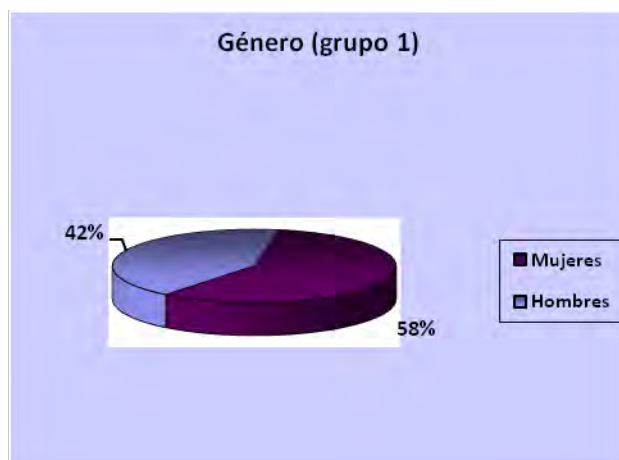
variable	Grupo 1 n=19	Grupo 2 n=17
Edad (años) ± DE	35.57 ± 15.58	26.52 ± 7.46
Género (%)		
- Masculino	8(42)	7(41)
- Femenino	11 (58)	10(59)
Evolución (meses) ± DE	88 ± 120.62	26.52 ± 7.46
Tratamiento previo (%)		
- Sí	5(26)	13(76)
- No	14(74)	4(24)
Causa (%)		
- Desconocida	2(10.52)	1 (5.88)
- Perforación	5(26.31)	7 (41.17)
- Acné	3(15.78)	3(17.64)
- Vacunación	2(10.52)	0(0)
- Rasurado	1(5.26)	1(5.88)
- Crioterapia	1(5.26)	0(0)
- Cirugía	3(15.78)	3(17.64)
- Trauma	2(10.52)	2(11.76)
Vancouver basal +/-DE	4.15 ± 1.46	3.35 ± 1.69

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos.

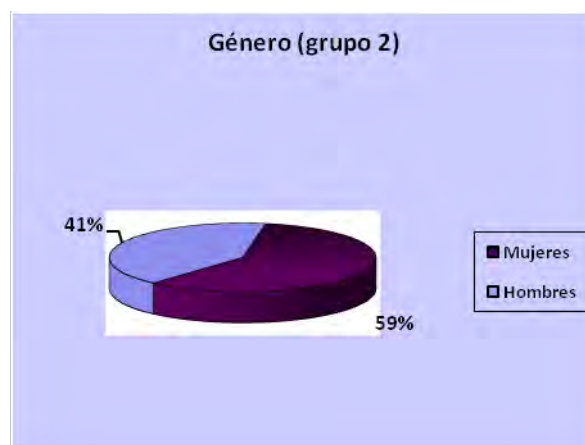


Gráfica 1. Distribución por géneros en la población total estudiada.

La población de estudio, se dividió en 2 grupos. El grupo 1 estaba conformado por 19 pacientes, de los cuales 11 (58%) eran del sexo femenino y 8 (42%) del sexo masculino, y el grupo 2 por 17 pacientes donde 10 pacientes (59%) eran del sexo femenino y 7 (41%) del sexo masculino .



Gráfica 2. Distribución por géneros en el grupo 1.



Gráfica 3. Distribución por géneros en el grupo 2.

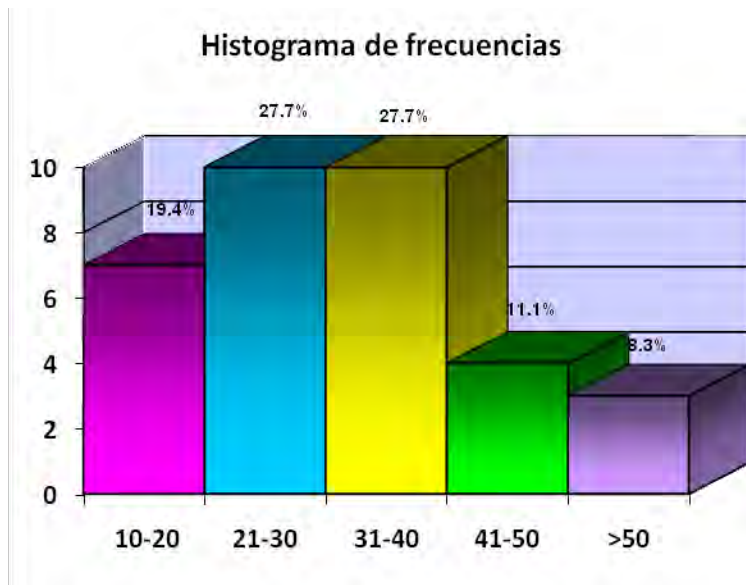
Grupo etario	Sujetos (%), n=36
10-20	7 (19.44)
21-30	10 (27.77)
31-40	10 (27.77)
41-50	4 (11.11)
>50	3 (8.33)

Tabla 2. Distribución por grupos etarios.

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 31.30 ± 13.09 años. En el grupo 1 la edad promedio fue de 35.57 ± 15.58 años y del grupo 2 de 26.52 ± 7.46 años.

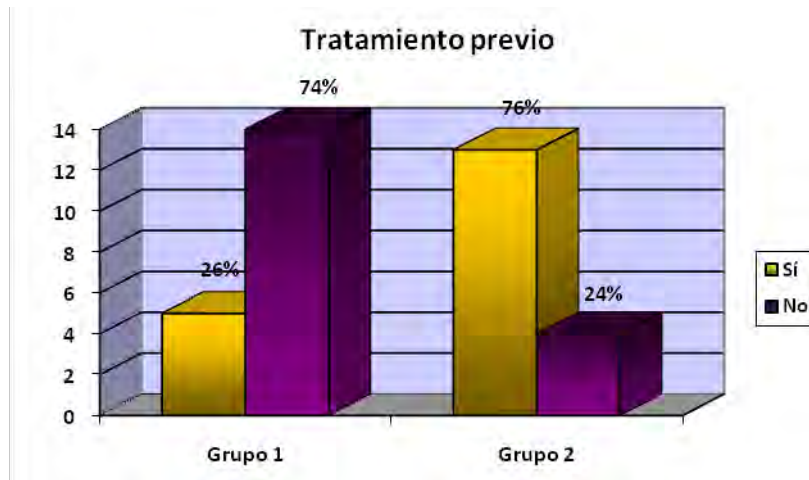
El tiempo de evolución promedio de las cicatrices queloides fue de 62.36 ± 91.98 meses; en el grupo 1 de 88 ± 120.62 meses y en el grupo 2 de 26.52 ± 7.46 meses.

El grupo etario que predominó fue el de 21 a 40 años (43.54%); el segundo grupo etario predominante fue el de 10 a 20 años (19.44%) y solamente un pequeño porcentaje en el grupo mayor de 41 años de edad. La distribución por grupos etarios de la muestra estudiada se muestra en la tabla 2.



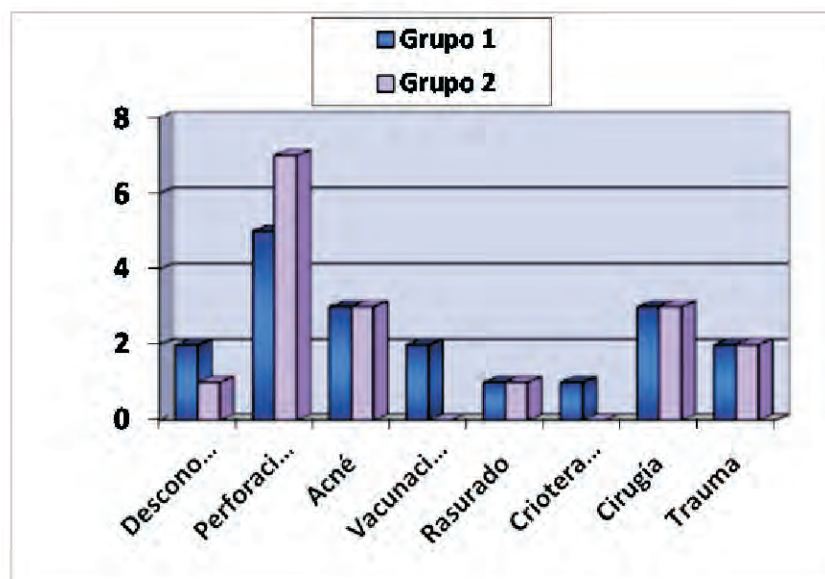
Gráfica 3. Distribución por grupos etarios.

El 50% de los pacientes que se incluyeron en el estudio habían recibido tratamiento para las cicatrices queloides previamente. En el grupo 1 solamente el 26% (n= 5) y en el grupo 2 el 76% (n=13)



Gráfica 4. Pacientes que recibieron o no tratamiento previo al inicio del estudio.

La principal causa de las cicatrices fue secundaria a perforación de lóbulos auriculares (33.33%) en ambos grupos. Otras causas como el acné y los procedimientos quirúrgicos formaron parte del 1.66% para cada uno de los grupos. Otras causas menos frecuentes fueron desconocidas, post-vacunación, post-traumático, rasurado y la aplicación de crioterapia.



Gráfica 5. Distribución según mecanismo de generación de una herida.

Se realizó la medición basal de la escala de Vancouver al inicio del tratamiento, donde se observó un valor de 3.77 ± 1.60 . La escala basal de Vancouver en el grupo 1 fue de 4.15 ± 1.46 y en el grupo 2 de 3.35 ± 1.69 . La escala de Vancouver se modificó levemente durante el tratamiento en ambos grupos, principalmente en el grupo 2, con los valores de 3.58 ± 1.98 en el grupo 1 ($p= 0.056$) y de 3.2 ± 2.38 en el grupo 2 a los 3 meses ($p= 0.078$). Al comparar la eficacia del tratamiento entre los grupos no encontramos diferencias significativas ($p= 0.085$).

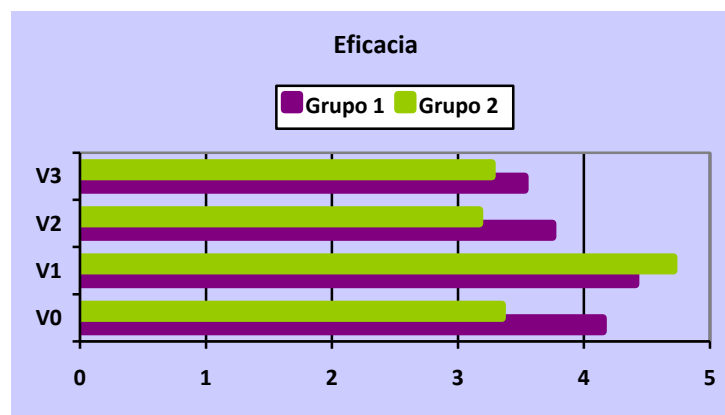
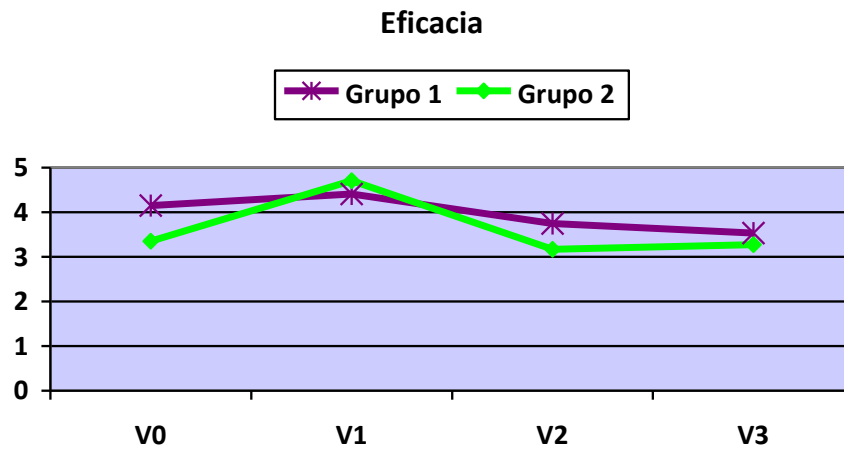


Gráfico 6. Eficacia mediante la escala de Vancouver.

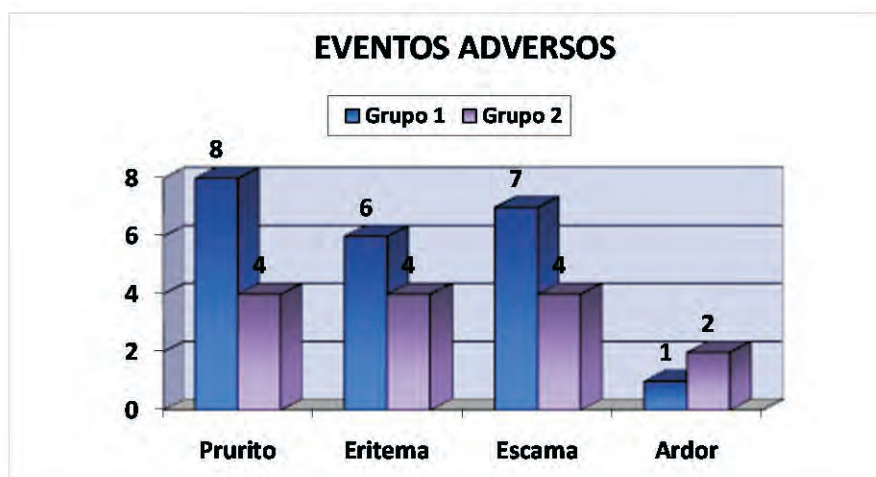
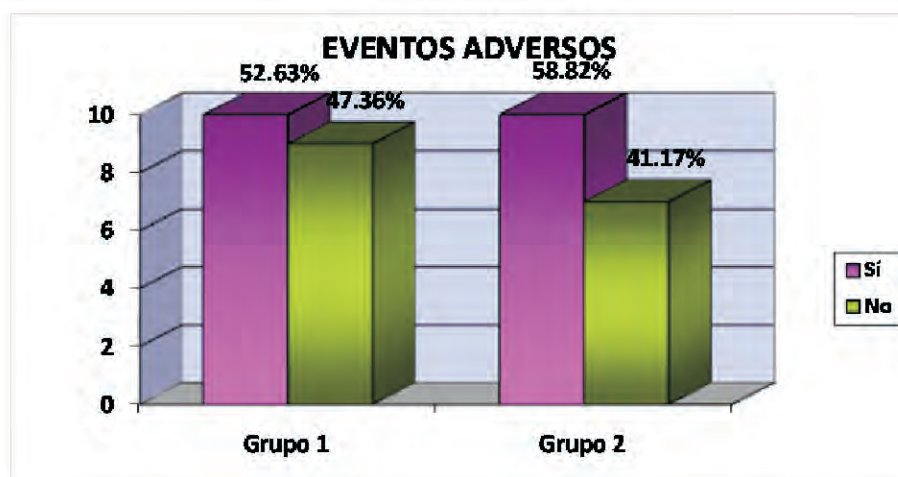
Durante el tratamiento en ambos grupos se observaron eventos adversos relacionados a la aplicación del medicamento con PFD 8% en gel, presentándose en el grupo 1 hasta en el 52.63% (n=10) y en el grupo 2 en el 58.82% (n=10). Los eventos adversos constaron de la presencia de prurito, eritema, escama y ardor. El prurito se presentó en el grupo 1 en el 42.10% de los casos (n=8),

manifestándose como leve a partir del primer mes de aplicación del medicamento e incrementándose los casos reportados a lo largo del tratamiento. En el grupo 2 se presentó en el 23.52% de los casos (n=4), manifestándose como leve a partir del primer mes de aplicación y reduciéndose el número de casos afectados al final del tratamiento.

El eritema como efecto adverso se presentó en el grupo 1 en el 31.57% (n=6) de los casos desde el primer mes de aplicación del medicamento y se incrementó su reporte a lo largo del tratamiento. En el grupo 2 el 23.52% (n=4) de los pacientes lo presentaron a partir del primer mes de aplicación y el número de casos se redujo a lo largo del tratamiento.

Otro de los efectos adversos fue la presencia de escama desde el primer mes de tratamiento hasta en el 36.84% (n=7) de los casos estudiados y en el 23.52% (n=4) en el grupo 2. Los casos que se reportan se incrementaron a lo largo del tratamiento en el caso del grupo 1 y se redujo en el caso del grupo 2.

Un menor porcentaje de pacientes presentaron ardor durante el tratamiento. En el grupo 1 se presentó en el 5.26% (n=1) y en el grupo 2 en el 11.76% (n=2). Este evento se presentó hasta el segundo mes de tratamiento en el grupo 1 y en el grupo 2 al primer mes.



Gráfica 7. Evaluación de eventos adversos.

DISCUSION

Las cicatrices queloides o también llamadas queloides, se definen como tumores benignos dérmicos fibroproliferativos, sin potencial maligno, exclusivos de los humanos, que representan una forma anormal de reparación de una herida en individuos genéticamente predispuestos (141).

Las cicatrices queloides infiltran la piel circundante y no tiene una fase de regresión. Ocurre en el 5 al 15% de las heridas (142). A la histopatología, las cicatrices queloides tienen una epidermis normal, con un incremento en la vascularidad y la densidad del tejido mesenquimal, manifestándose como una dermis engrosada y la presencia de un infiltrado inflamatorio. Las fibras de colágena en la dermis son abundantes y se encuentran alargadas y engrosadas, disponiéndose de manera estrecha unas sobre otras con escasos fibroblastos dando una extensa “zona acelular” y disponiéndose como una estructura nodular en la dermis profunda. Otros componentes de la matriz extracelular como los proteoglicanos se depositan en cantidades excesivas en las cicatrices queloides (141). Existe una sobreproducción de factores de crecimiento como el TGF- β 1, TGF- β 2 y PDGF, así como la expresión incrementada de receptores a estos factores (118).

Se incluyeron 36 pacientes, de los cuáles el 58% correspondían al sexo femenino y el 42% al sexo masculino, con una edad media de edad de 31.30 ± 13.09 años. En la literatura encontramos que las cicatrices queloides son más frecuentes en piel oscura, con un incremento en afro-americanos, asiáticos y latinos (141, 143). El grupo de personas en el que más se presentan las cicatrices queloides es en el sexo femenino y el grupo etario más afectado es el de 10 a 30 años (142), lo cual coincide con nuestros resultados.

Las principales causas que generaron las cicatrices incluidas en este estudio fueron las perforaciones auriculares en el 33.33% de los casos, las cicatrices de acné en tórax anterior y posterior, y las secundarias a heridas quirúrgicas en el 1.66% de los casos para cada uno de estos últimos grupos. Otras causas fueron aquellas desconocidas para el paciente, posterior a la aplicación de vacunas en hombros, a un trauma, rasurado y la aplicación de crioterapia. Esto coincide con la literatura, donde encontramos que las principales zonas afectadas por cicatrices queloides son los pabellones auriculares, el tórax predominando en cara anterior y los hombros, siendo rara la presentación en zonas articulares (142, 143).

Actualmente se conoce que el tiempo necesario para completar el proceso de cicatrización es muy variable entre pacientes pudiendo oscilar entre los 6 meses y los 2 años. Esto va a depender entre otras cosas de la causa de la lesión, una fase inflamatoria prolongada, tipo de tratamiento y predisposición genética. Es por esto que antes de 6 meses sólo podemos hablar de una cicatriz inmadura o activa o en fase de remodelación, debiendo tomar solo medidas preventivas durante dicho período. Solo después de esa fecha estaremos en condiciones de hablar de una cicatriz patológica e iniciar medidas terapéuticas con objetivos concretos (142).

El tiempo de evolución de las cicatrices queloides en nuestro estudio fue de 62.36 ± 91.98 meses, lo cual las hace candidatas a iniciar medidas terapéuticas. Sin embargo observamos una diferencia importante en cuanto al tiempo de evolución

entre ambos grupos, siendo éste en el grupo 1 de 88 ± 120.62 meses y en el grupo 2 de 26.52 ± 7.46 meses, lo que podría influir en la respuesta al tratamiento. Además el 50% de los pacientes estudiados habían recibido tratamientos previos para las cicatrices queloides, suspendidos >3 meses previos al inicio del estudio, en el 26% de los casos en el grupo 1 y en el grupo 2 el 76%, lo cual genera una importante diferencia entre ambos grupos e influir en la respuesta al PFD tópico. 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. Así también podremos incluir todo el amplio espectro de cicatrices patológicas posibles. Últimamente se ha hecho gran énfasis en intentar encontrar una manera objetiva para evaluar cicatrices y se han descrito innumerables métodos para hacerlo. Pero lamentablemente, en la actualidad no existe ningún instrumento que sea universalmente aceptado y que cumpla con todos los requerimientos estadísticos necesarios para ser empleado en forma generalizada.

La escala ideal debe ser cuantitativa, de bajo costo y fácil de aplicar. Debe realizar la secuencia de evaluación clínica que se utiliza en cualquier patología. Primero, evaluar la sintomatología del paciente con una anamnesis adecuada. Segundo, determinar la evaluación física del paciente y la lesión, con elementos útiles en su cuantificación (color, textura y grosor). Y finalmente, cumplir con el requerimiento estadístico de tener una buena correlación interobservador para que baste con un evaluador para poder tener confianza en su resultado. La escala más usada en la

actualidad es la Escala de Vancouver descrita por Sullivan y cols en 1990 (144). En esta escala se le asignan valores a 4 características de la cicatriz (vascularidad, pigmentación, elevación y prurito) 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 pacientes quemados.

Beausang y cols (145) en un intento de globalizar la Escala de Vancouver, realizan varias modificaciones como realizar una evaluación separada del color e incluir una escala visual análoga para categorizar el aspecto general de la cicatriz. Al evaluar la correlación interobservador ésta fue regular, lo que determina en la práctica, que debe ser aplicada al menos por 3 evaluadores para que sea confiable. Posteriormente, un grupo holandés introduce la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assesment Scale)(146) que vuelve a realizar cambios introduciendo una evaluación hecha por el propio paciente. Esta escala demostró una alta correlación inter-observador pero puede resultar algo tedioso y difícil de aplicar en la práctica. El grupo internacional para el manejo de cicatrices (147) también hace énfasis en la importancia de tener un lenguaje universal en lo que respecta a la evaluación de cicatrices. Ellos más que proponer una escala clasifican las cicatrices patológicas en 4 grupos: hipertrófica lineal, hipertrófica extendida, queiloide menor y queiloide mayor. Este encasillamiento produce el mismo problema que se suscita entre dos entidades pero ahora entre cuatro, que

es el hecho de no incluir una gama de cicatrices que pudieran quedar excluidas, contribuyendo a la confusión y controversia (142).

El método que nosotros utilizamos para evaluar la evolución de las cicatrices fue la escala de Vancouver no modificada, lo cual pudiera ser una limitante para una adecuada evaluación de respuesta de las cicatrices queloides al PFD al 8%, ya que solamente se realizó por un observador.

La medición de la escala de Vancouver de las cicatrices queloides, se realizó al inicio, al mes, a los dos y tres meses de tratamiento con PFD en gel al 8%, aplicándolo dos veces al día, dosis segura demostrada en un estudio de fase I, en sujetos voluntarios sanos, diseñado para valorar el comportamiento farmacocinético del PFD en gel al 8% para utilización por vía cutánea, demostrando una buena absorción y concentraciones séricas de tipo lineal lo que indica que son directamente proporcionales a las dosis administradas.

La medición basal de la escala de Vancouver al inicio del tratamiento, reportó un valor de 3.77 ± 1.60 . La escala basal de Vancouver en el grupo 1 (Placebo) fue de 4.15 ± 1.46 y en el grupo 2 (PFD) de 3.35 ± 1.69 . La escala de Vancouver se modificó levemente durante el tratamiento en ambos grupos, principalmente en el grupo 2, con los valores de 3.58 ± 1.98 para el grupo 1 y de 3.2 ± 2.38 en el grupo 2 a los 3 meses. Esto sugiere que el efecto de los productos aplicados en ambos grupos fue muy similar y levemente más evidente en el grupo 2 (PFD).

Durante el tratamiento en ambos grupos se observaron eventos adversos relacionados a la aplicación del medicamento con PFD 8% en gel, presentándose en el grupo 1 hasta en el 52.63% y en el grupo 2 en el 58.82%. Los eventos adversos constaron de la presencia de prurito, eritema, escama y ardor. El prurito se presentó hasta en el 33.33% de los casos, el eritema en el 27.77%, escama en el 30.55% de los casos y ardor en el 8.33% de los casos, siendo el evento adverso más importante el prurito. Estos eventos adversos se presentaron a partir del primer mes de tratamiento y se incrementó a lo largo del mismo y generalmente reduciéndose al final del mismo en el grupo 2.

El 5-metil-1- fenil-2-[1H]-piridona (pirfenidone) es un compuesto conocido desde hace tiempo por su acción antifibrótica, antiinflamatoria y antioxidante (125). Actualmente estudiado y utilizado como terapia sistémica para el tratamiento de diversas enfermedades fibróticas tales como la fibrosis pulmonar, la cirrosis y algunas fibrosis renales. Recientemente con presentación en gel en una concentración al 8% para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides. Sin embargo no hay publicaciones nacionales o internacionales sobre este medicamento que evalúen la eficacia del mismo para el tratamiento de cicatrices hipertróficas o queloides. Se reporta un estudio clínico de fase II realizado en México, por cirujanos endoscopistas en la Escuela de Medicina del ITESM donde evalúan la eficacia del PFD en gel al 8% en cicatrices patológicas. Estudio clínico intervencionista y terapéutico, donde se evaluaron 30 pacientes, con una valoración clínica mensual realizada durante 3 meses para determinar la

respuesta y documentar los posibles efectos adversos, utilizando las variables de la escala de Vancouver modificada, los efectos adversos, la fototoxicidad o cambios en la piel circundante como efectos adversos. Se aplicó la prueba de Wilcoxon para comparar datos pareados para determinar la significatividad estadística. En este estudio el 100% de los pacientes presentaron cambios en el Índice de cicatrización de Vancouver, donde se obtuvieron cambios significativos en todas las variables evaluadas, siendo el porcentaje de mejoría por paciente mayor al 70% para las variables de vascularidad y plegabilidad. No se presentó ningún efecto adverso asociado al uso del medicamento durante su período de aplicación. En este estudio concluyen que el PFD en gel al 8% es efectivo en el tratamiento de cicatrices patológicas, demostrando una mejoría estadísticamente significativa posterior al tratamiento. Estos resultados contrastan con los obtenidos en nuestro estudio, donde la respuesta al tratamiento con PFD en gel al 8% fue escasa y muy similar al efecto placebo. Además de que reportamos la presencia de eventos adversos como la presencia de prurito, eritema, escama y ardor desde el primer mes de aplicación e incremento de estos eventos a lo largo del tratamiento, sin diferencias en la presentación de los mismos en ambos grupos.

CONCLUSIONES

1. Las cicatrices queloides son cicatrices patológicas poco comunes que se presentan más en razas de piel oscura y que predominan en mujeres a la edad de 21 a 40 años.

-
2. Las principales zonas afectadas son los pabellones auriculares, el tórax (principalmente en cara anterior) y los hombros.
 3. Se requiere de una evolución ≥ 6 meses de una cicatriz para iniciar medidas terapéuticas.
 4. Hasta el momento no existe ningún instrumento de evaluación para las cicatrices, universalmente aceptado, que cumpla todos los requerimientos estadísticos necesarios para ser empleado en forma generalizada. La escala ideal debe ser cuantitativa, de bajo costo y fácil de aplicar.
 5. El PFD gel al 8% como terapéutica tópica para el tratamiento de cicatrices queloides, tiene un efecto similar al placebo a los 3 meses, con eventos adversos desde el primer mes de tratamiento, constituido por orden de frecuencia por prurito, escama, eritema y ardor.
 6. Se requiere un estudio con una muestra más amplia para permitir generalizar los resultados a la población general y con un tiempo de tratamiento más prolongado para evaluar la eficacia a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Falanga Vincent. Mecanismos de reparación de las heridas cutáneas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, editors. Dermatología en Medicina General. 6° edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2005, p. 266-277.
2. Clark RA: Wound repair: overview and general considerations, in The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair, 2d ed, edited by RAF Clark. New York, Plenum, 1996, p3.
3. Clark RA et al: Fibronectin and Fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelization. J Invest Dermatol 79:264, 1982.
4. Santoro SA: Identification of a 160,000 dalton platelet membrane protein that mediates the initial divalent cation-dependent adhesion of platelets to collagen. Cell 46: 913, 1986
5. Moncada S. et al: An enzume isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxies to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 263:663, 1976.
6. Loskutoff DJ, Edigington TE: Synthesis of a fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 74:3903, 1977.

-
7. Roberts AB: Transforming growth factors-beta, in *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, 2d ed, edited by RAF Clark, New York, Plenum, 1996, p. 275.
 8. Furie B: The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 53: 505, 1988.
 9. Weisel JW et al: The sequence of cleavage of fibrinopeptides from fibrinogen is important for protofibril formation and enhancement of lateral aggregation in fibrin clots. *J Mol Biol* 232: 285, 1993.
 10. Weiss e ET AL: Un-cross linked fibrin substances inhibit keratinocyte spreading and replication: Correction with fibronectin and factor XIII cross-linking. *J Cell Physiol* 174: 58, 1998.
 11. Diprieto LA et al. Modulation of macrophage recruitment into wounds by monocyte chemoattractant protein-1. *Wound Repair Regen* 9:28, 2001.
 12. Riches X: Macrophage involvement in wound repair, remodeling and fibrosis, in *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* 2d ed, edited by RAF Clark. New York, Plenum, 1996, p. 95.
 13. Tonnesen MG: neutrophil-endothelial cell interactions: Mechanisms of neutrophil adherence to vascular endothelium. *J Invest Dermatol* 93: 535, 1989.

-
14. Doherty DE et al: Human monocyte adherence: A primary effect of chemotactic factors on the monocyte to stimulate adherence to human endothelium. *J Immunol* 138: 1762, 1987.
 15. Subramaniam M et al: Role of endothelial selectins in wound repair. *Am J Pathol* 150: 1701, 1997.
 16. Springer X: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell* 76: 301, 1994.
 17. Grotendorst GR: Connective tissue growth factor: A mediator of TGF-beta action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev* 8: 171, 1997.
 18. Hubner G et al: Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 8: 548, 1996.
 19. Gresham HD et al: A novel member of the integrin receptor family mediates Arg-Gly-Asp stimulated neutrophil phagocytosis. *J Cell Bio* 108: 1935, 1989.
 20. Grinnell F: Wound repair, keratinocyte activation and integrin modulation. *J Cell Sci* 101:1, 1992.
 21. Cass DL et al: Epidermal integrin expression is upregulated rapidly in human fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 33: 312, 1998.

-
- 22.Simpson DM, Ross R: The neutrophilic leukocyte in wound repair a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest* 51: 2009, 1972.
- 23.Newman SL et al: Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte-derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. *J Exp Med* 156: 430, 1982.
- 24.Leibovich SJ, Ross R: The role of the macrophage in wound repair: A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 78:71, 1975.
- 25.Hopkinson-Woolley J et Al: Macrophage recruitment during limb development and wound healing in the embryonic and foetal mouse. *J Cell Sci* 107:1159, 1994.
- 26.Luster AD et al: Delayed wound healing and disorganized neovascularization in transgenic mice expressing the IP-10 chemokine. *Proc Assoc Am Physicians* 110: 183, 1998.
- 27.Kubo M et al: Fibrinogen and fibrin are anti-adhesive for keratinocytes: A mechanism for fibrin eschar slough during wound repair. *J Invest Dermatol* 117: 1369, 2001.
- 28.Hauck CR et al: The focal adhesion kinase. A regulator of cell migration and invasion *IUBMB Life* 53: 115, 2002.

-
29. Packer L, Fuehr K: Low oxygen concentration extends the lifespan of cultured human diploid cells. *Nature* 267: 423, 1977.
 30. Falanga V, Kirsner RS: Low oxygen stimulates proliferation of fibroblasts seeded as single cells. *J Cell Physiol* 154: 506, 1993.
 31. Knighton DR et al: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 221: 1283, 1983.
 32. Falanga V et al: Hypoxia upregulates the synthesis of TGF-beta I by human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 97: 634, 1991.
 33. Kourembanas S et al: Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 88: 1054, 1991.
 34. Kourembanas S et al: Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor. B chain gene in human endothelial cells. *J Clin Invest* 86: 670, 1990.
 35. Shweiki D et al: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 349:843, 1992.
 36. Semenza GL et al: Hypoxia-inducible factor 1: From molecular biology to cardiopulmonary physiology. *Chest* 114:405, 1998.

-
37. Wang GL et al: Hypoxia-Inducible factor I is a basic-helix-loop-helix PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. Proc Natl Acad Sci USA 92:5510, 1995.
38. Uitto J, Prockop DJ: Hydroxylation of peptide-bound proline and lysine before and after chain completion of the polypeptide chains of procollagen. Arch Biochem Biophys 164: 210, 1974.
39. Falanga V et al: Low oxygen tension increases mRNA levels of alpha I procollagen in human dermal fibroblasts. J Cell Physiol 157: 408, 1993.
40. Faller DV: Endothelial cell responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol 26, 74, 1999.
41. Ala Y et al: Hypoxia/reoxygenation stimulates endothelial cells to promote interleukin-1 and interleukin-6 production: Effects of free radical scavengers. Agents Actions 37:134, 1992.
42. Xu I, Clark RA: Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. J Cell Biol 132: 239, 1996.
43. Eckes B et al: Interactions of fibroblasts with the extracellular matrix: Implications for the understanding of fibrosis. Springer Semin Immunopathol 21: 415, 1999.

-
44. Welch MP et al: Temporal relationships of F. actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly and fibronectin receptor expression to wound contraction. *J Cell Biol* 110:133, 1990.
45. Messadi DV, Bertolami CN: CD44 and hyaluronan expression in human cutaneous scar fibroblasts. *Am J Pathol* 142: 1041, 1993.
46. Mosher X: Assembly of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 4:810, 1992.
47. Wu C et al: The alpha 5 beta 1 integrin fibronectin receptor, but not the alpha 5 cytoplasmic domain, functions in an early and essential step in fibronectin matrix assembly, *J Biol chem.* 268, 21883, 1993.
48. Kurkinen M et al: Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest* 43:47, 1980.
49. Falanga V et al: Human dermal fibroblast clones derived from single cells are heterogeneous in the production of mRNA for alpha I procollagen and transforming growth factor beta I. *J Invest Dermatol* 105: 27, 1995.
50. Majno G et al: Contraction of granulation tissue in vitro: similarity to smooth muscle. *Science* 173: 548, 1971.
51. Gabbiani G et al: Granulation tissue as a contractile organ: A study of structure and function *J Exp Med* 135, 719, 1972,

-
- 52.Grinnell F: Fibroblasts myofibroblasts, and wound contraction. J Cell Biol124: 401, 1994.
- 53.Chiu HF, Mc Farlane M: Pathogenesis of Dupuytrens contracture. A correlative clinical.phatological study. J Hand Surg 3:, 1, 1998.
- 54.Singer AJ, Clark RA: Cutaneous wound healing. New Engl j med 341: 738, 1999.
- 55.Gailit I, Clark RA: Wound repair in the context of extracellular matrix. Curr Opin Cell Biol 6: 717, 1994
- 56.Sarret Y et al: Human keratinocyte locomotion: The effect of selected cutokines. J Invest Dermatol 98: 12, 1992. .
- 57.Woodley DT et al: Reepithelization: Human keratinocyte locomotion. Dermatol Clin 11: 641, 1993.
- 58.Regezi JA et al: Tenascin and beta 6 integrin are overexpressed in floor of mouth in situ carcinomas and invasive squamous cell carcinomas. Oral Oncol 38: 332, 2002.
- 59.Circolo A et al: Differential regulation of the expression of proteinases/antiproteinases in fibroblasts: Effects of interleukin-1 and platelet-derived growth factor. J Biol Chem 255: 12283, 1991.

-
60. Laiho M et al: Transforming growth factor-beta induction of type-I plasminogen activator inhibitor: Pericellular deposition and sensitivity to exogenous urokinase. *J Biol Chem* 262, 17467, 1987.
61. Overall CM et al: Independent regulation of collagenase, 72 kDA progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor beta, *J Biol Chem* 265, 1860, 1989.
62. Mirastschijski U, Haaksma CJ, Tomasek JJ, Agren MS Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in the skin wounds. *Exp Cell Res* 2004; 299: 465-75.
63. Champion R.H, Burton JL, Burns DA, Breathnach. *Textbook of Dermatology*. Volume I. Seventh edition. Clinical aspects of wound healing. UK 1998. P337-356.
64. Don Parsa F. vitamin E: facts and fallacies. *Plast Reconstr Surg* 2988; 81: 300-1
65. Ashcroft GS Mill SJ, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2003, 737-43.
66. Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ. Ageing and wound healing. *Biogerontology* 2002; 3; 337-45..

-
67. Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 737-43.
68. Ashcroft GS, Dodworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF beta 1 levels. *Nat Med* 1997; 3: 2309-306.
69. Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous healing. *J Clin Invest* 2002; 110: 615-24.
70. Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost* 2003; 90:978-85.
71. Towler J. Cigarette smoking and its effects on wound healing. *J Wound Care* 2000: 100-4
72. Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998; 123: 450-5
73. Campanile G, Hautmann G, Lotti T. Cigarette smoking, wound healing and face lift. *Clin Dermatol* 1998; 16:575-8
74. Sheridan JF, Padgett DA, Avitsur R, Marucha PT. Experimental models of stress and wound healing. *World J Surg* 2004; 28:327-30.
75. Albina JE, Nutrition and wound healing, *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 367-76

-
76. Deitch EA. Nutritional support of the burn patient. *Crit Care Clin* 1995; 11:735-50.
77. Muller MJ, Herndon DN. The challenge of burns. *Lancet* 1994; 343:216-220.
78. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325:525-32.
79. Barbul A, Rettura G, Levenson SM, Seifter E. Wound healing and thymotropic effects of arginine: a pituitary mechanism of action. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:786-94
80. Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, Holt DR, Wasserkrug HL, Barbul A. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 1993; 114: 155-60.
81. Rackett SC, Jill Rothe M, Grant-Kels JM. Diet and dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 447-61
82. Crandon JH, Lund CC, Dill DB. Experimental human scurvy. *N Engl J Med* 1940; 223: 353-69.
83. Don Parsa F. Vitamin E: facts and fallacies. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81: 300-1.

-
84. Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, Waymack JP, Kopcha R. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Burn Care Rehabil* 1986; 7: 309-14.
85. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 143-9.
86. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Rep Regen* 2001; 9: 178-86.
87. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 637-50.
88. Schultz GS, Mast BA. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases, and growth factors. *Wounds* 1998; 10: 1F-9F.
89. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Rep Regen* 2000; 8:13-25.
90. Harris IR, Yee KC, Walters CE, Cunliffe WJ, Kearney JN, Wood EJ, et al. Cytokine and protease levels in healing and non-healing chronic venous leg ulcers. *Exp Dermatol* 1995; 4: 342-9.

-
91. Cowin AJ, Hatzirodos N, Holding CA, Dunaiski V, Harries RH, Rayner TE, et al. Effect of healing on the expression of transforming growth factor B and their receptors in chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1282-9.
92. Phillips TJ, Al-Amoudi HO, Leverkus M, Park HY. Effect OF chronic wound fluid on fibroblasts. *J Wound Care* 1998; 7: 527-32.
93. Seah CC, Phillips TJ, Howard CE, Panova IP, Hayes CM, Asandra AS, et al. Chronic wound fluid suppresses proliferation of dermal fibroblasts though a Ras-mediate signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 466-74.
94. Bayat A, Mc Gouther DA, Ferguson MW. Skin Scarring. *BMJ* 2003;326:88-92.
95. English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 1999;25:631-8.
96. Slemper AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:396-402.
97. Murray JC. Scars and keloids. *Dermatol Clin* 1993;11:697-707.
98. Nemeth AJ. Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:738-46.

-
99. Jones K, Fuller CD, Luh JY, Childs CC, Miller AR, Tolcher AW, Herman TS, Thomas CR. Case report and summary of literature: giant perineal keloids treated with post-excisional radiotherapy. *BMC Dermatology* 2006; 6:7.
100. Lee SS, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL. Pruritus, pain and small nerve fiber function in keloids: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (6): 1002-6.
101. Lee Y, Minn KW, Baek RM, Hong JJ. A new surgical treatment of keloid: keloid core excision. *Ann Plast Surg* 2001; 46 (2): 135-40.
102. Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, Reichenberger E. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol* 2001; 137 (11): 1429-34.
103. Gira AK, Brown LF, Washington CV, Cohen C, Arbiser JL. Keloids demonstrate high-level epidermal expression of vascular endothelial growth factor. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (6): 850-3.
104. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Richard FR, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Teot L, Wood FM, Ziegler U. International Clinical Recommendations on Scar Management. *Plast Reconst Surg*. 2002; 110 (2): 560-71.
105. Murray JC, Pollack SV, Pinnell SR. Keloids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 461-70.
106. Burd A, Huang L. Hypertrophic response and keloid diathesis: two very different forms of scar. *Plast Reconst Surg* 2005; 116(7): 150e-157e.

-
107. Bertheim U, Hellstrom S. The distribution of Hyaluronan, in human skin and mature, hypertrophic and keloid scars. *Br J Plast Surg* 1994;47: 483.
108. Sayani K, Dodd CM, Nedelec C, et al. Delayed appearance of decorin in healing burn scars. *Histopathology* 2000; 36: 262.
109. Berman B, Bielely HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg* 1996; 22(2): 126-30.
110. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 374-9.
111. Al-Attar A, Mess S, Thornassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconst Surgery* 2006; 117(1): 286-300.
112. Leshaw SM. Silicone use in Keloids. *Dermatol* 1994; 160 (4):363-4.
113. Niessen FB, Spauwen P, Robinson P, Fidler V, Kon M. The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. *Plast Reconst Surg* 1998;102(6): 1962-72.
114. Davies DM. Scars, hypertrophic scars and keloids. *BMJ* 1985;290(6): 1056-8.
115. 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: 755.

-
116. Malaker, Kamal M, Zaidi, Mustafa, Franka, Mohamad Rida. Treatment of earlobe keloids using the cobalt 60 teletherapy unit. *Ann Plast Surg* 2004; 52(6): 602-4.
117. Ragoowansi R, Cornes Paul, Moss A, Glees J. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconst Surg* 2003; 111(6): 1853-9.
118. Ochoa-Pell J. Conceptos actuales en cicatrización queloide. *Rev Sanid Milit Mex* 2008. 62 (2), Mar-Abr 97-101.
119. Ernst K, Hundeiker M. Results of Cryosurgery in 394 patients with hypertrophic scars and keloids. *Hautarzt* 1995; 46: 462.
120. Lopez FA, Ochoa JA, et al. Earlobe keloid treatment by surgical resection and Imiquimod. Case report. *Rev Sanid Milit Mex* 2007; 61(2):114-7.
121. Davison S, Mess S, Kauffman L, Al-Attar A. Ineffective Treatment of Keloids with Interferon Alpha-2b. *Plast Reconst Surg* 2006; 117(1):247-52.
122. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A, Stefanaki K, Argyrakos T, Petridis A, Katsambas A. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3): 47-9.
123. Uppal RS, Khan U, Kafar S, Talas G, Chapman P, McGrouther AD. The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision. *Plast Reconst Surg* 2001; 108(5): 1218-24.

-
124. España A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg* 2001; 27: 23.
125. Robles DT, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J* 2007; 13: 9.
126. Lyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 779-85.
127. Byung-Seok Lee, Margolin SB, Nowak AR. Pirfenidone: A Novel Pharmacological Agent that Inhibits Leiomyoma Cell proliferation and Collagen production. *J Clin Endocr Metabol* 1998; 83: 219-23.
128. Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* 1998; 54:99-109.
129. Shetlar MR, Shetlar DJ, Bloom RF, Shelthar CL, Margolin SB. Involution of keloid implant in athymic mice treated with Pirfenidone or with or triamcinolone. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 491-6.
130. Suga H, Teraoka S, Margolin SB. Preventive effect of Pirfenidone against experimental sclerosing Peritonitis in rats. *Exp Toxic Pathol* 1995; 47: 287-91.

-
131. García L, Hernández I, Sandoval A, Salazar A, García J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2002; 37: 797-805.
132. Ganesh Raghu, W. Craig Johnson, Diane Lockhart, and Yolanda Mageto. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with a New Antifibrotic Agent, Pirfenidone. Results of a Prospective Open Label Phase II Study. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1061-9.
133. Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza E, Rincón AR, Alvarez A, Goodman ZD, Sandoval AS, Covarrubias A, Arechiga G, García L. A pilot study of a novel anti-inflammatory and anti-fibrotic agent, pirfenidone, in patients with liver cirrosis. *Hepatology* 2003; 38 Suppl1: 308A.
134. Okada, Youichi, M.D., Investigational Study Of Clinical Indications For Pirfenidone Ointment, Report from Japan on Human Topical Dermal Trials, 1993.
135. Margolin S. 1980-1985. Personal Communication. St. George's University, School of Medicine, St. George's, Grenada.
136. Margolin S, Noval J.J. Fluorimetric Assay of Pirfenidone Levels in Serum from Rabbits Treated with Pirfenidone Topically or Intramuscularly (Teratology Study) (120-2830-116 Addendum), April 27, 1978. AMR Biological Research, Inc., Subsidiary of Princeton Nassau International Corporation, P.O. Box 5700, Princeton, New Jersey.

-
137. Margolin S, Noval JJ. Fluorimetric Assay of Pirfenidone in Sera of Rabbits Treated Topically with Pirfenidone Ointment (21-Day Repeat Dermatology Study (120-2832-116 Addendum), April 27, 1978. AMR Biological Research, Inc., Subsidiary of Princeton Nassau International Corporation, P.O. Box 5700, Princeton, New Jersey.
138. Margolin B, Margolin D, Margolin S. Effect of Pirfenidone 10% Hydrophilic Ointment, on the Inflammation Induced by Endotoxin Injected into the Skin of the Dog, in comparison to Placebo, Using a Double-Blind Format (60-3091-39), July 9, 1979. AMR Biological Research, Inc., Subsidiary of Princeton Nassau International Corporation, P.O. Box 5700, Princeton, New Jersey.
139. Passeron F. Comparison of Various Ointment Concentrations of Pirfenidone Topically Applied to Experimental Dermal Lesions in Mice. LEA, S.A.C.L.P., Buenos Aires, Argentina, 1984.
140. Passeron F. Comparison of 5% and 10% Pirfenidone Ointment Against Experimentally-Induced Dermal Inflammation in Pregnant Mares. LEA, S.A.C.L.P., Buenos Aires, Argentina, 1984.
141. Shetlar MR, Shetlar CL. Effect of Anti-fibrosis Drug on the Survival of Keloid Transplants in Athymic Mice, FASEB Journal. Vol. 9:A967 (1995).
142. Shetlar M. Involution of keloid implants in Athymic Mice treated with pirfenidone or with triamcinolone, J Lab Clin Med 1998; 132: 491-6.

-
143. Wolfram D, Tzankov A, Pützi P, Hildegunde P. Hypertrophic Scars and Keloids: Review of their pathophysiology, risk factors and therapeutic management.
144. Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil* 1990, 11: 256-61.
145. Beausang E, Floyd H, Dunn KW, et al. A New Quantitative Scale for Clinical Scar Assessment. *Plast Reconstr Surg* 1998, 102: 1954-61.
146. Draaijers L, Tempelman F, Botman Y, et al. The Patient and Observer Scar Assessment Scale :A Reliable and Feasible Tool for Scar Evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1960-65.
147. Mustoe T, Cooter R, Gold M, et al. International Clinical Recommendations for Scar Management. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 560-71.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento Informado.

1. El proyecto de investigación corresponde a Riesgo mínimo, esto es, debido a la aplicación de un medicamento tópico que tiene como antecedente ser seguro en humanos.

2. Apartados

I. El médico del estudio invita al paciente a participar en un estudio de investigación debido a que padece un problema de piel que se llama cicatriz queloide, que es una forma anormal de cicatrizar y que no afecta su salud física. En este estudio se evaluará un nuevo medicamento para tratar las cicatrices queloides, que usted padece.

El medicamento que se va a usar se llama PFD y se usará para tratar la cicatriz queloide, sin embargo, se requerirá comparar el efecto del medicamento con un producto muy parecido que no tendrá efecto en su enfermedad, pero que es necesario ya que sin esto, no sería posible valorar adecuadamente la respuesta del medicamento que estamos estudiando.

II. Si participa en este estudio, requeriremos que acuda 4 veces, en la que tomaremos todos los datos necesarios para su participación. El objetivo del estudio es evaluar el tratamiento de la cicatriz queloide con PFD, que se comparará con el uso de un producto sin efecto en su enfermedad. Si usted acepta participar, puede tocarle el medicamento o el producto sin efecto en su enfermedad.

III. Fuera del tiempo que pierde en la consulta, no hay otra molestia que contemplar, salvo los eventos adversos que el tratamiento puede llegar a tener.

El medicamento (cualquiera que sea), le será proporcionado por el investigador y usted lo aplicará diariamente en su casa por las mañanas y por las noches.

IV. Es posible que este nuevo estudio nos permita obtener un tratamiento efectivo y seguro para las cicatrices queloides, sin embargo, es importante que conozca que este medicamento no es del todo infalible y puede darnos resultados no útiles. Su participación en el estudio podría no beneficiarlo, pero si podría ayudar a otras personas que tienen la misma enfermedad que usted, todo esto, gracias a la información que obtengamos.

V. Gracias a la información que se obtenga se podría tener otra opción para el manejo de las cicatrices queloides, enfermedad que aunque no afecta su salud física, si puede condicionar problemas en su estado de ánimo y calidad de vida.

VI. El médico del estudio está para servirle y para contestarle cualquier pregunta que pueda tener acerca del estudio que ya le mencionamos o de otra cosa del mismo.

VII. Usted como paciente no renuncia a ninguno de sus derechos legales por el hecho de firmar esta carta de consentimiento. Su firma como paciente indica que ha leído y comprendido la información de esta carta. Además, al firmarla usted reconoce que se le ha explicado el estudio y que ha podido hacer preguntas sobre todo lo que no entendía bien, y que las preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Asimismo, usted comprende que su participación en el estudio es totalmente voluntaria (no es obligado). El no desear participar en el estudio no le traerá ningún problema, nadie se enojará con usted como paciente o con sus familiares y su decisión no tiene nada que ver en la atención médica a la que el paciente tenga derecho en esta institución de salud.

VIII. El paciente tiene derecho a que nadie sepa que usted participó en el estudio y toda la información que tengamos en este estudio permanecerán confidenciales, dentro de los límites que marque la ley.

Es posible que los resultados del estudio, cualquiera que sean, se publiquen en una revista seria, por lo que usted mediante la firma de este documento lo autoriza, siempre y cuando se mantenga secreta u oculta la identidad del paciente.

IX. El paciente tendrá derecho a conocer los resultados del estudio, también a que se le explique lo que significan dichos resultados.

X y XI. Ni al paciente ni a los familiares se le cobrarán nada por el medicamento ni por las consultas relacionadas con el estudio. El tratamiento y las consultas serán gratuitos solo durante el estudio.

La atención de problemas de salud que no se relacionen con este estudio seguirá siendo responsabilidad del paciente, como lo hace habitualmente.

Ni el paciente ni los familiares recibirán compensación económica por la participación del paciente en el estudio.

En caso de algún problema relacionado con la investigación y que requiera ser revisado por un médico, este servicio será proporcionado en su totalidad por los investigadores hasta su resolución. No será posible la ayuda económica (indemnización) en caso de algún tipo de complicación relacionada con el estudio debido a que no contamos con recursos suficientes.

XII y XIII.

Nombre o huella digital del paciente _____ Fecha

Testigo 1(Nombre y Dirección) _____ Fecha
_____ Relación con el paciente

Testigo 2 (Nombre y Dirección) _____ Fecha
_____ Relación con el paciente

XIV. Si el paciente o los familiares creen que el paciente tiene algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte (n) de inmediato al Dr. Andrés Tirado Sánchez al celular 5530-48-6622 las 24hrs.o a la Dra. Rosa María Ponce Olivera, Tel. 5652-3999, celular 5554-03-2049 (las 24hrs), com. 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs).

XV. En caso de requerir atención médica acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible las 24hrs.

Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos.

Título del Proyecto de Investigación:

**“Eficacia del PFD en gel 8% en el manejo de las
cicatrices queloides en pabellones auriculares.”**

México, D.F. a _____ de _____ del 200__

Iniciales _____

Número de registro ____-____

Edad _____

Sexo _____

Evolución de la cicatriz en meses _____.

Iconografía: Basal __, Visita 1 __, Visita 2 __, Visita 3 __.

Programa de visitas. Valoración de Eficacia del Tratamiento

Visita	Medición en mL	
	Tratamiento A	Tratamiento B
Basal		
Visita 1 (1 mes)		
Visita 2 (3 meses)		
Visita 3 (5 meses)		

Programa de visitas. Valoración de la Seguridad del Tratamiento.

Visita	Evento Adverso	
	Tratamiento A	Tratamiento B
Visita 1 (1 mes)		
Visita 2 (2 meses)		



Visita 3 (3 meses)		