



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**SEGUIMIENTO
DE QUELOIDES:
REVISIÓN Y SERIE
DE CASOS**



Autor: Álvaro Velasco Villagarcía

Tutor: Dr. Antonio Dueñas Laita

Cotutora: Dra. Rosa Giménez García

CURSO 2020/2021

INDICE	Páginas
1. RESUMEN	1-3
2. INTRODUCCIÓN	4-12
2.1. <u>Diagnóstico diferencial de queloides y cicatrices hipertróficas</u>	4-5
2.2. <u>Fisiopatología de la cicatrización anómala</u>	5-6
2.3. <u>Clínica y escalas de evaluación</u>	6-7
2.4. <u>Tratamiento de los queloides</u>	7-9
2.5. <u>El tratamiento de queloides con Toxina Botulínica</u>	10-12
2.5.1. Mecanismos de acción.....	10
2.5.2. Uso de la toxina en queloides: mecanismos propuestos	10-11
2.5.3. Contraindicaciones	11-12
2.5.4. Complicaciones	12
2.5.5. Fracaso de su uso.....	12
3. OBJETIVOS	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS	13-14
4.1. <u>Ámbito de realización</u>	13
4.2. <u>Variables epidemiológicas</u>	13-14
4.3. <u>Protocolo</u>	14
4.4. <u>Limitaciones</u>	14
5. RESULTADOS	14-16
6. DISCUSIÓN	16-17
7. CONCLUSIONES	18
8. AGRADECIMIENTOS	18
9. BIBLIOGRAFÍA	18-20
10. ANEXOS Y PÓSTER	21-37

1. RESUMEN

Introducción: Los queloides son formas patológicas de la cicatrización, con una clínica muy variopinta que puede ir del dolor, prurito, tirantez y no menos importante problemas estéticos alterando notablemente la calidad de vida. Se han hecho escalas para su valoración clínica, como la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale). No existe un gold estándar en el tratamiento de los queloides, aunque las inyecciones intralesionales de triamcinolona es el tratamiento más usado, seguido por la crioterapia, escisión quirúrgica, radiación, silicona o láser. En los últimos años se ha utilizado con éxito la toxina botulínica para la prevención y el tratamiento de queloides con éxito.

Objetivos: Realizar una revisión de la fisiopatología de las cicatrices queloideas según los estudios publicados en inglés y español en PubMed. Actualización del manejo terapéutico y la profilaxis de los queloides. Estudiar la correlación entre la escala POSAS del paciente y la del observador. Revisión del uso de la toxina botulínica en el tratamiento de los queloides. Comparar la efectividad de la toxina botulínica frente a otros tratamientos. Diseño de un protocolo terapéutico con toxina botulínica A para presentar nuestra

experiencia, en estudio preliminar, con toxina botulínica en el tratamiento una serie de pacientes con queloides.

Materiales y métodos: Para este estudio se reclutó un número final de 11 pacientes del Área de Salud de Valladolid Oeste (España), 8 de los cuales habían tenido tratamientos previos de los queloides, y tras la firma del consentimiento aceptaron tratarse con BoNT-A mediante inyección intralesional de BOTOX[®] 100 U diluido en 4 cc de suero (2.5 U x 0,1 ml), con un total de 25-30 unidades, aplicadas con un intervalo de 8 a 12 semanas. Se recogieron una serie de variables clínicas, con la escala POSAS 2.0 y epidemiológicas para analizarse con SPSS los datos sobre la correlación de la escala POSAS del observador y la del paciente, así como la correlación entre la opinión antes del tratamiento tanto del médico como del paciente. Así mismo se valoró en los 8 pacientes que habían recibido otros tratamientos previos la efectividad de la BoNT-A frente a dichos tratamientos respecto a la disminución del volumen, reblandecimiento, disminución del eritema, reducción del dolor y/o disminución del prurito.

Resultados: Tras el tratamiento propuesto con BoNT-A, mejoraron un 90,9% (10 de los 11 pacientes). Solo 2 de los 11 abandonaron el tratamiento tras una primera dosis (uno por dolor y otro por inicio de tratamiento de fertilidad). En el 90,9% de los pacientes disminución del dolor, motivo fundamental de consulta y uno de los aspectos peor valorados en el POSAS. En el 81,8% disminuyó el prurito. En el 72,7% de los pacientes hubo una disminución clara del volumen del queloide, así como un patente reblandecimiento de los mismos. En un 63,6% hubo una disminución del eritema. Tras realizar el test de Spearman concluimos que existe una alta correlación positiva entre POSAS del observador y POSAS del pacientes ($p: 785; p < 0,05$). Así mismo se vio que existe una alta correlación positiva entre la opinión que tenían los pacientes antes del tratamiento con BoNT-A y la opinión del médico ($p: 815; p < 0,05$). Y por último, de los pacientes tratados previamente con otros tratamientos, se vio que el 62,5% presentaron una mejoría con la toxina respecto a los otros tratamientos previos, 1 de los 8 (12,5%) obtuvieron mejoría con corticoides respecto este tratamiento y un 25% no obtuvo ni mejoría ni empeoramiento ($p < 0,05$)

Conclusiones: Los queloides representan una cicatrización patológica que se asocia a una sintomatología importante así como graves alteraciones estéticas. La escala POSAS podría ser de utilidad en la objetivación de los parámetros, y en controles posterapéuticos. Los tratamientos realizados previamente por los pacientes son diversos y poco eficaces. Los pacientes, en su mayoría, han reconocido una mayor eficacia de la toxina botulínica en comparación con los tratamientos previamente administrados ($p < 0,05$). A pesar de necesitarse más estudios, la BoNT-A tiene aplicabilidad práctica y puede ser considerada como una alternativa terapéutica eficaz y sobre todo segura en el tratamiento y prevención de las cicatrices queloides.

Palabras clave: Queloides, Fisiopatología, POSAS, Tratamiento, Profilaxis, Toxina Botulínica.

ABSTRACT

Introduction: Keloids are pathological forms of scarring, with a very diverse clinical picture that can range from pain, itching, tightness and no less important aesthetic problems, notably altering the quality of life. Scales have been made for its clinical assessment, such as the POSAS scale (Patient and Observer Scars Assessment Scale). There is no gold standard in the treatment of keloids, although intralesional injections of

triamcinolone are the most used treatment, followed by cryotherapy, surgical excision, radiation, silicone or laser. In recent years, botulinum toxin has been used successfully for the prevention and treatment of keloids.

Objectives: Review the pathophysiology of keloid according to studies published in English and Spanish in PubMed. Update on the therapeutic management and prophylaxis of keloids. To study the correlation between the POSAS scale of the patient and that of the observer. Review the use of botulinum toxin in the treatment of keloids. Compare the effectiveness of botulinum toxin against other treatments. Design of a therapeutic protocol with botulinum toxin A to present our experience, in a preliminary study, with botulinum toxin in the treatment of a series of patients with keloids.

Material and methods: For this study, a final number of 11 patients from the Western Health Area of Valladolid (Spain) were recruited, 8 of whom had had previous keloid treatments, and after signing the consent, they agreed to be treated with BoNT-A by intralesional injection of BOTOX® 100 U diluted in 4 cc of serum (2.5 U x 0.1 ml), with a total of 25-30 units, applied with an interval of 8 to 12 weeks. A series of clinical variables were collected with the POSAS scale and epidemiological variables to be analyzed with SPSS the data on the correlation of the POSAS scale of the observer and that of the patient, as well as the correlation between the opinion before treatment of both the doctor and the patient. Likewise, the effectiveness of BoNT-A versus said treatments was assessed in the 8 patients who had received other previous treatments in terms of volume reduction, softening, erythema reduction, pain reduction and / or reduction of pruritus

Results: After the proposed treatment with BoNT-A, they improved by 90.9% (10 of the 11 patients). Only 2 of the 11 abandoned treatment after a first dose (one due to pain and the other due to the start of fertility treatment). In 90.9% of the patients, pain reduction was a fundamental reason for consultation and one of the worst-rated aspects in the POSAS. Itching decreased in 81.8%. In 72.7% of the patients there was a clear decrease in the volume of the keloid, as well as a clear softening of the same. In 63.6% there was a decrease in erythema. After performing the Spearman test, we concluded that there is a high positive correlation between POSAS of the observer and POSAS of the patients ($\rho: 785; p < 0.05$). Likewise, it was seen that there is a high positive correlation between the opinion that the patients had before treatment with BoNT-A, and the opinion of the doctor ($\rho: 815; p < 0.05$). And finally, it was seen that 62.5% of the 8 previously patients treated with other treatments presented an improvement with the toxin compared to other previous treatments, 1 of the 8 (12.5%) obtained improvement with corticosteroids compared to this treatment and 25% did not obtained neither improvement nor worsened ($p < 0.05$)

Conclusions: Keloid scars represent pathological scarring that is associated with significant symptoms as well as serious aesthetic alterations. The POSAS scale could be useful in the objectification of the parameters, and in post-therapeutic controls. The treatments previously carried out by patients are diverse and not very effective. Most patients have recognized a greater efficacy of botulinum toxin compared to previously administered treatments ($p < 0.05$). Despite the need for more studies, BoNT-A has practical applicability and can be considered as an effective and above all safe therapeutic alternative in the treatment and prevention of keloid scars.

Key words: Keloids, Pathophysiology, POSAS, Treatment, Prophylaxis, Botulinum Toxin.

2. INTRODUCCIÓN

Dentro de las formas patológicas de la cicatrización encontramos las cicatrices hipertróficas y los queloides que son fenómenos fibroproliferativos de la piel debido a una curación anormal de la piel dañada. El termino queleide fue descrito en el siglo XIX por un dermatólogo francés y proviene del griego χηλή “cheele” cuyo significado es “tenaza de cangrejo” y del sufijo –oide “con forma de”. Las personas de etnia africana tienen más probabilidad de sufrirlas. Es más frecuentes su aparición en la cara, y no hay diferencia entre sexos. ¹⁻³

2.1. Diagnóstico diferencial de queloides y cicatrices hipertróficas

Ante la presencia de una cicatrización anómala es necesario conocer las características que permiten hacer un diagnóstico diferencial entre ambas, debido a las similitudes que presentan. Las diferencias sustanciales entre estas cicatrices son las siguientes (*ver Anexo Tabla 1*):

- **Cicatrices hipertróficas:** con una incidencia superior a la de los queloides llegando al 15% de las cicatrices, su aparición es más incipiente en comparación con los queloides (pocas semanas tras la agresión en la piel, entre la cuarta y la octava semana) y presentan un curso de mejoría tendiendo a la desaparición con el tiempo, característica de gran importancia a la hora del diagnóstico diferencial. No sobrepasa los límites de la herida, tienen una incidencia superior a la de los queloides y no se ha visto clara asociación con fototipos cutáneos. Suelen aparecer en las articulaciones. A nivel **microscópico** destaca un aumento en la síntesis colágena unas 3 veces superior a lo normal, con una disposición del mismo ondulante y paralelo a la epidermis.
- **Cicatrices queleideas:** su aparición es más tardía, presentándose meses después de la agresión, no presentan mejoría con el tiempo y sobrepasan los límites de la lesión (hay autores que debido a esto les consideran tumores benignos). No suelen aparecer en articulaciones, y los lugares más frecuentes de su aparición son: cara (destacando el lóbulo de la oreja muy relacionado con las agresiones externas por realización de pendientes o piercings tan de moda en la actualidad), hombros y región pectoral. La cirugía de los queloides, aun siendo una de las opciones de tratamiento, no suele tener unos resultados prometedores, empeorando tras su exéresis. La incidencia es menor que la de las anteriores estando en torno a un 4,5% de media, pudiendo ser en la raza negra de hasta el 16%, habiendo asociación con fototipos de piel más altos. Existe una mayor predisposición genética en los queloides en comparación con las cicatrices hipertróficas⁴. A nivel **microscópico** destaca un aumento en la síntesis colágena unas 20 veces superiores a lo normal, con una disposición aleatoria del colágeno sin un patrón característico

^{3,5-7}

En cuanto a los **factores de riesgo** para padecer un queleide están:

- **Predisposición genética** (HLA B14, B21, BW16, BW35, DR5 y DQW3) habiéndose visto incluso patrones de herencia autosómica dominante y recesiva y una mayor aparición en raza negra, existiendo en este grupo de pacientes relación con obesidad e hipertensión^{5,6,8}. No se han encontrado diferencias entre sexos.

- **Factores traumáticos** (siendo el factor de riesgo fundamental) donde está, la tensión muscular: hay áreas que soportan mayores tensiones musculares y por tanto mayor predisposición a la aparición de queloides, regiones como la esternal o la acromio clavicular son muy representativas.
- **Factores hormonales** como la pubertad o embarazo, experimentando un aumento en dichas etapas.
- **Asociación con enfermedades dermatológicas**, como son el acné, varicela o foliculitis entre otras así como una mayor predisposición en **áreas más melanocíticas**.^{6 9}

2.2. Fisiopatología de la cicatrización anómala (ver Anexo Figura 1)

El proceso de cicatrización normal consta de cuatro fases (coagulación, inflamación, formación de tejido de granulación y remodelado de la matriz) que si se altera alguna de ellas aparecerán las cicatrices patológicas: hipertróficas y queloides⁹. De forma resumida las fases constan de:

- **Fase de coagulación:** su finalidad es detener la hemorragia. Las plaquetas y la cascada de coagulación son las protagonistas en esta fase, a fin de formar un coágulo estable de fibrina.
- **Fase de inflamación:** a las 24-48 horas del daño en la piel, cuya finalidad de esta fase es la destrucción de microorganismos que puedan infectar la herida y eliminar residuos. Los protagonistas de esta fase son en este caso los neutrófilos y los macrófagos junto con los factores quimiotácticos y de crecimiento secretados por estos, que a su vez producen vasodilatación y aumento de permeabilidad. Es cuando aparecen los *signos clásicos de Celso*: rubor, tumor, calor y dolor.
- **Fase de formación de tejido:** su finalidad es regenerar el tejido que falta y cerrar la herida. Se produce una neo formación de vasos, una contracción de los márgenes y finalmente una epitelización. Las células endoteliales y fibroblastos son los protagonistas de esta fase.
- **Fase de remodelado:** el tejido neoformado gana fuerza y elasticidad. Se da una reorganización en las fibras de colágeno finalmente dando mayor fuerza tensil. Destacan en esta fase los queratinocitos.

La fisiopatología de la cicatrización anómala no se conoce actualmente con certeza pero se han propuesto varios mecanismos implicados. Entre estos destacan la tensión cutánea y la disregulación en la fase inflamatoria¹⁰, como por ejemplo, una sobreexpresión de interleukinas (IL) proinflamatorias como son la IL-6 y 8 así como una disminución en la IL-10 cuyo efecto es antiinflamatorio (el cual está secretado por linfocitos Th1 que en caso de cicatrización patológica están disminuidos). Se ha visto relación con la IL-12, el interferón alfa y gamma y el TGF- β (transforming growth factor) en las cicatrices patológicas¹¹. Del TGF- β destaca la infraexpresión de la isoforma 3 y la sobreexpresión de la 1 y 2 lo que contribuye a la sobreexpresión anómala de fibroblastos, los cuales a su vez presentan una mayor cantidad de receptores lo que conlleva mayor sensibilidad a la acción de las moléculas mencionadas. Se ha visto una actividad defectuosa de las vías de señalización intracelulares, en concreto, de la actividad Smad². Con una menos importancia pero no despreciable, están otras moléculas implicadas en la cicatrización anómala como son PDGF (platelet derived growth factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), MAP kinasas (Mitogen-Activated Protein Kinases), metaloproteasas y TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases). Destacando de todas estas moléculas el TGF- β y el PDGF como claves en la formación de cicatrices queloides^{7,12,13}. Se ha visto en estudios in vitro con Toxina Botulínica tipo A

BoNT-A (tratamiento off-label de queloides) que ésta no es tóxica ni tiene acción frente a los fibroblastos de tejido no cicatricial, sin alterar su proliferación, por el contrario si se ha visto efecto de dicha toxina sobre los mecanismos inflamatorios descritos de las cicatrices patológicas haciendo efecto sobre dianas como la IL-4, 5, 10 y 13¹⁰, citosinas secretadas por los linfocitos Th2 que se encuentran aumentados en la cicatrización patológica.

Por tanto, la base fisiopatológica de la cicatrización anómala se podría resumir en una *respuesta inflamatoria aumentada*, una *sobreexpresión de los factores de crecimiento*, así como un *aumento en la actividad fibroblástica* que hace que se produzca una *mayor cantidad de colágeno* así como una disminución de la elastina lo que dará la dureza en los queloides. Hay variaciones en el exceso de síntesis de colágeno, siendo un mayor aumento del colágeno tipo I y III en queloides, mientras que en las cicatrices hipertróficas predomina el tipo III ^{2,7}.

Un nuevo y prometedor marcador de cicatrices queloideas es el miRNA (29 a, b y c) que se ha visto disminuido en los queloides, lo que podría utilizarse como marcador pronóstico y diagnóstico de queloides en un futuro^{4,14}.

2.3. Clínica y escalas de evaluación

La presentación clínica de los queloides es muy variopinta, son formaciones sobreelevada, de consistencia firme, brillantes y lisos con una coloración que va desde el violeta al rojo y de forma generalmente ovoidea con tamaños que pueden ir desde pequeñas pápulas hasta tumores de gran tamaño, con bordes que sobrepasan los límites de la herida. Pueden ser dolorosos, presentar tirantez y ocasionalmente pruriginosos aunque generalmente son asintomáticos ^{1,6} (Ver Anexo Figura 2)

Más allá de la sintomatología comentada tenemos que estacar una disminución de la calidad de vida debido al problema estético que genera al paciente y más típicamente los queloides que se encuentran en zonas más visibles como la cara (siendo la localización más frecuente, 55,87% en un estudio con n=639)^{1,3}. Por tanto uno de los objetivos fundamentales del tratamiento de los mismos es la reducción del tamaño de la cicatriz que repercutirá positivamente sobre la calidad de vida ¹⁵, aun así la mayor parte de los pacientes no solo pretenden mejorar la afectación estética, sino también pretenden buscar la analgesia, alivio del picor y la reducción de la tensión en la zona ⁵.

El impacto sobre la calidad de vida en estos pacientes es un tema muy estudiado en diversas publicaciones actuales. Se ha visto una mayor afectación de la esfera psicológica, sobre todo en gente joven, aunque no repercute de manera notable en las actividades de la vida diaria o de la esfera socio-laboral. En un artículo se ha evaluado, a través del cuestionario aplicado de Beck, la relación entre la depresión, la calidad de vida y los queloides, llegando a la conclusión de que los pacientes que padecen queloides y un deterioro de la calidad de vida, tienen tasas de depresión más altas que la población general⁵.

Para hacer una evaluación integral de la clínica de los queloides usamos en este trabajo la escala validada **POSAS** (Patient and Observer Scar Assessment Scale) ¹⁶. Esta escala se compone a su vez de dos subescalas: la del **observador** y la del **paciente**, cada una de ellas con 6 ítems diferentes y uno común a cerca de la opinión general de la cicatriz queloidea en comparación con la piel sana (ver Anexo Figura 3, 4 y 5). Cada uno de los ítems se valoran del 1 (piel normal) al 10 (el peor estado de la cicatriz posible)¹⁷

Otras escalas usadas en la valoración de los queloides son la escala analógica visual (EVA, *ver Anexo Figura 6*) y la escala de Vancouver (VSS). Esta última no tiene en cuenta la percepción subjetiva del paciente¹.

2.4. Tratamiento

No existe un gold standard en el tratamiento de los queloides actualmente ¹, por lo que hay un arsenal terapéutico muy variado. Se pueden clasificar los tratamientos en: los tratamientos médicos, quirúrgicos y las combinaciones entre ellos, así como algunos tratamientos usados en profilaxis de cicatrización patológica (*ver Discusión*):

- **Corticoides:** La inyección intralesional de corticoides (*acetónido de triamcinolona*) es el tratamiento más usado por excelencia ^{18 19}, usado en monoterapia a dosis de 40 mg/ml, recomendándose 3 inyecciones mensuales pudiéndose administrar con lidocaína al 2% para minimizar el dolor. Los corticoides actúan sobre muchas de las vías fisiopatológicas de la formación de los queloides como por ejemplo: disminuye la inflamación, además suprime la síntesis de colágeno y elementos de la matriz extracelular como los glucosaminoglicanos, disminuye el desarrollo de fibroblastos y aumenta la degradación del colágeno¹⁸, así como la inducción de la vasoconstricción. La inyección aislada de dicho corticoide intralesional tiene una respuesta favorable en torno al 50-100% de los casos, siendo más cercano al 100% si se combinan tratamientos. La tasa de recurrencia al año es de en torno al 30% y a los 5 años de en torno al 50%². Los efectos secundarios más frecuentes son atrofia e hipopigmentación cutánea, y en comparación con otros tratamientos (*véase la Toxina Botulínica*) presenta mayor grado de dolor y prurito en el lugar de la inyección, así como telangiectasias ²⁰
- **5-fluorouracilo (5-FU):** Fármaco usado en quimioterapia. Usado en queloides debido a su acción antiangiogénica, inhibe proliferación de fibroblastos (debido a su acción frente a la timidilato sintasa) y actúa contra colágeno tipo I. usado a dosis de 50 mg/ml se ha visto reducción del tamaño de la cicatriz. Como efectos secundarios tiene dolor, hiperpigmentación y ulceración. En una revisión sistemática se ha visto una efectividad de entre el 45 al 96%²¹. Se recomiendan controles de hemogramas debido al riesgo de citopenias.
 - **Corticoides combinados con 5-fluorouracilo (5-FU):** Aunque los estudios acerca de esta combinación son escasos y con una evidencia poco sólida, se ha visto una reducción de efectos adversos de los corticoides debido a una reducción en su dosis al añadir el 5-FU, así como una reducción de las recurrencias con el tratamiento combinado²². Esto puede deberse a la inhibición del colágeno tipo I por el 5-FU²¹.
- **Mitomicina C:** Antibiótico con actividad antineoplásica y antiproliferativa. Al inhibir la síntesis de DNA, RNA y proteínas, disminuye la proliferación celular (y entre ella la de fibroblastos). Se ha usado tras la escisión quirúrgica de los queloides, sin aparición de efectos secundarios reseñables y con una menor tasa de recurrencias (en torno a un 16%) en comparación con los corticoides²³.
- **Imiquimod al 5%:** Es un inmunomodulador tópico con acción sobre la expresión de TNF-alfa, interferón alfa y gamma, así como interleucinas 1, 6, 8 y 12. Con unos resultados variables en estudios recientes²³.
- **Interferones:** Los interferones tiene acciones antifibróticas, antiproliferativas y antivirales. Al aumentar interferón alfa y gamma (disminuidos en los queloides) antagonizan el TGF-β 1 y por tanto disminuyendo

en última instancia el colágeno I y III y la matriz extracelular¹¹. Los resultados entre los estudios realizados son bastante heterogéneos, necesiéndose más estudios para su recomendación generalizada. Los efectos secundarios más comunes tras su inoculación fueron dolor local (causa de rechazo de más dosis en algunos pacientes), eritema, edema y síntomas de gripe²⁴.

- Extracto de cebolla: Se ha demostrado mejoría en la organización del colágeno en modelos animales. A nivel de cicatrices patológicas, en hipertróficas sí que se ha visto que disminuye la incidencia de cicatrices hipertróficas, pero en las queloides no se ha visto diferencias significativas respecto al placebo². Se recomienda un uso combinado con triamcinolona. Se ha visto aumento de las metaloproteasas MMP-1 pero no una reducción significativa del colágeno tipo I²⁵, así como inhibición de la cascada de señalización del TGF- β /Smad²⁶.
- Láser: Existen varios tipos de láseres, siendo el más usado para las cicatrices patológicas el PDL (láser de diodo pulsado), con una longitud de onda de 585 nm, con una media de 2-6 sesiones, al igual que se usa en las manchas vino de Oporto y los hemangiomas. El láser vaporiza los vasos, reduciendo así la propagación de las citocinas hacia el queloide. El PDL regula a la baja el TGF- β I que en combinación con la triamcinolona que disminuye el colágeno tipo I potencia su acción²⁷. Efectos secundarios estudiados son la hipo e hiperpigmentación así como formación de flictenas o aparición de un eritema transitorio que desaparece en 24 horas. Aun así, hay resultados variables con el uso de diferentes láseres aunque cabe destacar que en fototipos de piel altos no se ha estudiado ampliamente su uso debido a un mayor índice de efectos adversos^{27,28}.
- Crioterapia: Se basa en ciclos de congelación y descongelación para destruir el tejido cicatricial anómalo. Se ha visto que es una opción favorable para reducir el volumen, dolor y prurito, aunque en fototipos altos puede dejar una hipopigmentación persistente, así como una mayor recurrencia. Presenta una tasa de respuesta mayor en cicatrices hipertróficas (76%) que en queloides (51%). Tiene una tasa de recurrencia global del 36%, pero más de mitad de esas recurrencias son con queloides más leves. La combinación de crioterapia con corticoides intralesionales mejoran significativamente los queloides así como servir de terapia anestésica local para reducir el dolor de la inyección del corticoides; siendo preferible la criosonda con aguja intralesional a la aplicación superficial²⁹.
- Silicona tópica: La base fisiopatológica consiste en una disminución del estiramiento, oclusión e hidratación. No hay evidencias sólidas que la aplicación de la silicona tópica sirva de prevención de queloides, aunque en un estudio realizado por Kuei et. al⁴¹ concluyó que había una evidencia muy débil en la efectividad de la silicona en la prevención de queloides. Las presentaciones disponibles principalmente son láminas autoadhesivas y gel tópico.
- Escisión: La escisión aislada de un queloide tiene efectos desfavorables (es la terapia menos efectiva de entre las usadas¹⁹), con una tasa de recurrencia de más de un 50%. Aun existiendo técnicas quirúrgicas con cierres de heridas especiales, no existen datos a día de hoy que afirmen que disminuya la recurrencia, aunque de hacerse se recomienda un cierre sin tensión³⁰. De realizarse la escisión debe esperarse al menos un año del tratamiento primario de la herida ya que el remodelado cicatricial puede tardar ese tiempo, así como usar técnicas que disminuyen la recurrencia como las plastias en Z o reconstrucción

con colgajo local y usarse en caso de queloides de gran tamaño pero con una base de implantación pequeña.

En **terapias médicas y quirúrgicas combinadas:**

- Acetónido de triamcinolona tras escisión: El lugar de presentación de los queloides es decisivo, ya que según la localización, la triamcinolona después de una escisión es efectiva (como los queloides del pabellón auricular). Y en estas localizaciones suelen ser tener una tasa de efectividad similar al uso combinado de radioterapia tras la escisión ³¹.
- Radioterapia tras la escisión: La radioterapia se basa en la actividad antiangiogénica y antifibroblástica. La radioterapia interrumpe la cicatrización, pudiendo usarse tanto antes o después de la escisión, o incluso en monoterapia (de elección si edad avanzada, tasa de recurrencia del 37%), siendo preferible la combinación con la escisión 24-48 horas tras ésta, en dosis hipofraccionadas, presentando así una tasa de recurrencias menor (22%). También se han usado parches cutáneos radiactivos con diferentes tipos de radionúclidos. La recurrencia es menor en el caso de braquiterapia (15%). El uso de la radioterapia reduce el dolor y el prurito. Pero a su vez, los efectos secundarios reportados son, prurito, eritema, hipopigmentación transitoria así como hiperpigmentación y raramente, pero hay que tenerlo muy en cuenta, la posible acción carcinogénica, debiendo de firmar un consentimiento informado)³²
- 5-FU tras escisión: La administración de 5-FU tras la escisión del queloide disminuye significativamente las recurrencias³¹.
- Aplicación de presión: La aplicación de presión pretende producir hipoxia en la cicatriz y modificar la tensión, aunque no se hay estudios concluyentes en la prevención o tratamiento exitoso de los queloides aunque hay estudios de queloides del pabellón auricular debidos a piercings donde la aplicación de la presión mantenida tras le escisión quirúrgica reduce las recurrencias ³³.

Otros tratamientos propuestos:

- Verapamilo: calciobloqueante que se ha visto que altera la expresión génica de los fibroblastos, además que disminuye la síntesis de colágeno aumentando a su vez la colagenasa. No se ha visto que el verapamilo intralesional sea superior a la triamcinolona³⁴, por lo que el futuro de este tratamiento es muy incierto.
- TGF-β recombinantes: Avotermina (TGF-β B-3) se administró para tratar de mejorar la cicatrización, pero no tuvo beneficio en el estudio que se hizo. Podría valorarse en un futuro el uso de otras isoformas de TGF-β³⁵.
- miARN: Se están haciendo estudios con miARNs específicos, como miARN-29 y miARN-21-5p que silencian genes relacionados con la sobreexpresión de los fibroblastos¹⁴ y pueden ser dianas terapéuticas prometedoras en el futuro, pero se necesitan más estudios.
- Terapia de células madre mesenquimales: se han realizado estudios con células madre de ratones donde se han visto secretan factores de crecimiento paracrinos con lo que tienen efectos inmunomoduladores y antifibróticos. Se pueden aplicar vía sistémica, o inyecciones locales Las acciones que tienen sobre los queloides se basan en la inhibición de la actividad de células proinflamatorias, actividad antifibrótica por

regulación a la baja de miofibroblastos y colágenos I y III; y promueve la acción angiogénica normal para ayudar a la correcta cicatrización. En algunos estudios se ha visto una acción proinflamatoria, por lo que aún se necesitan más estudios para generalizar su uso³⁶.

- Otros tratamientos que aún necesitan mayor nivel de evidencia para recomendar su uso son: Fototerapia ultravioleta A1 (UV-A1), Citrato de tamoxifeno, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), apligraf (sustituto de piel), rapamicina, injertos de grasa, ácido hialurónico y hialuronidasa, colagenasa
- Toxina botulínica: *ver apartado 1.5*

2.5. El tratamiento de queloides con Toxina Botulínica:

Aprobada en el año 2003 para el tratamiento de las arrugas en el entrecejo, actualmente la toxina botulínica tipo A tiene como indicación dermatológica la hiperhidrosis axilar primaria, y su uso en estética facial, siendo un uso off-label en las cicatrices queloides con unos resultados prometedores.

El uso compasivo de la toxina botulínica en patologías dermatológicas está siendo ensayado con éxito en: trastornos de las glándulas sudoríparas, dermatosis pruriginosas, trastornos acantolíticos, dermatosis inflamatorias, fisuras y otras.^{37,38}

2.5.1. *Mecanismos de acción*

La toxina botulínica es una neurotoxinas producidas por la bacteria grampositiva *Clostridium Botulinum*. Existen 7 isoformas (A-G) siendo la del tipo A (Botox ®) la más empleada en dermatología, seguida de la del tipo B. Ambas proteínas son diméricas, formadas por una cadena *ligera* (la encargada del bloqueo en la liberación de acetilcolina, según la proteína presináptica que lise hablaremos de toxina botulínica tipo A, si lisa la SNAP25 o B si lisa la VAMP)³⁸ y otra *pesada* (da la especificidad uniéndose a la terminación nerviosa colinérgica presináptica) unidas por un enlace disulfuro. Bloquean la liberación de acetilcolina así como de otros neurotransmisores de las vesículas presinápticas debida a la escisión de las proteínas diana de SNARE (**acetilcolina, noradrenalina**). Además se ha propuesto la inhibición de la **sustancia P** y del **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** favoreciendo así el tratamiento del dolor. Se ha observado atrofia e hiperplasia de glándulas sudoríparas apocrinas (reducción de la sudoración). Además se ha observado en estudios en ratas que tiene una acción inhibitoria de la vasoconstricción de arteriolas, reduciendo el prurito y el dolor, y favoreciendo la cicatrización de las úlceras causadas por la vasoconstricción (como en la enfermedad de Rynaud)^{37,39}

2.5.2. *Uso de la toxina en queloides: mecanismos de acción propuestos*

En los últimos años se está proponiendo el uso de la Toxina Botulínica tipo A en el tratamiento y prevención de las cicatrices queloides bien sea en combinación con otros tratamientos como corticoides intralesionales por ejemplo, o en monoterapia. Esta tendencia a implementar el uso de dicho fármaco para el tratamiento de queloides se debe a la baja toxicidad (no produce atrofia ni telangiectasisas, efectos secundarios que sí que

producen los corticoides intralesionales). Según metaanálisis recientes, se ha demostrado que reducen significativamente el dolor y prurito así como una reducción del volumen y suavizando la textura ^{1,10}

El mecanismo de acción de la toxina botulínica en el tratamiento de los queloides no se conoce con certeza, siendo de momento *teorías*, estas son:

- **Reducción de la tensión muscular** debido a la parálisis de los músculos proximales de la herida^{10,13,39}. En un estudio realizado en primates se vio una mejoría a 6 meses de cicatrices en las que se inyectó toxina botulínica tipo A⁴⁰.
- **Reducción del colágeno:** en estudios animales con conejos, se vio a los 6 meses del tratamiento con toxina botulínica en cicatrices de las orejas, que las fibras de colágeno eran más finas, confirmándose en estudios más recientes la disminución del colágeno tras inoculación intralesional de la toxina⁶². Este mecanismo de acción a día de hoy está pendiente de confirmación puesto que en estudios se ha visto una reducción del colágeno tipo III (con lo que sería más beneficioso el tratamiento en cicatrices hipertróficas que sobreexpresan este tipo de colágeno ²) y en otros estudios hechos sobre fibroblastos humanos, se ha visto una disminución del colágeno tipo I ⁴¹. Por tanto queda de determinar realmente el efecto que tiene la toxina sobre el colágeno ya que la diferencia fisiopatológica entre queloides y cicatrices hipertróficas puede hacer que el tratamiento con toxina botulínica sea más resistente en queloides que en cicatrices hipertróficas.
- **Regulación del ciclo celular de los fibroblastos** modificando las rutas apoptóticas migratorias y fibróticas ⁵⁶. Varios estudios han ido encaminados a demostrar dicho mecanismo, en un estudio realizado por Chen ML et al. propusieron una disminución de la actina alfa del músculo liso (más patente en las cicatrices hipertróficas que en las queloides), la cual es un marcador de miofibroblastos⁴²; así como en un trabajo realizado por Xiao et al. se vieron diferencias significativas en el ciclo celular respecto al grupo control ⁴³. Según otros estudios, podría ser diferente la respuesta a la toxina botulínica de los fibroblastos normales a los de los queloides¹³.
- **Expresión génica de los fibroblastos.** El tratamiento con toxina botulínica parece inhibir genes del TGF- β -1, así como de Smad 2 ⁴¹ (evidencia más consistente en cicatrices hipertróficas que en queloides²), VEGF, MMP y PDGF y un aumento en la expresión de S100A. Las MMP son enzimas necesarias para la degradación del colágeno durante la remodelación cicatricial. Hay un estudio donde se ve un aumento de la MMP-1 en respuesta a la toxina botulínica así como una mejoría en la actividad de la MMP-2 cuya desregulación conduce a un mayor recambio de colágeno en los queloides. Aun con estos resultados no hay una clara la acción de la toxina botulínica sobre la modulación de los genes de colágeno ni de metaloproteasas⁴⁴.

2.5.3. Contraindicaciones

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la toxina botulínica en el terminal presináptico bloqueando la liberación de acetilcolina fundamentalmente, está contraindicada en enfermedades donde el problema se encuentre en la hendidura sináptica como pueden ser la Miastenia Gravis, el síndrome de Lambert-Eaton o la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Podría haber una contraindicación relativa en pacientes que toman

medicación anticolinérgica ya que se ha notificado el uso en estos pacientes de la toxina de boca seca, reducción de las secreciones, disfagia, dispepsia y estreñimiento⁴⁵.

2.5.4. Complicaciones

Pueden variar según el **producto usado** (componentes de fabricación, fuente de la toxina, proteínas antigénicas, excipientes...), el tratamiento en sí (dosis, intervalos de tratamientos, tratamientos previos con toxina botulínica u otros fármacos, vacunación...) y en relación con el paciente (predisposición genética, por ejemplo mayor aparición de debilidad muscular en mujeres que en hombres)³⁷

De entre los efectos adversos que pueden suceder destacaremos:

- **Dolor:** el efecto adverso más frecuente, junto con eritema, edema local y hematoma; siendo causa de abandono de tratamiento en algunos pacientes. Asociado al tamaño de la aguja pudiendo disminuir el calibre (de 27 a 30Gy), aunque además del calibre de la aguja, se ha propuesto como hipótesis la acción de la presión hidrostática sobre el tejido circundante, la acción de las sustancias que lleva a solución que se inyecta que pueden irritar la zona por acción sobre nociceptores locales. Se puede usar para solucionar este efecto adverso anestésicos sin agujas, crioanalgesia, hielo, micro agujas, analgesia por vibraciones, anestésicos tópicos, dilución con lidocaína, analgesia regional intravenosa, sedación, y bloqueos nerviosos³⁷. Para minimizar el hematoma se ha propuesto aplicación de hielo creando una vasoconstricción local.
- **Debilidad muscular** de la musculatura adyacente a la inyección (más frecuente en mujeres que en hombres en algunos estudios recientes)^{37,46}. Es el segundo efecto adverso más frecuente.
- **Riesgo de efectos secundarios neurológicos sistémicos** (mareos, dolor de cabeza, náuseas, debilidad muscular, mialgias, dolor para mantener el apoyo, dificultad para abrir los párpados, dificultad de enfoque ocular y somnolencia...) debido a una distribución sistémica por la circulación sanguínea de la toxina botulínica, así como una distribución axonal retrógrado por neuronas espinales. Éstos remiten normalmente en unas 6 semanas³⁷
- **Infección:** prevenir con medidas de asepsia adecuadas.

En inyecciones localizadas en **área facial y cuello** puede haber las siguientes complicaciones: la **asimetría** es la complicación facial más común. Así mismo puede aparecer: **ptosis de cejas** (evitar inyecciones a menos de 2-3 cm del margen supraorbitario o 1,5-2 cm de la ceja), **ectropion**, **diplopía**, **xeroftalmia**, **lagofthalmos** **ptosis**; **disfagia**, **disartria**, **debilidad del cuello**, **ronquera** y raramente **imposibilidad de levantar la cabeza** y mantenerla erguida⁴⁶.

2.5.5. Fracaso de su uso

En estudios recientes se está planteando la posibilidad de **producción endógena de anticuerpos contra la toxina botulínica** lo que llevaría a la explicación lógica de los pacientes no respondedores tras varias dosis. Recibir las primeras dosis a edades tempranas de la vida, o a dosis elevadas supone un riesgo de que se produzcan los anticuerpos neutralizantes³⁸.

3. OBJETIVOS

1. Realizar una revisión de la fisiopatología de las cicatrices queloides según los estudios publicados en inglés y español en PubMed.
2. Actualización del manejo terapéutico y la profilaxis de los queloides.
3. Estudiar la correlación entre la escala POSAS del paciente y la del observador.
4. Revisión del uso de la toxina botulínica en el tratamiento de los queloides.
5. Comparar la efectividad de la toxina botulínica frente a otros tratamientos .
6. Diseño de un protocolo terapéutico con toxina botulínica A para presentar nuestra experiencia, en estudio preliminar, con toxina botulínica en el tratamiento una serie de pacientes con queloides.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Ámbito de realización

El presente estudio sobre el seguimiento y tratamiento de queloides con Toxina Botulínica tipo A, se hizo con pacientes atendidos en el área Oeste de Valladolid en la consulta de Dermatología del Hospital Río Hortega de Valladolid como en el centro de especialidades de Arturo Eyries, desde el 1 de octubre de 2018 al 30 de abril de 2019, los cuales fueron derivados desde consultas de Atención Primaria. Según los datos actuales publicados por SACYL a fecha del 04/04/2016 cifra la población total en 257940 personas.

- **Criterios de inclusión:** pertenecer al área de Salud de Valladolid Oeste, acudir a consulta de Dermatología derivado por su Médico de Atención Primaria por primera vez, ser mayor de 16 años de edad independientemente del sexo, valoración y diagnóstico de queloide por parte del Médico Especialista en Dermatología, haber firmado el consentimiento informado para participar en dicho estudio (*ver anexo Figura 7*).
- **Criterios de exclusión:** pacientes menores de 16 años, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o tratamiento de fertilidad, pacientes con Síndrome de Cushing, afectos de Miastenia Gravis, Lambert-Eaton y demás patologías de la placa motora, pacientes afectos en el último mes de SARS-CoV2, signos de infección en la zona a tratar.

El tamaño muestral total de la serie de casos es de 11 pacientes (N=11). Durante el seguimiento se han perdido 2 pacientes debido al tratamiento de fertilidad de uno de ellos y al rechazo de la segunda dosis de otro de los pacientes tras no ver mejoría aparente desde la primera dosis con Toxina Botulínica.

4.2. Variables epidemiológicas

Se recogieron datos a partir de una historia clínica adecuada con una anamnesis, exploración y pruebas complementarias llevadas a cabo de forma protocolarizada cerrada a una serie de variables. Se han recogido diferentes variables:

- Las **variables clínicas:** vascularización, pigmentación, grosor, relieve, elasticidad y superficie de la cicatriz se analizarán según la puntuación de la escala validada POSAS para el observador. Así mismo

las variables: dolor, prurito, pigmentación, rigidez, grosor e irregularidad de la cicatriz se analizarán según la puntuación de la escala validada POSAS para el paciente. La suma de ambos scores se agrupa en una puntuación POSAS total.

- También hemos recogido las **variables epidemiológicas**: identificación del paciente por el número de historia, edad, sexo, raza, fototipo de Fitzpatrick, antecedentes familiares de queloides, antecedentes familiares de queloides y enfermedades dermatológicas (acné, varicela, foliculitis...)
- Además hemos valorado una serie de variables sobre la **historia natural del queloide**: localización y número de las lesiones, tiempo de evolución, desencadenante, mejoría con el tiempo (si/no), cicatriz limitada a la herida (si/no), molestia estética (si/no). **Tratamiento previo**: tratamiento previo para el queloide (si/no), en caso afirmativo: cuál ha sido éste y si ha habido mejoría con tratamientos (si/no).
- **Tratamiento con Toxina Botulínica**: opinión general del paciente antes del tratamiento valorado del 1 al 10 tanto por el paciente como por el observador, administración del tratamiento (si/no), número de sesiones, y mejoría con dicho tratamiento frente a los tratamientos previos.

Los datos debidamente recogidos en una hoja de cálculo de Excel se analizaron con el programa SPSS

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Valladolid Oeste (Ref. CEIm: 21-PI052) (ver Anexo Figura 8). Los datos de los pacientes han sido almacenados en una base de datos anonimizada respetando la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de Carácter Personal asegurándose los principios éticos expresados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo.

4.3. Protocolo

Realizamos tratamiento mediante inyección intralesional con toxina botulínica A con el siguiente protocolo: BOTOX® 100 U diluido en 4 cc de suero (2.5 U x 0,1 ml), con un total de 25-30 unidades, aplicadas con un intervalo de 8 a 12 semanas.

4.4. Limitaciones

Hubo algunas dificultades para reclutar pacientes para este estudio en relación directa o indirecta con el SARS-CoV2, donde se interrumpió toda actividad dermatológica durante un tiempo no desdeñable y el rechazo de los pacientes a ir a consultas posteriormente tras la vuelta a la “nueva normalidad”. Debido a que el tratamiento con Toxina Botulínica tipo A para los queloides es experimental, no existe a día de hoy conformidad en cuanto a protocolos en la literatura científica, con lo que no hay una posología común en este tratamiento. Así mismo otra de las limitaciones encontradas es el precio más elevado de la Toxina botulínica respecto a los corticoides¹.

5. RESULTADOS

En este estudio reclutamos 11 pacientes con queloides que tras la firma del consentimiento informado, son tratados con toxina botulínica tipo A. Para comprobar que la distribución de la muestra era normal se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov donde no se pudo rechazar la hipótesis nula de que los datos se distribuyan normalmente, asumiendo que no había diferencias significativas entre media y mediana. De los

11 pacientes, 4 son mujeres (36,4%) y 7 hombres (63,6%) con una media de edad de $40 \pm 18,08$. La media fue de $2 \pm 1,55$ queloides por paciente, con una media de $8 \pm 8,82$ años de evolución de los mismos aunque con una gran variabilidad entre pacientes. Dos de ellos, eran latinoamericanos un 18,2% con fototipo IV de Fitzpatrick y el resto españoles (81,2%) con fototipo III de Fitzpatrick. El 36,4% presentaba antecedentes familiares de queloides. Así mismo 8 de los 11 (72,7%) presentaban antecedentes de patología dermatológica previa, destacando el acné en un 36,4%, siendo el resto patologías dermatológicas que necesitaron escisión, causa posterior de los queloides; un caso de dermatitis atópica y 3 casos sin patología dermatológica previa. El acné (45,5%) o las cirugías (27,3%) fueron los desencadenantes más frecuentes. Un desencadenante que está tomando importancia en los últimos tiempos son los queloides asociados a los piercings y más en concreto con los realizados en la cara y pabellón auricular, siendo el 18,2% de los casos de nuestro estudio. Las localizaciones más frecuentes en este estudio fueron espalda y zona preesternal que sumaban un 54,6%; seguido de hombros, pabellón auricular y abdomen (*ver Anexo Tabla 2*). En el 63,6% presentaban molestias estéticas. El dolor es uno de los síntomas claves de los queloides, puntuándose en la escala EVA con una media de $7,55 \pm 2,02$ (*ver Anexo Tabla 3*). El 72,7% recibió tratamientos previos a la toxina botulínica (corticoides intralesionales, crioterapia, laser, parches de silicona o su combinación), sólo mejorando significativamente 1 de ellos (12,5%) tratado con corticoides intralesionales, y otro de los pacientes había presentado una reacción alérgica a los parches de silicona (*ver Anexo Tabla 4*). La media de dosis de toxina botulínica tipo A recibidas fue de $3 \pm 2,01$. Tras el tratamiento propuesto con toxina botulínica tipo A, presentaron mejoría un 90,9% (10 de los 11 pacientes). Solo 2 de los 11 abandonaron el tratamiento tras una primera dosis (uno por dolor y otro por inicio de tratamiento de fertilidad). En el 90,9% de los pacientes hubo una patente disminución del dolor, motivo fundamental de consulta y uno de los aspectos peor valorados en el POSAS (*ver Anexo Tabla 3*). En el 81,8% disminuyó el prurito. En el 72,7% de los pacientes hubo una disminución clara del volumen del queloide, así como un patente reblandecimiento de los mismos. En un 63,6% hubo una disminución del eritema (*ver Anexo Tabla 5*).

Uno de los principales objetivos que nos planteamos al diseñar este estudio fue ver si la escala POSAS del observador y la del paciente guardaban correlación, o si por el contrario había gran diferencia entre lo que el paciente subjetivamente valora sobre el queloide y lo que el médico valora macroscópicamente. Tras realizar el test de Spearman concluimos que existe una alta **correlación positiva entre POSAS del observador y POSAS del pacientes ($\rho: 785$; $p < 0,05$)** (*ver Anexo Figuras 9-12*)

Así mismo, otra de las variables que recogimos en este estudio fue la opinión que tenían los pacientes antes del tratamiento con toxina botulínica tipo A y la opinión del médico ante este tratamiento novedoso y ver si había correlación. La media de las opiniones, tanto del paciente y del médico eran similares en torno a 8 sobre 10; en concreto la opinión del paciente fue de $8,27 \pm 1,56$ y la del observador de $8,27 \pm 0,91$. Por tanto otro de los objetivos que nos planteamos con el estudio era ver si había concordancia entre la **opinión que tenían los pacientes antes del tratamiento con toxina botulínica tipo A y la opinión del médico**. Concluimos que **existe una alta correlación positiva** entre dichas variables ($\rho: 815$; $p < 0,05$) siendo ésta correlación algo mayor que la del POSAS del paciente y observador (*ver Anexo Figuras 13*).

Otro de nuestros objetivos principales con este estudio fue comparar la mejoría de la Toxina Botulínica tipo A referida por los pacientes frente a otros tratamientos previos. Se vio que de los 8 pacientes que recibieron tratamientos previos, el 62,5% presentaron una mejoría con la toxina respecto a los otros tratamientos previos, un 12,5% empeoró respecto a esos tratamientos previos (en concreto los corticoides intralesionales) y un 25% no obtuvo ni mejoría ni empeoramiento ($p < 0,05$) (ver Anexo Figuras 14 y 15).

6. DISCUSIÓN

Las cicatrices queiloideas son fenómenos fibroproliferativos de la piel con una prevalencia no despreciable en la población, con lo que se están estudiando numerosos tratamientos a fin de mejorar la clínica y la calidad de vida tan afectada en estos pacientes, incluso proponer medidas profilácticas para evitar su aparición en circunstancias en la que se pueden precipitar su aparición.

El arsenal terapéutico del que se dispone hoy en día para el tratamiento de los queloides es amplio, destacando tratamientos como los corticoides intralesionales (siendo la primera línea actualmente) y 5-FU así como su combinación, viéndose unos resultados favorables en comparación con la monoterapia, otros tratamientos en combinación o en monoterapia son el láser, la radioterapia, inyecciones intralesionales de verapamilo, crioterapia, silicona o cirugía que no presentan a día de hoy resultados superiores a los corticoides al menos en monoterapia. Muchos estudios sugieren que existe factores genéticos, epigenéticos, sistémicos y locales que contribuyen al desarrollo de esta cicatrización anómala. La búsqueda de nuevas dianas o marcadores de dicha proliferación fibroblástica anómala puede, en un futuro, abrir el campo de tratamiento aún más, pudiendo predecir el riesgo de aparición de queloides, la profilaxis o el tratamiento precoz, mejorando los resultados. Este es el caso de los estudios con el miRNA que podrán servir de pronóstico y de diana terapéutica. Otro tratamiento que parece prometedor en el tratamiento y profilaxis de queloides es el uso de la BoNT-A no existiendo estudios en español al respecto. El interés de este fármaco es debido a sus acciones que actúan sobre las bases fisiopatológicas de los queloides, estas son: reducción de la tensión muscular, reducción del colágeno tipo I y III, regulación del ciclo celular de los fibroblastos modificando las rutas apoptóticas migratorias y fibróticas, disminución en la expresión génica de los fibroblastos (por inhibición de los genes del TGF- β 1, VEGF, MMP y PDGF). Además, la escasa tasa de efectos adversos graves, el alto perfil de seguridad, y los buenos resultados que se han visto en varios estudios, hacen de este tratamiento una alternativa interesante en la práctica clínica habitual de dicha patología.

Todos los pacientes que realizaron al menos dos sesiones tratamiento destacaron estos aspectos: disminución del volumen, reblandecimiento, disminución del eritema, reducción del dolor y/o disminución del prurito, por lo que el grado de satisfacción ha sido muy aceptable y de hecho continúan con un tratamiento de mantenimiento^{2,10,12,13,20,47}.

Uno de los objetivos que se buscan actualmente es la **prevención de la cicatrización anómala** basándose fundamentalmente en terapias que reducen la inflamación o que tienen acciones no muy bien conocidas a día de hoy. De entre las terapias profilácticas existentes actualmente destacamos:

- **Cierre primario sin tensión:** evitar el retraso en el cierre de la herida, junto con un cierre sin tensión promueven una epitelización correcta, evitando los queloides o cicatrices hipertróficas⁴⁸. Promover un uso de Z plastias para reducir la incidencia de queloides y cicatrices anómalas. Así como realización de incisiones siguiendo las líneas de tensión de la piel.
- **Estabilización mecánica pasiva**, ya sea con *cintas de papel*, o más eficaz con *láminas de silicona*. Evitan los efectos de la tensión sobre las heridas, así como protección de avulsiones de la piel, permitiendo la oclusión, y la hidratación. El gel de silicona puede usarse si la localización anatómica no permite el uso correcto de las láminas de silicona⁴⁹. Aun así como dijimos previamente, no hay evidencias solidas que la aplicación de la silicona tópica sirva de prevención de queloides, aunque en un estudio realizado por Kuei et. al ⁴¹ concluyó que había una evidencia muy débil en la efectividad de la silicona en la prevención de queloides
- **Flavonoides:** su uso en general es controvertido, pero algunos como la quercetina se ha visto que tiene acciones antifibróticas, relacionadas con la inducción de metaloproteasas (MMP-1) o inhibición de moléculas como SMAD 2-4, aunque la reducción del el colágeno tipo I no fue muy significativa²⁵.
- **Terapias de presión:** siendo una terapia que sirve tanto de profilaxis como de tratamiento, se basa en una oclusión de los vasos, tendencia a la hipoxia y evita la llegada de citocinas proinflamatorias, previniendo la cicatrización patológica. Se han usado estas terapias de presión para evitar cicatrices patológicas tras quemaduras⁵⁰. Aún dichas teorías no se tiene protocolarizado la presión a aplicar.
- **Toxina Botulínica tipo A:** se ha visto un posible uso de la toxina botulínica como profilaxis de cicatrices hipertróficas y queleoides en pacientes con predisposición personal o familiar de dichas patologías². Hay diversos estudios ⁵¹ como los de Chang et al. donde se hizo un estudio aleatorizado y a doble ciego se llegó a la conclusión de que la inyección postquirúrgica temprana en el lugar de la incisión de toxina botulínica tipo A reducía la cicatriz, a la vez de ser segura. Otros estudios proponen la inyección en las 72 primeras horas postoperatorias⁴⁷. En un metaanálisis reciente de Qiao et al.⁵² con un total de 17 ensayos con un drupo tratadocon BoNT-A prrofiláctica y otro grupo con placebo, postoperatoriamente mejoró la macroscopía de las cicatrices del grupo tratado con BoNT-A de forma segura ya que no se notificaron efectos adversos graves.
- **Evitar lesiones agresiones sobre la piel:** evitar realizarse piercings, así como evitar cirugías innecesarias (salvo que se indique por el médico), tratar el acné de inmediato, y evitar afeitarse el cuello ya que puede irritar o hacer que se infecten los granos y llevar a un queleide⁵³.
- Tras una intervención, o cicatriz, llevar a cabo **medidas generales:** mantener la herida húmeda mientras cicatriza, así como vendajes limpios y secos posteriores, y evitar la exposición al sol 3 meses posteriores a la cicatriz así como el uso adecuad de protectores solares⁵³.

7. CONCLUSIONES

- Las cicatrices queloides representan una cicatrización patológica que se asocia a una sintomatología importante así como graves alteraciones estéticas.
- La escala POSAS podría ser de utilidad en la objetivación de los parámetros, y en controles posterapéuticos.
- Los tratamientos realizados previamente por los pacientes son diversos y poco eficaces.
- Los pacientes, en su mayoría, han reconocido una mayor eficacia de la toxina botulínica en comparación con los tratamientos previamente administrados ($p < 0,05$).
- A pesar de lo limitado de nuestra muestra y de la dificultad en completar adecuadamente la pauta terapéutica, la toxina botulínica puede ser considerada como una alternativa terapéutica eficaz y sobre todo segura en el tratamiento y prevención de las cicatrices queloides.
- **APLICABILIDAD PRÁCTICA:** El protocolo usado consistente en administración de inyección intralesional con toxina botulínica A (BOTOX[®]) 100 U diluido en 4 cc de suero (2.5 U x 0,1 ml), con un total de 25-30 unidades, aplicadas con un intervalo de 8 a 12 semanas podría ser aplicado en la práctica clínica.

8. AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, la Dra. Giménez García y el Dr. Dueñas Laita por su trabajo y apoyo en todo momento para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, pese a las dificultades surgidas en relación directa e indirecta a la pandemia del SARS-CoV2.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bi M, Sun P, Li D, Dong Z, Chen Z. Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2019;25:2950–8.
2. Austin E, Koo E, Jagdeo J. The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatol Surg* 2018;44(2):149–57.
3. Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, Sasseville D, Jafarian F. Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ? *Adv Skin Wound Care* 2018;31(1):582–95.
4. Li Y, Zhang J, Lei Y, Lyu L, Zuo R, Chen T. MicroRNA-21 in Skin Fibrosis: Potential for Diagnosis and Treatment. *Mol Diagn Ther* 2017;21(6):633–42.
5. Morales-Sánchez MA, Flores-Ruvalcaba CN, Peralta-Pedrero ML, Villafranca-Dugelby AD, Cruz FJ-S. [Calidad de vida en adultos con cicatrices queloides]. *Cir Cir* 2018;86(4):321–6.
6. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg* 2009;35(2):171–81.
7. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg* 2017;43 Suppl 1:S3–18.
8. Hinojosa JA, Pandya AG. The Importance of Patient Registries in Skin of Color. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2017;18(2):S31–3.
9. los queloides y las cicatrices hipertróficas. *Med Integr* 2001;38(9):385–9.

10. Kasyanju Carrero LM, Ma W-W, Liu H-F, Yin X-F, Zhou B-R. Botulinum toxin type A for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: Updated review. *J Cosmet Dermatol* 2019;18(1):10–5.
11. Viera MH, Vivas AC, Berman B. Update on Keloid Management: Clinical and Basic Science Advances. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2012;1(5):200–6.
12. Sohrabi C, Goutos I. The use of botulinum toxin in keloid scar management: a literature review. *Scars Burn Heal* 2020;6:2059513120926628.
13. Hao R, Li Z, Chen X, Ye W. Efficacy and possible mechanisms of Botulinum Toxin type A on hypertrophic scarring. *J Cosmet Dermatol* 2018;17(3):340–6.
14. Zhang G-Y, Wu L-C, Liao T, et al. A novel regulatory function for miR-29a in keloid fibrogenesis. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(4):341–5.
15. Poetschke J, Reinholz M, Schwaiger H, Epple A, Gauglitz GG. DLQI and POSAS Scores in Keloid Patients. *Facial Plast Surg* 2016;32(3):289–95.
16. Kant SB, van den Kerckhove E, Colla C, Tuinder S, van der Hulst RRWJ, Piatkowski de Grzymala AA. A new treatment of hypertrophic and keloid scars with combined triamcinolone and verapamil: a retrospective study. *Eur J Plast Surg* 2018;41(1):69–80.
17. Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(7):1960–5; discussion 1966-1967.
18. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: The paradigm of skin fibrosis - Pathomechanisms and treatment. *Matrix Biol* 2016;51:37–46.
19. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, Meves A. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol* 2020;
20. Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2015;14(2):161–6.
21. Bijlard E, Steltenpool S, Niessen FB. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2015;95(7):778–82.
22. Ren Y, Zhou X, Wei Z, Lin W, Fan B, Feng S. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2017;14(3):480–7.
23. Shin JY, Yun S-K, Roh S-G, Lee N-H, Yang K-M. Efficacy of 2 Representative Topical Agents to Prevent Keloid Recurrence After Surgical Excision. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(2):401.e1-401.e6.
24. al-Khawajah MM. Failure of interferon-alpha 2b in the treatment of mature keloids. *Int J Dermatol* 1996;35(7):515–7.
25. Cho J-W, Cho S-Y, Lee S-R, Lee K-S. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo. *Int J Mol Med* 2010;25(3):347–52.
26. Nast A, Eming S, Fluhr J, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(10):747–62.
27. Khansa I, Harrison B, Janis JE. Evidence-Based Scar Management: How to Improve Results with Technique and Technology. *Plast Reconstr Surg* 2016;138(3 Suppl):165S-178S.
28. Forbat E, Ali FR, Al-Niaini F. Treatment of keloid scars using light-, laser- and energy-based devices: a contemporary review of the literature. *Lasers Med Sci* 2017;32(9):2145–54.
29. Wang X, Wu X, Liu K, et al. Topical cryoanesthesia for the relief of pain caused by steroid injections used to treat hypertrophic scars and keloids. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(43):e8353.
30. Watson D, Panuganti B. Treating Scars in the Auricle Region. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2017;25(1):73–81.
31. Shin JY, Lee J-W, Roh S-G, Lee N-H, Yang K-M. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(6):1718–25.

32. Shen J, Lian X, Sun Y, et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: retrospective study of 568 cases with 834 lesions. *J Radiat Res* 2015;56(5):811–7.
33. Chrisostomidis C, Konofaos P, Chrisostomidis G, et al. Management of external ear keloids using form-pressure therapy. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(3):273–5.
34. Abedini R, Sasani P, Mahmoudi HR, Nasimi M, Teymourpour A, Shadlou Z. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: A randomized controlled trial. *Burns* 2018;44(6):1482–8.
35. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:103–14.
36. Lam MT, Nauta A, Meyer NP, Wu JC, Longaker MT. Effective Delivery of Stem Cells Using an Extracellular Matrix Patch Results in Increased Cell Survival and Proliferation and Reduced Scarring in Skin Wound Healing. *Tissue Eng Part A* 2013;19(5–6):738–47.
37. Martina E, Diotallevi F, Radi G, Campanati A, Offidani A. Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review. *Toxins (Basel)* 2021;13(2).
38. Forbat E, Ali FR, Al-Niimi F. Non-cosmetic dermatological uses of botulinum neurotoxin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):2023–9.
39. Jagdeo J, Carruthers A, Smith KC. New frontiers and clinical applications for botulinum neuromodulators. *Dermatol Surg* 2015;41 Suppl 1:S17-18.
40. Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1023–8.
41. Kim S, Ahn M, Piao Y, et al. Effect of Botulinum Toxin Type A on TGF- β /Smad Pathway Signaling: Implications for Silicone-Induced Capsule Formation. *Plast Reconstr Surg* 2016;138(5):821e–9e.
42. Chen M, Yan T, Ma K, et al. Botulinum Toxin Type A Inhibits α -Smooth Muscle Actin and Myosin II Expression in Fibroblasts Derived From Scar Contracture. *Ann Plast Surg* 2016;77(3):e46-49.
43. Xiao Z, Qu G. Effects of botulinum toxin type a on collagen deposition in hypertrophic scars. *Molecules* 2012;17(2):2169–77.
44. Xiaoxue W, Xi C, Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts. *Aesthet Surg J* 2014;34(1):154–9.
45. Dressler D, Benecke R. Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003;49(1):34–8.
46. Kassir M, Gupta M, Galadari H, et al. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. *J Cosmet Dermatol* 2020;19(3):570–3.
47. Ziade M, Domergue S, Batifol D, et al. Use of botulinum toxin type A to improve treatment of facial wounds: a prospective randomised study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66(2):209–14.
48. Gurtner GC, Dauskardt RH, Wong VW, et al. Improving cutaneous scar formation by controlling the mechanical environment: large animal and phase I studies. *Ann Surg* 2011;254(2):217–25.
49. Hsu K-C, Luan C-W, Tsai Y-W. Review of Silicone Gel Sheeting and Silicone Gel for the Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids. *Wounds* 2017;29(5):154–8.
50. Renò F, Sabbatini M, Lombardi F, et al. In vitro mechanical compression induces apoptosis and regulates cytokines release in hypertrophic scars. *Wound Repair Regen* 2003;11(5):331–6.
51. Chang C-S, Wallace CG, Hsiao Y-C, Chang C-J, Chen PK-T. Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair: a double-blinded, randomized, vehicle-controlled clinical trial. *PLoS One* 2014;9(12):e115690.
52. Qiao Z, Yang H, Jin L, Li S, Wang X. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Preventing Postoperative Scars and Improving Scar Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg* 2021;
53. Patient education: Keloids (The Basics) - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Apr 26]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/keloids-the-basics>

10. ANEXOS Y PÓSTER

Tabla 1: Diagnóstico diferencial entre cicatrices hipertróficas vs. queloides

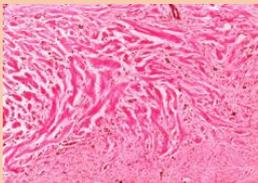
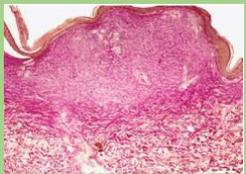
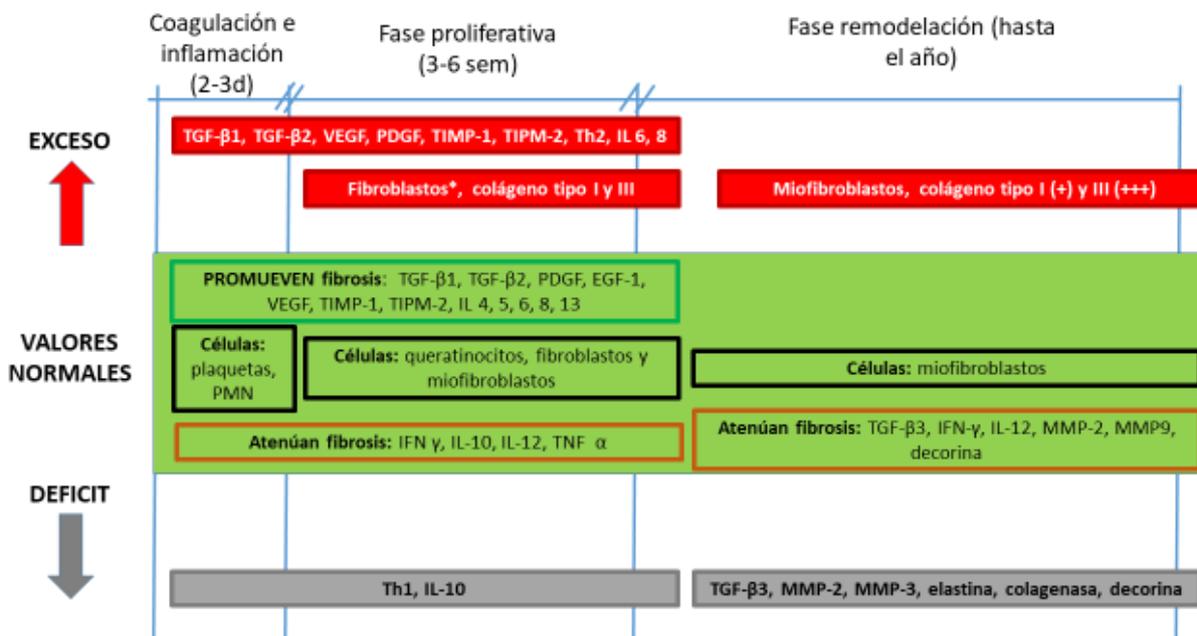
		CICATRICES HIPERTRÓFICAS	QUELOIDES
Epidemiología	Incidencia	Superior (15%)	Inferior (4,5%)
	Tiempo aparición	Incipientes (4-8 semanas)	Tardía (meses)
	Asociación con fototipos cutáneos	No	Si
	Mejoría con el tiempo	Si	No
	Mejoría con cirugías	Si	Raro
	Afectación articular	Si	Raro
Macroscopía	Sobrepasa límites de herida	No	Si
	Imágenes	A) 	B)  C) 
Microscopía	Aumento de colágeno	x3	x20
	Disposición del colágeno	Ondulante y paralelo a epidermis	Aleatorio sin patrón típico
	Imágenes	D) 	E) 

Tabla comparativa de las cicatrices patológicas mas frecuentes. Las imágenes B y C son de nuestra serie de casos, las imágenes A, D y E se han tomado de la revisión de Wolfram el al⁶.

Figura 1: Esquema de la cicatrización normal (verde) y patológica (rojo o gris)



En esta imagen de elaboración propia, se pueden ver las etapas de la cicatrización, y con cada etapa las moléculas tanto que promueven una correcta cicatrización, como las que atenúan la fibrosis de manera normal y las células representantes en cada fase. Así mismo se ve hacia arriba las moléculas o células que se encuentran en exceso en una cicatrización patológica, y hacia abajo las que se encuentran en déficit siempre según en la etapa de la cicatrización en la que estemos.

Figura 2: Imágenes de queloides



Se presentan queloides de nuestro estudio, donde se aprecia la macroscopía de los mismos. Se aprecia como sobrepasan los bordes, el carácter sobreelevado de los mismos y la coloración rojo-violácea característica. Las imágenes pertenecen a pacientes de nuestra serie de casos.

Figura 3: Escala POSAS para el observador

	1 = piel normal					la peor cicatriz imaginable = 10					
PARÁMETRO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	CATEGORÍA
VASCULARIZACIÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PÁLIDA ROSADO ROJA PÚRPURA MIXTA					
PIGMENTACIÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	HIPO HIPER MIXTA					
GROSOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MÁS GRUESA MÁS DELGADA					
RELIEVE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MÁS MENOS MIXTO					
ELASTICIDAD	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	FLEXIBLE RÍGIDA MIXTA					
SUPERFICIE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	EXPANSIÓN CONTRACCIÓN MIXTA					
OPINIÓN GENERAL	<input type="radio"/>										

Explicación

La escala POSAS para el observador consta de seis parámetros (vascularización, pigmentación, grosor, relieve, elasticidad y superficie). Todos los parámetros se califican según una escala que va del 1 ('piel normal') al 10 ('la peor cicatriz imaginable'). La suma de los seis parámetros constituye la puntuación total de la escala POSAS para el observador. En cada parámetro se agregan categorías. Además, se califica la opinión general según una escala que va del 1 al 10. Todos los parámetros se deben comparar preferiblemente con la piel normal de una ubicación anatómica equivalente.

Notas explicativas sobre los parámetros:

- **VASCULARIZACIÓN** Presencia de vasos sanguíneos en el tejido cicatrizado, que se evalúa según la cantidad de enrojecimiento que ocurre por la cantidad de sangre que regresa después de presionar con una pieza de Plexiglass.
- **PIGMENTACIÓN** Coloración café o marrón de la cicatriz debido a un pigmento (la melanina). La pieza de Plexiglass se presiona con fuerza moderada contra la piel para eliminar el efecto de la vascularización.
- **GROSOR** Distancia media entre el borde subcuticular-dérmico y la superficie epidérmica de la cicatriz.
- **RELIEVE** Magnitud de las irregularidades superficiales presentes (de preferencia en comparación con la piel normal adyacente).
- **ELASTICIDAD** Flexibilidad de la cicatriz probada al arrugar la cicatriz entre el pulgar y el índice.
- **SUPERFICIE** Área de la cicatriz con relación al área original de la herida.

Figura 4: Escala POSAS para el paciente

	1 = no, para nada					sí, mucho = 10				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
¿LE HA DOLIDO LA CICATRIZ EN LAS ÚLTIMAS SEMANAS?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿LE HA ESTADO PICANDO LA CICATRIZ EN LAS ÚLTIMAS SEMANAS?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	1 = no, como la piel normal					sí, muy diferente = 10				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
¿TIENE LA CICATRIZ UN COLOR DIFERENTE AL DE SU PIEL NORMAL EN ESTE MOMENTO?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿TIENE LA CICATRIZ UNA RIGIDEZ DIFERENTE A LA DE SU PIEL NORMAL EN ESTE MOMENTO (ES DECIR, NO ES IGUAL DE RÍGIDA)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿TIENE LA CICATRIZ UN GROSOR DIFERENTE AL DE SU PIEL NORMAL EN ESTE MOMENTO (ES DECIR, NO ES IGUAL DE GRUESA)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿ES LA CICATRIZ MÁS IRREGULAR QUE SU PIEL NORMAL EN ESTO MOMENTO?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	1 = como la piel normal					muy diferente = 10				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
¿CUÁL ES SU OPINIÓN GENERAL SOBRE LA CICATRIZ COMPARADA CON LA PIEL NORMAL?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figura 5: Licencia para el uso de la escala POSAS

Dear Pilar Vázquez, Thank you for your interest in the POSAS. We hereby grant you permission to use the POSAS free of charge for non-commercial purposes. Please find attached the [license agreement](#). We advise you to download the license agreement for your own administration. A summary of the information you have submitted is provided below. Please carefully review this information and notify us if you have any questions or concerns.

Download the POSAS 2.0:

- [Download POSAS 2.0 English \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Dutch \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 German \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Spanish \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 French \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Czech \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Bulgarian-Observer Scale \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Bulgarian-Patient Scale \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Swedish \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Slovak \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Romanian \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Japanese-Patient Scale \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Norwegian \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Japanese-Observer Scale \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Italian \(PDF\)](#)
- [Download POSAS 2.0 Hebrew \(PDF\)](#)

We hope that the POSAS will be a valuable contribution to your efforts in achieving your clinical and research goals.
Kind regards, The POSAS team

License

- Type of licence: **Non-commercial license**
- Language(s): **Spanish**

Licensee information

- Name: **Pilar Vázquez**
- E-mail:
- Organisation: **Hospital Universitario Río Hortega, Dermatología**

Total licensing cost: 0 euro

SUMMARY:**Purpose of use**

Research

Objective of the measurement

Evaluating the effect of Botulinum toxin therapy on keloids

Name contact person

Pilar Vázquez

Name company or hospital

Hospital Universitario Río Hortega

Department

Dermatología

Consent

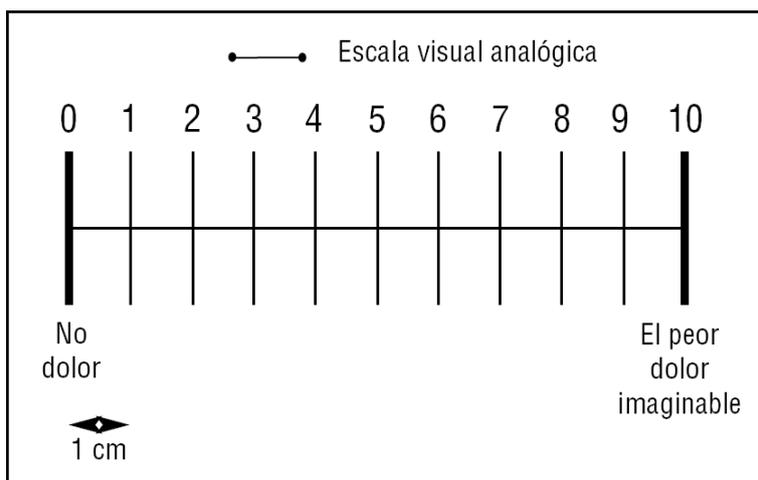
✓ I declare that the information provided is correct and complete and I agree to the terms and conditions listed in the license agreement.

This End-User License Agreement (hereinafter: the "EULA") is a legal agreement between you (either an individual or a legal entity) as licensee (hereinafter: "Licensee") and the Nederlandse Brandwonden Stichting (a foundation under the laws of the Netherlands, having its registered office at Zeestraat 29, 1941 AJ Beverwijk, the Netherlands) as licensor (hereinafter: "Licensor") that governs your use of the POSAS. Any rights to use the POSAS are only offered upon the condition that you agree to all terms and conditions of this EULA.

By using the POSAS in any way and/or by accepting this EULA on the POSAS Website or otherwise, you agree to be bound by the terms and conditions of this EULA. If you are entering into this EULA on behalf of a legal entity, you represent that you are authorized to bind such legal entity to the terms and conditions of this EULA. If you are not authorized to enter into this EULA or if you do not agree with the terms and conditions of this EULA, do not make use of the POSAS and do not accept this EULA.

Se presenta la Licencia de la escala POSAS. Dado que es un trabajo conjunto, la alumna Pilar Vázquez Giraldo es la que se puso en contacto vía telemática para obtener dicho certificado para la realización de ambos trabajos.

Figura 6: Escala Visual Analógica (EVA)



Escala Visual Analógica (EVA): Graduación del dolor: de 1 a 3 dolor leve-moderado, de 4 a 6 dolor moderado-grave y más de 6 dolor muy intenso.

Fuente: SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica Y Unidades Coronarias)

Figura 7: Consentimiento Informado de elaboración propia para la administración de Toxina Botulínica para tratamiento de queloides, aprobado por el Comité de Ética del Área de Valladolid Oeste (3 páginas).



NOMBRE:	APELLIDOS:
NºHC:	NSS:
FECHA NACIMIENTO:	SEXO:
SERVICIO:	UNIDAD:
HABITACION:	Nº DE CAMA:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE TOXINA BOTULINICA EN QUELOIDES

*¿DESEO QUE ME INFORMEN sobre mi enfermedad y la intervención que me van a realizar? De acuerdo con la ley 41/2002 de 14 de noviembre:

- **NO QUIERO SER INFORMADO y DOY MI CONSENTIMIENTO** para la realización de la intervención (*en el caso de querer ser informado deje las siguientes casillas en blanco*):

NOMBRE Y APELLIDOS (paciente)	DNI	FIRMA	FECHA

- **AUTORIZO A DAR LA INFORMACION** sobre mi enfermedad y la intervención que me van a realizar a mi *familiar/tutor/representante legal*

NOMBRE Y APELLIDOS (paciente)	DNI	FIRMA	FECHA

IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

La toxina botulínica A es una neurotoxina producida por la bacteria Clostridium Botulinum aprobada para tratamiento de hiperhidrosis (sudoración excesiva) así como espasmos musculares, espasticidad y uso cosmético en arrugas. Tiene una acción sobre la placa neuromuscular, así como sobre la proliferación de fibroblastos y colágeno de la lesión.

La técnica consiste en la inoculación de una pequeña cantidad del fármaco con una aguja fina en el área a tratar.

Es una técnica poco dolorosa y sencilla de realizar.



OBJETIVOS DE LA INTERVENCIÓN Y BENEFICIOS ESPERADOS

El uso de la toxina botulínica no está aprobado para el tratamiento de queloides por lo que se encuentra fuera de indicación. Aun así hay estudios que demuestran la clara relación con la **disminución del dolor**, de la **tensión** de la zona y disminución del colágeno almacenado en la zona del queloide, lo que **disminuye su tamaño**.

ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO

Tratamiento clásico de los queloides con **corticoides intralesionales** asociado o no a crioterapia, 5-fluorouracilo intralesional...

CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN

Disminución del tamaño, dureza y dolor del queloide, así como una mejoría estética del mismo. A día de hoy no hay una pauta clara de número de dosis con las que se consiguen dichos resultados.

CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN

La persistencia de los síntomas.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO

Como efectos secundarios de dicha inyección intralesional de toxina botulínica están:

- **Dolor** en el lugar de la inyección. Cede a las pocas horas con o sin analgesia convencional.
- Riesgo de **infección** del punto de inyección.
- **Hematoma** en zona de punción, que se reabsorbe sin tratamiento en una media de dos semanas.

Sincope vasovagal: reacción del organismo con síntomas de mareo, calor, sudoración o desvanecimiento relacionado con determinadas situaciones como ver sangre, dolor durante la inyección. Ceden al poco rato y no son graves.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes que presentan **alergia al fármaco**, **inflamación o infección en punto de inyección**, administración concomitante de **dosis altas de aminoglucósidos** (especialmente si insuficiencia renal), **embarazo, lactancia, niños...**


Firma del paciente:

DECLARO que he **comprendido** correctamente la información de este documento a cerca de la intervención, posibles efectos adversos del tratamiento, y demás información que se expone; que **firmo** el consentimiento para la realización de dicha intervención; que he recibido una copia del **dicho consentimiento** y que conozco mi derecho a **poder revocar** dicho consentimiento en cualquier momento antes de la intervención.

NOMBRE Y APELLIDOS (paciente)	DNI	FIRMA	FECHA

Firma del familiar/ tutor/ representante legal:

DECLARO que he **comprendido** correctamente la información de este documento a cerca de la intervención, posibles efectos adversos del tratamiento, y demás información que se expone; que **firmo** el consentimiento para la realización de dicha intervención; que he recibido una copia del **dicho consentimiento** y que conozco mi derecho a **poder revocar** dicho consentimiento en cualquier momento antes de la intervención.

NOMBRE Y APELLIDOS (familiar/ tutor/ representante legal)	DNI	FIRMA	FECHA

Firma del familiar/ tutor/ representante legal:

DECLARO haber informado al paciente y al familiar, tutor o representante del mismo del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos y complicaciones posibles del mismo.

NOMBRE Y APELLIDOS (medico)	DNI	FIRMA	FECHA

Figura 8: Informe de aprobación de estudio por el Comité de Ética de la investigación con medicamentos
(Ref. CEIm: 21-PI052)



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA M^a CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: “**Seguimiento de queloides: revisión y serie de casos**”, Ref. **CEIm: 21-PI052**, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado en el Área de Salud de Valladolid Oeste por los alumnos **D^a. Pilar Vázquez Giraldo** y **D. Álvaro Velasco Villagarcía**, siendo su tutora en el Hospital Universitario Río Hortega, **D^a Rosa Giménez García**.

Lo que firmo en Valladolid, a 5 de Abril de 2021

Fdo. Dña. Rosa M^a Conde Vicente
Secretario Técnico CEIm

Tabla 2: Descripción de la muestra del estudio

VARIABLES		Resultados	
Varones		7 (63,6%)	
Edad (en años)		40,18 ± 18,08	
Raza	Blanca	9 (81,8%)	
	Hispana	2 (18,2 %)	
Fototipo de Fitzpatrick	III	9 (81,8%)	
	IV	2 (18,2%)	
Nº de queloides por paciente		2 ± 1,55	
Tiempo de evolución del queloide (en años)		8 ± 8,82	
Antecedentes familiares de queloides		36,4%	
Antecedentes personales de enfermedad dermatológica	Ninguno	3 (27,3 %)	
	Acné	4 (36,4%)	
	Ca. Basocelular	1 (9,1%)	
	Nevus	1 (9,1%)	
	Dermatofibroma	1 (9,1%)	
	Dermatitis atópica	1 (9,1%)	
Desencadenante	Acné	5 (45,5%)	
	Cirugías	3 (27,3%)	
	Laparoscopia	1 (9,1%)	
	Piercing	2 (18,2%)	
Localización	Espalda	2 (18,2%)	
	Hombros	y espalda	1 (9,1%)
		y preesternal	1 (9,1%)
	Abdomen	1 (9,1%)	
	Preesternal	4 (36,4%)	
Pabellón auricular	2 (18,2%)		

Tabla 3: Escalas de valoración POSAS de los pacientes de la muestra

VARIABLES			Resultados
Escala POSAS	Escala POSAS del paciente	Dolor (escala EVA)	7,55 ± 2,02
		Prurito	6,82 ± 3,06
		Color	6,91 ± 2,26
		Rigidez	8 ± 2,28
		Grosor	8 ± 1,61
		Irregularidad	7,36 ± 1,80
		SCORE (Figura 6)	44,64 ± 10,12
	Escala POSAS del observador	Vascularización	8,18 ± 1,66
		Pigmentación	7,45 ± 2,02
		Grosor	8,73 ± 0,65
		Relieve	8,55 ± 0,69
		Elasticidad	8,82 ± 0,75
		Superficie	7,45 ± 1,04
		SCORE (Figura 7)	49,18 ± 5,27
SCORE TOTAL (Figura 9 del Anexo)			93,82 ± 14,23

Tabla 4: Manejo terapéutico de los pacientes de nuestra muestra

VARIABLES			Resultados
Tratamientos previos a la toxina botulínica	Ninguno		3 (27,3%)
	Parches de silicona		2 (18,2%)
	Corticoides	Monoterapia	3 (27,3%)
		y crioterapia	2 (18,2%)
		y crioterapia y láser	1 (9,1%)
	Mejoría referida por los tratados		1 (12,5%)
Opinión general antes del tratamiento con toxina botulínica	Del paciente		8,27 ± 1,56
	Del observador		8,27 ± 0,91
Toxina botulínica	Nº de sesiones		3,36 ± 2,01
	Abandono del tratamiento tras 1ª sesión		2 (18,2%)
	Mejoría referida por los pacientes		10 (90,9%)

Tabla 5: Aspectos evaluados en los queloides tras ser tratados con toxina botulínica

VARIABLES	Frecuencia
Disminución del volumen	8 (72,7%)
Reblandecimiento	8 (72,7%)
Disminución del eritema	7 (63,6%)
Reducción del dolor	10 (90,9%)
Disminución del prurito	9 (81,8%)

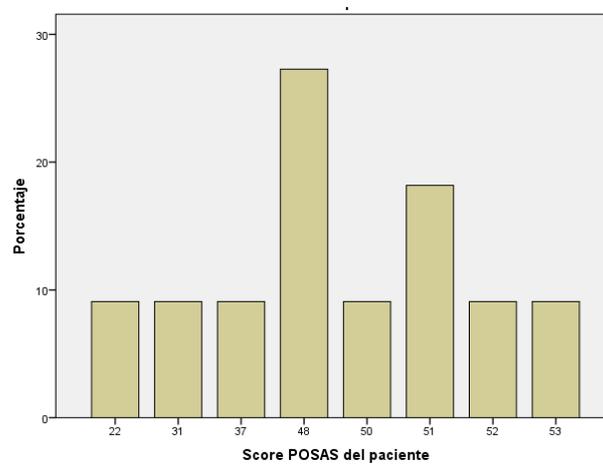
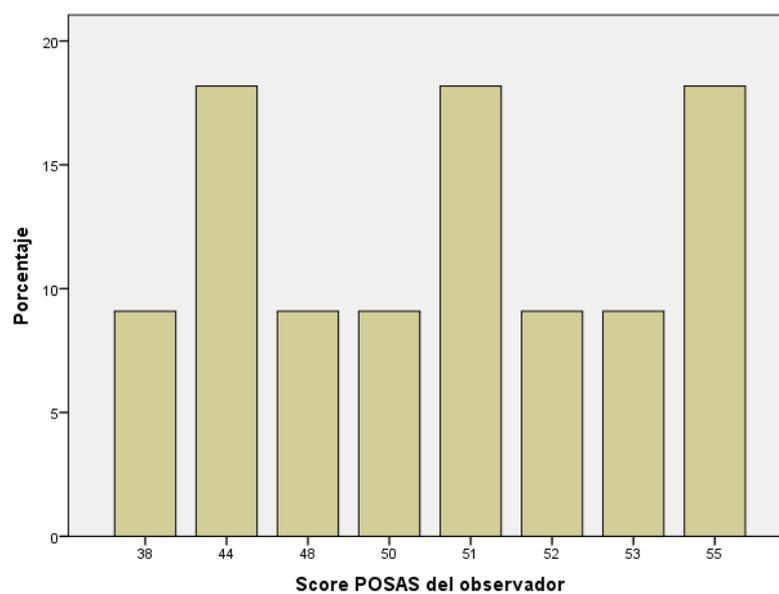
Figura 9: Distribución del score POSAS del paciente**Figura 10:** Distribución del score POSAS del observador

Figura 11: Distribución del score POSAS del observador

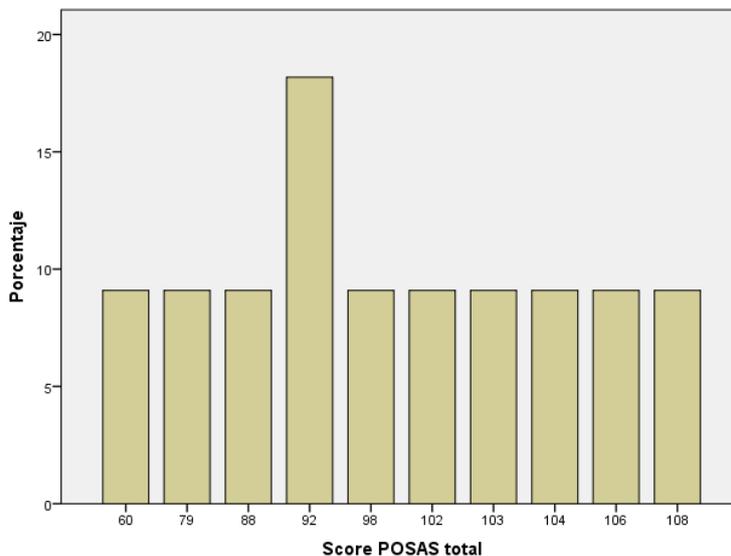
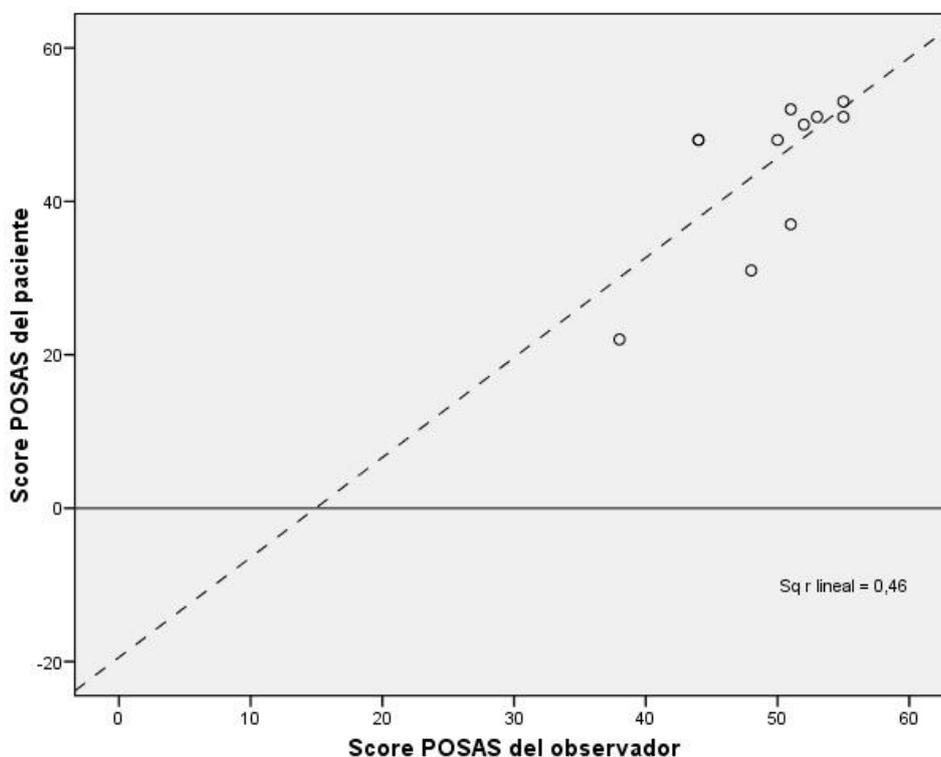


Figura 12: Recta de regresión y coeficientes entre el Score POSAS del observador y el del paciente



En esta recta de regresión se puede observar la **relación lineal positiva** que tiene el Score POSAS del observador respecto al del paciente ($p < 0,05$). Aun teniendo un coeficiente de determinación (R^2) próximo al 50% (0,46), y tras calcular la ecuación de la recta se observó que la constante no fue significativa pero la

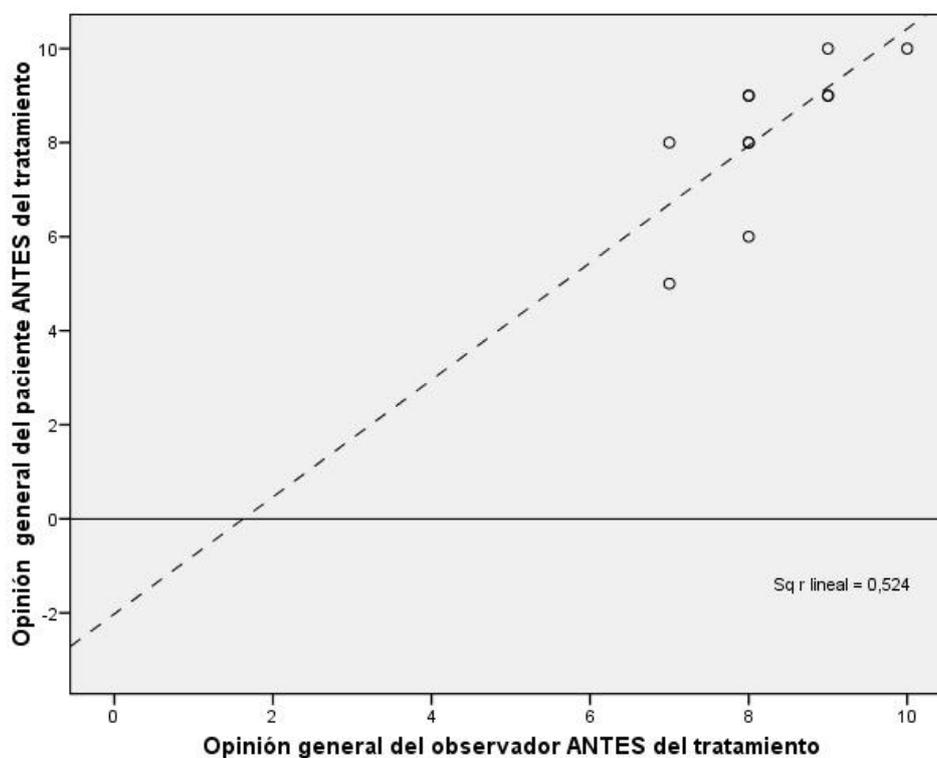
pendiente si, se puede concluir de forma significativa que el paciente suele dar una puntuación inicial de 1,30 veces mayor que el observador ($p < 0,05$)

Coeficientes(a):

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	-19,442	23,263		-,836	,425
	Score POSAS del observador	1,303	,471	,678	2,769	,022

a: Variable dependiente: Score POSAS del paciente

Figura 13: Recta de regresión y coeficientes entre la opinión general del observador y la del paciente antes del tratamiento



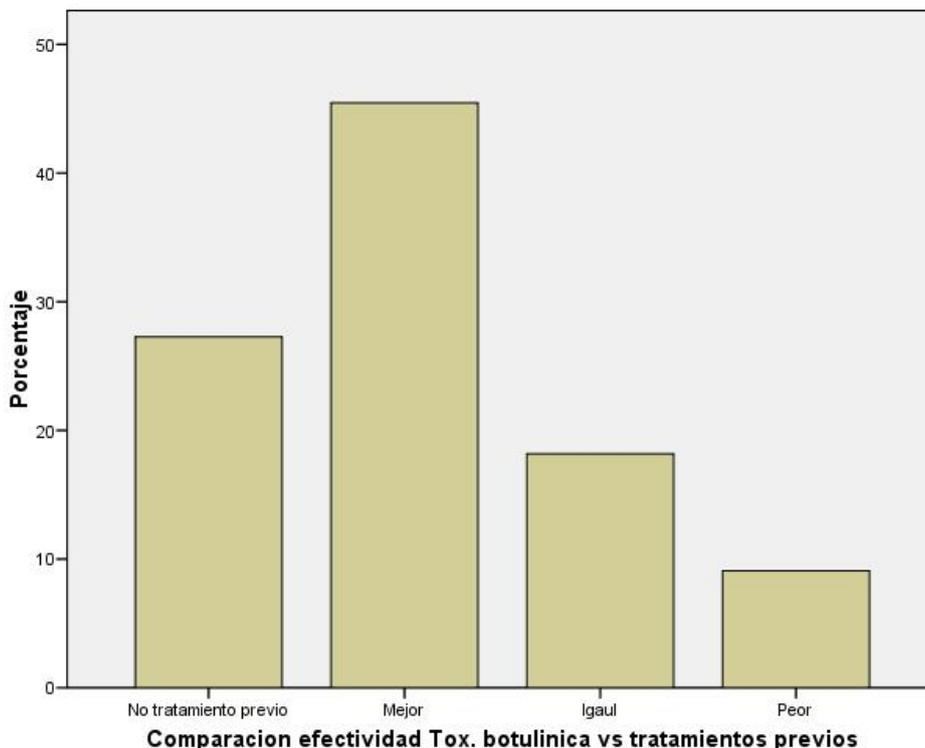
En esta gráfica se puede observar la relación lineal positiva que tiene la opinión que tenían los pacientes antes del tratamiento con toxina botulínica tipo A y la opinión del médico. En este caso el coeficiente de determinación (R^2) es algo mayor al caso anterior de un 52,4%. Aun así se puede inferir de la gráfica de

forma significativa que la opinión del tratamiento con toxina botulínica del paciente antes de dicho tratamiento (pendiente de la recta) es 1,20 veces mayor que la que da el observador ($p < 0,05$)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.			
1	(Constante)	-2,022	3,289		-,615	,554
	Opinión general del observador ANTES del tratamiento	1,244	,395	,724	3,147	,012

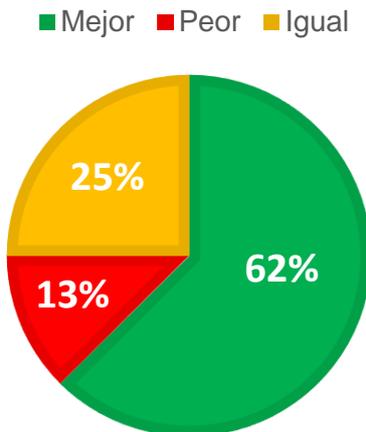
a: Variable dependiente: Opinión general del paciente ANTES del tratamiento

Figuras 14 y 15: Comparación de la mejoría percibida con la toxina botulínica respecto a los pacientes que tuvieron tratamientos previos.



En este diagrama de barras podemos observar que la mayoría de los pacientes que habían recibido un tratamiento previo mejora sustancialmente tras la administración de toxina botulínica respecto a dichos tratamientos previos ($p < 0,05$).

EFFECTIVIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A RESPECTO A TRATAMIENTOS PREVIOS (N=8)



Al igual que en el diagrama de barras anterior pero teniendo en cuenta para este diagrama de sectores un total de 8 pacientes que habían recibido tratamiento previo a la toxina botulínica tipo A vemos como la mayoría presenta una mejoría respecto a tratamientos previos ($p < 0,05$).

			Tratamiento previo		Total
			No	Sí	
Comparación efectividad Tox. botulínica vs tratamientos previos	No tratamiento previo	Recuento	3	0	3
		% de Tratamiento previo	100,0%	,0%	27,3%
	Mejor	Recuento	0	5	5
		% de Tratamiento previo	,0%	62,5%	45,5%
	Igual	Recuento	0	2	2
		% de Tratamiento previo	,0%	25,0%	18,2%
Peor	Recuento	0	1	1	
	% de Tratamiento previo	,0%	12,5%	9,1%	
Total		Recuento	3	8	11
		% de Tratamiento previo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado:

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,000(a)	3	,012
Razón de verosimilitudes	12,891	3	,005
Asociación lineal por lineal	5,510	1	,019
N de casos válidos	11		

INTRODUCCIÓN

Las cicatrices hipertróficas y los queloides son fenómenos fibroproliferativos de la piel debido a una curación anormal de la piel dañada. Los queloides en concreto, son formaciones sobreelevadas, de consistencia firme, brillantes y lisos con una coloración que va desde el violeta al rojo y de forma generalmente ovoidea (Figura 1). Suelen ser alteraciones con variada sintomatología que puede ir desde dolor, prurito, reducción de la movilidad hasta una no menos importante preocupación estética y disminución consiguiente de la calidad de vida ¹. Para evaluar la macroscopía de los queloides puede usarse la escala POSAS (Patient and Observer Scar Scale) ². Las personas de etnia africana tienen más probabilidad de sufrirlas. Es más frecuentes su aparición en la cara, así como hombro y pecho. Y no hay diferencia entre sexos. Es importante hacer un diagnóstico diferencial de los tipos más importantes de cicatrización anómala (queloides vs. cicatrices hipertróficas) La fisiopatología de los queloides es compleja y se representa esquemáticamente en la Figura 2 ³



Figura 1. Imágenes de queloides

	CICATRICES HIPERTRÓFICAS	QUELOIDES
Incidencia	Superior (15%)	Inferior (4,5%)
Tiempo aparición	Incipientes (semanas)	Tardía (meses)
Mejoría con el tiempo	SI	No
Sobrepasa límites de herida	No	Si
Relación con fototipos cutáneos	No	Si
Afecta articulaciones	Si	No
Aumento de colágeno	x3	x20
Disposición del colágeno	Ondulante y paralelo a epidermis	Aleatorio sin patrón típico

Tabla 1. Diagnóstico diferencial queloides vs. cicatrices hipertróficas

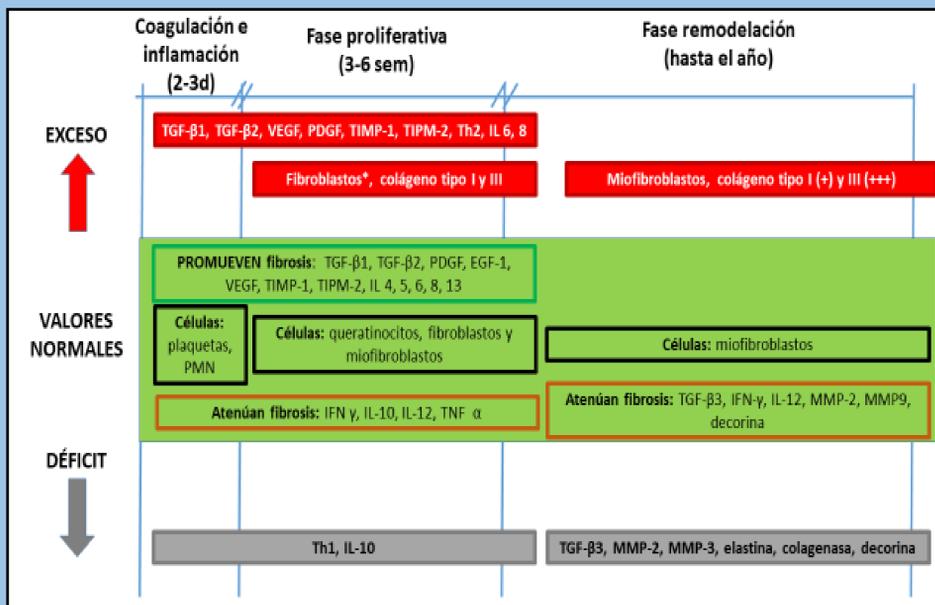


Figura 2: Bases fisiopatológicas de la cicatrización queloidea vs. cicatrización normal ³.

El arsenal terapéutico del que se dispone hoy en día para el tratamiento de los queloides es amplio. Aun no existiendo un "gold standard" en el tratamiento de queloides, se usa por excelencia los corticoides intralesionales como tratamiento de primera línea, pero alternativamente pueden usarse el 5-FU así como su combinación; la escisión quirúrgica (con escasos resultados beneficiosos), la crioterapia, la radiación, la aplicación de presión, geles tópicos de silicona, el láser, así como la combinación de algunos de ellos, viéndose unos resultados favorables en comparación con la monoterapia. Otros tratamientos como el imiquimod al 5%, el extracto de cebolla, terapia con células madres, o la inmunoterapia necesitan más estudios para su uso. Recientemente se esta abogando por el uso off-label de Toxina Botulínica Tipo A (BoNT-A) intralesional con resultados prometedores ^{3,4,5}.

OBJETIVOS

1. Revisar la fisiopatología de las cicatrices queloideas según los estudios publicados en inglés y español en PubMed.
2. Actualización del manejo terapéutico y la profilaxis de los queloides.
3. Estudiar la correlación entre la escala POSAS del paciente y la del observador.
4. Revisión del uso de la toxina botulínica en el tratamiento de los queloides.
5. Comparar la efectividad de la toxina botulínica frente a otros tratamientos.
6. Diseño de un protocolo terapéutico con toxina botulínica A para presentar nuestra experiencia, en estudio preliminar, con toxina botulínica en el tratamiento una serie de pacientes con queloides.

MATERIALES Y MÉTODOS

La serie de casos consta de 11 pacientes con un total de 22 queloides, atendidos en el área Oeste de Valladolid en la consulta de Dermatología del Hospital Río Hortega de Valladolid como en el centro de especialidades de Arturo Eyries, desde el 1 de octubre de 2018 al 30 de abril de 2019.

Se recogieron una serie de variables como la vascularización, pigmentación, grosor, relieve, elasticidad y superficie de la cicatriz se analizarán según la puntuación de la escala validada POSAS para el observador. Así mismo las variables: dolor, prurito, pigmentación, rigidez, grosor e irregularidad de la cicatriz se analizarán según la puntuación de la escala validada POSAS para el paciente. La suma de ambos scores se agrupa en una puntuación POSAS total.

El protocolo de tratamiento con Toxina Botulínica A seguido fue: administración de inyección intralesional con BoNT-A con el siguiente protocolo: BOTOX[®] 100 U diluido en 4 cc de suero (2.5 U x 0,1 ml), con un total de 25-30 unidades, aplicadas con un intervalo de 8 a 12 semanas.

RESULTADOS

Tras realizar el test de Spearman concluimos que existe una alta correlación positiva entre POSAS del observador y POSAS del paciente antes del tratamiento ($p: 785; p < 0,05$). La puntuación inicial del paciente era 1,3 veces superior a la del observador ($p < 0,05$) (ver Figura 3). Así mismo se vio que había correlación positiva entre la opinión que tenían los pacientes antes del tratamiento con toxina botulínica tipo A y la opinión del médico ($p: 815; p < 0,05$) siendo ésta correlación algo mayor que la del POSAS del paciente y observador.

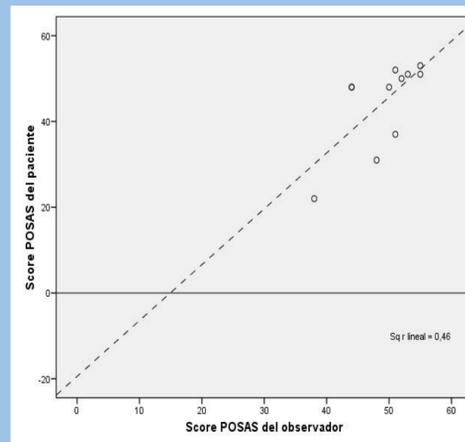


Figura 3. Recta de regresión y coeficientes entre el Score POSAS del observador y el del paciente

Variables	Frecuencia
Disminución del volumen	8 (72,7%)
Reblandecimiento	8 (72,7%)
Disminución del eritema	7 (63,6%)
Reducción del dolor	10 (90,9%)
Disminución del prurito	9 (81,8%)

Tabla 3. Aspectos evaluados en los queloides tras ser tratados con BoNT-A (N=11).

VARIABLES	Resultados
Varones	7 (63,6%)
Edad (en años)	40,18 ± 18,08
Raza	Blanca 9 (81,8%) Hispana 2 (18,2%)
Fototipo de Fitzpatrick	III 9 (81,8%) IV 2 (18,2%)
Nº de queloides por paciente	2 ± 1,55
Tiempo de evolución del queloide (en años)	8 ± 8,82
Antecedentes familiares de queloides	36,4%
Antecedentes personales de enfermedad dermatológica	Ninguno 3 (27,3%) Acné 4 (36,4%) Ca. Basocelular 1 (9,1%) Nevus 1 (9,1%) Dermatofibroma 1 (9,1%) Dermatitis atópica 1 (9,1%)
Desencadenante	Acné 5 (45,5%) Cirugías 3 (27,3%) Laparoscopia 1 (9,1%) Piercing 2 (18,2%)
Localización	Espalda 2 (18,2%) Hombros y espalda 1 (9,1%) y preesternal 1 (9,1%) Abdomen 1 (9,1%) Preesternal 4 (36,4%) Pabellón auricular 2 (18,2%)

Tabla 2. Descripción de la muestra del estudio

Comprobamos que de los 8 pacientes que recibieron tratamientos previos, el 62,5% presentaron una mejoría con la toxina respecto a los otros tratamientos previos, 1 de los 8 (12,5%) refirió una mayor efectividad del tratamiento mediante corticoides intralesionales, corticoides y un 25% no obtuvo ni mejoría ni empeoramiento ($p < 0,05$) (Figura 4). **No se notificaron efectos adversos reseñables, solo dolor a la inyección en uno de los pacientes.**

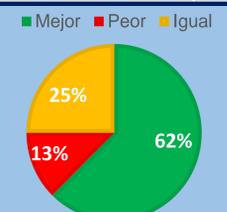


Figura 4. Porcentaje de mejoría con BoNT-A respecto a tratamientos previos (N=8)

DISCUSIÓN

El uso de BoNT-A parece aliviar los síntomas que refieren los pacientes y proporcionar una nueva alternativa a aquellas cicatrices patológicas refractarias a otros tratamientos, tanto su uso como tratamiento como para la profilaxis. No existen estudios en español al respecto. El interés de este fármaco es debido a su mecanismo de acción sobre las bases fisiopatológicas de los queloides reduciendo la tensión muscular, el colágeno refutar el ciclo celular de los fibroblastos e inhibir genes como TGF-β1, VEGF, MMP o PDGF entre otros⁶. Además, la escasa tasa de efectos adversos graves, el alto perfil de seguridad, y los buenos resultados que se han visto en varios estudios, incluidos metaanálisis recientes⁷, hacen de este tratamiento una alternativa interesante en la práctica clínica habitual de dicha patología.

En este estudio se vio que todos los pacientes que realizaron al menos dos sesiones tratamiento destacaron: disminución del volumen, reblandecimiento, disminución del eritema, reducción del dolor y/o disminución del prurito, por lo que el grado de satisfacción ha sido muy aceptable y de hecho continúan con un tratamiento de mantenimiento, sin presentar reacciones adversas graves.

Otro aspecto importante, es la prevención de las cicatrices anómalas. En un futuro se podrá predecir el riesgo de aparición de queloides por el estudio de diferentes marcadores moleculares (por ejemplo el analizando el miRNA) y de esta forma aplicar medidas profilácticas para evitar su aparición como pueden ser las bandas de tensión con silicona tópica, las suturas sin tensión o en Z plastias, o el uso de BoNT-A en las primeras 72 horas post cirugía o agresión de la piel⁷.

CONCLUSIONES

- Las cicatrices queloideas representan una cicatrización patológica que se asocia a una sintomatología importante así como graves alteraciones estéticas.
- La escala POSAS podría ser de utilidad en la objetivación de los parámetros, y en controles postoperatorios.
- Los tratamientos realizados previamente por los pacientes son diversos y poco eficaces.
- Los pacientes, en su mayoría, han reconocido una mayor eficacia de la BoNT-A en comparación con los tratamientos previamente administrados ($p < 0,05$).
- A pesar de lo limitado de nuestra muestra y de la dificultad en completar adecuadamente la pauta terapéutica, la BoNT-A puede ser considerada como una alternativa terapéutica eficaz y sobre todo segura en el tratamiento y prevención de las cicatrices queloideas.
- **APLICABILIDAD PRÁCTICA:** El protocolo usado consistente en administración de inyección intralesional con toxina botulínica tipo A (BOTOX[®]) 100 U diluido en 4 cc de suero (2.5 U x 0,1 ml), con un total de 25-30 unidades, aplicadas con un intervalo de 8 a 12 semanas podría ser aplicado en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Austin E, Koo E, Jagdeo J. The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatol Surg* 2018;44(2):149-57.
2. Poetschke J, Reinhold M, Schwaiger H, Epple A, Gauglitz GG. DLQI and POSAS Scores in Keloid Patients. *Facial Plast Surg* 2016;32(3):289-95.
3. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg* 2009;35(2):171-81.
4. Bi M, Sun P, Li D, Dong Z, Chen Z. Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2019;25:2950-8.
5. Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2015;14(2):161-6.
6. Hao R, Li Z, Chen X, Ye W. Efficacy and possible mechanisms of Botulinum Toxin type A on hypertrophic scarring. *J Cosmet Dermatol* 2018;17(3):340-6.
7. Qiao Z, Yang H, Jin L, Li S, Wang X. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Preventing Postoperative Scars and Improving Scar Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg* 2021;