

**GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO**

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



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autora:

PILAR VÁZQUEZ GIRALDO

Tutor:

ANTONIO DUEÑAS LAITA

Cotutora:

ROSA GIMÉNEZ GARCÍA

CURSO 2020-2021

ÍNDICE

1. RESUMEN (ABSTRACT)	2
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. Diagnóstico diferencial de queloides y cicatrices hipertróficas	4
2.2 Fisiopatología	5
2.3 Clínica y escala POSAS	6
2.4 Manejo terapéutico de los queloides	6
2.5 Toxina botulínica: mecanismo de acción y uso en el tratamiento de queloides	10
3. OBJETIVOS	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4.1 Ámbito de realización	12
4.2 Variables epidemiológicas	13
4.3 Protocolo	13
4.4 Limitaciones	13
5. RESULTADOS	14
6. DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIONES	17
8. AGRADECIMIENTOS	17
9. BIBLIOGRAFÍA	18
10. ANEXOS Y PÓSTER	21

1. RESUMEN

Introducción: Los queloides son cicatrices patológicas de gran tamaño y en muchas ocasiones sintomáticas (dolor, prurito, reducción de la movilidad, preocupación estética). Para evaluar tanto la clínica como la macroscopía de la lesión se puede emplear la escala POSAS (*Patient and Observer Scar Assessment Scale*). A pesar de no haber un gold standard en el tratamiento de los queloides, el más empleado es la triamcinolona seguido de la crioterapia, la excisión quirúrgica, la radiación, la silicona y el láser a pesar de tener unos resultados modestos. Recientemente se han publicado artículos en los que se utiliza con éxito la toxina botulínica (BoNT) en los queloides.

Objetivos: Revisar la fisiopatología de los queloides, actualizar su manejo terapéutico y su profilaxis, estudiar la correlación entre la escala POSAS del paciente y la del observador, revisar el uso de la BoNT en el tratamiento de los queloides, comparar la efectividad de la BoNT frente a otros tratamientos y diseñar un protocolo con BoNT-A en una serie de casos para presentar nuestra experiencia en un estudio preliminar.

Metodología: Para la serie de casos se reclutaron a 11 pacientes pertenecientes al Área de Salud de Valladolid Oeste y se evaluaron sus lesiones mediante la escala POSAS 2.0. Se ha descrito la muestra estadísticamente y se ha analizado la correlación existente entre la escala POSAS del paciente y la escala POSAS del observador, así como la correlación entre las expectativas del paciente y del médico anteriores al inicio del tratamiento con la BoNT. Tras el tratamiento con 25-30 unidades de BOTOX® cada 8-12 semanas, se evaluó el volumen, la consistencia, el eritema, el dolor y el prurito. Se calculó la mejoría de la BoNT frente a los tratamientos previos.

Resultados y discusión: El test de Spearman entre ambas escalas POSAS mostró una correlación positiva ($\rho: 0,785$; $p < 0,05$). El test de Spearman entre la opinión que tenían los pacientes antes del tratamiento con BoNT-A y la del médico obtuvo una alta correlación positiva ($\rho: 0,815$; $p < 0,05$). En el 90,9% de la muestra se consiguió reducir el dolor tras la administración de la BoNT. El 62,5% de los 8 pacientes tratados previamente experimentaron una mejoría, un 12,5% refirió una mejor respuesta al tratamiento con corticoides, mientras que el 25% ni mejoró ni empeoró ($p < 0,05$). No se notificaron efectos adversos dermatológicos reseñables. En cuanto a la profilaxis postquirúrgica de estas cicatrices, en los pacientes con riesgo alto, la BoNT podría considerarse por haber demostrado en recientes estudios una mejora significativa y segura tanto del aspecto como de la clínica de la cicatriz.

Conclusiones: Los queloides asocian una clínica y unas alteraciones estéticas importantes. La escala POSAS podría ser de utilidad en la objetivación de los parámetros y en controles posterapéuticos. Hasta el momento, el manejo terapéutico de los queloides es diverso y poco eficaz. Aunque son necesarios más estudios, la BoNT-A tiene aplicabilidad práctica y puede considerarse como una alternativa eficaz y segura en el tratamiento y la prevención de los queloides.

Palabras clave: Queloides. Fisiopatología. POSAS. Tratamiento. Profilaxis. Toxina botulínica.

ABSTRACT

Introduction: Keloids are large pathological scars that are often symptomatic (pain, itching, reduced mobility, cosmetic concern). The POSAS scale (*Patient and Observer Scars Assessment Scale*) can be used to assess both the clinic and the macroscopy of the lesion. Despite not having a gold standard in the treatment of keloids, the most widely used is triamcinolone followed by cryotherapy, surgical excision, radiation, silicone and laser despite having poor results. Recently, articles have been published in which botulinum toxin (BoNT) is used successfully in keloids.

Objectives: Review the pathophysiology of keloids, update their therapeutic management and prophylaxis, study the correlation between the patient and the observer POSAS scales, review the use of BoNT in the treatment of keloids, compare the effectiveness of BoNT versus other treatments and design a protocol with BoNT-A in a series of cases to present our experience in a preliminary study.

Methodology: For the series of cases, 11 patients belonging to the Western Health Area of Valladolid were recruited and their injuries were evaluated using the POSAS 2.0 scale. The sample has been statistically described and the correlation between the patient and the observer POSAS scales has been analyzed, as well as the correlation between the patient and the physician expectations prior to the start of treatment with BoNT. After treatment with 25-30 units of BOTOX® every 8-12 weeks, volume, consistency, erythema, pain and pruritus were evaluated. The improvement in BoNT was calculated compared to previous treatments.

Results and discussion: The Spearman test between both POSAS scales showed a positive correlation (ρ : 0.785; $p < 0.05$). The Spearman test between the opinion that patients had before treatment with BoNT-A and that of the doctor obtained a high positive correlation (ρ : 0.815; $p < 0.05$). In 90.9% of the sample, pain was reduced after the administration of BoNT. 62.5% of the 8 previously treated patients experienced improvement, 12.5% reported a better response to corticosteroid treatment, while 25% neither improved nor worsened ($p < 0.05$). No notable dermatological adverse effects were reported. Regarding the postsurgical prophylaxis of these scars, in high-risk patients, BoNT could be considered as it has shown in recent studies a significant and safe improvement in both the appearance and the symptoms of the scar.

Conclusions: Keloids associate significant clinical and aesthetic alterations. The POSAS scale could be useful in the objectification of the parameters and in post-therapeutic controls. So far, the therapeutic management of keloids is diverse and little effective. Although more studies are needed, BoNT-A has practical applicability and can be considered as an effective and safe alternative in the treatment and prevention of keloids.

Keywords: Keloids. Pathophysiology. POSAS. Treatment. Prophylaxis. Botulinum toxin.

2. INTRODUCCIÓN

El queloide fue descrito por primera vez por el dermatólogo francés Alibert en el siglo XIX y el nombre lo adoptó del griego χηλή (cheele), “pinzas de cangrejo” y del sufijo -oide “que tiene forma de”.¹ Las **cicatrices hipertróficas y los queloides** son formas patológicas de cicatrización, en muchas ocasiones sintomáticas (dolor, prurito, reducción de la movilidad, preocupación estética), de gran tamaño y consistencia firme.

2.1. Diagnóstico diferencial de queloides y cicatrices hipertróficas

Las **cicatrices hipertróficas** aparecen a las pocas semanas de que suceda la lesión, normalmente entre la cuarta y octava semana y su tendencia es a desaparecer. Se restringen a la herida, con frecuencia localizadas en articulaciones, mejoran con una cirugía apropiada, tienen una incidencia alta y no se asocian a ningún fototipo cutáneo.

Los **queloides** son mucho menos frecuentes que las cicatrices hipertróficas. Se desarrollan meses después de haber sucedido la lesión, no mejoran con el paso del tiempo, son cicatrices que sobrepasan los límites de la herida inicial (por eso hay autores que los consideran tumores benignos), ocurren predominantemente en el lóbulo de la oreja, hombros y pecho pero raramente en articulaciones a diferencia de las cicatrices hipertróficas. Suelen empeorar con nuevas cirugías, tienen una incidencia baja de en torno el 4,5% y se asocian a fototipos cutáneos oscuros. Los factores de riesgo para la formación de los queloides son: la predisposición genética (Human Leukocyte Antigens o HLA B14, B21, BW16, BW35, DR5 y DQW3) e incluso casos familiares con patrón de herencia autosómica dominante y recesiva, la tensión muscular cutánea o de la herida, la pubertad, el embarazo y las partes del cuerpo con mayor concentración de melanocitos.^{2,3}

En los últimos años han aumentado las publicaciones científicas sobre este tema, al ser complicaciones no deseadas de las cirugías estéticas o de los piercings, que cada vez están más en auge. Sin embargo, algunas tribus africanas no consideran a los queloides un inconveniente sino que se los provocan mediante la escarificación para la identificación del individuo o meramente por estética. Estas heridas tienen como efecto adverso el queloide al realizárselas individuos con un mayor riesgo por su fototipo cutáneo y por la escasa higiene de las heridas.⁴

La cicatrización tiene como objetivo la reparación y la regeneración de los tejidos comprometidos por una solución de continuidad previa. La evolución temporal es la siguiente: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Tras el daño endotelial, las plaquetas contactan con la matriz extracelular expuesta y se liberan factores de coagulación, PDGF (Platelet Derived Growth Factor) y TGF-β (Transforming Growth Factor- β). También se activa inicialmente el sistema de complemento, que promueve la hemostasia mediante una activación de la cascada de la coagulación, del sistema fibrinolítico y de la vía de la bradiquinina.⁵

En el momento agudo inflamatorio, hay un reclutamiento de células polimorfonucleares, que llegan a la herida favorecidos por el aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación, para fagocitar cuerpos extraños, microbios y tejido dañado.⁵

Una vez está limpia la herida, acontece la fase proliferativa cuando llegan al foco los fibroblastos y los miofibroblastos. Un desequilibrio a favor de la producción de colágeno respecto a la degradación de la matriz extracelular contribuye a la formación normal de cicatrices. Sin embargo, si el entorno bioquímico es muy proinflamatorio, un desequilibrio tan acentuado acompañado de un aumento de especies reactivas del oxígeno puede dar la formación de cicatrices hipertróficas y queloides. Finalmente, en el remodelado, el colágeno sintetizado por los fibroblastos se entrecruza y se organiza siguiendo las líneas de tensión. Si no se produce un suficiente remodelado, también pueden aparecer lesiones fibróticas.⁵

Microscópicamente, se puede ver que el colágeno de las cicatrices hipertróficas mantiene un patrón ondulante paralelo a la epidermis mientras que la organización del colágeno de los queloides es aleatoria, careciendo de patrón. Las síntesis de colágeno está aumentada por 20 en los queloides y por 3 en las cicatrices hipertróficas⁶ (Figura 1 del Anexo).

2.2 Fisiopatología

No está esclarecida la **fisiopatología** de esta cicatrización anómala, pero se piensa que la fase inflamatoria de la cicatrización tiene un papel fundamental así como la tensión cutánea. Los queloides ocurren con más frecuencia en zonas con mayor tensión, como la región preesternal, los hombros y la orejas.^{7,8} La regulación de las interleucinas (IL) proinflamatorias IL-6 e IL-8 (sobrexpresadas) y la antiinflamatoria IL-10 (infraexpresada) puede contribuir así como la IL-12, el interferón gamma y el TGF- β para ambos tipos de cicatrices anómalas. En cuanto al TGF- β hay tres isoformas, la 1 y la 2 están sobreexpresadas y la 3 infraexpresada en la cicatrización patológica, contribuyendo a la proliferación de fibroblastos. Al mismo tiempo, los fibroblastos de los queloides son más sensibles a estas moléculas ya que tienen un mayor número de receptores.⁶ En la formación de los queloides participan las dianas IL-4, IL-5 e IL-13, producidas por los linfocitos T helpers 2.⁷

Otros factores de crecimiento aparte del TGF- β como PDGF, VEGF (Vascular Endothelial Growth factor), MAP kinasas (Mitogen-Activated Protein Kinases), metaloproteasas y TIMPS (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases) regulan también el proceso de cicatrización e incluso también pueden intervenir en la patogénesis de los queloides y cicatrices hipertróficas. Estos estudios recientes muestran que tanto TGF- β como PDGF son claves en la formación de queloides.^{6,9,10}

En conclusión, la respuesta inflamatoria amplificada, la sobreexpresión de señales de los factores de crecimiento y una activación incrementada de fibroblastos crean un medio de producción anómala de colágeno tanto en los queloides como en las cicatrices hipertróficas. Concretamente, estas cicatrices patológicas muestran una proporción aumentada del colágeno tipo I sobre el tipo III. Esto

junto a un descenso de la colagenasa y de la elastina explica que estas cicatrices tengan una consistencia tan firme⁶. Se discute si existe alguna alteración de mecanismos de la apoptosis en los fibroblastos que contribuya a su formación³ (Figura 2 del Anexo¹¹).

2.3 Clínica y escala POSAS

Esta cicatrización queloidea se manifiesta principalmente como un problema estético para el paciente, especialmente si se encuentra en zonas muy visibles como la cara o la zona preesternal. Hoy en día, con la popularización de los piercings, se están viendo en la consulta de Dermatología cicatrices patológicas consecuentes a esta práctica. Los síntomas clínicos más típicos son el prurito, el dolor y la tirantez cutánea, pudiendo restringirse la movilización si se localiza en una zona articular.³ Se ha documentado que el dolor y el prurito producen un malestar psicológico que repercute en la calidad de vida, especialmente en personas jóvenes, si se tiene muchas cicatrices y/o en zonas visibles. Por el contrario, si se logra disminuir el tamaño de la cicatriz con un tratamiento adecuado, se consigue mejorar la calidad de vida del paciente.¹²

En muchos de los estudios que comparan la eficacia entre varios tratamientos se emplea la escala de cicatrices de Vancouver (VSS) como un score objetivo para la evaluación por parte de un observador externo de la vascularización, la pigmentación, la elasticidad y la altura de las cicatrices patológicas. Sin embargo, esta escala no tiene en cuenta la percepción del paciente sobre la cicatriz y sus síntomas. Para conseguir una evaluación integral se utiliza la escala validada POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale)¹³ que se adjunta en las Figuras 3 y 4 del Anexo.¹⁴

La mayoría de los pacientes no tienen unas expectativas exclusivamente estéticas con el tratamiento, pues buscan también la analgesia, el alivio del prurito y el aumento de la elasticidad.²

2.4 Manejo terapéutico de los queloides

Para intentar conseguir estos objetivos, se tiene un arsenal terapéutico variopinto ya que el manejo de esta lesión aún no está lo suficientemente consolidado¹³. Se divide en tratamientos profilácticos (que se tratarán en el apartado de *Discusión*) y terapéuticos, que a su vez puede ser quirúrgico y médico, aunque el quirúrgico suele adyudarse para disminuir la tasa de recidivas.

Al revisar la literatura científica sobre las opciones terapéuticas, en general faltan grandes ensayos aleatorios que comparen diferentes tratamientos con un nivel de evidencia elevado. Hasta ahora la evidencia de la eficacia se basa en muchos casos en estudios observacionales retrospectivos de los que se hacen eco las guías de práctica clínica, siendo una de las pioneras en el manejo de los queloides la que corresponde a la Sociedad Alemana de Dermatología.

A pesar de no haber un gold standard, el tratamiento más empleado y estudiado para estas cicatrices es la terapia intralesional con triamcinolona seguido de la crioterapia, siendo otras alternativas la excisión quirúrgica, la radiación, el gel tópico de silicona, el láser y la combinación de varios de estos tratamientos. Otras terapias de uso más marginal son el 5-fluoracilo, la crema con imiquimod al 5%,

el extracto de cebolla, el interferón o la inmunoterapia.³ En los últimos años, se han publicado algunos artículos en los que se utiliza con éxito la toxina botulínica (BoNT) en el tratamiento de queloides.

El tratamiento con **triamcinolona intralesional** permite disminuir el relieve del queloide, pero no es eficaz en la eliminación de esta cicatriz. Su mecanismo de acción es combinado: disminuye fundamentalmente la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno e inhibe a los mediadores proinflamatorios. Para el tratamiento de los queloides preexistentes, se recomiendan 3 inyecciones mensuales de triamcinolona 40 mg/mL combinadas con el mismo volumen de lidocaína al 2%. Asimismo, si el queloide es de reciente instauración se puede bajar la posología a una inyección de 5-10 mg/mL de triamcinolona cada 3-6 semanas.¹ Los efectos adversos más típicos son la atrofia, la hipopigmentación y la telangiectasia.³ La tasa de respuesta es muy variable dependiendo de la posología que emplee el estudio que se consulte, oscilando entre el 50% al 100% según lo publicado por Heppt et al.¹⁵ y por UpToDate, con una tasa de recidivas que puede alcanzar el 50%.¹¹

Se han probado **varias asociaciones con la triamcinolona** para tratar de aumentar la eficacia, siendo las más relevantes la combinación con calciobloqueantes (especialmente con verapamilo) y con el 5-fluoracilo.

- La asociación de **calciobloqueantes con la triamcinolona** es polémica ya que los estudios consultados sobre esta terapia tienen conclusiones contradictorias en gran parte explicables por la baja calidad de los estudios.
 - En el estudio retrospectivo de Kant et al.¹³, se probó esta asociación en un grupo de pacientes (n=58) con cicatrices hipertróficas o queloides, sin existir un grupo control. El estudio concluyó que hubo una rápida mejoría en ambos tipos de cicatrices patológicas objetivada en la escala POSAS, siendo las variables más favorecidas la superficie, el relieve, el dolor y el prurito.
 - En el ensayo clínico posterior de Abedini et al.¹⁶ en el que se comparó la eficacia de la triamcinolona intralesional a dosis de 40 mg/mL cada 3 semanas durante 18 semanas versus la del verapamilo intralesional a dosis de 2,5 mg/mL, siguiendo la misma pauta temporal que el corticoide, en 50 pacientes con dos o más queloides. El ensayo clínico reveló que disminuyó la altura y mejoró la elasticidad en las cicatrices tratadas con la triamcinolona, mientras que no hubo mejoría significativa con verapamilo. Por la escasez de evidencia, la Guía de Práctica Clínica Alemana¹⁷ no hace ninguna recomendación por el momento.
- Otra combinación que se ha probado es la del **5-fluoracilo con la triamcinolona**. Las inyecciones de 5-fluoracilo tienen como diana molecular a la timidilato sintasa, a la cual inhibe produciendo un descenso en la proliferación de los fibroblastos y un consecuente descenso en la síntesis de colágeno. La Guía de Práctica Clínica Alemana¹⁷ no recomienda este tratamiento en monoterapia para las cicatrices hipertróficas y determina que puede considerarse en los queloides refractarios a otros tratamientos, estimándose la tasa de

respuesta en los queloides en torno al 50% según el ensayo prospectivo de Nanda et al.¹⁸ de 28 pacientes tratados exclusivamente con 5-fluoracilo. Los efectos adversos del 5-fluoracilo son fundamentalmente el dolor y la hiperpigmentación. Esta guía¹⁷ recomienda hacer hemogramas de control por el riesgo de citopenias al tratarse de un citotóxico. Según Gupta et al.¹⁹, se pueden realizar hasta 16 inyecciones, espaciándose en intervalos semanales, teniendo cada una la concentración de 50 mg/ml y administrando por sesión una dosis total entre 50 y 150 mg.

Para mejorar la tasa de respuesta en el tratamiento de los queloides, se propuso la asociación con triamcinolona intralesional.³ La revisión de Heppt et al.¹⁵ recoge varios estudios que miden la eficacia del tratamiento combinado tomando como control la monoterapia con triamcinolona intralesional.

- Un estudio prospectivo aleatorizado de 150 pacientes con queloides en el que se compara el tratamiento combinado de 5-fluoracilo y triamcinolona con el de triamcinolona en monoterapia con 8 sesiones y se obtuvo una tasa de respuesta en combinación del 84% frente al 68% del tratamiento del corticoide en monoterapia así como un mejor perfil de seguridad en el tratamiento combinado (8% de los casos tuvieron alguna complicación en el tratamiento asociado a 5-fluoracilo frente al 24% de los casos tratados únicamente con triamcinolona).²⁰
- Un ensayo clínico de doble ciego en 40 pacientes que comparaba también ambas modalidades de tratamiento mostró igualmente superioridad en el grupo de los pacientes tratados con la asociación de fármacos frente a la monoterapia con el corticoide intralesional.²¹

La **silicona tópica** se lleva empleando desde finales del siglo XX para mejorar el aspecto estético de cualquier cicatriz, especialmente las localizadas en las partes del cuerpo más expuestas.³

En cuanto al **láser** para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, los estudios consultados hablan a favor del uso del láser no ablativo PDL (láser de diodo pulsado) sobre otros tipos de láser como el de CO₂ por su mayor eficacia.^{3,22} El láser PDL es gold standard para las lesiones vasculares como las manchas de vino Oporto y los hemangiomas. También está indicado en cicatrices hipertróficas y queloides, a una longitud de onda entre 585 y 595 nm y una fluencia (J/cm²) de baja a moderada, por la reducción del eritema y del relieve, así como en el prurito. Se necesitan de media tres sesiones de láser a intervalos de 2 a 6 meses entre sesiones para empezar a ver resultados.¹⁵ Se cree que los mecanismos subyacentes son la alteración en las vías de señalización de los fibroblastos, en la que se promueve su apoptosis, y la degradación del colágeno.

Los efectos adversos del láser no ablativo son generalmente poco importantes, siendo el más frecuente del PDL la púrpura transitoria que dura una semana hasta resolverse. También es típico el eritema transitorio que desaparece en 24 horas.

En cuanto al **tratamiento quirúrgico**, la excisión de una cicatriz queloidea crea una herida que puede estimular de nuevo la síntesis de colágeno, aumentando la tasa de recidivas e incluso produciéndose cicatrices más grandes; por lo que es importante limitarse a hacer la exéresis en el borde intramarginal de la cicatriz. La Guía de Práctica Clínica Alemana¹⁷ recomienda más esta técnica en los queloides grandes con base de implantación pequeña. La adyuvancia no está contraindicada pero no hay datos suficientes para determinar cuál es la mejor terapia postquirúrgica.

- El tratamiento quirúrgico de excisión del queloide suele adyuvarse con la **crioterapia**. Este tratamiento se basa en la producción de isquemia y necrosis de los fibroblastos mediante la lesión de los vasos que irrigan al tejido cicatricial. El nitrógeno líquido se aplica de manera tópica normalmente mediante un spray y tiene una mayor tasa de respuesta en las cicatrices hipertróficas que en los queloides (76% en las cicatrices hipertróficas frente al 51% en los queloides).²³ Los efectos secundarios más recurrentes son el retraso en la cicatrización y la infección de la herida quirúrgica, la hiperpigmentación y la formación de ampollas de gran tamaño, por lo que se recomienda realizar este tratamiento preferentemente en cicatrices pequeñas.¹⁷
- Otra forma de adyuvar la cirugía excisional es mediante la **radioterapia a bajas dosis**. Mankowski et al.²⁴ realizaron una revisión sistemática de metaanálisis sobre 72 estudios de un total de 9048 queloides que fueron tratados con radioterapia en monoterapia o con radioterapia postquirúrgica. En esta revisión se demostró que la radioterapia postexcisional fue significativamente más eficaz para prevenir las recurrencias que la radioterapia únicamente, habiendo un 37% de recurrencias en los tratados solamente con radiación, en comparación con un 22% en la adyuvancia con radioterapia. En cuanto a la radiación postquirúrgica, la braquiterapia postoperatoria fue la que menos recurrencias tuvo (15%). Las complicaciones más frecuentes fueron los cambios en la pigmentación.
- La **crema de imiquimod al 5%** es otra alternativa, pero tiene poco peso en el algoritmo terapéutico de los queloides por su pobre evidencia. La Guía de Práctica Clínica Alemana no lo recomienda debido a la pequeña cantidad de estudios y a los datos contradictorios,¹⁷ como la serie de casos de Malhotra et al.²⁵, que mostró una recurrencia total de los queloides tras la cirugía excisional adyuvada con el imiquimod en los 3 queloides de los 2 pacientes de su estudio a las 4 semanas de detener el imiquimod, mientras que el estudio de Berman y Kaufman²⁶ en 12 pacientes con 13 queloides en los que se aplicaron imiquimod como adyuvante durante 8 semanas concluyó que ninguno de los 11 queloides que se evaluaron a las 24 semanas del inicio del estudio recidivó, aunque un 63,6% de los queloides presentaron hiperpigmentación. El mecanismo de acción es la estimulación del interferón alfa, que incrementa la lisis del colágeno. Por otro lado, parece ser que el imiquimod altera la expresión de los genes de la apoptosis, induciendo la muerte celular programada de los fibroblastos.³

- El **extracto de cebolla** se emplea por sus propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas e inhibitoras de la proliferación de los fibroblastos y de la síntesis de colágeno. Los efectos adversos son muy poco frecuentes y suelen ser las dermatitis. Los posibles mecanismos de acción son la inducción de la metaloproteasa I de la matriz (MMP-I) y la inhibición de la cascada de señalización del TGF- β /Smad¹⁷. Aunque se demostró en un modelo de oreja de conejo que con este principio activo hay remodelación del colágeno, no se pudo comprobar que esto repercutiera en una reducción del tamaño de la cicatriz²⁷. La Guía de Práctica Clínica Alemana¹⁷ refleja que puede considerarse en la adyuvancia de la cirugía de los queloides.

Tanto los interferones como la inmunoterapia son una novedad en el tratamiento de los queloides. Los **interferones** son citoquinas producidas por los linfocitos Th y las tres isoformas, alfa, beta y gamma, han demostrado experimentalmente reducir el colágeno y la matriz extracelular. Los interferones alfa y gamma reducen la sobreproducción de colágeno I/III y de glicosaminoglicanos, así como el interferón alfa2b incrementa los niveles de colagenasa y disminuye la angiogénesis.^{3,17} Sin embargo, faltan estudios clínicos con un mayor tamaño muestral que lo avalen. Por otra parte, los efectos adversos de esta terapia son más sistémicos, produciéndose un cuadro pseudogripal, además de los efectos locales propios como el dolor en el sitio de inyección.^{3,17}

La eficacia de la monoterapia intralesional con los interferones alfa y gamma en estudios de baja calidad se estima entre el 20- 68%, elevándose al 80% si se combina con triamcinolona. Sin embargo, en estudios prospectivos controlados la eficacia de las inyecciones no siempre fue significativa, por lo que la Guía de Práctica Clínica Alemana¹⁷ no recomienda el interferón con esta indicación.

La **inmunoterapia** con tacrolimus y sirolimus activa diversas citoquinas, interleucinas, TNF-alfa e interferones. Se piensa que usadas de manera tópica, el mecanismo de acción subyacente sería la desactivación de los fibroblastos y el incremento de su apoptosis. Se ha probado el anticuerpo anti-TGF- β en esta indicación en modelos animales en los que se demostró una disminución significativa de la hipertrofia cicatricial en el grupo tratado en comparación con el grupo control.²⁸

2.5 Toxina botulínica: mecanismo de acción y uso en el tratamiento de queloides

La aplicación de **toxina botulínica intralesional** actualmente se considera un uso off-label en el tratamiento de las cicatrices queiloideas.²⁹

Se trata de neurotoxinas producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*. Hay siete isoformas (A-G), siendo la BoNT-A (*Botox*®) la más empleada seguida de la BoNT-B. La estructura de ambas consiste en proteínas diméricas formadas por una cadena pesada y una ligera unidas por un enlace disulfuro. La cadena pesada confiere la especificidad a la neurotoxina ya que se encarga de unirse al terminal nervioso colinérgico presináptico, mientras que la cadena ligera efectúa el bloqueo en la liberación de acetilcolina. BoNT-A y BoNT-B se diferencian en el tipo de proteína presináptica que lisa su cadena ligera, BoNT-A actúa sobre SNAP25 y BoNT-B sobre VAMP.³⁰

Se han propuesto varios mecanismos de acción de estas neurotoxinas, siendo el más consensuado el bloqueo presináptico de la liberación de **acetilcolina**, aunque también actúa sobre otros neurotransmisores como la **noradrenalina**. El uso de la toxina botulínica en la hiperhidrosis se fundamenta en la inhibición de la actividad de la glándula sudorípara ecrina por privación de acetilcolina.³⁰ En algunos estudios se sugiere un papel de la BoNT analgésico mediante la inhibición de la acción de la **sustancia P** y del **péptido relacionado con el gen de la calcitonina**.³¹ De hecho, se está experimentando en los síndromes de dolor miofascial y en las cefaleas.³⁰

Está contraindicado en las enfermedades neuromusculares por la potenciación de la neurotoxina. Los efectos adversos de la BoNT son los propios de cualquier procedimiento menor, como el dolor o la infección, aunque algún estudio desaconseja su uso en la gestación o durante la lactancia.³⁰ Actualmente, hay una línea de investigación acerca de la producción de anticuerpos neutralizantes contra la BoNT que pudiera explicar el fracaso terapéutico tras múltiples infiltraciones en pacientes previamente respondedores. Se hipotetiza que comenzar a recibir este tratamiento en edad joven o a altas dosis aumente este riesgo.³⁰

Recientemente, se ha comenzado a usar BoNT-A intralesional para la prevención y tratamiento de estas cicatrices tanto en monoterapia como en combinación. Desde que se publicó por primera vez en el 2000, cada vez más artículos y metaanálisis están estableciendo nuevos usos médicos por su baja toxicidad ya que no produce atrofia ni telangiectasias como la triamcinolona.^{7,32} La evidencia sobre la eficacia de este tratamiento cada vez es más fuerte, pues se ha demostrado en dos metaanálisis que se reduce el prurito y el dolor y hay una mejora en el aspecto de la cicatriz.^{32,33}

Una primera hipótesis sobre el mecanismo de acción de la BoNT en los queloides sugiere que se **reduce la tensión muscular mecánica** y químicamente al inhibir la liberación de acetilcolina en la región presináptica de la placa motora, disminuyéndose la tensión en la cicatrización.^{7,10} En el estudio de Gassner et al.³⁴ se comparó la eficacia en primates con heridas faciales entre un grupo placebo y un grupo al que se inyectó BoNT-A, comprobándose a los 6 meses que tenían un mejor aspecto estético las heridas infiltradas que las del control.

Una segunda hipótesis habla de la acción que tiene la BoNT-A sobre la **reducción del colágeno** en estas cicatrices. En el estudio de Xiao et al.³⁵ en el que se trataron durante tres meses a 8 conejos con cicatrices hipertróficas en ambas orejas, administrando BoNT-A una vez al mes en las orejas derechas y siendo las orejas izquierdas el control, a los 6 meses mediante biopsias se comprobó que había fibras más finas de colágeno en las cicatrices tratadas. En estudios más recientes parece confirmarse la disminución de colágeno en las cicatrices con BoNT en comparación con el control.³⁶

Una tercera teoría trata sobre la acción de la BoNT-A en la **regulación del ciclo celular de los fibroblastos**. Se cree que esta toxina puede modular directamente la actividad de los fibroblastos modificando las **rutas apoptóticas, migratorias y fibróticas** como se especuló en otro trabajo de Xiao Zhibo et al.³⁷ ya que obtuvieron unos resultados con diferencias significativas en la distribución

del ciclo celular entre el grupo tratado con BoNT-A y el control. Otro estudio posterior que comparaba fibroblastos normales y de queloides tratados con 0.1 U/L de BoNT demostró que hay un efecto inhibitorio significativo de la proliferación celular de ambos tipos de fibroblastos.¹⁰

Un posible cuarto mecanismo alude a un efecto en la **expresión génica de los fibroblastos** propuesta en 2014 por Xiaoxue et al.³⁸ a raíz de un experimento en el que usaron fibroblastos de queloides. Las muestras tratadas con BoNT-A mostraron una inhibición de los genes del TGF- β 1, VEGF, MMP y PDGF y un aumento en la expresión de S100A. Estos resultados animaron a seguir investigando al confirmarse estos hallazgos en estudios y revisiones posteriores^{32,10,9} y al proponerse la inhibición de otro gen nuevo que codifica para el CTGF(Connective Tissue Growth Factor)^{32,9}.

3. OBJETIVOS

- Realizar una revisión de la fisiopatología de las cicatrices queloideas según los estudios publicados en inglés y español en PubMed.
- Actualizar el manejo terapéutico y la profilaxis de los queloides.
- Estudiar la correlación entre la escala POSAS del paciente y la del observador.
- Revisar el uso de la toxina botulínica en el tratamiento de los queloides.
- Comparar la efectividad de la BoNT frente a otros tratamientos.
- Diseñar 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

Se captaron para nuestro estudio de una serie de casos a los pacientes con queloides atendidos entre el 1 de octubre de 2018 y el 30 de abril de 2019, pertenecientes al Área de Salud de Valladolid Oeste y derivados desde las consultas de Atención Primaria tanto a las consultas externas de Dermatología del Hospital Universitario del Río Hortega como a las del Centro de Especialidades Arturo Eyries. Los datos publicados por el Sacyl acerca de la demografía de esta área de salud son del 2016, y cifra la población total en 257940 personas, siendo la media de edad poblacional de 43 años (Figura 5 del *Anexo*)³⁹.

Criterios de inclusión: Pertenecer al Área de Salud de Valladolid Oeste, acudir a consulta de Dermatología derivado por primera vez, ser mayor de 16 años (sin diferencias entre sexos), valoración y diagnóstico por parte del dermatólogo de queloide y consentimiento informado firmado para participar en el estudio (Figura 6 del *Anexo*).

Criterios de exclusión: Menores de 16 años, mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o en tratamiento de fertilidad, pacientes con Síndrome de Cushing, afectos de Miastenia Gravis, síndrome

de Lambert-Eaton y demás patologías de la placa motora, pacientes afectos en el último mes de SARS-CoV-2, signos de infección en la zona a tratar.

Se reclutaron a 11 pacientes que formaron parte de nuestro estudio de tratamiento con la BoNT-A tras haber firmado el consentimiento informado. Durante el seguimiento se perdieron 2 pacientes: una debido al tratamiento de fertilidad y el otro por intolerancia al dolor del pinchazo BoNT-A.

4.2 Variables epidemiológicas

La recogida de datos se realizó a partir la historia clínica dermatológica basada en la anamnesis, exploración y pruebas complementarias adecuadas llevándose a cabo de forma protocolizada cerrada a una serie de variables:

- Las **variables dermatológicas**: localización y nº de las lesiones, tratamientos previos, historia natural de las lesiones y valoración mediante la escala POSAS. (Se adjunta la licencia de la escala POSAS 2.0 en la Figura 7 del *Anexo*).
- También hemos recogido las **variables epidemiológicas**: identificación del paciente por su NHC, edad, sexo, raza, fototipo de Fitzpatrick, antecedentes familiares de queloides y enfermedades dermatológicas.
- En cuanto al **tratamiento con BoNT-A**: expectativas previas de este tratamiento cuantificadas como la opinión del 1 al 10 del paciente y del observador, nº de sesiones y la mejoría con este tratamiento respecto a los previos.

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

4.3 Protocolo

Realizamos el tratamiento intralesional con BoNT-A con este protocolo: BOTOX® 100 U diluido en 4 cc de suero (2.5 Ux0,1 ml), con un total de 25-30 U, aplicadas con un intervalo de 8-12 semanas.

4.4 Limitaciones

Hubo algunas dificultades para reclutar a los pacientes durante la pandemia del SARS-CoV-2 por la interrupción de toda actividad dermatológica durante un tiempo no desdeñable y por el rechazo de los pacientes a ir a las consultas en la “nueva normalidad”. Al ser un tratamiento experimental, no hay conformidad en la literatura científica respecto a la posología que se debe utilizar. Otro inconveniente es la menor disponibilidad de la BoNT así como su mayor coste respecto a los corticoides intralesionales.

5. RESULTADOS

Una vez hecha la prueba de Kolmogórov-Smirnov, no se pudo rechazar la hipótesis nula de que los datos se distribuyan normalmente, por lo que se asumió que no había diferencias significativas entre la media y la mediana.

Tabla 1. Descripción de la muestra del estudio

Variables		Resultado	
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%)	

En cuanto a la clínica de los queloides y su valoración por la escala EVA y POSAS previo a la administración de toxina botulínica, se resumen los resultados en la tabla 2. Uno de los principales objetivos cuando se diseñó el estudio fue ver si la escala POSAS del observador y la del paciente guardaban correlación, o si por el contrario había gran diferencia entre la subjetividad del paciente y

el aspecto macroscópico que analiza el médico en la consulta. Se observó mediante el test de Spearman que existe una correlación positiva entre ambas escalas POSAS ($p: 0,785$; $p < 0,05$).

Tabla 2. Clínica y escalas de valoración de los pacientes de la muestra

Variables		Resultado	
Molestia estética		7 (63,6%)	
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 9)	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 10)		49,18 ± 5,27	
SCORE TOTAL (Figura 11)		93,82 ± 14,23	

Ocho pacientes (72,7%) de la muestra recibieron tratamientos previos a la BoNT-A (corticoides intralesionales, crioterapia, láser, parches de silicona o combinados). Un paciente presentó una reacción alérgica a los parches de silicona. La media de sesiones con la BoNT-A fue de $3 \pm 2,01$. En la Figura 12 del Anexo se recoge la tabla que muestra el manejo terapéutico de nuestra muestra.

Por otro lado, recogimos los datos acerca de las opiniones que tenían los pacientes y el médico frente a un tratamiento novedoso como la BoNT con el objetivo de ver las expectativas que guardaban ambos en cada caso y si había correlación. Sorprendentemente, la opinión de los pacientes y la del médico fue muy buena y similar, aproximadamente de 8 puntos sobre 10. Se midió la correlación entre la opinión que tenían los pacientes antes del tratamiento con toxina botulínica tipo A y la opinión del médico y se concluyó que existe una alta correlación positiva entre dichas variables ($p: 0,815$; $p < 0,05$), siendo aún mayor la correlación que entre la escala POSAS del paciente y la del observador.

En la Figura 13 del Anexo se incluye la recta de regresión y la correlación, que es lineal positiva, entre el Score POSAS del observador respecto al del paciente ($p < 0,05$). Se calculó un coeficiente de determinación (R^2) de 0,46 y una vez calculada la ecuación de la gráfica, la pendiente fue significativa

pero la constante no, pudiéndose concluir de forma significativa que la puntuación inicial del paciente es 1,30 veces superior a la del observador ($p < 0,05$).

De la misma forma, en la Figura 14 del *Anexo* se analizó la recta de regresión y la correlación entre la opinión general del observador antes del tratamiento respecto a la del paciente, que también es lineal positiva. Se obtuvo un coeficiente de determinación (R^2) ligeramente superior (52,4%) al del POSAS. Tras hallar la ecuación de la gráfica se observó que la pendiente fue significativa pero la constante no, infiriéndose que la opinión previa que tiene el paciente acerca del nuevo tratamiento con la toxina botulínica es 1,2 veces mayor que la que posee el observador ($p < 0,05$).

Tras el tratamiento con la BoNT-A, se evaluó desde la primera sesión la disminución de volumen, el reblandecimiento, la disminución del eritema, la reducción del dolor y la disminución del prurito. Cabe destacarse que en el 90,9% de la muestra se consiguió reducir el dolor tras la administración de la toxina botulínica, que fue uno de los aspectos peor valorados en el POSAS (Figura 15).

Nuestro último gran objetivo en el estudio de esta muestra fue comparar la mejoría de la BoNT referida por los pacientes frente a los tratamientos previos. Se vio que el 62,5% de los 8 pacientes tratados previamente experimentaron mejoría, un 12,5% refirió una mejor respuesta al tratamiento con corticoides, mientras que el 25% ni mejoró ni empeoró ($p < 0,05$) (Figura 16).

6. DISCUSIÓN

Se ha visto que el manejo terapéutico de los queloides incluye los corticoides, el 5-fluoracilo o el verapamilo intralesionales, el láser, la silicona, la radioterapia, la crioterapia o cirugía, a pesar de tener unos resultados modestos. Se infiere que una medicina más personalizada que emplee fármacos contra las dianas de esta cicatrización patológica, aumentará la tasa de respuesta. El uso de la BoNT-A en los queloides es una novedad en la literatura científica, no existiendo actualmente estudios españoles al respecto. La especificidad que podría tener este tratamiento sobre su fisiopatología mediante la reducción de la tensión muscular, la disminución del colágeno y la regulación del ciclo celular de los fibroblastos así como de su expresión génica por inhibición de los genes del TGF- β 1, VEGF, MMP y PDGF, añadido a su alto perfil de seguridad, nos anima a creer que este tratamiento cada vez cobrará un papel mayor en el manejo de los queloides.

Todos los pacientes que realizaron al menos dos sesiones de 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. Nuestros resultados favorables acerca del empleo de la BoNT-A en el tratamiento de los queloides coinciden con los obtenidos en otros estudios.^{7,9,10,32-38}

Un aspecto que cobra cada vez más relevancia entre los cirujanos, especialmente los plásticos, es la **prevención de esta cicatrización anómala**. En los pacientes que se sabe que tienen alto riesgo, se suele emplear la silicona tópica como profilaxis postquirúrgica. Hsu et al.⁴⁰ valoraron su efectividad

en la prevención de queloides mediante la evaluación de 10 ensayos con un grupo tratado con silicona y otro con placebo. A pesar de haber una diferencia significativa en la efectividad profiláctica de la silicona, estos estudios fueron de baja calidad. Se recomienda usar la silicona durante un mes y llevar las bandas durante 12-24 horas.⁴¹ A pesar de no conocerse con precisión el mecanismo de acción, se cree que la oclusión mejora la hidratación de la herida y condiciona un descenso en la permeabilidad capilar, los mediadores de la inflamación, la síntesis del colágeno y la proliferación de los fibroblastos al alterarse la secreción del factor de crecimiento de los queratinocitos.^{3,11} En los pacientes con riesgo alto, la BoNT podría considerarse como profilaxis ya que según un metaanálisis reciente de Qiao et al.⁴² de 17 ensayos con un grupo tratado preventivamente con BoNT y otro con placebo, la BoNT mejoró significativamente la apariencia macroscópica y la clínica de las cicatrices postoperatorias de forma segura, pues no se describieron efectos adversos significativos. Si el riesgo de formarse queloides es bajo, en principio es suficiente con recomendar medidas higiénicas, pero sigue estando indicado el uso de bandas y geles de silicona.⁴¹

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 postterapéuticos.
- 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 al actuar sobre las dianas fisiopatológicas y aliviar los síntomas, incluyéndose el dolor que es uno de los principales motivos de consulta.
- **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

La situación de pandemia por el SARS-CoV-2 ha supuesto una piedra en el camino en la labor asistencial y en la investigación clínica. Quiero agradecer a mis tutores, la Dra. Giménez García y el Dr. Dueñas Laita, todo el esfuerzo y el empeño que han dedicado para que este trabajo de investigación pudiera salir adelante.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Brissett AE, Sherris DA. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Facial Plast Surg FPS* 2001;17(4):263–72.
2. Morales-Sánchez MA, Flores-Ruvalcaba CN, Peralta-Pedrero ML, De Villafranca-Dugelby A, Jurado-Santa Cruz F. Calidad de vida en adultos con cicatrices queloides. *Cir Cir* 2018;86(4):321–6.
3. Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg AI* 2009;35(2):171–81.
4. Garve R, Garve M, Türp JC, Fobil JN, Meyer CG. Scarification in sub-Saharan Africa: social skin, remedy and medical import. *Trop Med Int Health TM IH* 2017;22(6):708–15.
5. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci J Virtual Libr* 2004;9:283–9.
6. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg AI* 2017;43 Suppl 1:S3–18.
7. 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.
8. Tsai C-H, Ogawa R. Keloid research: current status and future directions. *Scars Burns Heal* 2019;5:2059513119868659.
9. Sohrabi C, Goutos I. The use of botulinum toxin in keloid scar management: a literature review. *Scars Burns Heal* 2020;6:2059513120926628.
10. 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.
11. Gauglitz GG, Kunte C. [Recommendations for the prevention and therapy of hypertrophic scars and keloids]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb* 2011;62(5):337–46.
12. Poetschke J, Reinholz M, Schwaiger H, Epple A, Gauglitz GG. DLQI and POSAS Scores in Keloid Patients. *Facial Plast Surg FPS* 2016;32(3):289–95.
13. 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.
14. 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.
15. Heppt MV, Breuninger H, Reinholz M, Feller-Heppt G, Ruzicka T, Gauglitz GG. Current Strategies in the Treatment of Scars and Keloids. *Facial Plast Surg FPS* 2015;31(4):386–95.

16. 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 J Int Soc Burn Inj* 2018;44(6):1482–8.
17. 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 J Ger Soc Dermatol JDDG* 2012;10(10):747–62.
18. Nanda S, Reddy BSN. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg AI* 2004;30(1):54–7.
19. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatol Basel Switz* 2002;204(2):130–2.
20. Khan MA, Bashir MM, Khan FA. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J PMA J Pak Med Assoc* 2014;64(9):1003–7.
21. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(2):219–23.
22. Xiao A, Etefagh L. Laser Revision Of Scars [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Sep 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539686/>
23. Zouboulis CC, Blume U, Büttner P, Orfanos CE. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars. A prospective consecutive trial of case series. *Arch Dermatol* 1993;129(9):1146–51.
24. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, Dyachenko A, Luc M. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. *Ann Plast Surg* 2017;78(4):403–11.
25. Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Sharma VK. Imiquimod 5% cream for the prevention of recurrence after excision of presternal keloids. *Dermatol Basel Switz* 2007;215(1):63–5.
26. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S209-211.
27. Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA. Effect of Mederma on hypertrophic scarring in the rabbit ear model. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(1):177–83; discussion 184-186.
28. Lu L, Saulis AS, Liu WR, et al. The temporal effects of anti-TGF-beta1, 2, and 3 monoclonal antibody on wound healing and hypertrophic scar formation. *J Am Coll Surg* 2005;201(3):391–7.
29. França K, Litewka S. Controversies in off-label prescriptions in dermatology: the perspective of the patient, the physician, and the pharmaceutical companies. *Int J Dermatol* 2019;58(7):788–94.
30. Forbat E, Ali FR, Al-Niimi F. Non-cosmetic dermatological uses of botulinum neurotoxin. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2016;30(12):2023–9.

31. Martina E, Diotallevi F, Radi G, Campanati A, Offidani A. Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review. *Toxins* 2021;13(2).
32. 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.
33. 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 Int Med J Exp Clin Res* 2019;25:2950–8.
34. 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.
35. Xiao Z, Qu G. Effects of botulinum toxin type a on collagen deposition in hypertrophic scars. *Mol Basel Switz* 2012;17(2):2169–77.
36. Fanous A, Bezdjian A, Caglar D, et al. Treatment of Keloid Scars with Botulinum Toxin Type A versus Triamcinolone in an Athymic Nude Mouse Model. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3):760–7.
37. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS* 2008;61(9):1128–9.
38. 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.
39. Área de influencia [Internet]. Portal Salud Junta Castilla Ón. [cited 2021 May 23]; Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/HRHortega/es/area-influencia>
40. 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 Compend Clin Res Pract* 2017;29(5):154–8.
41. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg AI* 2014;40(8):825–31.
42. 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;

10. ANEXOS Y PÓSTER

Figura 1. Diagnóstico diferencial entre el queloide y la cicatriz hipertrófica. Las imágenes A y B corresponden a algunos pacientes de nuestra serie de casos. Las imágenes C-E se han tomado de la revisión de Wolfram et al.³

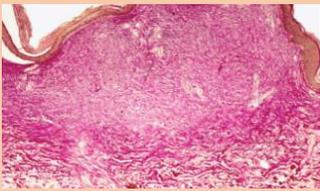
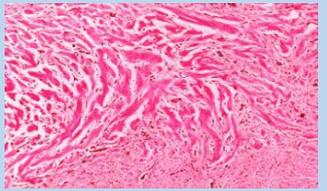
		QUELOIDE	C. HIPERTRÓFICA
Epidemiología	Incidencia	4,5 %	15%
	Asociación con fototipos cutáneos	SÍ	NO
	Tiempo de formación	Meses	4-8 semanas
	Mejoría con el tiempo	NO	SÍ
	Mejoría con cirugías	Raro	SÍ
	Afectación de articulaciones	Raro	SÍ
Macroscopía	Límite de la cicatriz	Sobrepasa la herida	Se limita a la herida
	Imágenes	<p>A.</p>  <p>B.</p> 	<p>C.</p> 
Microscopía	Aumento del colágeno	SÍ (x20)	SÍ (x3)
	Organización del colágeno	No sigue ningún patrón	Ondulante y paralelo a la epidermis
	Imágenes	<p>D.</p> 	<p>E.</p> 

Figura 2. Comparación entre el proceso de cicatrización fisiológico y el del queloide. *Corresponde a una adaptación de la representación publicada en el artículo de Gauglitz et al.¹¹*

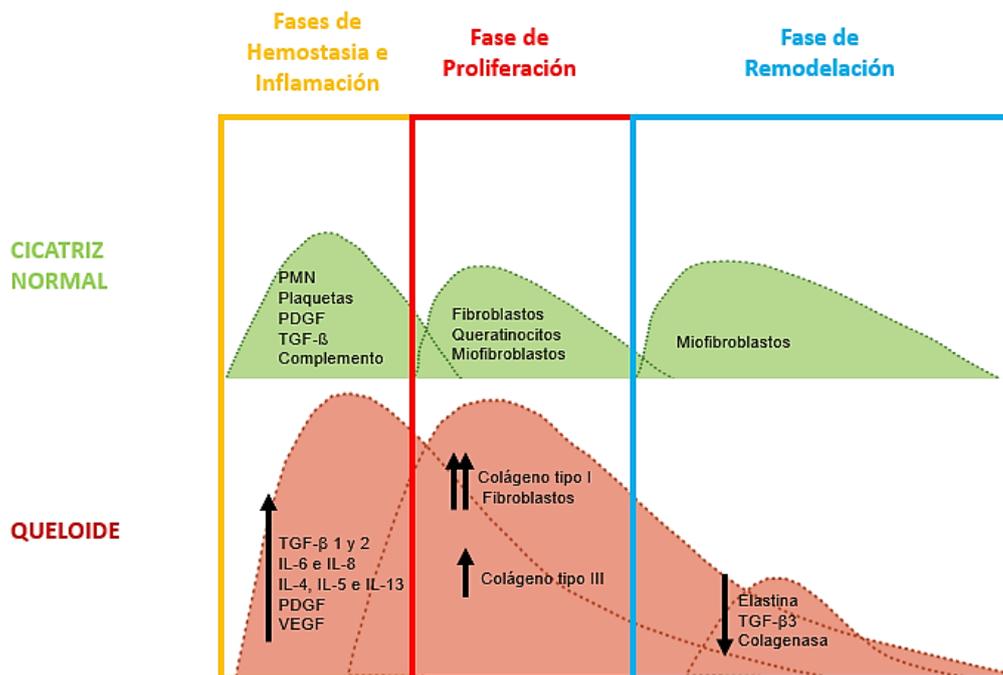
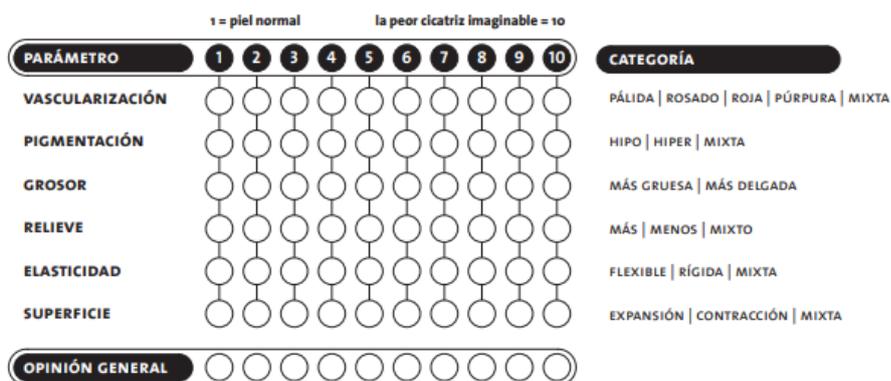


Figura 3. Escala POSAS para el observador.



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?

¿LE HA ESTADO PICANDO LA CICATRIZ EN LAS ÚLTIMAS SEMANAS?

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?

¿TIENE LA CICATRIZ UNA RIGIDEZ DIFERENTE A LA DE SU PIEL NORMAL EN ESTE MOMENTO (ES DECIR, NO ES IGUAL DE RÍGIDA)?

¿TIENE LA CICATRIZ UN GROSOR DIFERENTE AL DE SU PIEL NORMAL EN ESTE MOMENTO (ES DECIR, NO ES IGUAL DE GRUESA)?

¿ES LA CICATRIZ MÁS IRREGULAR QUE SU PIEL NORMAL EN ESTO MOMENTO?

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?

Figura 5. Pirámide poblacional del Área Oeste de Valladolid.³⁹

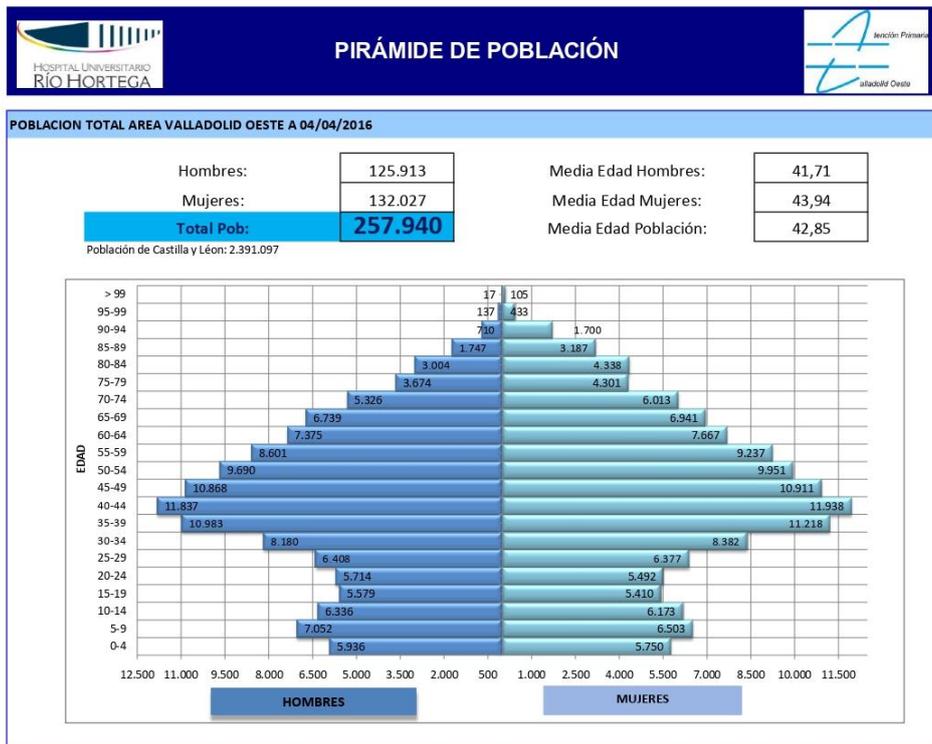


Figura 6. Consentimiento Informado de elaboración propia para participar en el estudio y aprobado por el Comité de Ética del Área de Valladolid Oeste (3 páginas).



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 7. Licencia de la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment) para uso no comercial (2 páginas).

10 de noviembre de 2020, 14:46

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 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 the POSAS and do not accept this EULA.

Figura 9. Distribución del score POSAS del paciente.

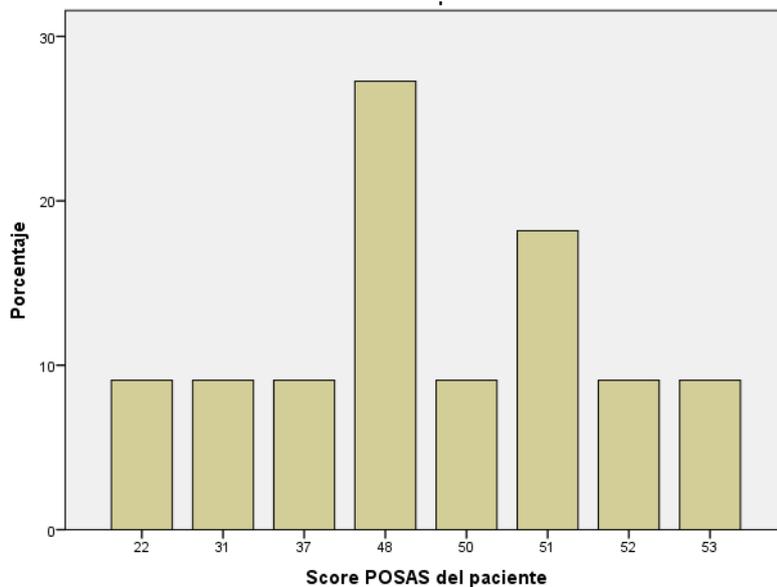


Figura 10. Distribución del score POSAS del observador.

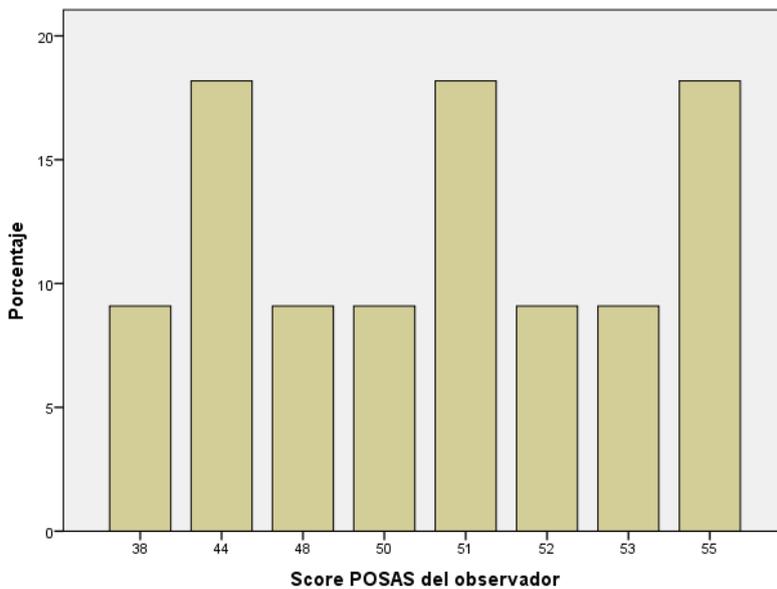


Figura 11. Distribución del score POSAS total.

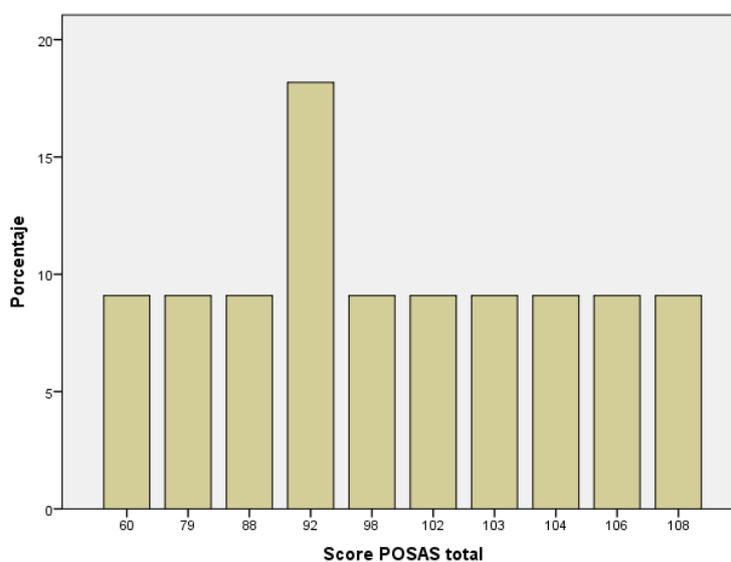
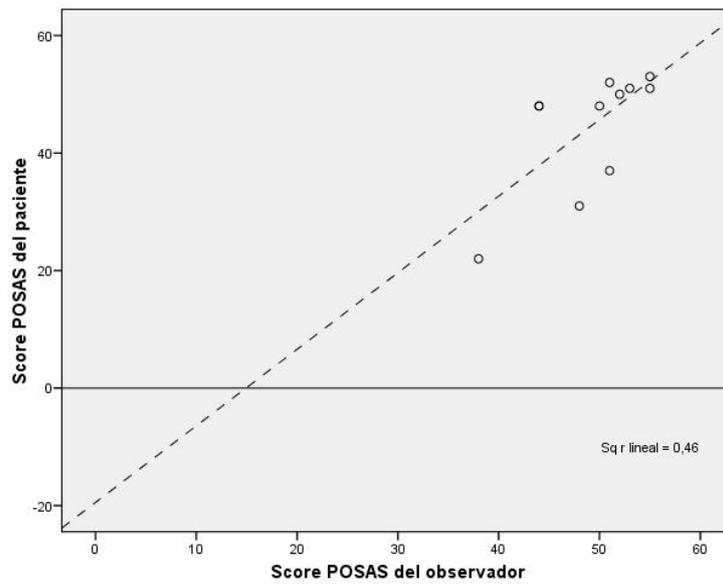


Figura 12. Manejo terapéutico de los pacientes de nuestra muestra.

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%)	

Figura 13. Recta de regresión y coeficientes entre el Score POSAS del observador y el del paciente.

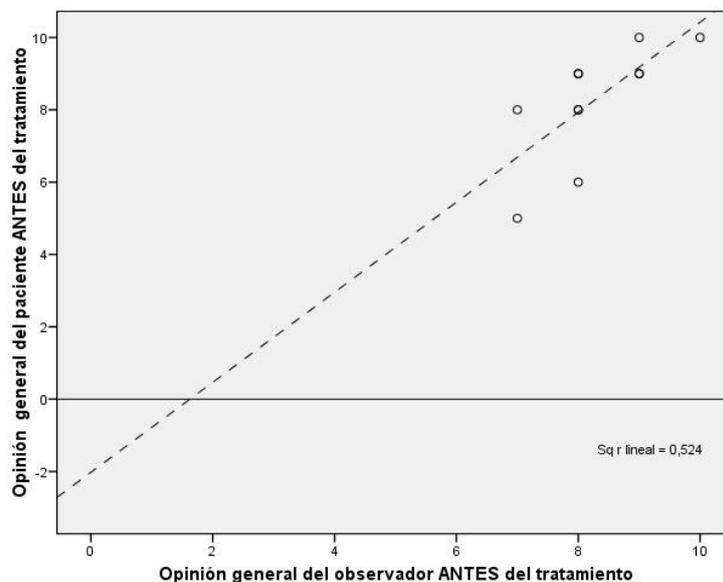


Coefficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
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 14. Recta de regresión y coeficientes entre la opinión general del observador y la del paciente antes del tratamiento.



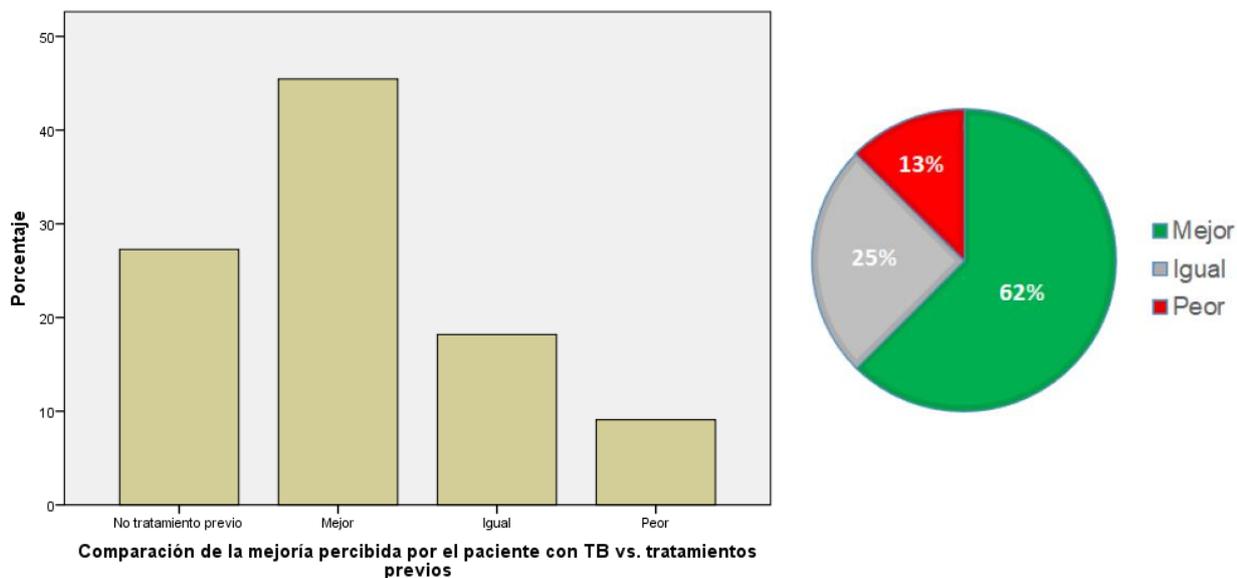
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-2,022	3,289		-,615	,554
	Opinión general del observador ANTES del tratamiento	1,244	,395	,724	3,147	,012

a Variable dependiente: Opinión general del paciente ANTES del tratamiento

Figura 15. 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 16. Comparación de la mejoría percibida con la toxina botulínica respecto a los pacientes que tuvieron tratamientos previos.



			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		

SEGUIMIENTO DE QUELOIDES: REVISIÓN Y SERIE DE CASOS

AUTORA: PILAR VÁZQUEZ GIRALDO. TUTOR: ANTONIO DUEÑAS LAITA. COTUTORA: ROSA GIMÉNEZ GARCÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA DE VALLADOLID

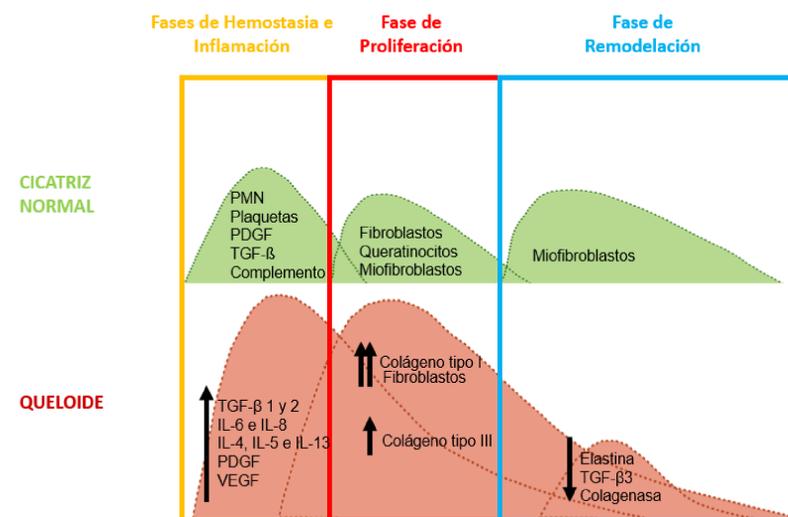
INTRODUCCIÓN

Las cicatrices hipertróficas y los queloides son formas patológicas de cicatrización, suelen ser sintomáticas (dolor, prurito, reducción de la movilidad, molestia estética), de gran tamaño y consistencia firme. Para evaluar tanto la clínica como el aspecto de la lesión se puede emplear la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale).

Los queloides son mucho menos frecuentes que las cicatrices hipertróficas. A diferencia de estas, los queloides se forman meses después de la lesión, no mejoran con el tiempo, sobrepasan los límites de la herida inicial, tienden a ocurrir en la oreja, los hombros y el pecho pero raramente en las articulaciones y se asocian a fototipos oscuros.¹



▲ Figura 1. Queloides (pertenecientes a la serie de casos).



▲ Figura 2. Comparación entre el proceso de cicatrización fisiológico y el del queloide.²

A pesar de no haber un gold standard, el tratamiento más empleado es la triamcinolona intralesional seguida de la crioterapia. Recientemente, se han publicado algunos estudios y metaanálisis³⁻⁵ en los que se utiliza con éxito la toxina botulínica (BoNT) para los queloides basándose en una mayor especificidad por las dianas fisiopatológicas tanto mecánicas como químicas que participan en la formación de queloides.

OBJETIVOS

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

MATERIAL Y MÉTODOS

Se reclutaron a 11 pacientes con un total de 22 queloides desde el 1 de octubre de 2018 al 30 de abril de 2019 para el tratamiento con la BoNT-A, pertenecientes al Área de Salud de Valladolid Oeste. En la consulta de Dermatología se evaluaron las lesiones previamente a la administración de la BoNT mediante la escala POSAS. Se recogieron las variables vascularización, pigmentación, grosor, relieve, elasticidad y superficie del queloide para obtener un score de la escala POSAS del observador. Para calcular el score del POSAS del paciente se valoraron las siguientes variables: dolor, prurito, pigmentación, rigidez, grosor e irregularidad del queloide. La puntuación POSAS total se calculó sumando ambos scores.

Se ha descrito la muestra estadísticamente y se ha analizado la correlación existente entre la escala POSAS del paciente y la del observador, así como la correlación entre las expectativas previas al inicio del tratamiento con la BoNT del paciente y del médico.

El protocolo consistió en inyectar intralesionalmente 25-30 unidades (U) de BOTOX cada 8 semanas. Tras el tratamiento, se evaluó el volumen, la consistencia, el eritema, el dolor y el prurito. Finalmente, se calculó la mejoría de la BoNT frente a los tratamientos previos.

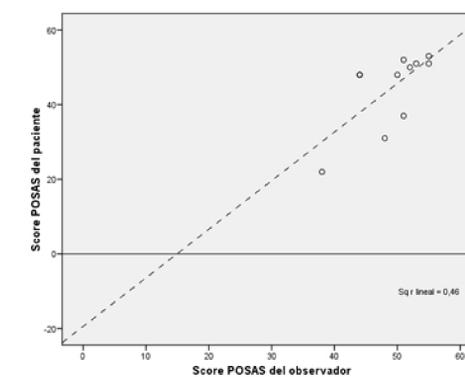
BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Off Publ Am Soc Dermatol Surg* 2009;35(2):171-81.
2. Gauglitz GC, Kunte C. [Recommendations for the prevention and therapy of hypertrophic scars and keloids]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb* 2011;62(5):337-46.
3. 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.
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 Int Med J Exp Clin Res* 2019;25:2950-8.
5. 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.
6. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg* 2014;40(8):825-31.
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;

RESULTADOS

El test de Spearman entre ambas escalas POSAS mostró una correlación positiva (ρ : 0,785; $p < 0,05$). El test de Spearman entre la opinión que tenían los pacientes y elantes del tratamiento con BoNT-A obtuvo una alta correlación positiva (ρ : 0,815; $p < 0,05$).

Nuestro gran objetivo fue comparar la mejoría de la BoNT-A frente a los tratamientos previos: el 62,5% de los 8 pacientes tratados previamente tuvieron una mejoría, un 12,5% refirió una mejor respuesta al tratamiento con corticoides mientras que el 25% ni mejoró ni empeoró ($p < 0,05$). No hubo efectos adversos reseñables.



▼ Figura 5. Aspectos evaluados en los queloides tras ser tratados con la BoNT (N=11).

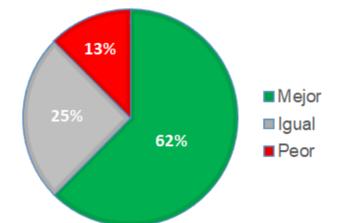
Variables	Frecuencia
Disminución del volumen	8 (72,7%)
Reblandecimiento	8 (72,7%)
Disminución del eritema	7 (63,6%)
Reducción del dolor	10 (90,9%)
Disminución del prurito	9 (81,8%)

Variables	Resultado
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%) Hombros y preesternal 1 (9,1%) Abdomen 1 (9,1%) Preesternal 4 (36,4%) Pabellón auricular 2 (18,2%)

▲ Figura 3. Descripción de la muestra (N=11).

◀ Figura 4. Recta de regresión entre el Score POSAS del observador y el paciente. La puntuación del paciente fue 1,30 veces superior a la del observador ($p < 0,05$).

▼ Figura 6. Comparación de la mejoría percibida con la toxina botulínica respecto a los pacientes que tuvieron tratamientos previos (N=8).



DISCUSIÓN

El manejo terapéutico de los queloides es variopinto y hasta ahora con unos resultados modestos. El uso de la BoNT-A en los queloides es una novedad en la literatura científica, no existiendo aún estudios españoles. Creemos que este tratamiento cada vez tendrá un papel mayor por su alto perfil de seguridad y por ser más específico al reducir la tensión muscular y el colágeno, y al regular el ciclo celular de los fibroblastos e inhibir los genes TGF- β 1, VEGF, MMP y PDGF.⁵

Un aspecto relevante entre los cirujanos es la prevención de la cicatrización anómala. En los pacientes de alto riesgo, se suele emplear la silicona tópica⁶ como profilaxis postquirúrgica. La BoNT podría considerarse por haber demostrado en recientes estudios y un metaanálisis⁷ una mejora significativa y segura del aspecto y la clínica de las cicatrices postoperatorias.

CONCLUSIONES

- Los queloides representan una cicatrización patológica que se asocia a una sintomatología importante así como a graves alteraciones estéticas.
- La escala POSAS podría ser útil en la evaluación y el seguimiento de los queloides.
- Los tratamientos previos de los pacientes son diversos y poco eficaces.
- Los pacientes, en su mayoría, han reconocido una mayor eficacia con la BoNT en comparación con los tratamientos anteriores ($p < 0,05$).
- A pesar de lo limitado de nuestra muestra, la BoNT puede ser considerada como una alternativa terapéutica eficaz y sobre todo segura en el tratamiento y prevención de los queloides al actuar sobre las dianas fisiopatológicas y aliviar los síntomas, incluyéndose el dolor que es uno de los principales motivos de consulta.
- El protocolo consistente en la inyección intralesional con BoNT-A (BOTOX®) 100 U, diluido en 4 cc de suero (2,5 U x 0,1 ml) con un total de 25-30 U, espaciadas de 8 a 12 semanas podría tener **APLICABILIDAD CLÍNICA**.