



Tratamiento de cicatrices con toxina botulínica: grado de evidencia científica

Treatment of scars with botulinum toxin: level of scientific evidence

VERÓNICA ALONSO ARROYO. SARAH BARNES MARAÑÓN. ALEXANDER FORERO TORRES. CRISTINA GRANELL SUÁREZ. VICTORIA JIMÉNEZ CRESPO.

Av. Médico Francisco Pérez Company, 19, 6B, 04009, Almería.

Dirección de correo electrónico: alonso.veronika@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/xxx>.

Cómo citar /How to cite: Alonso Arroyo, Veronica; Barnes Marañón, Sarah; Forero Torres, Alexander; Granell Suárez, Cristina; Jiménez Crespo, Victoria (2020). *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 56: 415-441. DOI: <https://doi.org/xxx/xxx>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: Las cicatrices queloides representan el mayor grado de inestetismo del espectro de la hipertrofia de la cicatriz y constituyen un verdadero desafío clínico. Se han descrito numerosas estrategias terapéuticas dirigidas a este tipo de cicatrices, como cirugía, láser, radiofrecuencia e infiltración, entre otras. No obstante, el enfoque terapéutico ideal no ha sido alcanzado hasta el momento.

Recientemente, se ha publicado el empleo de la Toxina Botulínica tipo A (BoNT-A) como parte del tratamiento de las cicatrices queloides con resultados controvertidos. Se presenta una revisión de la evidencia científica de los estudios que comparaban el empleo de la BoNT-A con el uso de corticoides intralesionales, así como el mecanismo de acción y los efectos secundarios de la misma.

Los resultados de las revisiones sistemáticas para la prevención y/o tratamiento de la cicatrización hipertrófica o queloidea con BoNT-A, no muestran una evidencia científica consistente. Además, es complicado obtener datos concluyentes debido al pequeño tamaño de las cohortes, la dificultad para extrapolar los resultados de la experimentación animal a la población general y a la heterogeneidad existente en los diferentes estudios.

La evidencia científica considera que es posible realizar un uso "off- label" de la BoNT-A puesto que es eficaz y segura como tratamiento para prevenir o mejorar las cicatrices inestéticas. Por otro lado, a pesar de que los corticoides podrían ser superiores a la BoNT-A en algunos aspectos, parece que los efectos secundarios asociados a su uso podrían evitarse con el uso de la toxina botulínica.

Palabras clave: Toxinas botulínicas tipo A, cicatriz, colágeno, fibroblastos, queloide, acetónido de triamcinolona.

Abstract: Keloid scars represent the highest degree of anti-aestheticism of the spectrum of scar hypertrophy and constitute a real clinical challenge. Numerous therapeutic strategies have been described aimed at this type of scars, such as surgery, laser, radiofrequency, and infiltration, among others. However, the ideal therapeutic approach has not been achieved so far.

Recently, the use of Botulinum Toxin type A (BoNT-A) has been published as part of the treatment of keloid scars with controversial results. A review of the scientific evidence of studies comparing the use of BoNT-A with the use of intralesional corticosteroids was carried out, as well as its mechanism of action and side effects.

The results of systematic reviews for the prevention and/or treatment of hypertrophic or keloid scarring with BoNT-A do not show consistent scientific evidence. Furthermore, it is difficult to obtain conclusive data due to the small size of the cohorts, the difficulty in extrapolating the results of animal experimentation to the general population and the heterogeneity existing in the different studies.

Scientific evidence considers that it is possible to carry out an "off-label" use of BoNT-A since it is effective and safe as a treatment to prevent or improve unsightly scars. On the other hand, despite the fact that corticosteroids could be superior to BoNT-A in some aspects, it seems that the side effects associated with its use could be avoided with the use of botulinum toxin.

Keywords: Botulinum toxins Type A, cicatrix, collagen, hypertrophic cicatrix, fibroblasts, keloid, triamcinolone acetone.

1. INTRODUCCIÓN

La cicatrización es un proceso biológico a través del cual se repara un daño infligido a la piel. El mecanismo lesional es muy variado: traumatismos, quemaduras, infecciones, acné o heridas quirúrgicas.

El resultado final es un tejido cicatricial que, en ocasiones, sufre alteraciones anormales o exageradas. Nos referimos a las cicatrices queloides, que representan el mayor grado de inestetismo del espectro de la hipertrofia de la cicatriz, constituyendo un verdadero desafío clínico.

Fenotípicamente, los queloides son compatibles con tumores dérmicos no malignos y no metastásicos, secundarios a una sobreproducción excesiva de colágeno debida, entre otros procesos fisiopatológicos, a una hiperreactividad del fibroblasto y exceso de depósito de colágeno (1,2). A diferencia de las cicatrices hipertróficas, esta proliferación redundante de tejido excede los márgenes de la lesión primaria, y se acompaña de una ausencia de regresión espontánea (3).

En cuanto a la fisiopatología de los queloides, existe una evidencia creciente de la existencia de interacciones entre factores promotores y supresores neoplásicos, lo que explicaría su comportamiento clínico

localmente agresivo. Algunos autores han establecido paralelismos fisiopatológicos entre los queloides y las neoplasias en cuanto a los mecanismos celulares bioenergéticos, los perfiles de metilación epigenética y la transición epitelial-mesenquimal (4).

Se han descrito numerosas estrategias terapéuticas dirigidas a este tipo de cicatrices, que incluyen: la escisión intra o extralesional (con una recurrencia cercana al 100% en monoterapia), inyección de corticoides (acetónido de triamcinolona) o agentes quimioterápicos (bleomicina, verapamilo), presoterapia, crioterapia, láser (pulsed dye, CO2), ablación por radiofrecuencia y braquiterapia, entre otras. No obstante, el enfoque terapéutico ideal no ha sido alcanzado hasta el momento.

Recientemente, se ha publicado el empleo de la Toxina Botulínica tipo A (BoNT-A) como parte del tratamiento de las cicatrices queloides con resultados controvertidos. A pesar de la publicación de varias revisiones sistemáticas para prevención y/o tratamiento de la cicatrización hipertrófica o queiloidea con BoNT-A, no se ha alcanzado evidencia científica consistente.

En este estudio, llevamos a cabo una revisión bibliográfica para discutir estos resultados contradictorios y evaluar la eficacia y seguridad en el tratamiento de cicatrices hipertróficas o queloides de la Toxina Botulínica A en comparación con uno de los tratamientos actuales de elección, los corticoides intralesionales.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Analizar la evidencia científica existente de los trabajos que comparan el uso de Toxina Botulínica tipo A con el uso de corticoides intralesionales para el tratamiento de cicatrices queloides.

2.2. Objetivos secundarios

- Identificar el mecanismo de acción de la Toxina Botulínica A en el tratamiento de las cicatrices queloides e hipertróficas.
- Determinar los efectos adversos del uso de Toxina Botulínica A.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos electrónicas disponibles: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Scopus y Web of Science. Los términos de búsqueda incluyeron: “cicatriz”, “Bótox”, “toxina botulínica”, “corticoides”, “cicatriz hipertrófica” y “queloide”.

Las estrategias de búsqueda usadas en PubMed fueron las siguientes:

- A. (("botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR "botulinum toxins"[All Fields] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxin"[All Fields]) OR "botulinum toxin"[All Fields]) AND ("cicatrix"[MeSH Terms] OR "cicatrix"[All Fields] OR "scar"[All Fields]))
- B. (("botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR "botulinum toxins"[All Fields] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxin"[All Fields]) OR "botulinum toxin"[All Fields]) AND ("keloid"[MeSH Terms] OR "keloid"[All Fields] OR "keloids"[All Fields] OR "keloidal"[All Fields]))
- C. (("botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR "botulinum toxins"[All Fields] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxin"[All Fields]) OR "botulinum toxin"[All Fields]) AND ("keloid"[MeSH Terms] OR "keloid"[All Fields] OR "keloids"[All Fields] OR "keloidal"[All Fields]) AND ("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR "adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroid"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields] OR "corticosteroidal"[All Fields] OR "corticosteroide"[All Fields] OR "corticosteroides"[All Fields]))

Se seleccionaron inicialmente los artículos que incluyeran en sus palabras clave “toxina botulínica” (término MeSH: botulinum toxins) y “cicatriz” (término MeSH: cicatrix, keloid).

Acotamos dicha búsqueda al intervalo de tiempo entre enero de 2015 a marzo de 2021. Se encontraron un total de 124 resultados. Como filtros, se emplearon el idioma, inglés y español (117 artículos); y posteriormente se seleccionaron aquellos estudios que fueran ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados aleatorizados (11 artículos).

Una vez seleccionadas las publicaciones que cumplían los criterios de inclusión, nos enfocamos en rescatar la información relevante respecto a la mejoría estética de las cicatrices tratadas con corticoides vs. las tratadas con Toxina Botulínica A. Fueron descartados los artículos que no realizaban dicha comparación.

4. RESULTADOS

La búsqueda preliminar con los términos mencionados en material y métodos, proporcionó un total de 124 artículos (incluyendo metaanálisis y revisiones bibliográficas). Tras la selección de los filtros expuestos en el apartado previo, nos centramos en aquellas publicaciones que comparaban el tratamiento de cicatrices con toxina botulínica A vs. las que eran tratadas con corticoides intralesionales. El resultado de este cribado permitió seleccionar 10 artículos (figura 1).

Los 10 estudios son de tipo ensayo clínico. Tres de estos están realizados en animales de experimentación, empleando el modelo de cicatriz hipertrófica en conejo de Nueva Zelanda, o mediante el implante de cicatrices queloides en ratón nude atímico. Los niveles de evidencia son 2C o superior (máximo 1B) y los tamaños muestrales tienen una media de 33 sujetos.

En todos ellos se estudia y compara el efecto de corticoide infiltrado intralesional (en la mayoría el utilizado es acetónido de Triamcinolona) vs. Toxina Botulínica tipo A intralesional.

Las variables seleccionadas por los distintos autores para valorar el efecto de ambos tratamientos fueron:

- Signos y síntomas de la lesión: volumen y dureza, prurito o dolor, grado de inestetismo.
- Documentos fotográficos que comparan el aspecto antes y después del tratamiento.
- Eco-Doppler color.
- Satisfacción del paciente.
- Estudio histológico de las lesiones.

El seguimiento en el tiempo es variable, desde un mínimo de 3 semanas hasta un máximo de 7 meses postratamiento.

A continuación, se anexa una tabla con los estudios incluidos (tabla 1 y anexo 1).

5. DISCUSIÓN

La cicatriz hipertrófica y el queloide son patologías o desórdenes fibroproliferativos de la dermis durante el proceso de cicatrización tras producirse una herida, quemadura, inflamación u otro tipo de lesión cutánea.

5.1. Conceptos clásicos de la cicatrización

El modelo clásico de cicatrización de heridas implica tres fases superpuestas que siguen una secuencia de tiempo: fase inflamatoria, fase proliferativa y fase de remodelación (5). La fase inflamatoria comienza inmediatamente después de la lesión tisular y dura aproximadamente de 2 a 3 días. Las cascadas de coagulación, la activación del complemento y la degranulación de las plaquetas evitan más pérdidas de líquido y sangre al crear tapones de plaquetas y una matriz de fibrina. El sistema inmunológico y las reacciones inflamatorias se activan para prevenir infecciones y eliminar los tejidos desvitalizados. Los neutrófilos son reclutados por factores quimiotácticos producidos por la degranulación bacteriana y plaquetaria, siendo los monocitos diferenciados en macrófagos 2 o 3 días después de la lesión.

La fase proliferativa se inicia aproximadamente a los 2-3 días siguientes al daño tisular y puede durar de 3 a 6 semanas. Esta fase se caracteriza por la proliferación y migración celular activa. Los queratinocitos migran a la dermis dañada, capilares nuevos reemplazan la matriz de fibrina con tejido de granulación a través de la acción de macrófagos y fibroblastos. Los queratinocitos proliferan y maduran dentro del tejido de granulación a lo largo del margen de la herida, restaurando la función protectora del epitelio. En la fase proliferativa tardía, una parte de los fibroblastos se diferencia en miofibroblastos en asociación con los macrófagos. Los fibroblastos y miofibroblastos producen matriz extracelular (MEC), principalmente en forma de colágeno; este colágeno acumulado forma la mayor parte de la eventual cicatriz. Otros componentes de la MEC incluyen elastina, ácido hialurónico y proteoglicanos. Los miofibroblastos, que contienen filamentos de actina, tienen propiedades contráctiles y ayudan a aproximar los bordes de la herida.

Una vez que se logra el cierre de la herida, comienza la fase de remodelación final. Esta fase se caracteriza por la degradación de tejido excesivo. La remodelación puede durar hasta uno o dos años. La MEC excesiva se degrada y el colágeno tipo III, una forma de colágeno inmaduro, se convierte en colágeno maduro de tipo I (figura 2).

5.2. Fisiopatología de la cicatrización

5.2.1. Fase inflamatoria y proliferativa

Las reacciones inflamatorias prolongadas y excesivas se producen en el contexto de un aumento de la actividad de los fibroblastos, que a su vez produce una MEC excesiva. En esta fase, la degranulación de las plaquetas libera y activa el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), particularmente TGF- β 1 y TGF- β 2, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento insulínico (IGF-1) y factor de crecimiento epidérmico (EGF). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es producido por las células epidérmicas, es un regulador positivo de la angiogénesis. Debido a esto, la sobreexpresión de VEGF está relacionada con la formación excesiva de capilares, la producción de colágeno tipo I y el aumento general del volumen de la cicatriz. Estas citocinas no son sólo factores de crecimiento fibrogénicos, sino también agentes quimiotácticos para células epiteliales, células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y fibroblastos. Los fibroblastos que se originan en los tejidos queloides muestran un aumento de los receptores a estos factores de crecimiento y demuestran una mayor capacidad de respuesta en comparación con los fibroblastos de los tejidos normales (6).

Los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) son inhibidores endógenos de metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP); los niveles elevados de TIMP, especialmente TIMP-1 y TIMP-2, se asocian con la formación de cicatrices hipertróficas.

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citocina inflamatoria producida por monocitos y macrófagos durante la fase inflamatoria. Se sabe que esta citocina induce la remodelación del colágeno y contribuye a minimizar la formación de cicatrices excesivas. Un mecanismo sugerido es que TNF- α aumenta las relaciones MMP1/TIMP3, MMP2/TIMP3; sin embargo, otros estudios demostraron que el efecto biológico del TNF- α no era el mismo en los fibroblastos de los tejidos pulmonares y cutáneos, que

mostraban especificidad tisular y transición epitelial-mesenquimal inducida por TNF- α en la cicatrización de heridas cutáneas humanas. Por lo tanto, todavía no está claro si el TNF- α promovería o atenuaría la formación de cicatrices.

Las respuestas inmunes también están relacionadas con los procesos de cicatrización de heridas. Se cree que las células T auxiliares CD4 son las principales células inmunorreguladoras durante los procesos de cicatrización de heridas; éstas expresan respuestas Th1 o Th2. Las respuestas Th1 producen interferón- γ e interleucina 12 (IL-12) y se cree que están relacionadas con la atenuación de la fibrogénesis. Es probable que las respuestas Th2 de las células CD4 estén relacionadas con la fibrogénesis también. Se cree que IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13 están relacionadas con la profibrosis, y la IL-10 con la antifibrosis. Estas citocinas son esenciales para promover o impedir el reclutamiento y la proliferación de fibroblastos, el depósito de MEC, la angiogénesis y la reepitelización. Las citocinas endoteliales que incluyen IL-8, IGF-1, factor de crecimiento de fibroblastos β (FGF- β) y heparina promueven la angiogénesis. La reepitelización de la herida se ve reforzada por EGF, TGF- α e IGF-1.

5.2.2. Fase de remodelación

Durante la fase de remodelación la MEC excesiva se degrada y el colágeno tipo III, una forma de colágeno inmaduro, se convierte en colágeno maduro tipo I. Se considera que el TGF- β 3 juega un papel en la reducción de la MEC recién sintetizada; se ha encontrado una expresión de ARNm de TGF- β 3 significativamente más baja en tejidos queloides. Sin embargo, las isoformas de TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) no presentan su actividad como ligandos aislados, también se asocian a receptores y moduladores de actividad; por lo tanto, la mera presencia o ausencia de TGF- β puede no explicar completamente la cicatrización anormal de la herida.

Los miembros de la familia MMP tienen efectos importantes sobre la degradación y remodelación de la MEC y median en la degradación de los colágenos de tipo III y tipo I, los componentes principales de la MEC. MMP-2 y MMP-9 están activos durante la fase de remodelación: MMP-9 participa en la degradación de colágenos de tipo IV y V, fibronectina y elastina, y MMP-2 juega un papel importante en la remodelación de MEC al degradar el colágeno desnaturalizado. Las MMP tienen un efecto de

regulación negativa sobre la inflamación al disminuir y antagonizar las citoquinas. También influyen en la inmunidad, la migración celular y la angiogénesis. Las actividades de MMP están reguladas por TIMP (5).

La decorina es un componente proteoglicano del tejido conectivo dérmico que se une a las fibrillas de colágeno tipo I e influye en el TGF- β . Esta proteína está disminuida en queloides y cicatrices hipertróficas. Al unirse y neutralizar el TGF- β , la decorina disminuye los efectos estimulantes del TGF- β sobre la síntesis de colágeno, fibronectina y glicosaminoglicanos. La decorina también inhibe la angiogénesis al interactuar con los receptores de VEGF (VEGFR-2) y al inhibir los factores de crecimiento de los hepatocitos y el PDGF. Las propiedades antifibróticas de la decorina están recibiendo atención como futuro agente terapéutico.

5.2.3. Cicatrices hipertróficas y queloides

Es importante diferenciar estos dos tipos clínicos distintos de cicatriz patológica. La distinción principal entre cicatrices hipertróficas y queloides se basa en la capacidad de este último de crecer más allá de los límites de la herida original.

La cicatriz hipertrófica es una lesión fibrosa sobreelevada, eritematosa y en ocasiones pruriginosa que se forma dentro de los bordes iniciales de una herida, habitualmente en un área de tensión. Suelen tener un patrón de regresión espontánea, aunque sea parcial, y presenta poca tendencia a la recidiva después de una extirpación quirúrgica.

La cicatriz queloidea es una lesión de aspecto tumoral, rojo rosado o púrpura y en ocasiones hiperpigmentada; sus contornos están bien demarcados, pero son irregulares, sobrepasando los márgenes iniciales de la herida. El epitelio sobre la lesión es delgado y puede presentar áreas focales de ulceración. Asocian en ocasiones prurito y dolor secundario a neuropatía de pequeña fibra. Raramente regresa de forma espontánea y la recidiva es muy frecuente tras la extirpación quirúrgica, dependiendo de factores tales como la localización, el fototipo y la recurrencia previa (6).

Existen varios factores predisponentes de cicatrización queloidea, entre los cuales tenemos: causas genéticas, edad joven, raza negra, grupo sanguíneo A y localización de la herida en áreas de tensión (hombros, dorso, región preesternal). Existen, a su vez, regiones anatómicas no proclives a cicatriz queloide, como son los párpados, genitales, palmas de las manos y plantas de los pies.

El excesivo y progresivo crecimiento tisular del queloide supone un inestetismo con alta resistencia a tratamientos convencionales. Las tasas de recurrencia tras escisión simple en monoterapia alcanzan entre el 50 y 100%; es por ello que actualmente se recomienda que la extirpación se acompañe siempre de inyecciones intra y postoperatorias de corticoides y presoterapia (8).

La eficacia del uso de corticoides intralesionales como línea terapéutica en el manejo de las cicatrices queloides está ampliamente estudiada y contrastada, siendo considerada por muchos autores como la primera línea de tratamiento de este tipo de cicatrices (8). Han demostrado una regresión del queloide por disminución de la síntesis colágeno y glicosaminoglicanos, secundario a una disminución de la proliferación de fibroblastos y del proceso inflamatorio de la herida, favoreciendo además la hipoxia tisular. Los corticoides también reducen los inhibidores de las proteínas plasmáticas, permitiendo a la colagenasa degradar el colágeno, lo que conlleva a una disminución en la producción de VEGF, TGF- β 1 e IL-1 endógenas (9).

Como se ha comentado previamente, la fisiopatología exacta de la formación del queloide no está totalmente establecida. Parece que podría deberse a un desbalance entre la degeneración de la MEC, la actividad de los fibroblastos y la biosíntesis del colágeno, y/o a la migración/proliferación de queratinocitos y fibroblastos (10). Es por ello que se han usado múltiples opciones terapéuticas para intentar controlar el crecimiento fibroproliferativo del queloide. Aunque el uso de corticoides intralesionales es probablemente el procedimiento más utilizado por su eficacia y bajo coste, los resultados clínicos son variables y con riesgo de efectos secundarios que aumenten el grado de inestetismo (telangiectasias, hiper o hipopigmentación, atrofia grasa) (8).

En los últimos años, la Toxina Botulínica tipo A (BoNT-A) se ha propuesto como una opción dentro del arsenal terapéutico de las cicatrices queloides.

La toxina botulínica, es una neurotoxina proteica producida por la bacteria anaerobia y formadora de esporas *Clostridium botulinum*. Si bien existen siete serotipos inmunológicamente distintos (A, B, C [C1, C2], D, E, F, y G), la Toxina Botulínica tipo A sigue siendo la más utilizada en la práctica clínica (Vistabel®, Azzalure®, Bocouture®). Ejerce su efecto farmacológico a nivel de la unión neuromuscular. En esta región de transición entre el nervio periférico y el músculo, se produce la liberación

de acetilcolina (neurotransmisor necesario para la contracción muscular). La toxina botulínica actúa de forma local mediante el bloqueo de la liberación de dicho neurotransmisor desde la membrana presináptica de las terminales de los nervios motores periféricos. El efecto final es una denervación química temporal sin producir ninguna lesión física en las estructuras nerviosas.

El resultado será la parálisis o relajación muscular, y dependiendo de la profundidad de inyección, también ejercerá su función sobre las glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas (3,11).

Algunas de sus aplicaciones aprobadas en medicina son: distonía cervical, hiperhidrosis axilar primaria severa, estrabismo, blefaroespasmos, hiperactividad del detrusor neurogénica, migraña crónica, espasticidad de las extremidades superiores, contracción moderada-grave de las líneas del entrecejo, y la contracción moderada-severa de las líneas del canto externo del ojo.

Aunque la acción exacta por medio de la cual la Toxina Botulínica A influye sobre la cicatrización no está completamente clara, su empleo en el tratamiento de cicatrices está en auge en la actualidad. Se han propuesto y estudiado dos posibles mecanismos que actuarían conjuntamente: el alivio de la tensión muscular sobre las heridas en proceso de cicatrización (11) y la interferencia en la actividad fibroblástica (8).

Diferentes estudios experimentales en animales con lesiones tipo quemadura, han analizado el efecto de la Toxina Botulínica A sobre la cicatrización junto a otras opciones terapéuticas.

Oryan A. et al (12) llevaron a cabo el estudio del ARN de la lesión cuantificando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, estudios histopatológicos e histomorfométricos que permitieron medir la cantidad de hidroxiprolina que, a su vez, determinaba el contenido de colágeno, así como el estudio bajo microscopía electrónica. Ching-Hsuan Hu et al. (13) realizaron un cultivo de cicatrices hipertróficas para posteriormente implantarlas en ratones y estudiar el comportamiento mediante análisis histológico, de inmunofluorescencia, Cell Counting Kit-8 (CCK-8) determinando así la proliferación de fibroblastos, además de realizar las pruebas habituales de estudio de ARNm.

Estos estudios experimentales, entre otros, nos han ayudado a esclarecer lo posible actuación de la Toxina Botulínica tipo A sobre la cicatrización a nivel de la regulación de la actividad fibroblástica. De igual forma, se han asociado a BoNT-A distintos efectos: una disminución de

los niveles del factor de crecimiento transformador (TGF- β 1) y del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), con la consecuente inhibición de la proliferación de fibroblastos (1,2); la alteración de la expresión de genes implicados en la queloidogénesis incluyendo el S100A (regulación positiva), TGF- β 1, VEGF, MMP-1 y PDGFA (regulación negativa) (14); la modulación del ciclo celular de los fibroblastos (15); y la prevención en la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos.

Sin embargo, a pesar de todos los mecanismos anteriores, el que parece estar más relacionado con su utilidad en las cicatrices queloides es el alivio de la tensión producida por una quimioinmovilización. Durante el proceso de cicatrización, la tensión tisular se considera un factor clave en la formación de queloides. En este sentido, la Toxina Botulínica A tiene el potencial de reducir dichas fuerzas de tracción. Además, según los principios de la biomecánica, este efecto parece atenuar al mismo tiempo, tanto la respuesta inflamatoria como la actividad metabólica celular asociada a la hipertrofia tisular (17).

Centrándonos en nuestra revisión y en los resultados recogidos en la tabla 1, resulta complicado obtener datos concluyentes sobre el uso de BoNT-A en cicatrices queloides debido al pequeño tamaño de las cohortes, la dificultad para extrapolar los resultados de la experimentación animal a la población (18-20) y la heterogeneidad existente en los estudios en cuanto a:

- A. Las características de la lesión consideradas o la técnica empleada para la medición de las mismas, siendo estas las que enumeramos a continuación:
 - Análisis histológico en aquellas investigaciones experimentales en modelos animales (llevados a cabo por Çaliskan la at. en 2016, Liu DQ et al. en 2017 y Fanous A et al. en 2019) (18-20)
 - Escalas clínicas validadas para la evaluación de cicatrices con sus respectivas ventajas y desventajas (ver Anexo 1), tales como SBSES (Gamil HD et al. 2019 (21), VSS (Prukamong et al. 2017, Rasaii et al. 2018) (22, 8) y VAS (Liu et al. 2017, Rasaii et al. 2018) (19, 8). Cabe destacar que ninguna de estas escalas de valoración de cicatrices mide parámetros tan importantes y útiles como:
 1. Cantidad de superficie corporal total que tiene la cicatriz.
 2. Discapacidad funcional provocada por la cicatriz.

3. Efectos del dolor y el prurito en las actividades de la vida diaria.
 - Pruebas de imagen mediante ecografía Doppler color (Gamil HD et al. 2019, Zhou et al. 2017) (21, 24)
 - Documentación fotográfica (Shaarawy et al. 2015, Li et al. 2017, Zhou et al. 2017) (9, 19, 22)
 - Grado de satisfacción del paciente (Shaarawy et al. 2015, Gamil HD et al. 2019) (9, 21)
- B.** Tiempo de seguimiento: desde 3 semanas en el estudio de Fanous A et al. (20) a 7 meses en el ensayo clínico llevado a cabo por Shaarawy et al. (9)
- C.** Criterios de inclusión y exclusión de los estudios: tamaño de cicatriz, rango de edad, tiempo de evolución del queloide.
- D.** Asociación de extirpación previa de la cicatriz (22) (Prukamong et al. 2017) vs. aplicación del tratamiento intralesional en monoterapia.
- E.** Dosificación de las infiltraciones: corticoide (Triamcinolona acetónido o TCA) con variaciones de 10 a 40 mg/ml y BoNT-A con un rango de 2,5 a 20 U/ml.

Los resultados obtenidos son muy variados. En algunos estudios parece que los corticoides son más eficaces que la BoNT-A para mejorar el aspecto estético de las cicatrices queloides (18, 22). Gamil HD et al (21), logra una disminución significativa en el volumen (área de superficie) de las lesiones en todos los pacientes después del tratamiento en comparación con el valor inicial, siendo esta reducción de volumen del 42,6% en el hemicuerpo inyectado con corticoides en el grupo I y del 20,2% en el lado de BTX-A del grupo I (menor que en el lado tratado con TCA intralesional).

En contraposición a estos resultados, Shaarawy et al. (9) destacan una disminución del volumen de la lesión tras 7 meses de tratamiento independientemente del empleo de TCA o BTX-A, con una reducción de superficie del 82,7% en el grupo A (10 mg/ml de TCA) y del 79,2% en el grupo B (5 UI/ cm³ de BTX-A). Por otro lado, parece existir una reducción subjetiva de síntomas como el prurito y dolor, a favor de la inyección de BTX-A intralesional (9, 23).

Adicionalmente, algunos autores defienden un tratamiento combinado constituido por corticoides y BoNT-A, obteniendo resultados positivos en cuanto a disminución de peso del injerto (en modelos animales), la

cantidad de colágeno y granulomas (20), respuesta más rápida y eficaz, menores efectos adversos como atrofia y telangiectasia (21) (Gamil HD et al, 2019), e incluso una disminución significativa en las escalas de dolor y prurito (8) (Rasaii et al. 2018). Asimismo, el equipo chino liderado por Zhou M (24) en 2017 añade ácido hialurónico a esta doble terapia, logrando una mayor reducción en la escala EVA comparándolo con el tratamiento sin BoNT-A.

En relación a la satisfacción de los pacientes, tampoco existe consenso. Shaarawy et al. (9) informaron de que seis (50%) de los pacientes tratados con corticoides (grupo A) estaban muy satisfechos, cinco (42%) satisfechos, y solo uno (8%) estaba insatisfecho con el resultado, mientras que nueve (75%) de los pacientes tratados con BoNT-A (grupo B) estaban muy satisfechos y tres (25%) de ellos estaban satisfechos. Esto no concuerda con el estudio conducido por Gamil HD et al. (21), puesto que, del grupo tratado con esteroides, 15 pacientes (57,96%) estaban muy satisfechos, 7 pacientes (26,92%) satisfechos y 4 pacientes (11,54%) insatisfechos; y en el grupo en el que se inyectó BoNT-A, solo 7 pacientes (26,9%) estaban muy satisfechos, 13 pacientes (50%) satisfechos y 6 pacientes (23,1%) insatisfechos.

6. CONCLUSIONES

El tratamiento de las lesiones queloides ha evolucionado en los últimos años desde métodos invasivos como la escisión macroscópica a otros menos invasivos intralesionales o tópicos que buscan una actuación a nivel celular, entre los que se encuentra la inyección de BoNT-A.

La revisión bibliográfica realizada establece un posible uso "off-label" eficaz y seguro de la BoNT-A para prevenir o mejorar las cicatrices inestéticas.

A pesar de que los corticoides podrían ser superiores a la BoNT-A en algunos aspectos, parece que los efectos secundarios asociados a la corticoterapia (atrofia cutánea, telangiectasias, cambios de coloración cutánea) no existen en el empleo de la BoNT-A. La toxina parece ofrecer, a su vez, una mayor reducción subjetiva de la sintomatología asociada a las cicatrices queloides (prurito, dolor, alodinia).

El tratamiento de corticoides y BoNT-A de forma conjunta podría ofrecer una respuesta más acelerada y eficaz, con menos efectos adversos en comparación con ambas pautas por separado.

Se necesitan escalas de evaluación de cicatrices más precisas y ensayos clínicos controlados aleatorizados adicionales para establecer pautas claras con respecto a la dosis necesaria o más costo-efectiva, la frecuencia de la misma y la posible combinación de la BoNT- A con otras terapias en el tratamiento de esta condición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xiao Z, Zhang F, Lin W, Zhang M, Liu Y. Effect of botulinum toxin type A on transforming growth factor beta1 in fibroblasts derived from hypertrophic scar: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg.* 2010 Aug;34(4):424–7.
2. Xiao Z, Zhang M, Liu Y, Ren L. Botulinum toxin type a inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. *Aesthetic Plast Surg.* 2011 Oct;35(5):802–7.
3. Sohrabi C, Goutos I. The use of botulinum toxin in keloid scar management: a literature review. *Scars, Burn Heal.* 2020; 6:2059513120926628.
4. Tan S, Khumalo N, Bayat A. Understanding Keloid Pathobiology from a Quasi-Neoplastic Perspective: Less of a Scar and More of a Chronic Inflammatory Disease with Cancer-Like Tendencies. *Front Immunol.* 2019; 10:1810.
5. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar;19(3).
6. Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars. *Burn trauma.* 2016; 4:2.
7. Järveläinen H, Sainio A, Wight TN. Pivotal role for decorin in angiogenesis. *Matrix Biol.* 2015 Apr; 43:15–26.
8. Rasaii S, Sohrabian N, Gianfaldoni S, Hadibarhaghtalab M, Pazyar N, Bakhshaeekia A, et al. Intralesional triamcinolone alone or in

combination with botulinum toxin A is ineffective for the treatment of formed keloid scar: A double blind controlled pilot study. *Dermatol Ther.* 2019 Mar;32(2): e12781.

9. 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 Jun;14(2):161–6.

10. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, et al. Botulinum Toxin Use in Scars/Keloids Treatment. *Open access Maced J Med Sci.* 2019 Sep;7(18):2979–81.

11. Xu D, Zhang D-S, Hu X-F, Hu M-Y. Evaluation of the efficiency and safety of botulinum toxin A injection on improving facial scars: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan;100(1): e23034.

12. Oryan A, Alemzadeh E. Comparison of botulinum toxin type A and aprotinin monotherapy with combination therapy in healing of burn wounds in an animal model. *Mol Biol Rep.* 2020 Apr;47(4):2693–702.

13. Hu C-H, Tseng Y-W, Lee C-W, Chiou C-Y, Chuang S-S, Yang J-Y, et al. Combination of mesenchymal stem cell-conditioned medium and botulinum toxin type A for treating human hypertrophic scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020 Mar;73(3):516–27.

14. Xiaoxue W, Xi C, Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts. *Aesthetic Surg J.* 2014 Jan;34(1):154–9.

15. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. Vol. 61, *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS.* Netherlands; 2008. p. 1128–9.

16. Jeong HS, Lee BH, Sung HM, Park SY, Ahn DK, Jung MS, et al. Effect of Botulinum Toxin Type A on Differentiation of Fibroblasts

Derived from Scar Tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Aug;136(2):171e-178e.

17. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar;18(3).

18. Çalışkan E, Gamsızkan M, Açıkgöz G, Durmuş M, Toklu S, Doğrul A, et al. Intralesional treatments for hypertrophic scars: comparison among corticosteroid, 5-fluorouracil and botulinum toxin in rabbit ear hypertrophic scar model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Apr;20(8):1603–8.

19. Liu D-Q, Li X-J, Weng X-J. Effect of BTXA on Inhibiting Hypertrophic Scar Formation in a Rabbit Ear Model. *Aesthetic Plast Surg.* 2017 Jun;41(3):721–8.

20. Fanous A, Bezdjian A, Caglar D, Mlynarek A, Fanous N, Lenhart SF, et al. Treatment of Keloid Scars with Botulinum Toxin Type A versus Triamcinolone in an Athymic Nude Mouse Model. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Mar;143(3):760–7.

21. Gamil HD, Khat tab FM, El Fawal MM, Eldeeb SE. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, botulinum toxin type A, and their combination for the treatment of keloid lesions. *J Dermatolog Treat.* 2020 Aug;31(5):535–44.

22. Pruksapong C, Yingtaweessittikul S, Burusapat C. Efficacy of Botulinum Toxin A in Preventing Recurrence Keloids: Double Blinded Randomized Controlled Trial Study: Intraindividual Subject. *J Med Assoc Thai.* 2017 Mar;100(3):280–6.

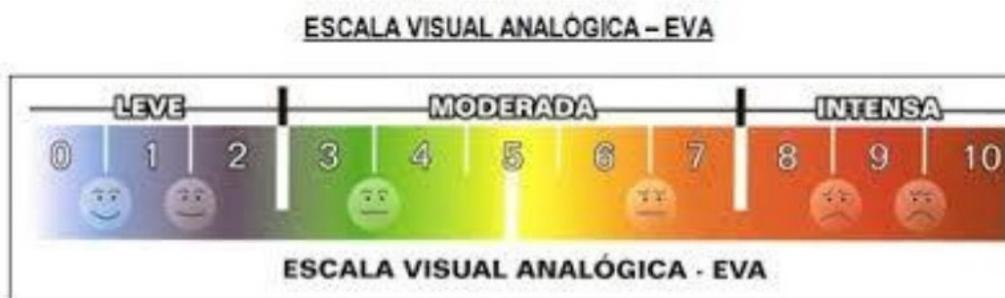
23. Li J, Wu X, Chen D. Observation on clinical efficacy of intralesional injection of glucocorticoid combined with botulinum toxin type A for treatment of keloid. *Journal of Clinical Dermatology.* 2017; 46(9):629-632.

24. Zhou M, Wang L, Rihua J, et al. Evaluation on efficacy and adverse reactions of combined therapy with botulinum toxin type A in treatment of keloid. *J Jilin Univ (Medicine Ed)* 2017; 43: 386–390.

ANEXO 1: ESCALAS DE EVALUACIÓN DE CICATRICES**1. Vancouver Scar Scale (VSS)**

Características de la cicatriz		Puntuación
Vascularización	Normal	0
	Rosa	1
	Roja	2
	Morada	3
Pigmentación	Normal	0
	Hipopigmentación	1
	Hiperpigmentación	2
Flexibilidad	Normal	0
	Elástica	1
	Flexible	2
	Firme	3
	Fibrosa	4
	Contráctil	5
Altura	Plana	0
	< 2mm	1
	2-5 mm	2
	>5mm	3
	Puntuación total	13

2. Visual Analog Scale with scar ranking (VAS)



3. The Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES)

Características de la cicatriz		Puntuación
Anchura	> 2 mm	0
	> 2mm	1
Altura	Elevada/ deprimida en relación con la piel circundante	0
	Plana	1
Color	Más oscura que la piel circundante	0
	Igual o más clara que la piel circundante	1
Marcas de sutura	Presente	0
	Ausente	1
Apariencia	Pobre	0
	Buena	1

4. Tabla comparativa escalas de evaluación de cicatrices

ESCALA	PUNTUACIÓN	FACTORES ANALIZADOS	DEFICIENCIAS	VENTAJAS
Vancouver Scar Scale (VSS)	0 - 13	Vascularización, altura/espesor, flexibilidad y pigmentación	No incluye la percepción del paciente La subescala pigmentación, es menos aplicable a cicatrices grandes, heterogéneas. Errores operador dependientes Excluye dolor y prurito	Usado ampliamente en literatura como medida de resultado en estudios de quemaduras
Visual Analog Scale with scar ranking (VAS)	0 (excelente) - 100 (pobre)	Vascularización, pigmentación, aceptabilidad, comodidad (evaluada por el observador) + contorno y suma de las puntuaciones individuales	Escala basada en fotografías No incluye la evaluación del paciente	Más simple que VSS Fiabilidad de las evaluaciones intra e inter-evaluador Más fácil de guiar

The Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES)	0 (peor) - 5 (mejor)	VAS + anchura, altura, color, presencia de marcas de sutura/grapas	Escala basada en fotografías No incluye la evaluación del paciente No diseñado para evolución a largo plazo de la cicatriz	Específicamente desarrollada para evaluación de la apariencia a corto plazo de laceraciones reparadas
--	----------------------	--	--	---

[Modificado de: Fearmonti R, Bond J, Erdmann D, Levinson H. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty*. 2010 jun 21;10: e43. PMID: 20596233; PMCID: PMC2890387]

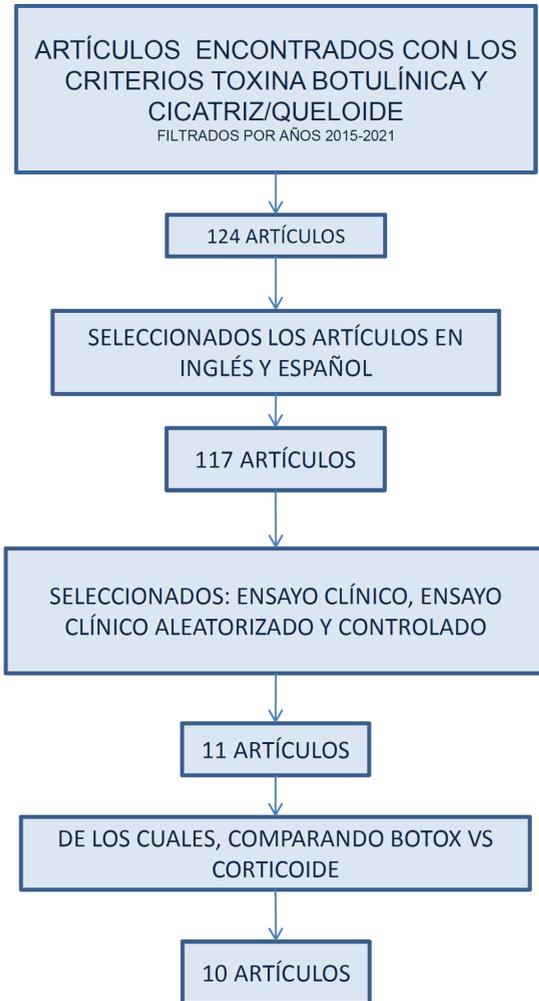
FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos.

AUTORES	NIVEL DE EVIDENCIA	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	DISEÑO DEL ESTUDIO	MEDIDA DE VARIABLES	SEGUIMIENTO	RESULTADOS
Shaarawy et al. 2015	1B	-N = 24 -Edad: de 10 a 53 años. -Queloides posttraumático o idiopático. -Duración del queloides: de 0,5 a 6 años (promedio = 2,8 ± 1,474).	-Grupo A (12 pacientes): Inyección de esteroides IL (10 mg/ ml TCA), cada 4 semanas, 6 sesiones o hasta mejoría completa del queloides. -Grupo B (12 pacientes): recibió una inyección de IL BXT-A 5 UI / cm ³ cada 8 semanas, tres sesiones o hasta mejoría completa del queloides. Duración total 6 meses.	-Evaluación de lesiones por dos dermatólogos (a ciegas) en base a parámetros objetivos (dureza, elevación y enrojecimiento) y subjetivos (picor, dolor y sensibilidad) en una escala de 0-3. -Medida del volumen del queloides. -Calificación subjetiva del paciente: insatisfecho/ satisfecho/ muy satisfecho. -Fotografías antes del tratamiento y a los 7 meses (fin del tratamiento).	7 meses (fin de tratamiento).	-Disminución significativa en el volumen de la lesión (82,7% de reducción grupo A y 79,2% grupo B), altura y enrojecimiento de los queloides en todos los pacientes a los 7 meses de seguimiento (P <0,01). -No significación estadística entre grupos para los tres parámetros. -Mayor ablandamiento de la lesión en el grupo A (estadísticamente significativo; P <0,01). -Mayor reducción subjetiva de síntomas en grupo B (estadísticamente significativo; P <0,01). -Pacientes muy satisfechos con el resultado final: 75% grupo B vs. 50% grupo A.
Caliskan et al. 2016	2A	-N=8 -Conejo blanco	-4 heridas por punch 8mm con excéresis de pericondrio en oreja de la misma rata. -Tratamientos al día 30: • Control: 0.1ml 0.9% SSF • TCA (4mg/0.1ml) • 5FU (5mg/0.1ml) • BTX-A (2U/0.1ml)	Análisis morfométrico: -Índice de hipertrofia (ratio entre el máximo espesor de la cicatriz y el máximo espesor de piel normal periferida) -Densidad fibroblástica -Densidad relativa colágeno (ratio entre el de la cicatriz y piel normal)	Biopsias al día 60	-Hipertrofia: Menor hipertrofia con TCA y 5FU estadísticamente significativa frente a control. BTX-A no diferencia estadísticamente significativa. -Fibroblastos: sólo el 5FU disminuye significativamente -Colágeno: no diferencias estadísticamente significativas
Li et al. 2017	1B	-N = 32 (85 queloides) -Rango de edad de 7 a 55 años (media = 23,5 ± 5,4 años). -Criterios de inclusión: dimensiones < 4 cm de diámetro y < 2 cm de altura. -Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, tratamiento previo médico/ láser / crioterapia (últimos tres meses) o radioterapia (últimos dos años), infección cutánea, alteraciones digestivas / endocrinas.	-Las lesiones se asignaron al azar en uno de los tres grupos: (A) inyección IL de betametasona con BXT-A; (B) betametasona+ 5FU IL y (C) betametasona sola IL. -Inyectores de alta presión sin aguja. -Los tres grupos recibieron tratamiento cada 2 semanas, repetido tres veces. El grupo (A) recibió una sola inyección de BXT-A, posteriormente esteroides solamente	-Volumen del queloides: mediante moldes de impresión de alginato. -Dureza: mediante un durómetro (media de tres medidas). -Picor y dolor: escala VAS. Apariencia de la lesión: graduación utilizando una escala subjetiva del paciente y fotografía.	-Inyecciones tres veces: una vez cada 2 semanas (6 semanas en total). Evaluación al final del tratamiento.	-Autoevaluación del volumen de la lesión, dureza y apariencia: ausencia de diferencia estadísticamente significativa en todos los grupos (P > 0.05). -Dolor y picor: diferencia estadísticamente significativa entre grupos A y C (P < 0.05), y sin significación estadística entre los grupos A y B, y grupos B y C (P > 0.05).
Liu DQ et al. 2017	2A	N=18 conejos: 36 orejas (6 heridas en cada oreja):	-Grupo B: 12 orejas tratadas con BTX-A a dosis crecientes (0.5, 1.0, 1.5, 2.0 IU) -Grupo T: 12 orejas tratadas con TCA	- Examen histológico y medición del índice hipertrofico - Tinción con rojo sirio - Inmunohistoquímica	60 días del tratamiento, sacrificados	-BTX-A podría mejorar eficazmente la superficie de la cicatriz e inhibir la síntesis de fibroblastos y fibrillas de colágeno. -BTX-A podría mejorar la apariencia de cicatriz hipertrofica, pero la eficacia no depende de la dosis de BTX-A

			-Grupo S: 12 orejas con herida sin tratamiento			-BTX-A inhibe predominantemente la cicatrización hipertrofica al suprimir deposición de colágeno y proliferación de fibroblastos.
Pruksapong et al 2017	1B	-N=25 -Media de edad: 26.4±6.98 -Criterios de inclusión: >18 años, 2 localizaciones o 1 mayor de 10cm y cicatriz <i>inestética</i> que requiere revisión o escisión -Criterios de exclusión: alergia a BTX-A, embarazo o lactancia, inyección de BTX-A en los 6m previos, comorbilidades y/o toma de antiagregantes o anticoagulantes.	Tras exéresis de queloide se alcatoriza: -Grupo toxina: BXTA intradérmico 1.5IU/cm a los 7 días de retirada de puntos -Grupo control: TCA 10mg/cc a los 7 días de retirada de puntos + infiltraciones al mes, 3m y 6m	VSS por dos cirujanos plásticos estudio ciego al mes, 3m y 6m	-7 días (inyección inicial), 14 días (observación postinyección) -1m (2ª infiltración en grupo control) -3m (3ª infiltración en grupo control) -6m (4ª infiltración en grupo control)	-No diferencias estadísticamente significativas de VSS entre ambos grupos (9.22±2.39) - Diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en disminución de VSS tras inyección -Al mes: grupo BTX-A VSS 3±1.12 vs grupo control 3.33±1.5 (p=0.347) -3m: grupo BTX-A 4.56±1.42 vs 3.67±1.66 (p=0.086) -6m: grupo BTX-A 5.11±0.93 vs grupo control 3.89±1.76 (p=0.01)
Zhou et al 2017	2B	-N = 58 -Criterios de inclusión: grosor de la lesión cutánea (1-5 mm) / área de superficie ≤ 10 cm2, síntomas de dolor y picor y sin antecedentes de tratamiento del queloide. -Criterios de exclusión: tratamiento del queloide en los últimos 3 meses, infección sistémica o local, tumor, inmunodeficiencia / enfermedad autoinmune, embarazo.	-Una sola lesión por paciente. -Grupo 1: betametasona IL con BXT-A y ácido hialurónico tópico (28 pacientes). -Grupo 2: betametasona IL y ácido hialurónico tópico (30 pacientes). -Betametasona: inyección de 0,2 ml / cm3 cada 4 semanas, tres veces (12 semanas en total) -BXT-A: alrededor del queloide (1 cm), 4 U / punto (no superior a 100 U) después de la administración de esteroides.	-Fotografías clínicas antes y después del tratamiento. -Dolor y picor: a través de escala VAS una vez al mes. -Espesor del queloide: Ecografía Doppler color. -Recurrencia de picor y de la lesión: evaluación subjetiva del paciente una vez a la semana, y a los 3 meses de seguimiento.	3 meses de seguimiento	-Mayor reducción de la escala VAS en el grupo de tratamiento conjunto (51,3 % de reducción) a los 3 meses. -Significancia estadística entre ambos grupos para VAS a 1, 2 y 3 meses (P <0.05). -Espesor del queloide: diferencia entre grupos estadísticamente significativa a los 3 meses a favor del tratamiento conjunto (46,8% frente a una reducción del 16,7%, P <0.05). -Recurrencia del dolor, picor y de la cicatriz en el grupo de control en la semana 2 post-inyección.
Rasail et al. 2018	1B	-N = 23 (40 queloides) -Edad media: 23,3 ± 1,2 años -Duración media del queloide: 11,2 ± 0,6 meses. -Criterios de inclusión: presencia de ≥ 2 queloides. -Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, enfermedad de la unión neuromuscular, pacientes que han recibido previamente bloqueantes de la unión neuromuscular, tratamiento médico y / o físico del queloide 3 meses antes de la inyección de BXT-A.	-Los queloides se asignaron al azar a uno de dos grupos: 1 (inyección IL de TCA + placebo de SSF) y 2 (inyección IL de TCA con BXT-A). -Dosis por sesión: TCA (20 mg / ml), dosis máxima 40 mg; BXT-A (20 U / ml) y 20 U BTX-A. Inyecciones cada 4 semanas, 3 sesiones en total (12 semanas en total).	-Altura del queloide, vascularización, pigmentación y flexibilidad fueron evaluado a ciegas por un investigador mediante la escala VSS en estado basal, sesiones 1-3 y al mes de seguimiento. -Altura de queloide con calibradores. -Severidad del dolor y picor a través de la escala VAS.	-Evaluación de queloide: estado inicial, sesiones 1-3, y al mes de seguimiento.	-Disminución similar en ambos grupos 1 y 2 en cuanto a altura de la lesión (P < 0,001 para ambos), vascularización (P = 0,003 para ambos) y flexibilidad (P = 0,033 y P = 0,005, respectivamente) después de la intervención en comparación con el estado inicial. -Disminución significativa en las puntuaciones de dolor y prurito en ambos grupos en comparación con el estado de base; aunque esta reducción fue mayor en el grupo B sobre el grupo A (P <0,001).

Tabla 1. Resultados de la revisión bibliográfica. BXT-A: toxina botulínica A; TCA: acetónido de triamcinolona; 5FU: fluorouracilo; IL: intralesional; Escala VAS: *Escala* de Análisis Visual; Escala VSS: Vancouver Scar Scale; Escala SBSES: Stony Brook Scar Evaluation Scale.

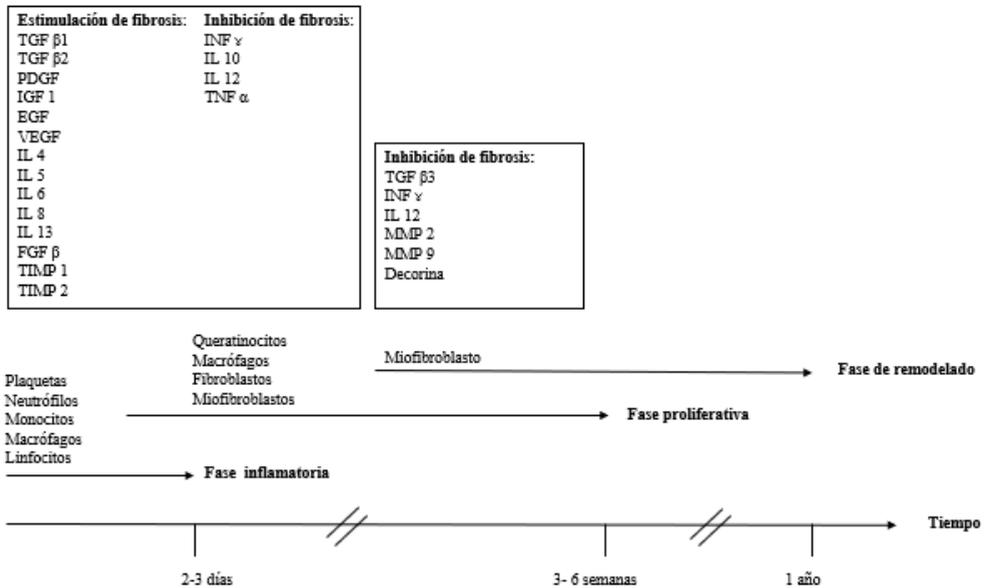


Figura 2. Proteínas y citocinas importantes en los procesos de cicatrización de heridas. El modelo clásico de cicatrización de heridas implica tres fases distintas pero superpuestas que siguen una secuencia temporal: las fases inflamatorias, proliferativa y de remodelación. Se enumeran las células, proteínas y citocinas importantes de cada fase. Lee HJ et al (5).