



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CICATRIZACIÓN QUELOIDE: ETIOLOGÍA Y
ALTERNATIVAS ACTUALES DE TRATAMIENTO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANA LIZBETH VALENZUELA CRUZ

TUTORA: MTRA. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A Dios por permitirme llegar a esta etapa de mi vida, porque nunca me dejó caer y en los momentos más difíciles me dio la fuerza para salir adelante.

A mi madre: Por ser la mujer más importante y valiente en mi vida, por todas tus enseñanzas, consejos, tu amor, apoyo, sacrificio y esfuerzo constante. Gracias mamá eres la luz de mi vida y mi ejemplo a seguir. Aunque estemos lejos, nuestros corazones están unidos.

A mi padre: Por ser un gran apoyo en mi vida, por su cariño, palabras de aliento, por creer y confiar siempre en mí. Gracias papí, por tu alegría contagiable y tus ganas de vivir, te quiero mucho.

A mi novio: Por su apoyo, amor, compañía, comprensión y cuidados. En fin, gracias por todo Antonio. Nada hubiera sido lo mismo sin tí. Te amo y espero que sigamos juntos siempre.

A mis hermanos: Por su cariño y apoyo. Gracias, ustedes también pueden lograrlo.

A la Familia Guzmán Zambrano por todo su apoyo, cariño y consejos brindados, no me alcanzará la vida para agradecerles.

Especialmente a la Dra. María Eugenia Pinzón Tofiño, por la ayuda y el tiempo brindados a esta tesina.

A la Facultad de Odontología que fue mi casa 5 años y la seguirá siendo por siempre. A la máxima casa de estudios UNAM, a mis profesores y a todos mis pacientes que confiaron en mí y me dejaron aprender de ellos. Mil gracias



*“Confía en Dios como si todo dependiera de él y
esfuérgate como si todo dependiera de ti.”*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Historia.....	7
2. PROCESO NORMAL DE CICATRIZACIÓN	10
2.1 Fases de la cicatrización.....	12
2.2 Epitelización.....	21
2.3 Contracción de la herida.....	22
2.4 Tipos de Cicatrización.....	23
2.5 Alteraciones del proceso de cicatrización.....	27
3. MATRIZ EXTRACELULAR.....	28
3.1 Estructura y función.....	30
3.2 Tejido colágeno.....	32
3.3 Tejido elástico.....	35
3.4 Glucosaminoglucanos (proteoglucanos).....	38
3.5 Glucoproteínas multifuncionales.....	41
4. CICATRIZACIÓN QUELOIDE.....	45
4.1 Concepto y Cuadro clínico.....	45
4.2 Epidemiología.....	47

4.3 Histopatología.....	49
4.4 Etiología.....	52
4.5 Prevención.....	55
5. ALTERNATIVAS ACTUALES DEL TRATAMIENTO.....	56
5.1 Tratamiento mecánico.....	57
5.2 Tratamiento físico.....	61
5.3 Tratamiento farmacológico.....	68
5.4 Tratamiento quirúrgico.....	78
6. CONCLUSIONES.....	82
7. BIBLIOGRAFÍA.....	86



1. INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano que se encuentra en contacto con el medio ambiente y tiene como función proteger al organismo de las agresiones externas. Una vez que se produce una lesión sobre la piel, se desencadena una serie de mecanismos para reparar y mantener la integridad de la misma. La formación de una cicatriz es el final de este evento. Esta cicatriz puede ser casi imperceptible o exagerada, su apariencia va a depender de diversos factores como son: causa de la herida, profundidad, tamaño, localización, tipo de tratamiento, raza y predisposición genética individual.

El mecanismo preciso de la cicatrización normal y anormal siempre ha sido un misterio, que ahora empieza a entenderse. Conceptualmente se basa en una serie de señales bioquímicas complejas que regulan este proceso. La reacción normal de los tejidos a la lesión no siempre culmina en un resultado perfectamente funcional.

La cicatrización queloídea ha sido un problema para los cirujanos desde épocas muy antiguas; muchos factores han sido involucrados como etiológicos y se han propuesto múltiples tratamientos. Sin embargo, el tema no está resuelto, ningún tratamiento es completamente seguro y la investigación continúa constantemente. El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión de esta alteración en la cicatrización, así como factores predisponentes, métodos de prevención y opciones terapéuticas existentes actualmente.

La incidencia de cicatrización queloídea es difícil de determinar. Cosman, en una revisión de tres grandes series, encontró una incidencia basada en impresión clínica, de entre 4.5 y 16% en una población predominantemente negra e hispana. Oluwasanmi encontró una



incidencia de 6.2% en una población de 4877 personas, en una comunidad rural africana.

1.1 Historia

Las características biológicas de la reparación de los tejidos tienen raíces históricas. Con el paso del tiempo se tienen diversos datos acerca del estudio de la cicatrización, de heridas que datan de 2,000 años a.C. que consistían principalmente en encantamientos y la aplicación de materiales similares a cataplasmas sobre la herida. Los egipcios fueron los primeros en hacer diferenciación entre heridas infectadas y no infectadas.¹

En forma empírica, los antiguos médicos de Egipto, Grecia, India y Europa crearon métodos adecuados para tratar heridas y advirtieron la necesidad de extraer cuerpos extraños, suturar, cubrir las heridas con material limpio y protegerlas de la acción de agentes corrosivos.

Hipócrates trataba las heridas con vino, cera de abejas, roble sagrado, aceite y azúcar. La aplicación de apósitos basados en creencias ha hecho que la curación de una herida tenga rasgos de rituales y magia. Basado en este hecho Ambroise Pare en 1585 afirmó: “yo curo la herida pero solo Dios la cicatriza”.²

En el papiro quirúrgico de Edwin Smith, 1650 a.C, se refieren cuando menos 48 diferentes tipos de heridas e inclusive ya se describía una cicatrización exagerada². Posteriormente, en el papiro de Ebers, 1550 a.C., se hace referencia al uso de mezclas de diversos componentes con propiedades que aún en nuestros días se consideran esenciales para el tratamiento de las heridas como en el caso de la miel (propiedades antibacterianas), hilasa (propiedades absorbentes) y grasa (barrera).^{3,4}



En Roma, galeno de Pérgamo (120 a 201 d.C.); denotó la importancia de conservar un ambiente húmedo para una cicatrización adecuada. “Se requirieron casi 19 siglos para que este importante concepto se demostrara científicamente; cuando se comprobó que el índice de epitelización aumenta 50% en heridas bajo un ambiente húmedo comparadas con las heridas en un ambiente seco”.³

El descubrimiento de los antisépticos y su gran importancia para reducir infecciones, fue de gran avance en la historia de la cicatrización de heridas. Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), obstetra húngaro, observó que cuando los estudiantes de medicina se lavaban las manos con jabón e hipoclorito después de las clases de disección de cadáveres y antes de atender partos, se reducía la incidencia de fiebre en las mujeres.

En Escocia, en 1865 Joseph Lister comenzó a remojar sus instrumentos en fenol y a rociar con éste el quirófano, con lo que logró reducir la tasa de mortalidad de 50% a un 15%.

En 1876, Robert Wood Johnson dedicó 10 años a la investigación y producción de un apósito antiséptico en forma de gasa impregnada con yodoformo. A partir de este acontecimiento, se han utilizado diversos materiales a fin de lograr la antisepsia.³

El término “*cicatriz*” tiene interés en sí mismo. Originalmente existía la palabra griega “*eschara*”, que significaba *hogar*. El hogar estaba situado en el centro de la casa y alrededor de él tenía lugar toda la vida doméstica. Debido a tales actividades, y a causa de la reunión de niños traviosos y esclavos alrededor del fuego, las quemaduras que producían cicatrices eran tan frecuentes que el nombre de la causa vino a ser sinónimo del efecto.



Gracias al tráfico comercial la palabra emigró a Roma, y se transformó en “*cicatríz*”, de allí pasó a Francia en forma de la palabra “*eschare*”, que significa en la actualidad el encostramiento que recubre una ulceración. En las islas británicas, la palabra “*eschare*”, se encontró con la palabra sajona “*scaur*”, muy semejante a ella tanto en sonido como en acepción.

En la Edad Media la palabra “*cicatrix*” tuvo una utilización muy amplia, llegó a representar cualquier tipo de mancha blanca en la piel; escleroderma, morfea, vitíligo se incluían en esta denominación. Incluso las manchas blancas (leuconiquia) visibles a menudo en las uñas.⁵

Los queloides fueron definidos hace siglos en el Papiro de Smith, el cual refiere técnicas quirúrgica usadas en Egipto alrededor de 1700 a.C. La primera descripción clara de un queloide fue dada por Alibert en 1806. Él propuso el término queloide en 1816 para diferenciar los queloides de crecimientos tumorales. El término deriva de la palabra griega *chele*, que significa “tenaza de cangrejo”, ya que Alibert describió la extensión a modo de cangrejo de los queloides espontáneos.⁶



2. PROCESO NORMAL DE CICATRIZACIÓN

Definición.

La cicatrización, es el resultado de la reparación de los tejidos y del cierre de una herida, no es un fenómeno aislado y su evolución está condicionada por una serie de factores bioquímicos a nivel de la solución de continuidad que representa la lesión, por unos cambios en las estructuras tisulares y por una serie de procesos que determinan la formación de la cicatriz.⁷

La reparación de los tejidos comprende dos procesos distintos:

La regeneración.

Es el reemplazo de los tejidos dañados o muertos por otros nuevos con la misma función. Se limita a la renovación de células especializadas, su estroma, soporte y vascularización, a veces sin que queden huellas residuales de la lesión.

La reparación

Es la sustitución de los tejidos lesionados por la proliferación de los que sobreviven en la zona, tanto especializados como no especializados. Este cambio de tejido conjuntivo, es llamada fibrosis y deja una cicatriz permanente.^{8,9}

En la mayoría de los casos, estos dos procesos contribuyen a la cicatrización. Además tanto la regeneración como la reparación, dependen básicamente de los mismos mecanismos que intervienen en la migración, proliferación y diferenciación celular.¹⁰

Para que la regeneración del tejido epitelial sea ordenada es necesario que exista membrana basal. Esta matriz extracelular especializada funciona como una trama o andamiaje extracelular que



ayuda a lograr una reconstrucción exacta de las estructuras preexistentes. Gracias a la integridad de la membrana basal se obtiene la especificidad celular, además de influir en la migración y el crecimiento celular.¹⁰

La cicatrización es un proceso dinámico que incluye vasos sanguíneos, elementos de la sangre, fibroblastos y células epiteliales. En un principio, la sangre en la herida se coagula; esto va seguido de una respuesta inflamatoria, que elimina por desbridación las células muertas y bacterias.

Fibroblastos y vasos sanguíneos avanzan dentro de la fibrina del coagulo, se deposita colágeno, y con el tiempo, esta adquiere resistencia al formar enlaces cruzados y remodelarse en dirección de las principales fuerzas de tensión. Muy pronto ocurre la epitelización que protege a la herida de contaminantes externos.¹¹

La reparación comienza poco después de la inflamación. A veces, incluso a las 24 horas después de producirse una lesión, si la resolución no ha tenido lugar, los fibroblastos y las células endoteliales de los vasos comienzan a proliferar formando de 3 a 5 días, un tipo de tejido especializado que es el sello distintivo de la curación, llamado tejido de granulación. Este término proviene del aspecto blando, granuloso y rosado de la superficie de las heridas, pero son sus rasgos histológicos los que resultan característicos: la formación de nuevos vasos (angiogénesis) y la proliferación de los fibroblastos.

Estos nuevos vasos son permeables, dejan pasar las proteínas y los hematíes al espacio extracelular. Por eso, el tejido de granulación reciente suele ser edematoso

2.1 Fases de la cicatrización

Como lo señaló John Hunter (1728-1793) toda lesión tiene una tendencia a producir la disposición y los medios para su curación. La cicatrización normal de una herida sigue un patrón predecible que puede dividirse en tres fases superpuestas definidas por las poblaciones celulares y las actividades bioquímicas: a) hemostasia e inflamación, b) proliferación y c) maduración y remodelación. Todas las heridas necesitan progresar a través de esta serie de fenómenos celulares y bioquímicos, a fin de restablecer de modo satisfactorio la integridad tisular.³

Hemostasia e inflamación

La hemostasia precede e inicia la inflamación con la liberación subsiguiente de factores quimiotácticos del sitio de la herida. La herida se rellena con un coágulo de sangre, células inflamatorias y plasma.^{3,4}

La inflamación comienza inmediatamente después de que el tejido es lesionado y en ausencia de factores que la prolonguen, dura aproximadamente de 3 a 5 días.⁷ (Fig.1)

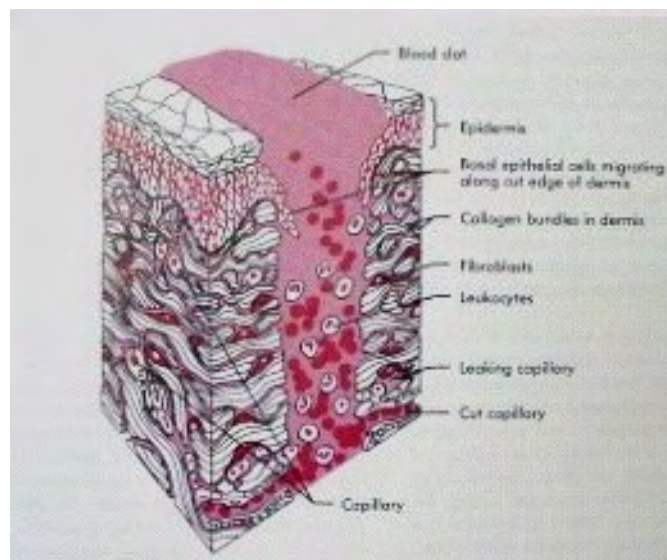


Fig. 1. Etapa inflamatoria de la reparación de las heridas. ⁵



Existen dos fases en la inflamación: vascular y celular.

La fase vascular ocurre cuando empieza la inflamación, inicialmente con una vasoconstricción debido a la ruptura celular, con la finalidad de disminuir la pérdida de sangre en el área de la lesión, y a su vez promover la coagulación sanguínea. Pocos minutos después, la histamina y las prostaglandinas E1 y E2, elaboradas por los leucocitos causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad al crear pequeñas aberturas entre las células endoteliales, lo cual permite el escape de plasma y leucocitos que migran hacia los espacios intersticiales, facilitando la dilución de los contaminantes y generando una colección de fluidos que es conocido como edema.

Los signos propios de la inflamación son eritema, edema, dolor, calor y pérdida de la función. El calor y el eritema son causados por la vasodilatación; el edema es producido por la trasudación de líquidos; el dolor y la pérdida de la función son causadas por la histamina, quininas y prostaglandinas liberadas por los leucocitos, así como por la presión del edema.⁷

Una herida altera la integridad tisular y tiene como resultado el corte de vasos sanguíneos y la exposición directa de la matriz extracelular a las plaquetas. La exposición del colágeno subendotelial a estas últimas ocasiona agregación y desgranulación plaquetaria y activación de la cascada de coagulación. Los gránulos alfa de las plaquetas liberan varias sustancias activas en la herida, como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor beta de transformación del crecimiento (TGF- β), factor activador de plaquetas (PAF), fibronectina y serotonina. Además de lograr la hemostasia, el coagulo de fibrina sirve como una estructura para la migración de células inflamatorias a la herida, como leucocitos polimorfonucleares (PMN), neutrófilos y monocitos.



La infiltración celular después de una lesión sigue una secuencia predeterminada característica: los PMN son las primeras células infiltrantes que penetran en el sitio de herida y alcanzan su máximo de 24 a 48 horas.

El incremento de la permeabilidad vascular, la liberación local de prostaglandinas y la presencia de sustancias quimiotácticas, como factores de complemento, interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), TGF- β , factor plaquetario 4, o productos bacterianos estimulan la migración de neutrófilos.

La principal función de los neutrófilos es la fagocitosis de bacterias y desechos tisulares. Los PMN también son una fuente importante de citocinas en etapas tempranas de la inflamación, en especial TNF- α , que puede tener una influencia destacada en la angiogénesis y la síntesis de colágenos subsecuentes. Los PMN también liberan proteasas como colagenasas, que participan en la degradación de matriz y la sustancia fundamental en la fase inicial de la cicatrización de la herida. Además de su función para limitar infecciones, estas células no parecen participar en el depósito de colágeno o la adquisición de la fuerza mecánica de la herida. Por el contrario los factores neutrofílicos suelen implicarse en el retraso del cierre epitelial de las heridas.

La segunda población de células inflamatorias que invade la herida son los macrófagos, los cuales son esenciales para el éxito de la cicatrización. Los macrófagos, que se derivan de monocitos circundantes, alcanzan cifras importantes en la herida cerca de 48 a 96 horas después de la lesión y permanecen en la misma hasta que la cicatrización de la herida termina.

Los macrófagos, como los neutrófilos, participan en el desbridamiento de la herida por medio de la fagocitosis y contribuyen a

estasis microbiana mediante la síntesis del radical colágeno y óxido nítrico. La principal función de los macrófagos es la activación e incorporación de otras células por la vía de mediadores, como citocinas y factores del crecimiento, y también en forma directa por interacción entre célula y célula y moléculas de adherencia intramolecular (MAIC).^{3,4}

Mediante la liberación de mediadores como TGF- β , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epitelial (EGF), y lactato, los macrófagos regulan la proliferación celular, la síntesis de la matriz y la angiogénesis.

Los linfocitos T constituyen otra población de células inflamatorias e inmunitarias que invaden la herida. Esta variedad de leucocitos, menos numerosos que los macrófagos, alcanzan sus cifras máximas alrededor de una semana después de la lesión y en realidad son un puente en la transición de la fase inflamatoria a la fase proliferativa de la cicatrización. (Fig. 2). Aunque los linfocitos son esenciales para la cicatrización de la herida, su función aun no se define por completo, aunque se cree que tienen una participación activa en la modulación del ambiente de la herida.

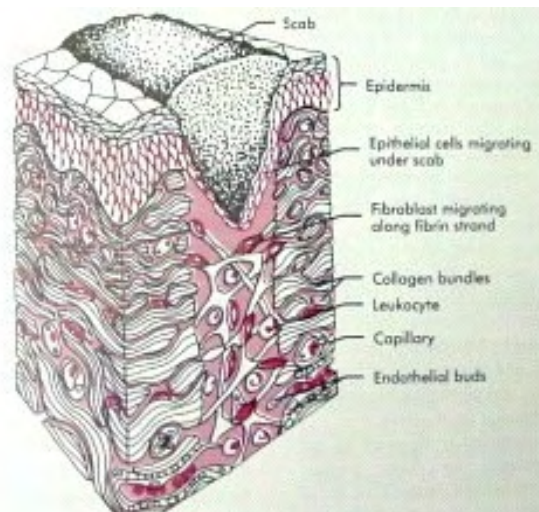


Fig. 2. Fase migratoria de la etapa fibroblástica de la reparación de las heridas.⁵



El agotamiento de la mayor parte de los linfocitos T en la herida disminuye la fuerza y el contenido del colágeno de la misma, en tanto que la supresión selectiva del subgrupo supresor CD8 de linfocitos T incrementa la cicatrización de la herida. Sin embargo el agotamiento del subgrupo colaborador CD4 no tiene efecto. Los linfocitos también ejercen un efecto de disminución en la síntesis de colágeno por los fibroblastos mediante interferón gamma (IFN-g), TNF- α e IL-1 relacionados con la célula.^{3,4}

Este efecto se pierde si las células se separan físicamente, lo que sugiere que la síntesis de la matriz extracelular no solo está regulada por factores solubles sino también por el contacto directo célula-célula entre linfocitos y fibroblastos.^{3,8}

Proliferación

Segunda etapa de la cicatrización, abarca del día 4 al 12. La continuidad del tejido se restablece. Los fibroblastos y las células endoteliales son las últimas poblaciones celulares que infiltran la herida y el factor quimiotáctico más potente para los fibroblastos es el PDGF. Tras penetrar en el ambiente de la herida, los fibroblastos reclutados necesitan proliferar primero y luego activarse para realizar su principal función de síntesis y remodelación de la matriz. Esta acción es mediada en especial por las citocinas y los factores de crecimiento que los macrófagos de la herida liberan.^{3,8}

Los fibroblastos aislados de la herida sintetizan más colágeno que los que no provienen de heridas, proliferan menos y efectúan de modo activo la contracción de la matriz. El lactato que se acumula en cantidades importantes en el ambiente de la herida, es un regulador potente de la

síntesis de colágeno mediante un mecanismo que incluye ADP-ribosilación. (Fig. 3)

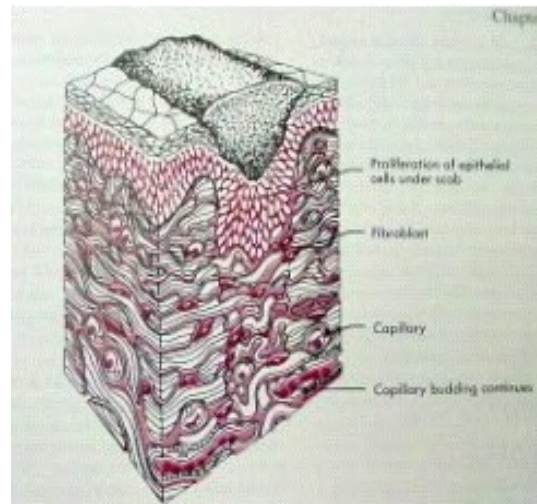


Fig. 3. Fase proliferativa de la etapa fibroblástica de la reparación de las heridas.⁵

Las células endoteliales también proliferan en forma extensa durante esta fase de la cicatrización. Estas células participan en la angiogénesis, un proceso esencial para el éxito de la cicatrización de la herida. Las células endoteliales migran de vénulas intactas cerca de la herida. Su migración, replicación y nueva formación de túbulos capilares están influidas por citocinas y factores de crecimiento como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TGF-}\beta$ y VEGF. Aunque muchas células producen VEGF, los macrófagos representan una fuente mayor en la herida en cicatrización y en las células endoteliales se localizan en específico receptores de VEGF.³

Bioquímica del colágeno

El colágeno, la proteína más abundante en el cuerpo, tiene una función crítica en la conclusión satisfactoria de la cicatrización de heridas en adultos. Su depósito, maduración y remodelación son esenciales para la integridad funcional de la herida. Los de mayor interés para la reparación de la herida son los tipos I y III. El colágeno tipo I es el principal componente de la matriz extracelular en la piel. El tipo III, que también suele encontrarse en la piel, se torna más prominente e importante durante el proceso de reparación.^{3,4}



Síntesis de proteoglicano

Los glucosaminoglucanos comprenden una gran porción de la sustancia fundamental que compone el tejido de granulación.

Los principales glucosaminoglucanos que se encuentran en heridas son el dermatán y el sulfato de condroitina. Estos compuestos son sintetizados por los fibroblastos y su concentración aumenta mucho durante las tres primeras semanas de la cicatrización, la interacción entre colágeno y los proteoglicanos se estudia de manera activa. Se piensa que el ensamble de subunidades de colágeno en fibrillas y fibras depende del enrejado que los proteoglicanos sulfatados proporcionan. Más aun, al parecer el grado de sulfatación es crítico para determinar la configuración de las fibrillas de colágeno. Conforme se deposita colágeno en la cicatriz, los proteoglicanos se incorporan en la estructura de colágeno. Sin embargo, el contenido de proteoglicanos disminuye en forma gradual con la maduración de la cicatriz y la remodelación del colágeno.^{3,4}

Maduración y remodelación

La maduración y la remodelación de la cicatriz inician durante la fase fibroblástica; se caracterizan por una reorganización del colágeno sintetizado con anterioridad. El colágeno se cataboliza mediante metaloproteinas de matriz (MPM) y el contenido neto de colágeno de la herida es el resultado de un equilibrio entre la colagenólisis y la síntesis de colágeno. Ocurre un cambio neto hacia la síntesis de colágeno y por último al restablecimiento de la matriz extracelular compuesta de una cicatriz rica en colágeno hasta cierto punto acelular.

Tanto la cantidad como la calidad del colágeno recién depositado determinan la fuerza y la integridad mecánica de una herida reciente. El depósito de la matriz en el sitio de la herida sigue un patrón característico:

la fibronectina y el colágeno tipo III constituyen la estructura temprana de la matriz; los glucosaminoglucanos y los proteoglucanos representan los siguientes componentes importantes de la matriz y el colágeno tipo I es la matriz final.

La cantidad de colágeno en la herida llega a una nueva meseta varias semanas después de la lesión, pero la fuerza de la tensión continúa en aumento durante varios meses más. La formación de fibrillas y el enlace cruzado de las mismas disminuye la solubilidad de colágeno e incrementa la fuerza y la resistencia a la degradación enzimática de la matriz de colágeno.

La remodelación de la cicatriz continúa de 6 a 12 meses después de la lesión y tiene como resultado la formación gradual de una cicatriz madura, avascular y acelular. La fuerza mecánica de la matriz nunca iguala la del tejido lesionado. (Fig. 4)

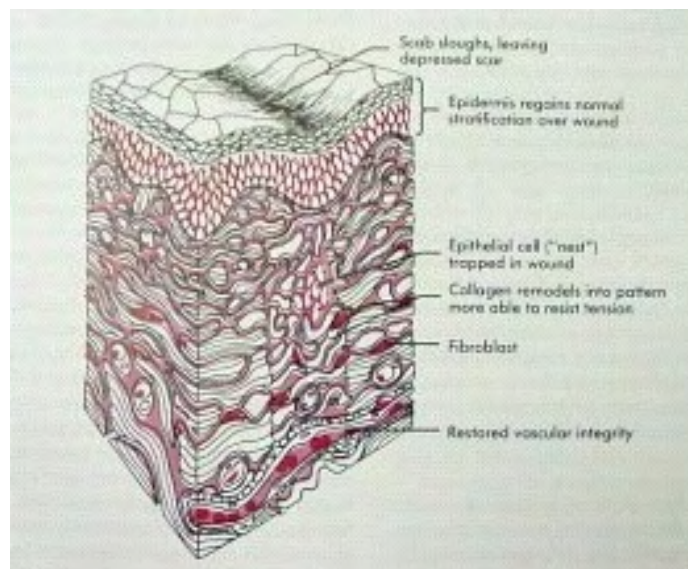


Fig. 4. Etapa de remodelado de la reparación de las heridas. ⁵

Ocurre un recambio constante de colágeno en la matriz extracelular, tanto en la herida en cicatrización como durante la hemostasia tisular. La colagenólisis se debe a la actividad de colagenasa,



una clase de metaloproteinasa de matriz que requiere activarse. Tanto la síntesis como la lisis de colágeno están controladas de modo estricto por citocinas y factores de crecimiento. Algunos factores afectan ambos aspectos de la remodelación de colágeno. Este equilibrio entre el depósito y la degradación del colágeno es el determinante final de la fuerza y la integridad de la herida.^{3,4}



2.2 Epitelización

Mientras la integridad y fuerza del tejido se restablecen, la barrera externa también debe hacerlo. Proceso que se caracteriza por la proliferación y migración de células epiteliales adyacentes a la herida. El proceso inicia en el transcurso de un día de la lesión y se observa como un engrosamiento de la epidermis en el borde de la herida.

Las células basales marginales del borde de la herida pierden sus inserciones firmes a la dermis subyacente, crecen y comienzan a migrar a través de la superficie de la matriz provisional. Las células basales fijas en una zona cercana al borde de corte experimentan una serie de divisiones mitóticas rápidas y migran moviéndose una sobre otra hasta recubrir el defecto. Una vez que el defecto se cubre, las células epiteliales en migración pierden su aspecto aplanado, adquieren una forma más cilíndrica e incrementan su actividad mitótica. Las capas del epitelio se restablecen y al final la capa superficial queratiniza.³

La nueva epitelización se completa en menos de 48 horas en heridas por cortes aproximado, pero es mucho más prolongada en heridas más grandes, que presentan un defecto epidérmico/dérmico importante. Cuando solo el epitelio y la dermis superficial se dañan, la reparación consiste sobre todo en la repitelización sin fibroplasia o mínima y formación de tejido de granulación. El EGF, el TGF- β , el factor de crecimiento de fibroblastos básicos, el PDGF y el IGF-1 promueven la epitelización.



2.3 Contracción de la herida

La contracción de la herida es el mecanismo biológico por medio del cual las dimensiones de una herida extensa y no suturada disminuyen durante la cicatrización. Es una disminución gradual del área de la herida por retracción de la masa central del tejido de granulación. Las fuerzas contráctiles producidas por este tejido son resultado de la acción de los miofibroblastos que contienen proteínas contráctiles y que se han considerado morfológica y fisiológicamente una transición entre fibroblasto y músculo liso. Depende de la población celular y de la concentración de colágena en la herida.

Aparentemente, la fibronectina coadyuva a la contracción de la herida y se han demostrado conexiones morfológicas con los miofibroblastos. Este fenómeno de contracción es fundamental, y a él se debe el 40% de la disminución del tamaño de la lesión.⁸

2.4 Tipos de Cicatrización

Cicatrización por primera intención

Es la ideal para cualquier cirujano. Los márgenes de la herida están en contacto y no ha ocurrido pérdida de tejido, por lo tanto los bordes de la herida son aproximados en su posición anatómica exacta.¹¹ Los tejidos que cicatrizan por primera intención, cumplen con las siguientes características: mínimo edema, sin secreción local, cicatrizan en un tiempo breve y con mínima formación de la cicatriz.^{8,10,12} El estrecho surco de la lesión se llena inmediatamente de sangre coagulada que contiene fibrina y hematíes; la deshidratación de los coágulos superficiales forma una costra que cubre la herida.

A las 24 horas aparecen neutrófilos en los bordes de la lesión y se dirigen hacia el coágulo de fibrina. Los rebordes epidérmicos seccionados se engruesan al multiplicarse las células basales y al cabo de 24 a 48 hrs, los espolones de células epiteliales de los bordes migran y proliferan en los bordes dérmicos de la lesión, depositando los elementos integrales de la membrana basal conforme se desplazan. Finalmente, se fusionan en la línea media, por debajo de la costra superficial, produciéndose así una capa epitelial continua, pero delgada. (Fig. 5)

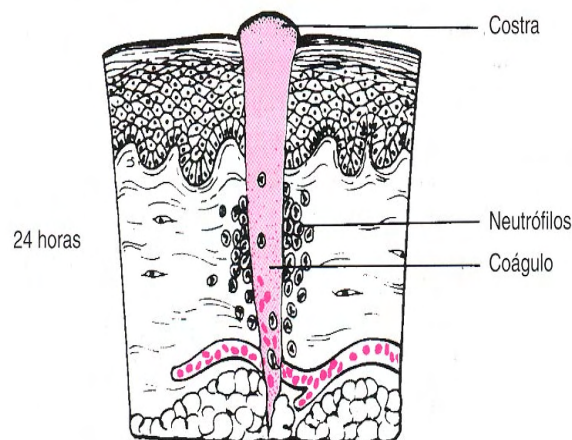


Fig. 5. A las 24 horas aparecen neutrófilos en los bordes.¹²

Al tercer día, los neutrófilos han sido sustituidos en gran parte por macrófagos. El tejido de granulación invade progresivamente el espacio vacío creado por la incisión. Los bordes de la misma contienen ya fibras colágenas, pero al principio esas fibras están dispuestas verticalmente y no mantienen unidos los bordes de la herida. Las células epiteliales siguen proliferando y engrosando la capa que cubre la epidermis. (Fig. 6)

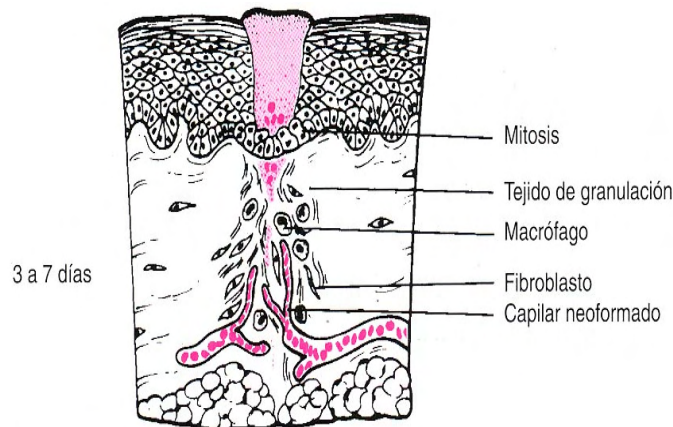


Fig. 6. Los neutrófilos son sustituidos por macrófagos. ¹²

Al quinto día, el espacio de la incisión está repleto de tejido de granulación y la neovascularización es máxima. Las fibrillas de colágeno se vuelven más abundantes y comienzan a soldarse los bordes de la incisión. La epidermis recupera su espesor normal y, al diferenciarse las células epiteliales, se obtiene una arquitectura epidérmica bien desarrollada con una superficie queratinizada.

En la segunda semana, se deposita colágeno continuamente y hay proliferación de fibroblastos. El infiltrado leucocitario, el edema y la riqueza vascular han desaparecido en gran parte. En este momento, comienza a palidecer la herida, un largo proceso que se produce gracias a la creciente acumulación de colágeno en la cicatriz de la incisión y que se acompaña de la desaparición progresiva de los conductos vasculares. Al final del primer mes, la cicatriz está formada por un tejido conjuntivo

celular infiltrado inflamatorio y cubierto ahora por una epidermis integra.
(Fig. 7)

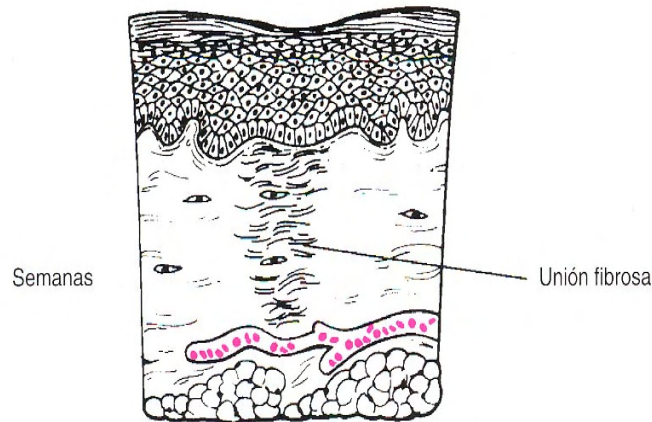


Fig. 7. Las fibras de colágeno unen los bordes. La epidermis recupera su espesor normal. ¹²

Los anexos de la dermis que se destruyeron en la línea de incisión se pierden definitivamente. A partir de ese momento, aumenta la resistencia elástica de la herida, pero pueden necesitarse meses para que la zona consiga su resistencia máxima.

Aunque la mayoría de las lesiones cutáneas curan completamente, el resultado final puede que no sea perfecto desde el punto de vista funcional. Los anejos epidérmicos no se regeneran y en la malla de colágeno mecánicamente eficiente, situada en la zona dérmica no lesionada, persiste una cicatriz densa de tejido conjuntivo.^{8,10,12}

Cicatrización por segunda intención

Cuando la herida no se afronta por falta de una atención oportuna o por indicación médica (herida sucia), se lleva a cabo un proceso de cicatrización más prolongada y más complicada. La herida cicatriza desde las capas profundas y desde sus bordes. Habitualmente se forma tejido de granulación que contiene miofibroblastos y la herida cierra por

contracción. (Fig.8) El proceso de cicatrización es lento y generalmente deja una cicatriz antiestética.^{8,10,12}

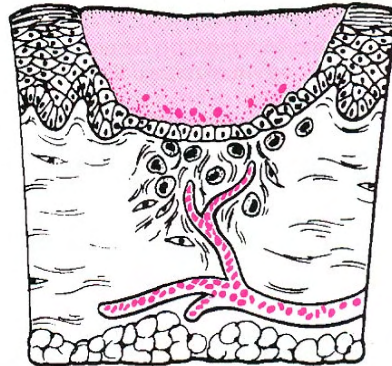


Fig. 8. Se forman mayor cantidad de tejido de granulación.¹²

Cuando existe un gran defecto tisular que es necesario rellenar. La regeneración de las células parenquimatosas no es suficiente para reconstruir del todo la arquitectura inicial. Para conseguir la reparación completa es necesario que en los bordes se forme un tejido de granulación abundante.^{7,12} El fenómeno de contracción de la herida es mayor en la curación secundaria que la primaria. (Fig. 9)

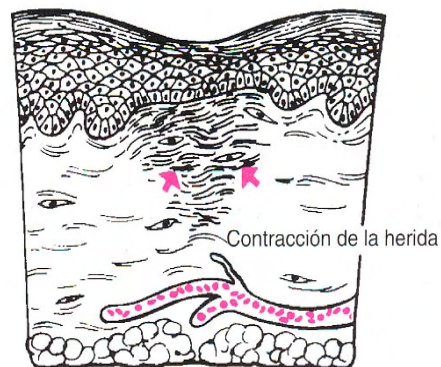


Fig. 9. Contracción de la herida.¹²



2.5 Alteraciones del proceso de cicatrización

La curación de las heridas puede complicarse si se producen alteraciones en cualquiera de los procesos básicos de la reparación. Estas anomalías pueden clasificarse en tres grupos.¹²

Formación deficiente

La formación insuficiente de tejido de granulación de una cicatriz puede causar dos clases de complicaciones:

- A. Dehiscencia: También llamada separación de bordes de la herida, se produce por ruptura de los puntos de sutura o por la generación de grandes tensiones sobre la herida.^{7,8}
- B. Ulceración. Se llama ulcera a toda lesión que no complete su cicatrización porque no forma epitelio que la cubra y aisle del medio externo. La causa más común es la obstrucción parcial de las circulaciones arterial y venosa.⁸

Formación excesiva

Son patologías fibroproliferativas de la dermis

- A. Cicatriz hipertrófica: Permanece dentro de los límites de la cicatriz original.^{3,2,13}
- B. Cicatrización queloide: Se extiende más allá de estos márgenes comportándose como una neoplasia cicatrizal.¹³

Aparición de contracturas

La retracción del tamaño de la herida es una parte importante del proceso de la curación normal. Cuando este proceso se exagera, produce deformidades de la herida y de los tejidos circundantes.

- A. Cicatriz retráctil o deformante
- B. Cicatrización deprimida.¹⁴

3. MATRIZ EXTRACELULAR

En los tejidos, además de las células, una gran parte del volumen lo constituye el espacio extracelular, el cual está ocupado, principalmente, por la llamada matriz extracelular (MEC).¹⁵

La matriz extracelular es un componente de los tejidos básicos, y es toda la sustancia que se encuentra rodeando las células en los tejidos, está formada por un conjunto de macromoléculas, que se localizan entre las células de un determinado tejido o en el lado externo de la membrana plasmática de cualquier célula. (Fig. 10) Estos componentes son en general producidos por las mismas células o los aporta la corriente sanguínea. En ambos casos forman el medio donde las células sobreviven, se multiplican y desempeñan sus funciones.¹⁶

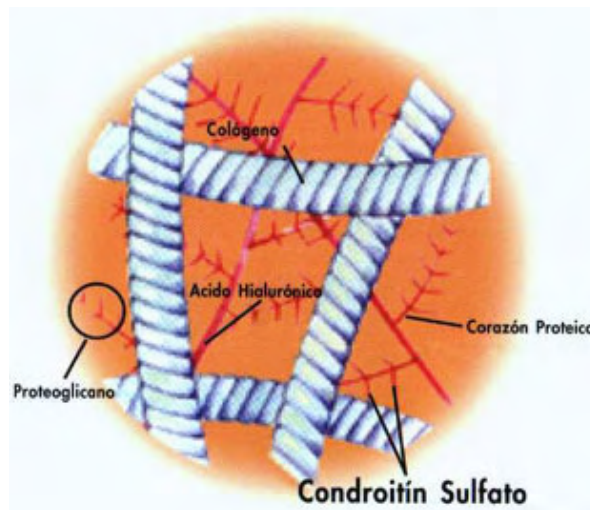


Fig. 10. Estructura de la matriz Extracelular.³¹

Regulación de la síntesis y conservación de la matriz extracelular

El equilibrio de la matriz extracelular se mantiene por una regulación entre la síntesis, formación, desgaste y remodelación. Este es un proceso regulado por las moléculas que estimulan su elaboración tales



como de los factores de crecimiento, y otros factores que regulan su catabolismo y la regeneración.

La síntesis es realizada por células de origen epitelial y mesenquimal, como el fibroblasto y miofibroblasto. Su catabolismo ocurre por acción de enzimas líticas tipo colagenasa, elastasa y otras metaloproteinasas, encontradas en los leucocitos, linfocitos y macrófagos. Estas enzimas son reguladas principalmente por un conjunto de moléculas conocidas como (TIMP) o enzimas inhibidoras de las metaloproteinasas, sintetizadas por los fibroblastos y otras células de origen epitelial o mesenquimal. De este equilibrio dinámico se dependen los procesos fisiológicos normales y los fisiopatológicos durante la respuesta inmune.¹⁶



3.1 Estructura y función

La MEC es una estructura macro molecular de disposición radicular que se provee un “almacén” para la adhesión celular y constituye así un soporte que brinda fortaleza y orden a los tejidos.¹⁷

Las macromoléculas que constituyen la matriz extracelular están segregadas por células locales, especialmente fibroblastos distribuidos en la matriz. En formas especializadas de la matriz como el cartílago y el hueso, son segregadas por los condroblastos y osteoblastos respectivamente.

Sus principales funciones:

- ❖ Rellenar los intersticios o espacios entre las células.
- ❖ Conferir resistencia mecánica (a la compresión, estiramiento, etc.) a los tejidos.
- ❖ Constituir el medio homeostático, nutricional y metabólico para las células.
- ❖ Proveer fijación para el anclaje celular.
- ❖ Constituir el medio táctico para el tránsito celular.
- ❖ Comunicación celular: Ser el medio por el cual se transportan diferentes señales entre las células

Existe gran diversidad en los componentes y la forma en que estos se expresan en los diferentes tejidos, lo que le da una gran versatilidad, adaptándose a los requerimientos específicos de cada tejido.¹⁵

Las macromoléculas que constituyen la matriz extracelular son de cuatro grandes tipos:

- Tejido colágeno
- Tejido elástico

- Glucosaminoglucanos
- Glucoproteínas multifuncionales (laminina, fibronectina, tenascina, trombospondina y otras).

Cada una desempeña funciones de manera integrada con las demás; esto hace que la matriz sea calificada como un verdadero complejo funcional. Los colágenos y el sistema elástico constituyen la arquitectura de la matriz extracelular. Las glucoproteínas actúan como moléculas de adhesión del sustrato intercelular, importantes en las interacciones célula-célula y célula-matriz. Los glucosaminoglucanos y proteoglucanos tienen un papel fundamental en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico.¹⁶ (Fig. 11)

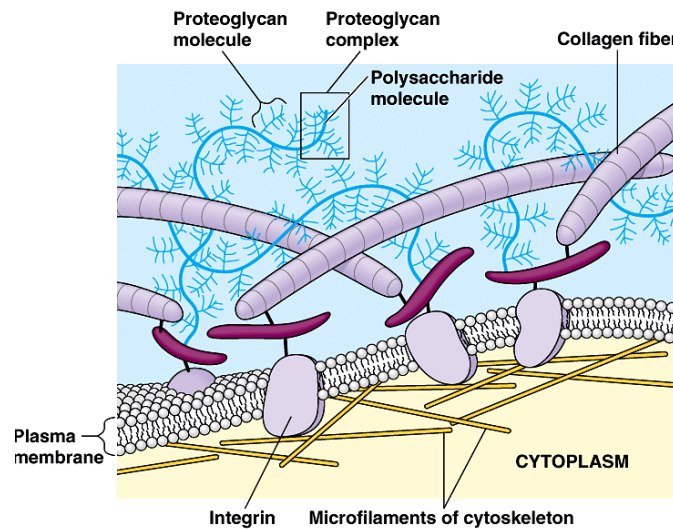


Fig. 11. Matriz Extracelular.³⁴

3.2 Tejido colágeno

De las proteínas que componen la MEC, las colágenas son el componente más abundante, extenso y complejo, constituyendo el 25% del total de su masa proteica¹⁵ y en la piel humana comprende más del 70% de su peso seco total.¹⁸ Estas son proteínas sintetizadas, principalmente, por células del tejido conjuntivo.^{15,19}

Los colágenos forman una gran familia de proteínas que tienen por características agruparse formando una estructura supramolecular y generar filamentos o fibrillas. De modo general, las moléculas resultan de la asociación de tres cadenas polipeptídicas llamadas cadenas α en con una formación característica de triple hélice. Poseen dominios globulares, que le confieren flexibilidad y especificidad a las moléculas que los poseen.¹⁶ (Fig. 12)

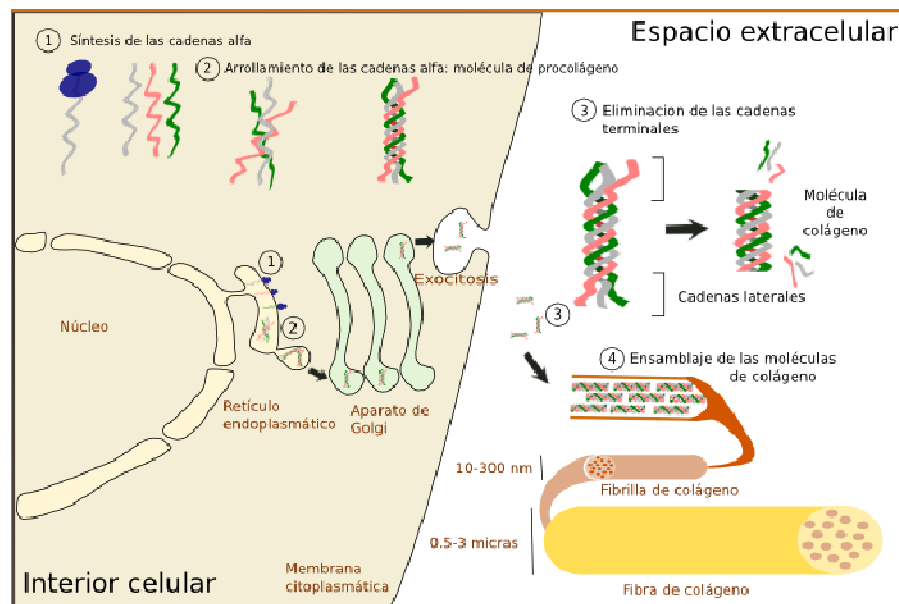


Fig. 12. Esquema de la síntesis de las fibras de colágeno.²¹

Actualmente se conocen aproximadamente 27 tipos de colágenos con diferentes localizaciones y desempeñan diferentes funciones. Los colágenos han sido clasificados teniendo en cuenta la forma en que se



agregan: colágenos fibrilares I, II, III, V y XI y colágenos no fibrilares VI, VII, VIII, X.

Los no fibrilares a su vez se clasifican teniendo en cuenta la constitución y presentación de las fibrillas:

- a) Colágenos que forman membrana; son tipo IV, VI y VIII.
- b) Colágenos con interrupción de la triple hélice, son tipo IX, XII, XIV.
- c) Colágenos que forman microfibrillas en cuenta de rosario; son tipo VI.
- d) Colágeno que forman fibras de anclaje; son tipo VII.

El colágeno tipo I es un heterotrímero formado por dos cadenas $\alpha 1$ (I) y una cadena $\alpha 2$ (I), con 300 nm de longitud. Se encuentra en la dermis, en el tendón, en la lámina propia de todas las mucosas y en la placenta se localiza a nivel del estroma veloso. Es la molécula más abundante, y la encontramos además en los procesos de inflamación crónica y fibrosis, sustituyendo los tejidos parenquimatosos.¹⁶

El colágeno tipo II es un homotrímero formado por tres cadenas $\alpha 1$ (III) y se encuentra en tejidos que necesitan más elasticidad y menor rigidez, como los tejidos embrionarios y linfáticos.

El colágeno tipo III es un homotrímero formado por tres cadenas α -1 (III). Se encuentra en los tejidos que necesitan más elasticidad y menor resistencia como los tejidos embrionarios, linfáticos y formando parte del estroma vellositario normal. Suele encontrarse en la piel, se torna más prominente e importante durante el proceso de reparación.¹⁶

El colágeno IV está formado por dos tipos de cadenas, α -1 (IV) y α -2 (IV), que se asocian para formar una malla tridimensional.¹⁶ (Fig. 13) Forma parte de las membranas basales del Organismo. En la piel forma la unión dermo-epidérmica de la membrana basal, dentro de la lámina densa

donde forma una red. Esta molécula de colágena se diferencia de otras por la presencia de interrupciones de tipo no colágena dentro del dominio triple helicoidal, lo que confiere flexibilidad a la molécula.²⁰

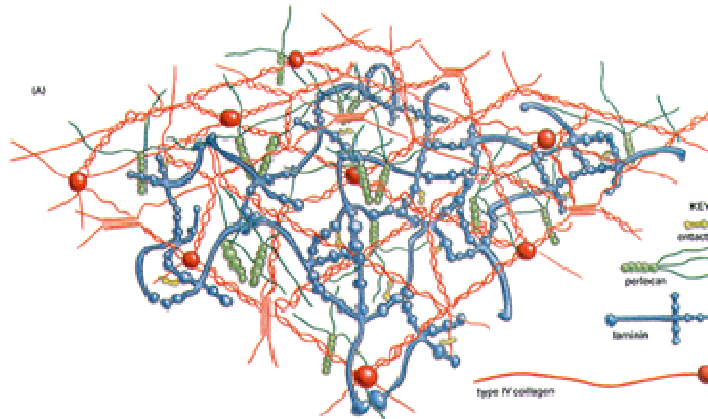


Fig. 13. Formación de red por moléculas de colágeno.²¹

El colágeno tipo V es un heterotrímero, presenta tres cadenas α -1 (V), α -2 (V), α -3 (V) y se localiza en la piel, el músculo liso y córnea.

El colágeno tipo VI es un heterotrímero formado por tres cadenas genéticamente distintas: α -1 (VI), α -2(VI) y α -3 (VI). Posee dos dominios globulares de igual diámetro, separados por un dominio helicoidal corto de 110 nm; tiene una secuencia de 335 a 336 residuos de aminoácidos, donde la cisteína forma puentes que estabilizan la molécula. Desempeña una función importante en las interacciones entre los diferentes componentes matriciales y en los mecanismos de adhesión y tiene particular importancia en el reconocimiento de la integrina α 2 β 1 que regula la adhesión y diferenciación celular.¹⁶

El colágeno tipo XIV es un homotrímero con características de FACIT que interactúa con el colágeno I. Se localiza en la piel y tendones.¹⁶

3.3 Tejido elástico

El tejido elástico está formado por la elastina, que es un polímero insoluble, constituido por moléculas solubles de tropoelastina, y por una glucoproteína denominada fibrilina. La tropoelastina está formada por cadenas de polipéptidos con 800 residuos de aminoácidos no usuales, derivados de la lisina y denominados desmosina e isodesmosina.¹⁶

La elastina es una proteína abundante, que se organiza en filamentos y capas, es el principal componente de las fibras elásticas, las cuales son agregados insolubles de proteínas. Se organiza en fibras y capas elásticas resistentes. La sintetizan los fibroblastos. Las fibras elásticas se forman por interacción de elastina y fibrilina. (Fig. 14)

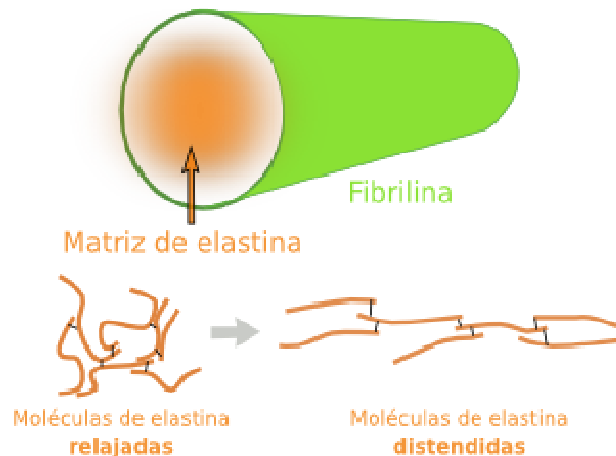


Fig. 14. Porción de una fibra de elastina.²¹

Al contrario que las fibras de colágeno, las fibras elásticas tienen la capacidad de estirarse en respuesta a las tensiones mecánicas y de contraerse para recuperar su longitud inicial en reposo. La elasticidad de nuestros tejidos depende de las fibras elásticas. Se encuentran sobre todo en la dermis, en las paredes de las arterias, en el cartílago elástico y en el tejido conectivo de los pulmones. Representa el 90 % de las fibras elásticas. Otras funciones de las fibras elásticas son aportar sostén a los



tejidos o regular la actividad de los factores de crecimiento mediado por la fibrilina.²¹

Es rica en glicina e hidroxiprolina, al igual que la colágena pero la molécula carece de hidroxilisina y de azúcares neutros. Afuera de la célula, la elastina forma filamentos y láminas de fibras altamente entrelazados. La red de fibras elásticas se puede extender o retraer sin desgarrar el tejido, porque las fibras elásticas, limitan el grado de extensión.²²

Durante el proceso de desarrollo de una fibra elástica, el componente fibrilar es el primero en formarse, seguido de depósitos de elastina, probablemente debido a una interacción iónica entre la elastina y la superficie microfibrilar, como consecuencia de sus cargas opuestas. La cadena de tropoelastina es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso, donde inicialmente se produce la formación de una secuencia líder con 20 residuos, que es incidida antes de su liberación. De esta secuencia parece formarse dos tipos de tropoelastina, que varían de acuerdo con la maduración del tejido y del animal.

Las microfibrillas se encuentran constituidas por fibrilina. La fibrilina es una glucoproteína formadora de fibrillas, constituida por un monómero con peso molecular de 350Kd; es rica en cisteína y presenta en su estructura una secuencia semejante al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otra parecida al factor de crecimiento y transformación del fibroblasto (FGβ1); es el principal componente de las microfibrillas extracelulares, que son constituyentes además de las fibras elásticas., Desempeña una función importante en el alineamiento de las moléculas de tropoelastina que permite la formación de las uniones cruzadas. Se cree además que las microfibrillas median en la adhesión entre diferentes componentes de la matriz extracelular



Durante la elastogénesis, las microfibrillas surgen sólo en la forma de agregados que gradativamente toman la forma y dirección de la futura fibra elástica, y con la maduración de la fibra comienza a formarse la elastina insoluble entre cada eje de material microfibrilar.¹⁶

En la piel, el sistema elástico es fundamental para mantener su elasticidad. La elastina es sensible a la luz ultravioleta y a la exposición al sol, lo cual acelera el proceso de envejecimiento.¹⁶



3.4 Glucosaminoglucanos (proteoglucanos)

Los glucosaminoglucanos comprenden una gran parte de la “sustancia fundamental” que compone el tejido de granulación. Rara vez se encuentran libres y se acoplan con proteínas para formar proteoglucanos. La cadena polisacárida ésta compuesta por unidades de disacáridos repetidas, constituidas por ácido glucurónico o idurónico y una hexosamina, que suele estar sulfatada. La composición de disacáridos de los proteoglucanos varía de alrededor de 10 unidades en el sulfato de heparán hasta tanto como 2 000 unidades en el ácido hialurónico.

Se dividen en 4 grupos en dependencia de su estructura.

- Ácido hialurónico
- Condroitin-sulfato y dermatán sulfato
- Heparán sulfato y la heparina.
- Queratán sulfato.

Los principales glucosaminoglucanos que se encuentran en heridas son el dermatán y el condroitin. Estos compuestos son sintetizados por los fibroblastos y su concentración aumenta mucho durante las tres primeras semanas de la cicatrización, la interacción entre colágeno y los proteoglucanos se estudia de manera activa.

El ácido hialurónico es un caso especial de glucosaminoglucano puesto que no forma enlaces covalentes con otras moléculas de la matriz extracelular, se sintetiza extracelularmente por enzimas localizadas en la superficie celular y no posee grupos sulfatos, es el único glucosaminoglucano que no se une a la cadena peptídica; tiene un papel muy importante en la migración celular. Facilita la hidratación de los tejidos, debido a la gran cantidad de radicales libres, que se ligan a las moléculas de agua. Por lo tanto, la hidratación de los tejidos depende de la concentración y el estado fisiológico del ácido hialurónico.²¹

Un proteoglucano es una molécula compuesta por la unión covalente entre una cadena de aminoácidos y uno o varios glucosaminoglucanos sulfatados.²¹ Estas últimas se forman de polímeros de unidades de disacáridos repetidas (hexosamina más ácido hexaúronico) y en gran parte presentan diferentes niveles de sulfatación, como el condroitin-sulfato, dermatan-sulfato, queratan-sulfato y heparán-sulfato.¹⁶ (Fig. 15) Son glucoproteínas muy atípicas, ya que por lo general contienen de 90% a 95% de carbohidratos en peso.²²

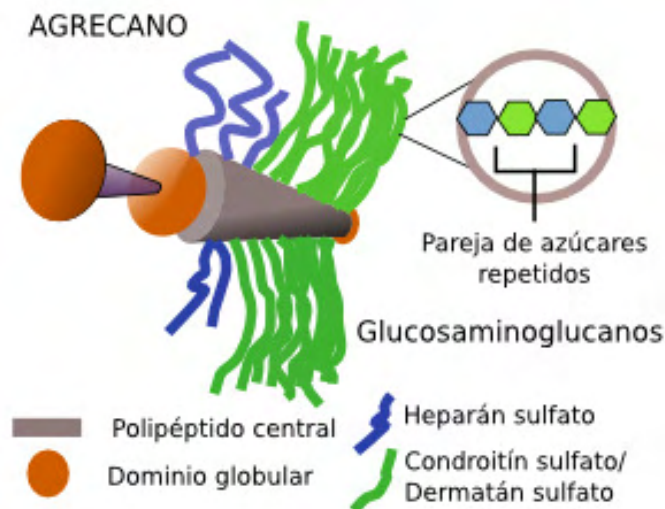


Fig. 15. Esquema de un proteoglucano, el agrecano.²¹

Se piensa que el ensamble de subunidades de colágeno en fibrillas y fibras depende del enrejado que los proteoglucanos sulfatados proporcionan. Más aun, al parecer el grado de sulfatación es crítico para determinar la configuración de las fibrillas de colágeno. Conforme se deposita colágeno en la cicatriz, los proteoglucanos se incorporan en la estructura de colágeno. Sin embargo, el contenido de proteoglucanos disminuye en forma gradual con la maduración de la cicatriz y la remodelación del colágeno.³



Son sintetizados en el interior celular. La mayoría de los proteoglucanos son exocitados al espacio intercelular, pero algunos formarán parte de la membrana plasmática gracias que su parte proteica contiene secuencias de aminoácidos hidrófobos que se insertan entre las cadenas de ácidos grasos de la membrana.²¹

La función de los proteoglucanos es contribuir a la adhesividad celular mediante su interacción con la superficie celular y con otros componentes matriciales, también forman el gel altamente hidratado que constituye la sustancia fundamental en la cual están embebidas las células y fibras conjuntivas. La fase acuosa del gel de polisacáridos permite una rápida difusión de nutrientes, metabolitos y hormonas entre la sangre y las células tisulares

El heparan-sulfato perlecan es el primero de los proteoglucanos en aparecer en la lámina basal junto con la laminina y el colágeno IV estableciendo las bases estructurales de las membranas basales como se observa en las membranas basales trofoblástica, los vasos coriales y en la lámina basal de los epitelios en general.

Los proteoglucanos pueden regular la diferenciación y proliferación celular en algunos tejidos. Además de la interacción con fibronectina, el heparan-sulfato de los fibroblastos y de las células epiteliales sirve como mediador de interacción con colágenos.¹⁶



3.5 Glucoproteínas multifuncionales

Las glucoproteínas principales multifuncionales encontradas en la matriz extracelular son: fibronectina (FN), laminina (LN), tenascina (TN) y trombospondina (TB). Para cumplir con sus funciones estas moléculas necesitan de otras moléculas que sirven de unión entre la matriz extracelular y el citoesqueleto celular, como son: las integrinas, las caderinas, las inmunoglobulinas y las selectinas.¹⁶

FIBRONECTINA

Es una glucoproteína formadora de fibras, sintetizadas por varios tipos de células, es capaz de unirse a la fibrina y ayudar en la coagulación de la sangre. Ayuda en la adhesión celular por medio de la unión directa con los filamentos intracelulares de actina que cruzan la membrana citoplasmática.²²

Se encuentra formada por un dímero de unidades idénticas, enlazadas entre sí por puentes disulfuros. (Fig.16) Cada unidad tiene 2.500 residuos de aminoácidos y posee una serie de dominios globulares, separado por cadenas de polipéptidos lineales. La fibronectina presenta en su estructura la secuencia RGD, una de las moléculas de reconocimiento más estudiadas en la adhesión celular.

Existen tres formas de fibronectina:

- 1) Un dímero soluble, denominado fibronectina plasmática, que circula en la sangre y en otros líquidos corporales, importante en la coagulación sanguínea en caso de una herida y en la fagocitosis en general;
- 2) un oligodímero de fibronectina unido a la superficie celular;
- 3) fibrillas de fibronectina, a nivel de la matriz extracelular.

La fibronectina es una molécula multifuncional que presenta varios dominios globulares, los cuales le dan ciertas características que le permiten ejercer diferentes funciones.¹⁶

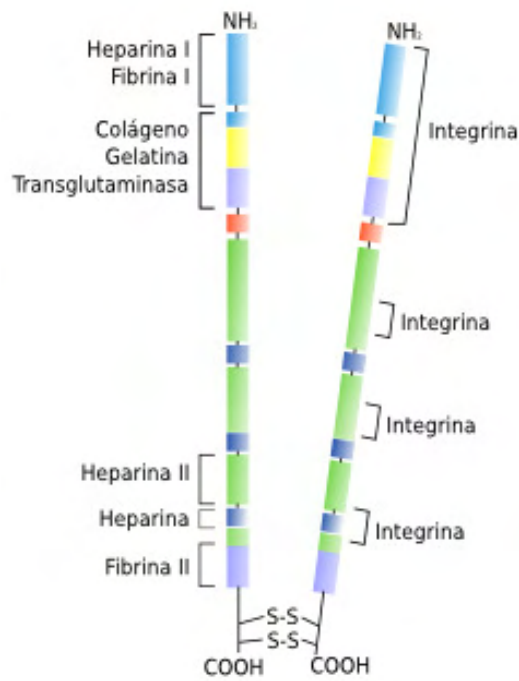


Fig. 16. Esquema de una molécula de fibronectina.²¹

LAMININA

Glucoproteína que posee un peso molecular de 900.000 kd tiene forma de cruz y está compuesta por tres cadenas polipeptídicas diferentes, denominadas α 1, β 1 (β 1) y β 2 (γ 1).¹⁶

La laminina se localiza casi estrictamente en la lámina basal. Tiene sitios de fijación para heparan sulfato, colágena tipo IV, entactina y membrana celular.²²

TENASCINA

Es una gran glucoproteína compuesta por 6 cadenas polipeptídicas que se conservan unidas entre sí por enlaces disulfúricos. Esta implicada en la adhesión celular, es importante para la migración celular en el Sistema Nervioso en desarrollo. Tiene sitios de fijación para los sindecanes y fibronectina. Se ubica en el tejido embrionario.²²

MOLECULAS DE ADHESIÓN

Las moléculas de adhesión son un grupo de glucoproteínas que tiene como función regular las relaciones entre las células y la matriz extracelular. Son elementos fundamentales en las interacciones célula-célula y célula-matriz. Las mejor estudiadas son las integrinas, caderinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas.¹⁶ (Fig. 17)

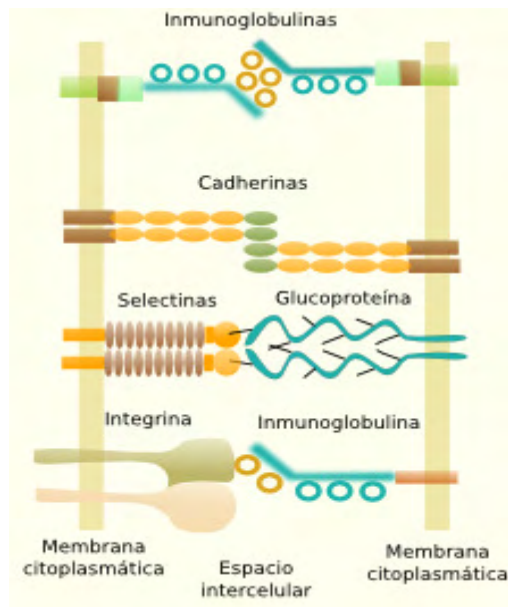


Fig. 17. Principales proteínas transmembrana que realizan contactos célula-célula.²¹

Las integrinas son una superfamilia de glucoproteínas que participan mayormente en la unión de las células con la matriz

extracelular. Aunque hay algunas que también participan en la unión célula-célula. Están presentes en la superficie celular en elevadas concentraciones.²²

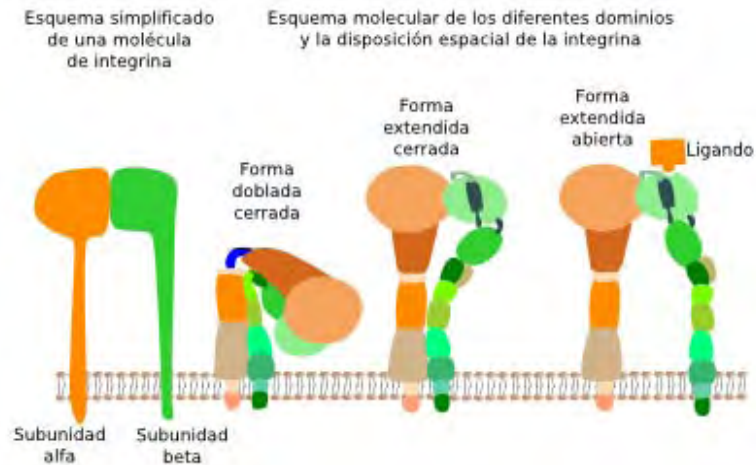


Fig. 18. Integrina.²¹

Son un conjunto de glucoproteínas formadas por la asociación de dos subunidades, α y β , unidas entre sí por uniones no covalentes. (Fig. 18) Presentan peso molecular que varía de 90 a 220 Kd. Son mediadoras de las interacciones célula - célula y célula-matriz; muchas de estas acciones son mediadas por la secuencia RGD.

Cada subunidad presenta tres dominios: uno extracelular largo, uno transmembranoso y uno intracitoplasmático corto, que interactúa con los componentes del citoesqueleto, tales como la talina, vinculina, α actina, fibrilina, y sirve de mensajero al dar señales de transducción.^{16,23}

4. CICATRIZACIÓN QUELOIDE

4.1 Concepto y Cuadro clínico

La palabra queloide tiene un origen incierto, proviene del griego *Kele* que significa «tumor» y *eidos* «forma», es decir, con «forma de tumor».²⁴

La cicatriz queloídea es una lesión con aspecto tumoral de consistencia firme, una superficie lisa y brillante color rojo rosado o púrpura y a veces hiperpigmentada. Los contornos están bien demarcados, pero son irregulares sobrepasando los márgenes iniciales de la herida.^{1,25} (Fig.19)

Se caracteriza por el depósito abundante de colágena, alta recidiva, acompañada frecuentemente de prurito, hipersensibilidad y dolor.²⁶ El epitelio sobre la lesión es delgado y puede presentar áreas focales de ulceración.¹



Fig. 19. Imagen clínica de queloides en pierna y brazo.

Fuente propia



Ocasionalmente los queloides pueden infectarse y drenar material seropurulento. La transformación maligna de queloides se ha publicado, sin embargo son escasos los reportes.²⁵

Los queloides pueden deberse a intervenciones quirúrgicas, quemaduras, inflamación de la piel, acné, varicela, foliculitis, laceraciones, abrasiones, tatuajes, vacunas, inyecciones, picaduras de insectos o perforaciones y tienden a aparecer en un periodo de 3 meses a años después de la agresión inicial. Las lesiones menores pueden ocasionar lesiones grandes, varían de tamaño, de unos cuantos milímetros a lesiones pedunculadas grandes.²⁷

Clasificación

Queloide menor: Una elevación focal, pruriginosa que se extiende sobre tejido normal, no tiene regresión. Si se reseca, asocia alto porcentaje de recidiva.

Queloide mayor: De gran tamaño, elevado (>0.5 cm), asocia dolor y prurito, se extiende sobre tejido normal.¹



4.2 Epidemiología

Los factores implicados como predisponentes en la génesis de los queloides son: Predisposición genética, edad joven, raza, topografía, grupo sanguíneo A, el tipo de traumatismo, procesos inflamatorios (varicela, acné, quemaduras), tensión de la cicatriz y ciertos factores hormonales. Los queloides pueden desarrollarse espontáneamente pero habitualmente, se forman tras un traumatismo dérmico, una incisión quirúrgica, tratamientos con láser o por quemaduras térmicas. Las quemaduras inducen fácilmente queloides.^{2,27}

Existe una tendencia familiar a desarrollar cicatrices queloides. Afecta ambos sexos igualmente dentro del mismo grupo de edad.²⁵

Genéticamente se asocia con HLA-B14,-B21, HLABW16, -BW35, HLA-DR5, -DQW3, grupo sanguíneo A. La transmisión reportada es autosómica dominante con penetrancia clínica incompleta y expresión variable.⁶

Se desarrollan muchas veces en zonas donde el músculo protruye. Las áreas del cuerpo más susceptibles son: la parte superior de la espalda y el tórax, el cuello, los hombros, las mejillas, los lóbulos de las orejas y las piernas. Son zonas donde es alta la tensión de la herida. Contrariamente existen áreas no queloideas, como por ejemplo párpados, genitales, palmas de las manos y plantas de los pies. Algunos factores endocrinos influyen en la formación de los queloides, por ejemplo, tiroidectomías, en acromegálicos, adolescencia o durante el embarazo.^{2,25,27}

La mayoría de los queloides ocurren dentro de 1 año después de un daño local tal como acné vulgar, vacunación por BCG, o trauma local, pero el retraso puede ser de hasta 24 años. Se estima que la incidencia



de la presentación de queloides en la población general va del 0.09% en Inglaterra al 16% en Zaire. Esta diferencia se explica por numerosas variables como la raza, edad, frecuencia y tipo de traumatismo. Las personas oscuras, bastante pigmentadas, forman queloides con una frecuencia de 2 a 19 veces mayor a los caucásicos. Los queloides son comunes en poblaciones de negros, hispanos y asiáticos, con una incidencia de 4.5 a 16%.

La tasa de recurrencia en queloides después de escisión quirúrgica varía de un 50 a un 80%.²⁵

Aunque en algunos estudios se ha reportado una mayor incidencia en mujeres, siendo el reflejo concerniente de perforación del lóbulo de la oreja y uso de piercing. La edad de inicio más comúnmente observada es entre los 10 y 30 años de edad, siendo rara en los extremos de la vida.⁶

La incidencia de formación de cicatrices queloides varía con un rango de 4.5 a 16%, y es más frecuente en la población afroamericana. Se asocia a hiperactividad de la pituitaria, como sucede en la adolescencia y el embarazo. Las regiones anatómicas que con más frecuencia se ven afectadas son la pre-esternal y deltoidea. Se asocia a heridas cerradas con tensión, infección, presencia de folículos pilosos en la línea de sutura o cierre por segunda intención. Es raro encontrarlas en el área genital y nunca se ha reportado en párpados, palma de la mano y planta de los pies.²⁹

Se ha identificado una mayor incidencia en personas entre 10 y 30 años de edad, y en cuanto al género con igual incidencia; asociación con enfermedades inflamatorias como acné conglobata, varicela o reacciones a cuerpo extraño. Tiene una relación autosómica dominante y recesiva. Son más comunes entre la raza asiática, africanos y personas de piel oscura; las personas blancas son menos afectadas.²⁴



4.3 Histopatología

Desde el punto de vista histológico hay un hallazgo que está presente en este tipo de cicatriz, y es la presencia de fibras de colágena eosinofílicas, retráctiles, de aspecto hialino. La actividad de la prolinhidroxilasa está aumentada bioquímicamente y la síntesis de colágena es 20 veces mayor que en la piel normal y tres veces mayor que en las cicatrices hipertróficas. En la cicatriz queloide hay aumento de la IgG y de anticuerpos.²⁶

En una cicatriz normal, se observa una proliferación de fibroblastos en una matriz extracelular laxa, en forma paralela a la superficie cutánea. Los vasos sanguíneos son prominentes. En la medida que la cicatriz madura, el colágeno es más eosinofílico y los fibroblastos disminuyen en número.²

En la cicatrización queloide estudios histológicos y bioquímicos han demostrado la abundancia de matriz extracelular, colágena, agua y glucoproteínas y una notable disminución en su degradación. La velocidad de síntesis de colágena es excesivamente elevada, habitualmente disminuye después de 2 ó 3 años. Aunque la concentración de colagenasa se incrementa es inhibida a nivel tisular por alfa-globulinas, como la alfa-2-macroglobulina y alfa-1 antitripsina, que se encuentran incrementadas.²⁹

Se observa una epidermis sin mayores cambios. Los queratinocitos se observan en una disposición normal, con núcleos bien teñidos. La dermis papilar muestra signos de atrofia y el límite con la dermis reticular está poco definido. Se observan amplios paquetes de fibras colágenas de diferente grosor y orientación irregular, que tienden a formar nódulos que son rodeados por tejido conectivo dando un aspecto de cápsula septada. En la porción central de los nódulos puede haber hialinización. Se pueden

observar muchas células en la dermis reticular, especialmente fibroblastos activados, mastocitos y capilares pequeños. No existen folículos pilosos ni tejido elástico y los conductos sudoríparos se encuentran más profundos en la dermis.

A la microscopía electrónica, las formaciones nodulares están compuestas de colágeno compacto intersticial reducido. Entre éstos se pueden observar procesos citoplasmáticos con abundantes filamentos intracelulares y cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Los vasos sanguíneos presentan su lumen parcial o totalmente ocluido. La lámina basal se encuentra engrosada. Los fibroblastos tienen una forma estrellada con grandes procesos citoplasmáticos (filipodias) y un núcleo lobulado en el centro de la célula. En los procesos citoplasmáticos se puede observar con frecuencia la presencia de colágeno intracelular. Existen numerosas células plasmáticas perivasculares con gránulos intracelulares.² (Fig. 20)

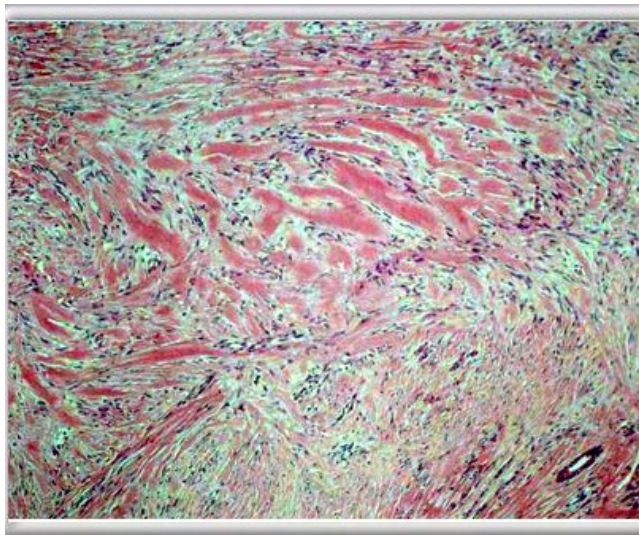


Fig. 20. Hallazgos histológicos en la cicatrización queloide.³⁵

Con anticuerpos monoclonales contra el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) se puede observar que los queloides expresan una alta densidad de éste y que es mantenida en el tiempo, lo que indica una actividad proliferativa continua. Se ha observado también que existe una relación inversa entre la presencia de células fusadas

dérmicas CD 34+ y la síntesis de colágeno tipo I en los queloides, cuyo significado no está aún aclarado. Otro marcador de actividad y proliferación es la tinción de plata de las regiones nucleolares, que es mayor en los fibroblastos de los queloides comparados con los fibroblastos de piel normal.

En queloides que presentan prurito se ha estudiado la presencia de miofibroblastos y mastocitos, observando que ambos tipos celulares se encuentran aumentados en número y estrechamente relacionados. (Fig.21) Los mastocitos presentan signos de desgranulación y existe edema en la matriz extracelular vecina. Estos datos sugieren un rol de estas células en la patogénesis y sintomatología de los queloides.²

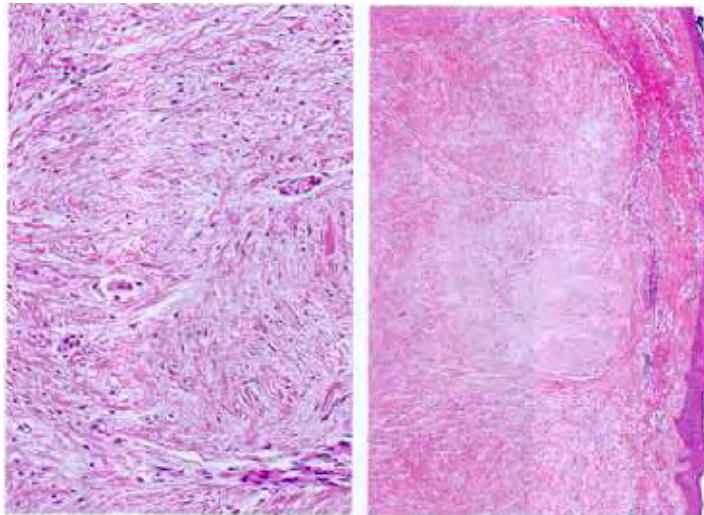


Fig. 21. Bandas acelulares eosinófilas de colágeno, número aumentado de mastocitos y de células plasmáticas.³⁵

4.4 Etiología

La etiopatogenia se relaciona con un proceso inmuno- inflamatorio crónico asociado a errores de comunicación entre las células y entre éstas y la matriz extracelular.^{24,26}

La principal distinción entre la cicatrización normal y queloide reside en el grado de fibroplasia, la cantidad de sustancia fundamental intercelular y el tiempo de duración del metabolismo activo celular.

La producción de fibronectina y colágeno esta aumentada en los fibroblastos derivados de queloides. En la cicatrización normal la formación de fibronectinas desaparece a los pocos días de cerrarse la herida. En los queloides la actividad de la fibronectina continúa durante meses y años. Los fibroblastos cultivados de los queloides muestran un incremento de la producción de procolágeno.²⁷ (Fig. 22)

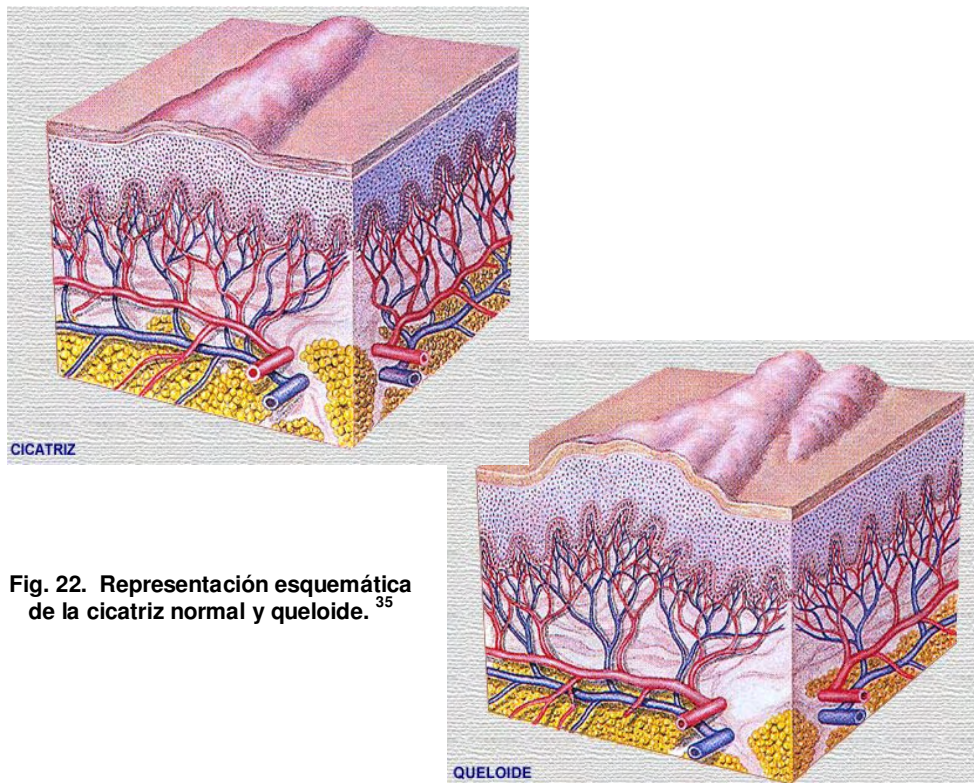


Fig. 22. Representación esquemática de la cicatriz normal y queloide.³⁵



La formación de cicatrices queloides está siempre precedida de una prolongación y/o exageración en la fase inflamatoria de la cicatrización. Esto lleva a un incremento en la síntesis de citoquinas fibrogénicas, lo que a su vez se traduce en un aumento en la presencia de matriz extracelular, lo cual es la base en la fisiopatología de estos desórdenes. Este aumento en la matriz extracelular puede deberse a un incremento en la síntesis de colágeno, fibronectina y otros proteoglicanos o a una disminución en la degradación de estas proteínas de matriz con una alteración en la remodelación de las mismas.² En realidad, parece que los dos mecanismos están involucrados en la presencia de esta alteración. La cicatriz queloides se caracteriza por tener un aumento importante en las fibras de colágeno que además están organizadas de una manera aleatoria, lo que implica el defecto en la remodelación.

El mecanismo por medio del cual se ve aumentada la cantidad de colágeno no es por un aumento en el volumen total de fibroblastos, sino por un aumento en su producción de proteínas de matriz (colágeno), lo cual se ha documentado mediante estudios experimentales que muestran un incremento en el RNAm encargado en parte de la producción de dichas sustancias. Asimismo, se ha podido documentar el hecho de que la degradación en estas proteínas de matriz está disminuida. El RNAm encargado de parte de la síntesis de colagenasas está disminuido en estos tejidos, lo que se manifiesta con una disminución en la síntesis de colagenasas. Esto se va a traducir en que el colágeno viejo y aumentado quede reparado de manera aleatoria, sin una degradación ni organización adecuada (remodelación). La alteración en la remodelación de la cicatriz también se ve alterada por una diferencia en la composición de los proteoglicanos de la herida.

Estas heridas suelen tener una mayor concentración de versicán, un proteoglicano que aumenta el contenido de agua en la cicatriz, alterando el proceso de reorganización de las fibras de colágeno,



traduciéndose en la presencia de un tejido más rígido. Asimismo la disminución en la concentración del proteoglicano decorin afecta la remodelación, pues no va a permitir la formación de fibras más finas de colágeno.²

Los factores de crecimiento son sustancias indispensables en la modulación de los procesos durante la cicatrización. Específicamente se ha encontrado que el FCDP, el FCT BETA y el factor de crecimiento parecido a la insulina (FCPI) de una parte estimulan la proliferación y migración fibroblástica y la síntesis de colágeno, y de otra disminuyen la acción de las colagenasas reduciendo su producción. Estos factores de crecimiento, bajo circunstancias normales, estimulan la granulación de heridas; sin embargo cuando la fase inflamatoria está prolongada, su presencia no sólo aumenta en concentración sino que además persiste por un tiempo más prolongado, casos en los cuales tiene un efecto deletéreo sobre dichos procesos.

Como factores autorregulatorios antifibróticos, se ha encontrado la acción del Interferón I y II (IFN I-II), del cual existen receptores universales en prácticamente todas las células. Al fijarse a los receptores de los fibroblastos, inhiben las tasas de transcripción de algunos genes que, específicamente en los fibroblastos, se traduce en una disminución en la tasa de proliferación fibroblástica y una disminución en la síntesis de colágeno y fibronectina. Esta es una de las herramientas que podrían utilizarse en la prevención de estos desórdenes.²



4.5 Prevención

La mayoría de los queloides se desarrollan sobre sitios de trauma o infección y llegan a ser evaluados por los médicos una vez establecidos. Sin embargo se deben prevenir aquellos en que el cirujano interviene.

Se debe estar atento a pacientes o heridas con alto riesgo de desarrollar una cicatriz queloídea.

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

- Evitar intervenciones quirúrgicas en áreas de mayor incidencia de cicatrización queloídea, como por ejemplo hombros, dorso, región pectoral.
- Especiales cuidados en pacientes morenos o de raza negra.
- Orientar las incisiones cutáneas según las líneas de fuerza de piel.
- Manipular la piel en forma atraumática
- Evitar o disminuir el uso del electrocauterio.
- Suturar las incisiones con el mínimo de tensión posible.
- Evitar todos aquellos elementos que favorezcan la inflamación: cuerpos extraños, material de sutura inadecuado (sutura trenzada tipo seda o poliglactina).
- Tomar todas las medidas posibles para prevenir la infección quirúrgica.
- Tratamiento compresivo de cicatrices de riesgo (presoterapia): ropa compresiva, placas y geles de silicona, botones o clips auriculares.¹
- Corticoides intralesionales, en casos seleccionados, de tendencia a hipertrofia clínica de la cicatriz.
- Control y observación periódica de evolución cicatricial.²



5. ALTERNATIVAS ACTUALES DEL TRATAMIENTO

En dermatología se observa con relativa frecuencia la presencia de este tipo de cicatrización, por lo que es un reto el tratamiento de éstas.²⁴

Múltiples son las alternativas de tratamiento que se han utilizado para los queloides, todas con distintos grados de éxito y recurrencias. La principal dificultad para su análisis es la falta, en la mayoría de los estudios, de métodos estandarizados de tratamiento y de medición de los resultados.^{1,2} Los objetivos del tratamiento abarcan establecer la función del área, aliviar los síntomas y evitar recurrencia

A continuación se revisarán algunas alternativas terapéuticas utilizadas en la actualidad.

Se dividen los tipos de tratamientos en 4 grupos:

- a) Mecánicos: Terapia por presión, oclusivos
- b) Físicos: Terapia con láser, radioterapia, criocirugía
- c) Fármacos: Esteroides intralesionales, interferón, 5 FU, doxorubicina, bleomicina, verapamilo, ac. retinoico, imiquimod crema 5%, tamoxifen, AINES, entre otros
- d) Quirúrgicos: Exéresis-sutura extraqueloídea, exéresis-sutura extraqueloídea, exéresis-injerto



5.1 Tratamiento mecánico

Terapia por presión.

El uso de presión en la prevención de cicatrices queloides en los quemados fue popularizado en la década de los 70, luego que los médicos se dieron cuenta de que las medias compresivas utilizadas en los pacientes quemados hacían que las cicatrices "maduraran" más rápido asociando una disminución notable del eritema y el grosor de las mismas.^{2,6,28,30} Se puede realizar compresión con botones, aretes, bandas elásticas adhesivas, bandas de spandex o lycra.

Se emplean prendas elásticas que se adapten perfectamente a la región por tratar y proporcionen una presión superior a los 24 mmH (que exceda la presión capilar normal sin producir isquemia) permanente y prolongada de 6 meses a 1 año.^{2, 6,13}

Las prendas son elaboradas con material elástico que contenga high spandex como el neopreno, el cual tiene una vida media de 6 a 8 meses de duración. Algunas zonas se prestan fácilmente a este procedimiento, como por ejemplo la región frontal, preesternal, hombros y extremidades; mientras que en otras es más difícil de practicar, como por ejemplo la región cervical o la región inguinal.^{1,2} (Fig. 23)

Sólo es eficaz en los queloides jóvenes y para prevenir las recidivas después de exéresis quirúrgicas. Si se utiliza como terapia de prevención tiene una tasa de éxito de un 75%.¹ Tiene la desventaja de que su uso es limitado en zonas de flexión.²⁴

Posee una acción antiinflamatoria, principalmente antiedematosa, actúa acelerando la maduración de cicatrización por adelgazamiento de dermis, disminución del edema, flujo sanguíneo y oxígeno.^{24,30}

El efecto buscado es causar hipoxia, que ocasiona degeneración de fibroblastos y cese del crecimiento de la cicatriz. La disminución del flujo sanguíneo capilar disminuye los niveles de la alfa² macroglobulina que inhibe la colagenasa.^{6,30}



Fig. 23. Aditamentos de spandex o lycra para generar presión.³⁶

Terapia oclusiva

Se utiliza una lámina de gel de silicón y en forma tópica en lesiones pequeñas. La lámina contiene polímero de polidimetilsiloxone; en 1982 se comenzó su uso. Este procedimiento se dificulta en lesiones grandes, porque la lámina no puede conformarse y adherirse bien. Se emplea para disminuir tamaño, induración, eritema, prurito, prevenir la extensión de la cicatriz preexistente.^{6,24} (Fig. 24)

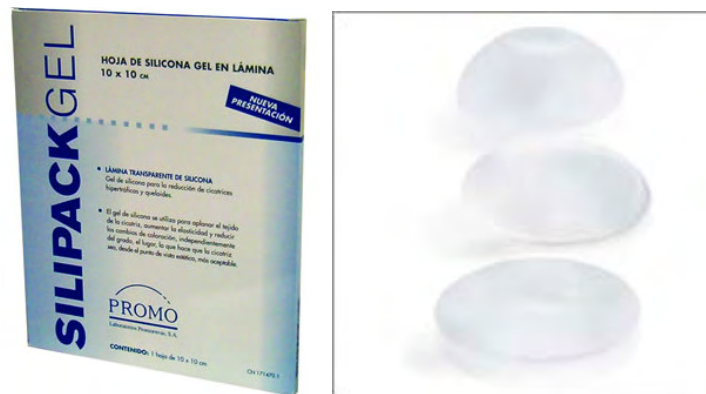


Fig. 24. Lámina de silicona.³⁷

Deben aplicarse como mínimo durante 12 de las 24 horas y ser diariamente lavados con el fin de que no irriten la piel. Cada lámina puede utilizarse por un período máximo de 2 semanas o cuando la lámina pierda la adhesividad y deben tener un tamaño mayor al área a tratar (1- 2 cm mayor al borde de la cicatriz). Su efectividad se ha estimado en aproximadamente un 60%, en especial cuando son utilizados en cicatrices recientes. También se ha utilizado en forma de gel líquido o crema, con iguales o mejores resultados.^{1,2}

Usada en forma aislada logra aplanar y mejorar la elasticidad en el 55-60% de los casos.¹³



Mecanismo de acción: El efecto no es por presión porque las medidas que se han obtenido debajo del gel están en el rango de 1 a 12.8 mmHg, que no llega a los valores necesarios para aplanar cicatrices. También se ha medido la temperatura, encontrando elevación de la temperatura de la piel en 1 a 3 °C. Esta pequeña elevación puede tener efectos significativos en la acción cinética de la colagenasa y puede resultar en un incremento de 4 a 10 veces de su actividad.⁶

La silicona, funciona como una membrana impermeable que mantiene la herida hidratada, simulando un estrato córneo que evita la pérdida de agua por vaporización de la lesión. Crea un ambiente de hidratación, disminuyendo actividad capilar, con reducción de actividad de fibroblastos. Los efectos adversos son mínimos e incluyen maceración de la piel, erosión y rash, los cuales se resuelven con el retiro del producto.^{1,24}

Autores sostienen que el efecto terapéutico estaría dado por la generación de corriente estática por parte de los parches oclusivos, hecho que se ha reproducido en modelos experimentales, con resultados promisorios.²

La lámina con gel de silicón mostró mejorar la elasticidad de cicatrices antiguas entre 1 y 6 meses después de tratadas, comparadas con cicatrices no tratadas. Gold et al, mostraron que en pacientes que se conocen con riesgo de desarrollar cicatrización hipertrófica o queloide, utilizando parche de silicón en el postquirúrgico obtuvieron que sólo 29% presentaron cicatrización hipertrófica y queloide vs 44% en el grupo de pacientes que no utilizaron parche. El uso de crema de silicón vs crema silicón/terapia oclusiva mostró mejoría de 22 vs 82% respectivamente en cuanto a eritema, inflamación, prurito, y dolor de la cicatriz. Estos estudios demuestran que la oclusión puede ayudar para una mejor cicatrización y sugieren que el gel de silicón solo no es efectivo como monoterapia.^{24,28}

5.2 Tratamiento físico

Crioterapia

La crioterapia con nitrógeno líquido es un tratamiento doloroso, que consiste en un enfriamiento y calentamiento secuencial que trae como consecuencia muerte celular y reorganización tisular en especial en la disposición de las fibras de colágeno.¹ (Fig. 25)



Fig. 25. Técnica de crioterapia.³⁸

Ha sido utilizada como monoterapia con respuesta positiva en el 51 al 76% de las lesiones asociando aplanamiento de la herida y mejoría de los síntomas; como complemento a la terapia con corticoides intralesionales, con resultados variables, con porcentajes de éxito entre 51% a 84% de efectividad, siendo mejores en cicatrices de menos de 2 años de evolución.^{2,6,13} Sin embargo en un estudio al comparar la crioterapia con los corticoides, la crioterapia mostró resultados superiores en forma significativa.¹³

El tratamiento implica sesiones de 2 a 3 ciclos de congelación-descongelación, de duración entre 10 y 30 segundos cada ciclo. Generalmente se requieren de 2 a 10 sesiones, separadas por 20 a 30 días para lograr el aplanamiento de la lesión. (Fig. 26) Los pacientes con

porcentajes más altos de respuesta requirieron más de 3 sesiones. La falta de respuesta al tratamiento puede ser debida a un inadecuado tiempo de congelación o a la inconstancia en el tratamiento. Entre los efectos secundarios se incluyen las discromías (hipopigmentación o despigmentación), necrosis, edema, dolor, hipoestesia, infección de la herida, necrosis y atrofas cutáneas leves.^{6,13,30}

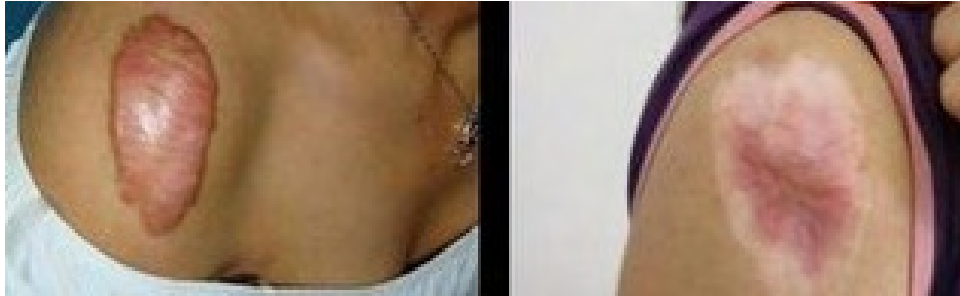


Fig. 26. Antes y después de tratamiento con crioterapia.³⁹

Mecanismo de acción: Afecta la microvasculatura, causa daño celular a través de hipoxia tisular.

Este tipo de tratamiento no es recomendado para pacientes de raza negra por el riesgo de hipopigmentación debido a que los melanocitos son muy sensibles al congelamiento.^{24,30}

Radioterapia.

Actualmente este método de tratamiento es controversial debido a la seguridad que brinda esta terapéutica.²⁴

La cronología, dosis y administración de la radioterapia siguen siendo controvertidas. La dosis total varía entre 1500 y 2000 Rad. Las recurrencias son casi nulas. El efecto residual más común de la radiación es la hiperpigmentación. Existe incertidumbre respecto de los efectos a largo plazo de los rayos-X, incluso utilizados a bajas dosis.³⁰ (Fig. 27)



Fig. 27. Tratamiento con radioterapia.⁴⁰

En la actualidad se utilizan dos métodos:

Radioterapia superficial

La dosis total recomendada varía entre 12 y 16 Gy. Se fracciona en tres a cinco sesiones repartidas en 1 a 2 semanas. Se inicia pocos días después de la exéresis quirúrgica. Las recidivas aparecen generalmente en el primer año que sigue al tratamiento. La radiación logra actuar sobre



las estructuras de colágeno y aumenta la apoptosis de los fibroblastos, trayendo como consecuencia una normalización de la población celular. El riesgo de carcinogénesis existe pero es muy bajo, no se recomienda irradiar a pacientes pediátricos, mujeres embarazadas ni áreas con estructuras viscerales vecinas.^{1,2}

Se puede usar en forma interna o externa. La radioterapia externa como monoterapia tiene resultados inferiores y su uso es controversial. La respuesta a la radioterapia está en los rangos de 10 al 94%, con una recidiva de hasta un 50%. Estas cifras mejoran enormemente cuando se combina cirugía más radioterapia, con éxitos de un 76%. La extirpación quirúrgica y el uso de una aguja de Iridio dejada dentro de la herida y por plazos de 48-72 hrs, tienen respuestas objetivas de 25-100%. Su indicación es para cicatrices muy severas que no han tenido buena respuesta a otros tratamientos.^{2,6,13}

Curie terapia

Se practica con hilo o línea de Iridio 192. La sutura debe ser lo más lineal posible, con el fin de poder introducir el tubo guía en la dermis de la cicatriz. Para cualquier riesgo de migración del hilo en el tejido subcutáneo, debe efectuarse un plano dérmico profundo en caso de exéresis extra queiloídea. Se pasan a continuación en la piel algunos puntos separados. El hilo de Iridio se introduce entonces en el interior del tubo guía pocas horas después de la intervención quirúrgica, administrando dosis de 12 a 20 Gy en un radio de 2,5 mm. Se retira el hilo después de la irradiación, que dura entre 1 a 2 días.

Los resultados estéticos de este procedimiento no son siempre óptimos, produciendo a veces cicatrices anchas, discrómicas o con telangetasias locales. Esta forma de radioterapia con Iridio intralesional,

ha sido la más utilizada en la actualidad, demostrando ser efectiva en la prevención de recurrencias postextirpación quirúrgica de queloides, con un éxito aproximado a 63. Se presume el mecanismo de acción de la radioterapia es la estenosis vascular, lo que impediría la acción del sistema monocitomacrófago y la activación de la cascada de citoquinas involucradas. Hay controversia acerca del riesgo de este tratamiento, al publicarse casos aislados de carcinoma de mama en zonas subyacentes a radioterapia de queloides pectorales.²

Láser

El uso de láser de dióxido de carbono CO₂ (10,600 nm) puede cortar y cauterizar la lesión, con mínimo de trauma durante la intervención, tiene las ventaja de reducir la pérdida de sangre, disminución del dolor posoperatorio y deja menos cicatrices. Este láser produce vaporización del tejido con mínima coagulación.^{6,24} (Fig. 28)



Fig. 28. Eliminación de la lesión con Láser.⁴⁰



Se han observado altas tasas de recurrencia de 39-92% como monoterapia, y cuando se asocia con otra terapéutica como inyección de esteroide en el postquirúrgico muestra recurrencia de 25 -74%.³⁰

Lo que se está utilizando es la combinación del láser CO2 con otras modalidades que incluyen interferón, triamcinolona y placas de silicona. Debido al costo del equipo y sus resultados, que son muy similares a otros métodos, hacen que no sea una buena opción.¹

Las recientes modificaciones en la tecnología del láser han dado lugar a 2 grupos de láser de CO2 denominados, respectivamente, láser de alta energía y pequeños pulsos (láser de luz pulsada) y láser escaneado de onda continua. Estos láser producen vaporización del tejido con mínima coagulación. En el manejo quirúrgico de los queloides ambos se han revelado muy efectivos. En general, la duración del tratamiento con láser de los queloides no está bien determinada. El inicio del tratamiento entre las primeras semanas después de la herida puede prevenir o disminuir la proliferación cicatricial.³⁰

El láser de luz pulsada (585 nm) provee fotodermólisis de la molécula de hemoglobina que daña selectivamente la microvasculatura de las lesiones sin producir nuevas cicatrices y mínima coagulación, reduciendo en forma importante el eritema y el prurito, así como disminuye la hipertrofia (tamaño y superficie) de los queloides, sin recurrencias a 6 meses de observación.^{2, 6,24,30}

El mecanismo de acción consiste en la termólisis de la molécula de hemoglobina, que trae como consecuencia un daño microvascular, una necrosis coagulativa y eventualmente hipoxia. También disocia los haces de colágeno. Tiene el inconveniente de que la melanina es un cromóforo competitivo de la luz pulsada de 585 nm y esto reduce su efecto en especial en pieles oscuras que son las más propensas a los queloides.¹



Ha logrado disminuir la sintomatología, volumen y mejorar la elasticidad en el 57 a 83% de estas cicatrices. Al tener su cromóforo en la hemoglobina, es mucho más específico para lesiones vasculares.¹³

El uso de radiación ultravioleta A1 a 340 a 400 nm ha demostrado beneficio en el tratamiento. Estudios *in vitro* han mostrado que se estimula la producción de colagenasa.²⁴

5.3 Tratamiento farmacológico

Corticoides

Hay varios estudios aleatorios con corticoides de uso local por infiltración y existe un amplio consenso de que su uso es eficaz, incluso como primera línea en el manejo de cicatrices queloides. Por lo que es una de las terapias más utilizadas en la actualidad.^{1,13,30} (Fig. 29)



Fig. 29. Infiltración de corticoides.⁴¹

Las comunicaciones sobre su efectividad son muy variables, estimándose en un 50% a 80% de acuerdo a diversos estudios.

El efecto de esta terapéutica sería la inhibición de la transcripción de ciertos genes de proteínas de la matriz extracelular (procolágeno $\alpha 1$ (I) y $\alpha 1$ (III), fibronectina, TGF - β y otras citoquinas), además de reducir la síntesis de α -macroglobulina, un inhibidor de la síntesis de colagenasa. También se ha observado que produce una disminución en la viscosidad de la matriz extracelular.

No existen trabajos que demuestren superioridad cuando la inyección es intra o perilesional, cuando es intra o perioperatoria y cuando se usan distintos tipos de corticoides.^{1,13} Sin embargo el riesgo de complicaciones es grande si el corticoide es inyectado en la dermis o tejido celular subcutáneo vecino. El depósito excedente puede producir



atrofia. La corticoterapia frecuentemente se combina con cirugía. Inmediatamente después de la escisión los bordes pueden ser infiltrados, dejando las suturas en su sitio una semana más para evitar la posibilidad de dehiscencia.⁶

Los efectos colaterales pueden ocurrir hasta en el 60% de los casos como por ejemplo, dolor en el sitio de inyección (puede ser disminuido por la infiltración simultánea de un anestésico local y con velocidad de inyección muy lenta), atrofia cutánea, hipopigmentación, talangectasias, úlceras, necrosis y síndrome de Cushing. La utilización excesiva de corticoides puede producir supresión suprarrenal. Los corticoides tópicos o en cremas se han usado con resultados contradictorios ya que su absorción a través de un epitelio indemne es discutible.^{2, 13,30}

Se obtienen resultados más satisfactorios cuando se combinan con otras modalidades terapéuticas (cirugía, láser, crioterapia, 5-FU).^{2,30}

Porcentaje de éxito:

Administrado intralesionalmente.

- a) Acetónido de triamcinolona (10-40 mg/mL) administrado sólo, con una tasa de respuesta significativa fue de 50% a 100%, con una recurrencia de 9% a 50% en 5 años.
- b) Fosfato de dexametasona (1 mg/mL); 76.5% de buena respuesta. Puede administrarse sólo, combinado con hialuronidasa y con otras terapias.

Administrado tópicamente.

- a) Hidrocortisona tópica; 20% de respuesta objetiva significativa.

b) Triamcinolona. La tasa de éxito es de cerca de 70%. Si se aplica sobre la cara, la concentración de triamcinolona debe ser de 2.5 a 20 mg/ mL, y para el resto del cuerpo entre 20 y 40 mg/mL.

El corticoide más utilizado es el acetónido Triamcinolona que es un esteroide fluorinado, de alta potencia. Su presentación es de 40-80 mg (KenacortA-Kenalog y Lederspan). La dosis va a depender de la edad y la superficie que loídea aunque se recomienda 1 infiltración intralesional semanal por 2 a 5 veces seguidas y luego una infiltración mensual por 3 a 6 meses, según la evolución de la lesión, detiene el crecimiento del queoide y mejora su aspecto pero no las elimina.^{2,13,30} (Fig. 30)



Fig. 30. Triamcinolona en presentación tópica e infiltrativa.⁴¹

Mecanismo de acción: Reducen la síntesis de colágeno, glucosaminoglucanos, la producción de mediadores inflamatorios así como de la proliferación de fibroblastos.²⁴



EDAD DEL PACIENTE Y TAMAÑO DE LA LESIÓN		DOSIS MENSUAL
NIÑOS	1 a 5 años	40 mg - dosis máxima
	6 a 10 años	80 mg - dosis máxima
ADULTOS	Lesión de 1 a 2 cm ²	20 a 40 mg
	Lesión de 2 a 6 cm ²	40 a 80 mg
	Lesión mayor de 6 cm ²	80 a 120 mg

Dosis mensual recomendada de Triamcinolona intralesional según edad del paciente y/o tamaño de la lesión.^{2,24}

Otros medicamentos

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

- 5-Fluorouracilo

Es un agente antiproliferativo análogo a la pirimidina, se incorpora a las cadenas de RNA, inhibiendo síntesis de DNA y ocasionando muerte celular. Tiene actividad antimetabolito, su acción sobre los fibroblastos es inhibitoria y produce cierto grado de remodelación, hay una mejoría en el tamaño de la cicatriz. Su aplicación es intralesional y amerita múltiples aplicaciones para sostener respuestas aceptables. La dosis recomendada



es de 0,2-0,4 ml/cm² de lesión, de una solución de 25 mg/ml de 5 FU, dos veces por semana, 2 o 3 meses según evolución. Los efectos adversos son dolor a la aplicación y ulceración.^{1,24}

- *Bleomicina*

Es una mezcla de antibióticos glucopéptidos producidos por el *Streptomyces verticillus* utilizado como agente citotóxico en quimioterapias de ciertos tumores, tales como linfomas y carcinomas escamosos, y como agente sellante en derrames pleurales de origen maligno. Es un agente antiproliferativo, de uso tópico e intralesional de uso reciente y con poca experiencia. Ocasiona necrosis y apoptosis de los queratinocitos, actúa de forma directa sobre fibroblastos y así produce regresión de la cicatriz. Los efectos secundarios reportados son dolor en la aplicación, hiperpigmentación, fiebre, rash y fibrosis pulmonar. Dosis: 1.5 UI/ mL con múltiples punciones en piel durante 1 a 4 meses. Se muestra una reducción de un 36% del volumen de los queloides después de 3 dosis y de 66% después de 5 a 8 dosis de Bleomicina local.^{1, 2,24}

- *Bloqueadores de canales de calcio*

El verapamilo, utilizado como antihipertensivo, bloquea la síntesis y secreción de matriz extracelular (colágeno, glucosaminoglucanos, fibronectina) e incrementa la colagenasa. Se aplica de forma intralesional luego de una resección de queloides reduciendo la inflamación debido a una disminución de la agregación plaquetaria y disminución de la actividad de los neutrófilos, asociando una inhibición de la síntesis de colágeno por los fibroblastos y la activación de las colagenasas que traen como consecuencia un remodelamiento de la cicatriz. El empleo de 2.5



mg/mL (variando las dosis de 0.5-5 mL) por 2 meses ha mostrado disminución en las cicatrices queloides.^{1,24}

- Interferón(α - β - γ)

Citoquina secretada por los Linfocitos T cooperadores que actúa como agente antifibrótico. Modulan la producción de colágena tipo I y III. Incrementan la actividad de colagenasa. Interferón gamma modula a p53 (supresor de IL-6), ocasionando una disminución de tamaño del queoide, así como prevención de recidivas postquirúrgicas. La utilización del interferón de forma intralesional es una terapia que cursa con efectos secundarios importantes.¹ El dolor es uno de los efectos colaterales severos.

La aplicación intralesional de interferón-alfa²-beta también reduce la producción de colágeno y de glucosaminoglucanos de los fibroblastos del queoide. Puede ser usada como monoterapia para inducir regresión del queoide o puede ser usada después de escisión quirúrgica. La opción terapéutica es la inyección intralesional de 10 a 200 μ g dos veces a la semana, durante un periodo de 4 semanas. El imiquimod es un inmunoestimulador que puede ser aplicado tópicamente para incrementar la producción endógena de interferón.^{6,30}

El Interferón alfa, beta y gama han demostrado *in vitro* reducir la síntesis de colágeno y aumentar la actividad de las colagenasas. Clínicamente tanto el interferón alfa-2b y el interferón gama han logrado reducir el volumen de cicatrices patológicas e histológicamente, han reducido el grosor de las bandas de colágeno y el número de fibroblastos activos. Las inyecciones de interferón son muy dolorosas y generalmente requieren de bloqueos anestésicos.



El reporte de recurrencia de queloides después de cirugía con interferón $\alpha 2b$ fue de 18.7% vs excisión (51.1%), y tratamiento con ATC en el postquirúrgico (58.4%).²⁴

- El Imiquimod al 5%

Se usó inicialmente para las verrugas genitales, carcinoma basocelular y queratosis actínica, Induce al factor de FNT α , interferón α y β , IL1, IL4, IL5, IL6, IL8, e IL12. Altera la expresión de los marcadores para la apoptosis. Se puede utilizar en los casos de queloides una vez que han sido resecaados, con buena respuesta, ya que induce la codificación de citoquinas en el sitio de aplicación, principalmente del interferón. Dosis: crema al 5% durante 8 semanas. Los efectos adversos incluyen pirexia, síndrome catarral y mialgias.^{1,24}

- Acido retinoico

Conocido derivado de la vitamina A. Promueve la regresión de tejido cicatrizal patológico e inhibe la proliferación de fibroblastos favoreciendo la epitelización, disminuye la síntesis de tonofilamentos y de queratina. Se recomienda aplicar una solución de ácido retinoico al 0.05% tres veces por semana mostrando una reducción del 20% del tamaño de las cicatrices. Tiene absorción sistémica ocasionando hipervitaminosis, teratogenicidad, por lo que su uso es limitado en el embarazo, y en general no es muy recomendado su empleo. Efectos secundarios descritos son fotosensibilidad, irritación de la herida y atrofia de la piel.^{1,24}



- Vitamina E

El tocoferol es un agente antioxidante liposoluble que actúa a nivel de la dermis reticular reduciendo la cantidad de radicales libres y como estabilizador de membrana. A pesar de múltiples estudios utilizándolo de forma tópica no se ha podido documentar ninguna acción benéfica ni a corto ni a largo plazo sobre las cicatrices hipertróficas ni en queloides.¹

- Doxorrubicina. (adriamicina)

Inactiva irreversiblemente la prolina-4 hidroxilasa de los fibroblastos, así como el ensamblaje de la cadena α de la colágena. Se han realizado estudios *in vitro* con doxorrubicina a dosis de 12.5 μm que inhibe el ensamblaje de triple hélice de colágena; sin embargo, no hay evidencia de empleo para terapéutica de cicatrices queloides en humanos.²⁴

- Tacrolimus 0.1

Es un inmunomodulador que inhibe FNT α , así como gli-1 (oncogen sobre expresado en los fibroblastos de las cicatrices queloides). En un estudio realizado a 11 pacientes recibieron tacrolimus 0.1% ung 2 veces al día x 12 semanas, teniendo como resultado: disminución de induración de la cicatriz, eritema, inflamación y del prurito.²⁴



- Tamoxifen

Es un antiestrógeno sintético no esteroideo. Inhibe la proliferación de fibroblastos de las cicatrices queloides. Sólo hay reportes *in vitro* TFG α .^{24,31}

Existen otros medicamentos como son: AINES, colchicina, dapsona, D- penicilamina; sin embargo, sólo se encuentran en la literatura algunos reportes aislados.²⁴

En cuanto a AINES es recomendable el empleo de estos medicamentos en el proceso postquirúrgico mediato, de esta manera disminuye la etapa inicial de la cicatrización en la que hay migración de células inflamatorias.²⁴

- Colchicina

Afecta a la cicatrización al despolimerizar los microtúbulos de los husos mitóticos en la fase inflamatoria inicial de la cicatrización, evitando la migración de los granulocitos y en consecuencia la liberación de citocinas; inhibe la síntesis de colágena, con lo que la regeneración tisular se altera, además de aumentar la síntesis de colagenasa. Existen reportes de que la colchicina inhibe la contracción de la herida, sin embargo se deberá dar seguimiento estrecho de las pruebas de funcionamiento hepático.^{24,31}



- D-penicilamina.

Inhibe la lisil-oxidasa al depletar su cofactor: el cobre; esta enzima es necesaria para el cruzamiento de las fibras de colágena, de esta manera disminuye la estabilidad de la colágena, y la fuerza tensil de la herida.²⁴

- Dapsona.

La acción de ésta es dirigida contra los polimorfonucleares, expresión de las integrinas y moléculas de adhesión.²⁴

- Tranilast.

El ácido N-(3,4-dimetoxicinamoil) antranílico, Tranilast, es un inhibidor de la síntesis de colágeno dosis dependiente, afectando por igual al octágeno tipo I como tipo III, interfiriendo el efecto del TGF- β en la traducción del mRNA del procolágeno- α . Administrado originalmente por vía oral en dosis de 300 mg/día para el tratamiento del broncoespasmo alérgico, ha sido utilizado en forma tópica por iontoforesis y a través de vehículos mejorados, obteniéndose promisorios resultados.²

5.4 Tratamiento quirúrgico

La excisión quirúrgica simple de los queloides se asocia a una tasa de recurrencia de 50 al 100% y a menudo aparece una cicatriz de mayor tamaño, por lo que es una alternativa que actualmente está en desuso. Esta tasa de recurrencia se puede disminuir en parte al utilizar técnicas de colgajos de rotación que disminuyan la tensión en la zona afectada. Por definición propia del queloide, la cirugía puede únicamente concebirse asociada a otros tratamientos, dado que ésta ocasionará una reactivación del proceso inflamatorio. Permite esencialmente reducir el volumen del queloide lo que permite disminuir las dosis de los tratamientos complementarios.^{1, 2,6} La reorientación de las cicatrices en forma paralela a las líneas de tensión de la piel es vital.



Fig. 31. Instrumentos quirúrgicos

La combinación con corticoides, radioterapia y presoterapia permite que la recidiva sea menor. Se ha utilizado en combinación con cirugía, imiquimod, 5-fluorouracilo, verapamilo y crioterapia, aunque con pobre respuesta.⁶

La resección del queloide y posterior infiltración de corticoide puede disminuir su recurrencia en un 50%. Ahora, si se agrega radioterapia, ésta recurrencia baja al 10%. Sin embargo, ésta forma de manejo se deja solo para cicatrices muy complejas o muy resistentes a otros tratamientos y



solo para adultos. Con respecto a la técnica quirúrgica no existen trabajos que demuestren que la escisión intra o extra-lesional sean superiores.

En su empleo como coadyuvante se ha combinado con diferentes modalidades terapéuticas:

- ∞ La escisión del queloide e infiltración inmediata de corticoides proporciona buenos resultados.
- ∞ La extirpación y radioterapia inmediata también presenta menores índices de recurrencia.
- ∞ La compresión local después de la cirugía reduce el riesgo de recurrencia.

La escisión y crioterapia es una técnica que determina buenos resultados. La reorientación de las cicatrices de forma paralela a las líneas de tensión de la piel es vital.^{30,31}

Se recomienda evitar la tensión, infección y las demoras en la cicatrización, ya que estos son factores que se relacionan con una mayor incidencia de cicatrices anormales. Técnicas de cirugía plástica como w-plastias o zetoplastias mejoran la calidad y la tensión aplicada sobre las cicatrices así como mejorar su apariencia inicial o postoperatoria precoz o en el caso de cicatrices postquemaduras con contracturas, pero no deben ser usadas en forma primaria para el manejo de cicatrices inmaduras.^{13,28}



Son posibles diferentes métodos quirúrgicos:

Exéresis-sutura extraqueloídea

Se trata de una exéresis de todo el tejido queloídeo, que debe realizarse en tejido sano a ras del tejido queloídeo, salvo en profundidad donde hay que quitar ampliamente los anexos pilosebáceos que pueden ser causa de una reactivación posterior del queloide.

Exéresis-sutura intraqueloídea

La exéresis debe ser estrictamente intraqueloídea, no sólo en la periferia, tal y como generalmente se efectúa, sino también en las capas profundas. Esto quiere decir que se deja dermis patológica en la periferia y en las capas profundas. Así, la posibilidad de reactivar el proceso inflamatorio sería mínima, a costa de obtener un resultado estético de menor calidad. Una exéresis-sutura estrictamente intraqueloídea se puede plantear teóricamente de manera aislada. En la práctica, se asocia generalmente a un tratamiento complementario.

Exéresis-injerto del queloide

En caso de un queloide de gran tamaño, principalmente de placa queloídea, la exéresis del queloide deja una pérdida de sustancia cutánea que debe ser recubierta por un injerto de piel. (Fig. 32) Este injerto puede ser extraído del queloide resecaado, lo que resulta difícil cuando el queloide no es plano, y conduce a un resultado estético generalmente mediocre. El injerto de piel puede ser extraído de manera clásica de la parte interna del muslo. Debe entonces imperativamente ser lo más fino posible con el fin de evitar el desarrollo de un queloide sobre la zona

donante. Nótese que los otros métodos plásticos (colgajos locales, expansión cutánea y plastia en Z múltiples) se desaconsejan pues todos pueden ocasionar nuevos queloides.²

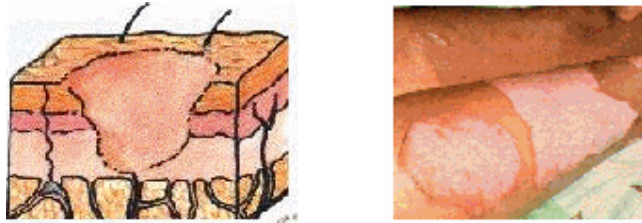


Fig. 32. Injerto.³⁸



6. CONCLUSIONES

La cicatrización queloide es una lesión frecuente en nuestra población. Ocasiona prurito, dolor y provoca deformidad cosmética evidente, la cual puede tener profundas repercusiones funcionales y psicosociales.

A pesar de múltiples décadas de investigación y mucho interés sobre el tema de la cicatrización de las heridas, la fisiopatología de la cicatriz queloide todavía no está completamente comprendida, aun no existe un tratamiento totalmente exitoso. Como consecuencia se tienen numerosas opciones terapéuticas para este tipo de padecimiento, no obstante, la gran diversidad de opciones ofrece resultados inconsistentes con poca efectividad y no óptimos. Por lo que el tratamiento del queloide es actualmente un reto terapéutico.

Al igual que en las demás alteraciones de la cicatrización, se requiere de un conocimiento más profundo sobre todos los mecanismos celulares y moleculares que se llevan a cabo, para así conseguir desarrollar terapias más efectivas.

La cirugía, la silicona, la compresión, los corticoides, la radioterapia, la crioterapia y el láser son las terapias más aceptadas para el manejo de estas cicatrices. Sin embargo, todas ellas utilizadas en forma aislada tienen resultados solo parciales en mejorar el volumen y elasticidad de las cicatrices en no más del 60% de los casos. Además, requieren largos tratamientos con importante colaboración del paciente. Por otra parte, en la literatura se encuentran estudios que comparan estas terapias entre sí con resultados a veces poco esperados, lo que disminuye la esperanza en el intento de encontrar la mejor terapia disponible. Por el momento la mejor alternativa es la prevención de este padecimiento, con ciertas medidas y empleo de medicamentos como lo



son los AINES que influyen directamente en el proceso postquirúrgico mediato, disminuyendo la etapa inicial de la cicatrización. Las metas terapéuticas pueden variar, desde control del dolor, del volumen, de la disposición anatómica, etc.; dependiendo de la sintomatología que presente el paciente, así como los requerimientos cosméticos; por lo que estos aspectos deberán evaluarse de manera individual

La prevención comienza con un buen tratamiento de la herida. Un manejo adecuado de los tejidos, el uso de material correcto, evitar la tensión, la infección y las demoras en la cicatrización son fundamentales para obtener una buena cicatriz. Una vez cicatrizada la herida se deben evaluar los factores de riesgo que tiene cada paciente para desarrollar cicatrices patológicas, como por ejemplo el antecedente previo de cicatrices anormales, la ubicación de la herida y la predisposición familiar. Si el paciente no presenta ningún riesgo basta con el uso de tela por largos períodos y la aplicación de bloqueador solar. Por el contrario, ante la presencia de alguno de estos factores se debe agregar silicona en gel o en planchas por un mínimo de 3 meses.

Una vez diagnosticada la cicatriz patológica se debe evaluar su magnitud (escala), localización, etiología, tamaño, tiempo de evolución y tratamientos previos para poder determinar la intensidad del tratamiento a utilizar, recordando siempre que éste debe ser combinado. Si se presenta una cicatriz lineal, roja, solevantada e indurada la terapia inicial debe consistir en el uso de silicona más compresión en lo posible.

Solo con una forma objetiva de valoración de cicatrices se pueden evaluar los tratamientos y así poder encontrar un tratamiento eficaz y seguro.

La utilización de terapias combinadas para sumar sus efectos y así mejorar los porcentajes de respuestas positivas es la mejor solución. Es inútil que en la actualidad se utilice alguna monoterapia en el manejo de



cicatrices queloides. Combinaciones de 2, 3 o más tratamientos es la mejor forma de obtener resultados adecuados hasta en el 80% de los casos.

Es importante conocer las opciones terapéuticas y considerar que el empleo de algunas de éstas de manera conjunta con la cirugía disminuye de manera importante la tasa de recurrencia.

El proceso de cicatrización de las heridas puede modificarse experimentalmente por eliminación o reducción de las consecuencias fisiopatológicas de la formación de cicatriz. En la actualidad las investigaciones se centran en la búsqueda de terapias que regulen la síntesis de matriz extracelular por los fibroblastos.

Pueden utilizarse sustancias que antagonicen el efecto fibroblástico de los factores de crecimiento como TGF- β 1 y TGF- β 2 que promueven la cicatrización excesiva, así como TGF- β 3 que promueve una cicatrización fisiológica. También son beneficiosos los bloqueadores de producción de colágeno y otros proteoglicanos.

Se debe trabajar sobre la regeneración de la piel por ingeniería genética pues es la única terapia que va a permitir alcanzar resultados perfectos en todos los aspectos de la cicatrización. El conocimiento total de la bioquímica de la cicatrización, mediada por los factores de crecimiento y su efecto sobre la matriz, hará que se pueda obtener los mejores resultados posibles para resolver estas cicatrices.



7. BIBLIOGRAFIA

1. Arosemena A, Arosemena R. Actualización sobre el queloides y la cicatriz hipertrófica. Act. Terap. Dermatol. 2007, 30 P.p. 238-224.
2. Salem C, Vidal A, Mariangel P, Concha M. Cicatrices hipertróficas y queloides. Cuadernos de cirugía (Valdivia), 2002. V16 n. 1. P.p. 77-86.
3. Brunicardi F, Andersen D, Billar T, Dunn D, Hunter J, Pollock R. Schwartz Principios de cirugía. 8ª Ed. C.d México. Edit. Mc Graw-Hill, 2006 P.p. 223-248.
4. Andrades P, Sepúlveda S, González J. Curación avanzada de heridas. Rev. Chilena de cirugía, 2004. V.56 n.4. P.p. 396-403.
5. Rivera E, Echeverría M, Coka E. Sánchez S. Fisiología de la cicatrización cutánea. Libro de Cirugía, 2002. <http://www.medicosecuador.com>
6. Alcalá Pérez D, Llergo Valdez R. Educación médica continúa. Cicatrices hipertróficas y queloides. Rev. Cent Dermatol Pascua. Vol. 15, Núm. 1. Ene-Abr. 2006. P.p. 31-34
7. Felzani R. Cicatrización de los tejidos con interés en cirugía bucal. Acta odontológica venezolana, V.23. n.3. 2005. <http://www.actaodontologica.com>
8. García A. Cirugía 1. La Educación Quirúrgica. 2da. Ed. Cd. México. Edit. Mc Graw-Hill, 2001. P.p. 37-56.



9. Garrido M.I, Valiente C. Efectos biológicos de la radiación laser de baja potencia en la reparación hística. Rev. Cubana estomatológica, 2006. V.33 n.2. P.p. 1-5.
10. Stevens A, Lowe J, Young B. Histopatología. 4ª. Ed, Madrid, España. 2002. Edit. Elsevier. P.p. 10-24.
11. Sabiston D.C. Principios de Cirugía. Cd. México. Edit. Mc Graw-Hill, 2005 P.p. 117-120.
12. Robbins S, Kumar V, Contran R, Patología Humana. 7ª Ed. Cd México Edit. Mc Graw-Hill, 2005. P.p. 51-64.
13. Andrades P, Benitez S, Prado A. Guidelines for the treatment of keloids and hipertrophic scars. Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 58 - Nº 2, Abril 2006; P.p. 78-88
14. Ward P, Eppley B, Schmelzeisen R. Traumatismos maxilofaciales y reconstrucción facial estética. 1ª. Ed, Madrid, España, 2005. Edit. Elsevier España. P.p. 445-458.
15. Alberts, B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, and Walter P. Molecular Biology of The Cell. Garland Science. 5ª Edición. Garland Science Publishers, New York, 2006
16. Silvera Arenas L., Barrios de Zurbarán C. La matriz extracelular: El ecosistema de la célula. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.), 16: 9-18, 2002.
17. Tanzer Marvin L. Current concepts of extracellular matrix. Journal of Orthopaedic Science. Vol.11; 326-331, 2006.



18. Finzpatrick T.B, Freedberg N, Eizen Z. *Dermatología en Medicina General*. Panamericana. Editorial Médica Panamericana, 6ª Edición, 2006.
19. Franze, C, Bruckner P, Bruckner-Tuderman. *Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology*. 2005. J Biol.Chem. 280:4002-4008.
20. Wang, T., J.S. Sun, Y.C. Huang, Wu H.C., Chen L., and Lin F.H. *Skin basement membrane and extracellular matrix proteins characterization and quantification by real time RT-PCR*. 2006. Biomaterials 27:5059-5068.
21. Molist G, Megías P. Pombal D. *Atlas de Histología Vegetal y Animal. La célula*. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. 2008
22. Avers, Ch., *Biología Celular*, México, 2a. ed. 2002. Grupo Editorial Iberoamericano.
23. Khoshnoodi J, Sigmundsson K, Cartailier O. Bondar, and Hudson B. *Mechanism of chain selection in the assembly of collagen IV: a prominent role for the alpha2 chain*. 2006. J. Biol.Chem. 281:6058-6069.
24. Enriquez M, Caballero C, *Opciones terapéuticas para cicatrices queloides e hipertróficas*. Rev Cent Dermatol Pascua, 2007 Vol. 16, Núm. 2, May-Ago
25. Castillo P, Troncoso A, Villaman J. *Queloides auriculares. Tratamiento quirúrgico y compresivo. Surgical and compressive*



treatment of ear lobe keloids Rev. Chilena de cirugía. Vol.57 N.5, octubre 2005 pág. 379-383.

26. Gutiérrez G, Guinto B, Andrade D, Alfaro R. Uso de la colchicina como adyuvante en el tratamiento de cicatrices queloides recidivantes. Reporte de un caso. Cirugía Plástica Vol. 11, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2004 pp. 126 – 130.
27. Giménez A, Arnau. Cicatriz hipertrófica y queloides (I): Mecanismo de Formación. Clin. plast. 2003; 30: 77-89.
28. Giménez A, Arnau. Cicatriz hipertrófica y queloides (II): Diagnóstico clínico y manejo terapéutico. Dermatol. surg. 2003; 29: 1050-1051.
29. Cuenca-Pardo, Hernández-Valverde, Álvarez-Díaz, Luján-Oliver, Escalona-Mancilla. Tratamiento quirúrgico de cicatrices queloides en oreja. Cirugía Plástica. 2006;16(2):78-83
30. Maldonado S, Manjón H, Pérez O, Tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides. Servicio de Dermatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo Revista Intern Dermatol Dermocosm 2002;5:268-270
31. Robles D, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: Pathophysiology and management Dermatology. Online Journal 13 (3): 9 2008
32. Vivante H, Salgueiro M, Ughetti R, Nicolini J, Zubillaga M, P-patch contact brachyradiotherapy in the management of recalcitrant keloids and hypertrophic scar. Journal Citation Reports/Science Edition 2007. Volume : 73 Issue : 5 Page : 336-339
33. www.nutricionfitness.com



34. www.kentsimmons.uwinnipeg.ca

35. www.iqb.es/dermatologia/atlas/generalidades

36. www.ortopedia-piraino.com.

37. www.iooxlabs.com

38. www.dermocirugia.cl

39. www.dermaperu.blogspot.com/2008

40. www.lavozdigital.es

41. www.parctauli.cat