



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA PLÁSTICA Y
RECONSTRUCTIVA
HOSPITAL DR. CARLOS J. BELLO

**EFICACIA DE LA TRIAMCINOLONA MAS 5 FLUORACILO
VERSUS TRIAMCINOLONA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DE QUELOIDES**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Cirugía Plástica y Reconstructiva.

Autoras:

Nathaly Bello Arredondo

Fanny Maneiro

Tutor: Dr. Jesús
Rivera

Caracas, marzo 2019



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

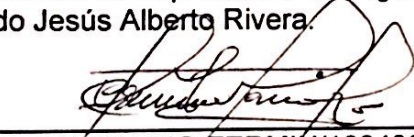
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **NATHALY MARIEL BELLO ARREDONDO**, Pasaporte N° SP 1320258, bajo el título "EFICACIA DE LA TRIAMCINOLONA MAS 5 FLUORURACILO VERSUS TRIAMCINOLONA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE QUELOIDES", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA- HCJB**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 19 de marzo de 2019 a las 10:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en Hospital Carlos J. Bello, Cruz Roja Venezolana, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

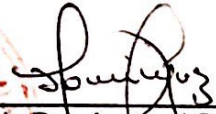
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las Normas para la presentación de trabajos especiales de grado.


En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 19 días del mes de marzo del año 2019, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Jesús Alberto Rivera.



ROSARIO FERMIN/10043657
Hospital Militar Carlos Arvelo



Luely Domínguez/ Cl. 15556481
Hospital Carlos J. Bello



Jesús Alberto Rivera. / C.I. 9298496
Hospital Carlos J. Bello
Tutor

jm/19-03-2119



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **FANNY CECILIA MANEIRO FLORES**, Cedula de Identidad N° 17217451, bajo el título "EFICACIA DE LA TRIAMCINOLONA MAS 5 FLUORURACILO VERSUS TRIAMCINOLONA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE QUELOIDES", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA- HCJB**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 19 de marzo de 2019 a las 10:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en Hospital Carlos J. Bello, Cruz Roja Venezolana, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

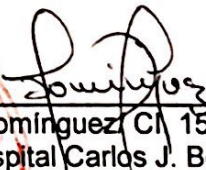
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.


Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las Normas para la presentación de trabajos especiales de grado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 19 días del mes de marzo del año 2019, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Jesús Alberto Rivera.


ROSARIO FERMÍN/10043657
Hospital Militar Carlos Arvelo




Luely Domínguez C.I. 15556481
Hospital Carlos J. Bello


Jesús Alberto Rivera. / C.I. 9298496
Hospital Carlos J. Bello
Tutor

jm/19-03-2119

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Jesus Alberto Rivera JIMENEZ portador de la Cédula de identidad N° 9298496, tutor del trabajo: EFICACIA DE LA TRIAMCINOLONA MAS 5 FLUORURACILO VERSUS TRIAMCINOLONA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE QUELOIDES.

realizado por el (los) estudiante (es) FANNY CECILIA MANEIRO FLORES Y NATHALY MARIEL BELLO ARREDONDO

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyeron las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En caracas a los 19 días del mes de MARZO del 2019

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 19-03-19

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA,
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA**

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, ^(Nosotros) MANEIRO + NATALY BELLO ANASTASIO y Fanny, autor(es) del trabajo o tesis, EFICACIA DE LA TRAMAZOLAMAS S-FLUOROMACILO VERSUS TRAMAZOLAMAS CON MANEIRO

Presentado para optar: EN EL INCREMENTO DE CATEGORÍA
AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CONCEPTOS DE PLANIFICACIÓN Y TRANSFORMACIÓN

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)

C.I.N° 21741
e-mail: maneiro@ucv.edu.ve

C.I.N° SP 1820252
e-mail: NATALY.BELLO@UCV.EDU.VE

En CARACAS, a los 19 días del mes de MARZO de 2019

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (Índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	7
INTRODUCCION	9
METODOS	22
RESULTADOS	25
DISCUSION	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29
ANEXOS	32

EFICACIA DE LA TRIAMCINOLONA VERSUS 5-FLUORACILO MAS TRIAMCINOLONA EN EL TRATAMIENTO DE QUELOIDES

Nathaly Mariel Bello Arredondo. Pasaporte SP1320258. Sexo: Femenino. Email: Dra. Nathalybello@gmail.com. Telf: 04242411649. Dirección: Hospital Carlos J. Bello. Especialización en Cirugía Plástica y Reconstructiva.

Fanny Cecilia Maneiro Flores. C.I.: 1721745. Sexo: Femenino, Email: fannymaneiro@gmail.com. Telf: 04129966733. Dirección: Hospital Carlos J. Bello. Especialización en Cirugía Plástica y Reconstructiva.

Tutor: Jesús Alberto Rivera. C.I. 9.298.496. Sexo: Masculino. E-mail: pptoriver@hotmail.com. Telf.: 0414-3207302. Dirección: Hospital Leopoldo Manrique Terrero. Especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva.

RESUMEN

Objetivo: establecer efectividad del 5 _ fluoruracilo en combinación con la triamcinolona en las cicatrices queloideas en comparación con triamcinolona como monoterapia, en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica, Estética Reconstructiva y Maxilofacial del Hospital Leopoldo Manrique Terrero, en Caracas desde Julio del 2016 a Julio del 2018.

Métodos: Según el alcance de la investigación es de tipo prospectivo, experimental y considerando el lapso de 2 años para observar el comportamiento de las cicatrices queloideas y recolección de la información este trabajo se considera de corte longitudinal, la muestra corresponderá a cuarenta (40) pacientes que se dividirán en dos grupos de estudio: grupo A) a quien se le infiltrará intralesional triamcinolona mas 5 fluorouracilo a razón de 1/1.5 cc por milímetro cuadrado de cicatriz queloidea y grupo B) se infiltrará triamcinolona como monoterapia a razón de 1.5 cc por milímetro cuadrado de cicatriz queloidea. Se aplicarán los procedimientos y técnicas de la estadística descriptiva. Se aplicarán los procedimientos y técnicas del método estadístico, es decir, recolectar datos, organizarlos, analizarlos, presentar resultados, tabular y graficarlos para obtener las conclusiones y recomendaciones de ser necesario.

PALABRAS CLAVE: Queloide, Triamcinolona, 5 fluorouracilo, Cicatriz Hipertrófica.

EFFICACY OF TRIAMCINOLONE VERSUS 5-FLUORACILO MAS TRIAMCINOLONA IN THE TREATMENT OF CHELOIDS

Abstract

Objective: to establish the effectiveness of 5-fluorouracil in combination with triamcinolone in keloid scars compared to triamcinolone as monotherapy in patients treated at the Plastic Surgery, Reconstructive and Maxillofacial Aesthetics Service of Leopoldo Manrique Terrero Hospital, in Caracas since July 2016 to July 2018. **Methods:** According to the scope of the research is prospective, experimental and considering the lapse of 2 years to observe the behavior of keloid scars and collection of information this work is considered longitudinal, the sample will correspond Forty (40) patients who will be divided into two study groups: group A) who will be infiltrated intralesional triamcinolone plus 5 fluorouracil at the rate of 1 / 1.5 cc per square millimeter of keloid scar and group B) triamcinolone will be infiltrated as monotherapy at a rate of 1.5 cc per square millimeter of keloid scar . The procedures and techniques of descriptive statistics will be applied. The procedures and techniques of the statistical method will be applied, that is, collect data, organize them, analyze them, present results, tabulate and graph them to obtain the conclusions and recommendations if necessary.

KEY WORDS: Keloid, Triamcinolone, 5 fluorouracil, Hypertrophic Scar.

INTRODUCCIÓN

La cicatriz queloidea es única en la especie humana, es más común en personas de raza negra e hispanos, con una incidencia promedio del 4-16 %. La cicatrización hipertrófica y queloídea han 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 día a día. ⁽¹⁾

Por otra parte los corticoesteroides desde épocas muy remotas han sido extremadamente útiles en el tratamiento de desórdenes y patologías dermatológicas. Las aplicaciones tópicas, sistémicas e intralesionales pueden ser ajustadas de acuerdo a la respuesta del paciente. Los corticoesteroides han probado su eficacia en el tratamiento de diversas patologías de la piel; sin embargo no se encuentran libres de presentar reacciones adversas típicas de este grupo de fármacos. ⁽¹⁾

Hoy en día se conoce poco sobre el 5-fluorouracilo como tratamiento para los queloides, su mecanismo de acción es intervenir en la síntesis de ADN e inhibir en poco grado la formación de ARN. Ambas acciones se combinan para promover un desequilibrio metabólico que resulta en la muerte de la célula. La actividad inhibitoria del fármaco, por su analogía con el ácido nucleico: uracilo, tiene afectación sobre el veloz crecimiento de las células neoplásicas que aprovechan preferentemente la molécula del uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico. Los efectos de una privación de ADN y ARN atacan más a las células que crecen y se multiplican sin control que a las normales siendo entonces eficaz contra lesiones como el queloide que crece de manera indefinida y desordenada dando el aspecto tumoral a la misma. ⁽¹⁾

Su eficacia radica en que se une de forma irreversible a la enzima timidilatosintasa, esencial para la síntesis de nucleótidos de timina. La timina es una de las cuatro bases nitrogenadas que forman parte del ADN, y su carencia implica que el ADN no se puede replicar, lo que inhibe la división celular, y por tanto, el crecimiento tumoral. ⁽²⁾

Por este motivo se presenta un proyecto que describe la eficacia de la infiltración intralesional de 5-fluoruracilo más triamcinolona en cicatrices queloides comparando con triamcinolona como monoterapia en pacientes atendidos en el servicio de cirugía plástica del Hospital Leopoldo Manrique Terrero en Caracas, tomando en consideración el lapso de 2 años.

Planteamiento y delimitación del problema

Los queloides son crecimientos hipertróficos benignos de los fibroblastos dérmicos. Los pacientes con esta patología cutánea experimentan marcados problemas físicos (deformidad, dolor y prurito) y psicológicos. Aunque la etiología no ha sido totalmente dilucidada, se sugiere que los fibroblastos derivados de los queloides producen colágeno en forma incrementada comparado con los fibroblastos normales. La supresión de la actividad de los fibroblastos en queloides podría ser esencial en la terapéutica de estas respuestas de cicatrización anormales. El factor de crecimiento transformador Beta (TGF)-B ha sido implicado en la patogénesis de los queloides. Es probable que la combinación de niveles elevados de (TGF)-B y la respuesta anormal de fibroblastos proliferativos a ésta citoquina son importantes en la formación de estas estructuras.⁽¹⁾

Muchos tratamientos se han reportado con resultados variables. El tratamiento estándar más comúnmente usado son los corticoides intralesionales. El 5-fluoruracilo (5-FU), un análogo de las pirimidinas con actividad anti metabólica, ha demostrado inhibir la proliferación de fibroblastos en tejidos de cultivo. Tiene también un efecto inhibitorio en la expresión de colágeno tipo I inducida por TGF-B en fibroblastos humanos. ¿será eficaz el uso de 5- fluoruracilo mezclado con triamcinolona en una proporción 1,5: 1 en el tratamiento de queloides.

Justificación e importancia

En el Hospital Leopoldo Manrique Terrero, se ha visto la tendencia a la recidiva de la cicatriz queloidea, en los pacientes tratados, con la administración de triamcinolona

intralesional como tratamiento único, por lo que surge la necesidad de aplicar una nueva combinación de medicamentos para intentar disminuir la tasa de recidivas actuales, y así brindar un mejor tratamiento a estos pacientes.

Esta investigación se justifica en la medida que a través de los resultados de la misma contribuyan al desarrollo de tratamientos eficaces, para los pacientes que acuden con dicha patología a la consulta de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva del Hospital Leopoldo Manrique Terrero. En la actualidad existen pocas investigaciones en nuestro país debido a la problemática social por la cual atravesamos, lo que genera necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas en patologías de difícil tratamiento como los queloides, lo cual adjudica importancia a este estudio.

Antecedentes

En términos generales, la infiltración de 5-fluoruracilo (5-FU) 50 mg/mL en los queloides consigue una buena o excelente respuesta entre el 45 y el 78 % de los casos. Según el estudio de Gupta et al., donde se trataron a 24 pacientes con queloides con 5FU intralesional, se produjo un aplanamiento completo de la cicatriz en un 33 % de los pacientes y un 70 % de los pacientes refirieron un descenso en el picor y el dolor. En la publicación de Nanda et al. sobre queloides tratados con 5FU intralesional en 28 pacientes, se obtuvo una “buena respuesta” en un 71 % de los casos y una “respuesta excelente” en un 7 % de los mismos. En este trabajo participaron un elevado número de sujetos que anteriormente no habían mostrado mejoría con infiltraciones de corticoides (acetónido de triamcinolona). Se administró el 5FU intralesional 50 mg/mL sin diluir, semanalmente, durante un periodo de tres meses. La tasa de recidiva a los seis meses de finalizar el tratamiento fue del 0 %. En el estudio de Kontochristopoulos et al., la tasa de recaída a las 52 semanas fue del 47 %; y en el de Haurani et al., del 19 %.⁽²⁾

La infiltración de 5FU más acetónido de triamcinolona simultáneamente consigue buenas o excelentes respuestas en el 96 % de las ocasiones. Según Alsilian et al., la combinación de 5FU más acetónido de triamcinolona, o bien de 5FU más acetónido de

triamcinolona más láser de colorante pulsado es más efectiva que el acetónido de triamcinolona solo. Daroughegh et al. también encontraron mayor eficacia en la combinación de 5FU más acetónido de triamcinolona que en el uso de acetónido de forma aislada en el tratamiento de cicatrices hipertróficas. ⁽²⁾

Por lo general, la mayoría de autores recomiendan tratar las cicatrices hipertróficas y los queloides con acetónido de triamcinolona más 5FU simultáneamente en la misma sesión, ya que el resultado es mejor sin incrementar la tasa de complicaciones. Idealmente se debe emplear mayor cantidad de 5FU y menor de corticoide. Aumentar la dosis de corticoide parece que sólo incrementa la tasa de efectos adversos. Por el contrario, si se emplea poca cantidad de éstos, se consigue, reducir las complicaciones asociadas al uso de 5FU. Fitzpatrick fue el primero en reportar la experiencia con TAC+ 5-FU, con 9 años de experiencia administrando más de 1 inyección, el uso de dosis mayores se ha reportado sin el desarrollo de ningún efecto adverso hematológico. ⁽³⁾

Comparando la combinación de TAC+ 5-FU con la TAC como monoterapia, la mezcla es más efectiva y provee una respuesta más rápida con menos efectos adversos. Estos resultados en un periodo de tratamiento relativamente corto indica que esta combinación puede tener un efecto sinérgico en cicatrices hipertróficas y queloides. ⁽⁴⁾

Los resultados de éste estudio en el grupo TAC+ 5-FU son comparables con los reportados previamente. Nanda et al. reportaron que casi el 80% de los pacientes mostraron más del 50% de mejoría. Nuevamente, el menor porcentaje de mejoría en éste estudio está relacionado con el corto periodo de seguimiento. ⁽⁵⁾

Marco teórico

Los conocimientos actuales no permiten conocer a cabalidad el proceso de cicatrización normal. Por este motivo, el proceso de cicatrización patológico es aún menos comprendido; esto se ve reflejado principalmente en los múltiples tratamientos existentes con efectividad

variable como veremos a continuación. Un proceso de cicatrización anormal es aquél que no devuelve la integridad anatómica, funcional y/o estética de la piel y abarca un espectro que va desde la falta de cicatrización hasta la producción excesiva de cicatriz. ⁽⁵⁾

En una reunión de consenso realizada en 1994 se definieron conceptos y guías para que investigadores y clínicos interesados en el tema tuvieran un lenguaje común. Así se definió cicatrización ideal como aquella que devuelve la normalidad anatómica y funcional, sin cicatriz externa, cuyo único modelo en humanos es la cicatrización fetal. A su vez, se definió cicatrización aceptable, como aquella que deja cicatriz pero devuelve la integridad anatómica y funcional, siendo esta última a la cual estamos obligados a optar como cirujanos. De estas definiciones destacan como elementos claves del resultado del proceso de cicatrización la restauración anatomo-funcional. Sin embargo, se deja de lado un elemento muy importante que es el aspecto estético de la cicatriz, que muchas veces es el principal motivo de consulta. Además, en dicha reunión de consenso se definió cicatriz patológica como aquella en la cual existe una sobreproducción de tejido cicatrizal debido a un desbalance entre síntesis y degradación de la matriz extracelular (a favor de la síntesis), que determina una cicatriz sintomática, sobreelevada, roja, indurada o contraída que puede acarrear serios problemas funcionales y estéticos al paciente. ⁽⁶⁾

Histopatología

En una cicatriz normal reciente se puede observar 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. En una cicatriz hipertrófica se pueden observar espirales de tejido fibroso inmaduro de la dermis. Se observan áreas focales de colágeno maduro mezcladas con zonas de estroma mixoideo. ⁽⁶⁾

En los queloides 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. ⁽⁶⁾

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, con técnicas inmunohistoquímicas es posible distinguir algunas características de los queloides. 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 ahusadas 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. ⁽⁷⁾

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. Los mastocitos presentan signos de degranulación y existe edema en la matriz extracelular vecina. Estos datos sugieren un rol de estas células en la patogénesis y sintomatología de los queloides. ⁽⁸⁾

Fisiopatología

La formación de cicatrices hipertróficas y 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. En realidad, parece que los dos mecanismos están involucrados en la presencia de estas alteraciones. Tanto la cicatriz hipertrófica como los queloides se caracterizan 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. Asimismo, las cicatrices hipertróficas poseen un número muchísimo mayor de mastocitos que las cicatrices normales, los cuales con la liberación de histamina, son responsables del prurito, el eritema y el edema de estas lesiones. 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⁽⁸⁾. 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. Las cicatrices patológicas presentan respuesta exagerada a la acción de TGF- β 1, y los factores de crecimiento del tejido conectivo se sobreexpresan entre 100 y 150 veces en

cicatrices hipertróficas y queloides, respectivamente, en respuesta a dicha citoquina en comparación con los fibroblastos normales. ⁽⁹⁾

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. También puede estar implicada una reducción en los mecanismos de apoptosis, ya que los fibroblastos queloideos son especialmente resistentes a los mecanismos de degradación fisiológica. ⁽¹⁰⁾

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. ⁽¹¹⁾

Cicatrización patológica excesiva queloides y cicatrices hipertróficas

Los queloides y las cicatrices hipertróficas son formas patológicas de cicatrización excesiva en individuos genéticamente predispuestos, tras una lesión que puede ser traumática, inflamatoria o quirúrgica. Además, pueden ser secundarios a diversos procesos dermatológicos, como acné, foliculitis, técnicas de embellecimiento corporal (piercing, tatuajes), o quemaduras. Las diferencias entre ambas entidades son clínicas, histopatológicas y evolutivas, ya que no se han identificado mecanismos fisiopatológicos diferenciales entre ellas. ⁽¹¹⁾

Epidemiología

El proceso de cicatrización excesiva presente en cicatrices hipertróficas y queloides afecta del 5-15 % de las heridas y presenta agrupación familiar, mucho más evidente en el caso de los queloides. Se ha descrito una mayor incidencia de cicatrices patológicas en mujeres jóvenes de 12-30 años, aunque el hallazgo puede ser debido a la mayor frecuencia de uso de piercing y otros dispositivos estéticos en este grupo de edad y de hecho, la incidencia se iguala por sexos en el resto de grupos etarios. Los queloides son raros en individuos mayores de 65 años, aunque sí pueden aparecer queloides preesternales en ancianos tras cirugía torácica abierta. ⁽¹²⁾

Por razas, la cicatrización patológica es más frecuente en poblaciones asiáticas (sobretudo, china y polinesia). Los queloides puede aparecer en cualquier raza, pero predominan en los individuos de pigmentación más oscura y en la raza negra, en los que son 15 veces más frecuentes que en la raza blanca. En los pacientes afrocaribeños pueden aparecer queloides hasta en el 16 % de las heridas. Este aumento de riesgo en ciertos grupos étnicos sugiere un componente genético en la aparición de queloides. ⁽¹³⁾

Existen casos familiares que sugieren un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresión variable. Se han identificado loci de susceptibilidad en los cromosomas 2 y 724. En todo caso, la mayoría de los casos son esporádicos y no siguen un patrón de herencia identificable. ⁽¹³⁾

Etiología

No se ha podido determinar una causa etiológica de estas lesiones. La isquemia, con la hipoxia consiguiente, es una teoría difundida por Kisher. Se cree que la proliferación de miofibroblastos perivasculares y de células endoteliales termina por estrechar y obstruir los vasos. Por ello estas lesiones son menos vascularizadas. Las fibras colágenas son más gruesas, más abundantes y mas desorganizadas que en la matriz normal. La actividad de la

hidroxiprolina, necesaria para la síntesis del colágeno, es mayor en el queloide que en la cicatriz hipertrófica. ⁽¹⁴⁾

A pesar de que la actividad de la colagenasa, que frena el excesivo crecimiento del colágeno al degradarlo, es mayor que en la matriz normal, es superada por la excesiva síntesis del colágeno, lo cual produce la hipertrofia de la cicatriz. También hay menor actividad de la peptidasa procolágeno, además de elevados niveles de lisiloxidasa y de prolil-4hidroxilasa. Sin embargo no son suficientes para la degradación del colágeno. Algún factor del metabolismo de la melanina puede tener influencia. Esto explicaría la predisposición de la raza negra a los queloides y la no formación de queloides en las palmas de las manos y en las plantas de los pies. Aquí el papel de la hipófisis y del tiroides, a través de la hormona melanociticoestimulante, puede desempeñar un papel importante. ⁽¹⁴⁾

Clínica

A pesar de ser incluidas de forma clásica en el mismo espectro lesional, las dos variantes de cicatrización patológica deben considerarse dos entidades diferentes, desde el punto de vista clínico e histológico. La cicatriz hipertrófica, por lo general, surge dentro de las primeras 4 semanas tras la herida inicial, sin sobrepasar sus márgenes originales; crece después rápidamente durante los primeros meses (hasta el año) y más tarde remite espontáneamente. Al contrario, los queloides son cicatrices exuberantes que pueden aparecer de forma más tardía, crecer inicialmente siguiendo la conformación de la cicatriz original, para continuar proliferando posteriormente de forma indefinida hasta afectar las zonas vecinas. Son con mucha frecuencia elevados, firmes y originan dolor y prurito (46 % y 86 % en la serie de Lee et al., respectivamente). ⁽¹³⁾ En los pacientes caucásicos, los queloides son eritematosos y telangiectásicos, mientras que en las razas oscuras son hiperpigmentados. ⁽¹⁴⁾

Se localizan con preferencia en las áreas de mayor tensión mecánica: la zona más afectada es la preesternal, y también aparecen en tórax, hombros, cuello, tercio superior de espalda y lóbulos auriculares (única excepción a esta tendencia). El término “queloide” significa en griego “pinza de cangrejo”; fue utilizado por primera vez por Alibert en 1806, quizás para reflejar el modo en que estas lesiones se expanden lateralmente, más allá de la cicatriz original

de la que se originan. Su incidencia es del 4,5-16 % de la población, pudiendo presentarse sin distinción de raza (aunque son más prevalentes en la raza negra), edad o sexo. Si bien en la mayoría de los casos existe un trauma cutáneo previo, existe la posibilidad de aparición espontánea, sin lesión previa. En otros casos, son secundarios a otras lesiones cutáneas, como foliculitis extensas o acné noduloquístico. En este último supuesto, no es infrecuente que las lesiones queloides aparezcan tras el tratamiento con isotretinoína oral. ⁽¹⁵⁾

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial de las cicatrices hipertróficas y los queloides incluye una gran variedad de procesos dermatológicos, que por su aspecto fibrótico pueden ser confundidos por lesiones cicatriciales, y que en caso de duda, obligan a su biopsia para confirmación histológica (sarcoidosis, neoplasias fibrohistiocitarias, procesos infecciosos, etc.). ⁽¹⁶⁾

Tratamiento preventivo

Si bien algunos queloides se desarrollan sobre sitios de trauma o infección y llegan a nosotros una vez establecidos, nuestro deber es prevenir aquellos en que el cirujano interviene, o sea nuestras cirugías diarias. Primero que todo debemos estar atentos a pacientes o heridas con alto riesgo de desarrollar una cicatrización queloídea. Se trata de pacientes de raza negra, antecedentes personales o familiares de alteraciones cicatriciales, cierres cutáneos a tensión, cicatrices ubicadas en región preesternal, lóbulo de oreja u hombros y heridas que presentaron una cicatrización retardada. En todas las cirugías y especialmente en aquellas con algunos factores de riesgo para desarrollar cicatriz hipertrófica o queloídea, debemos tomar precauciones. ⁽¹⁷⁾

Como medidas de precaución se debe evitar intervenciones quirúrgicas en área de mayor incidencia de cicatrización queloídea, como por ejemplo hombros, dorso, región pectoral, cuidados especiales en paciente morenos o de raza negra, orientar las incisiones cutáneas según las líneas de fuerza de la piel, manipular la piel en forma atraumática, evitar o disminuir el número de electrocoagulaciones, suturar las incisiones con el mínimo de tensión posible, evitar todos aquellos elementos que favorezcan la inflamación: cuerpos extraños, material de

sutura inadecuado, etc. Tomar todas las medidas posibles para prevenir la infección quirúrgica, tratamiento compresivo de cicatrices de riesgo (presoterapia): - Ropa compresiva. - Geles de silicona. - Clips auriculares. ⁽¹⁸⁾

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. Pueden utilizarse sustancias que antagonicen el efecto fibroblástico de los factores de crecimiento (anticuerpos antimonoclonales, antagonistas de receptores, etc.). También son beneficiosos los bloqueadores de producción de colágeno y otros proteoglicanos. Sin embargo, es importante entender que se debe trabajar sobre la regeneración de la piel por ingeniería genética pues es la única terapia que nos va a permitir alcanzar resultados perfectos en todos los aspectos de la cicatrización. En relación a los factores de crecimiento, los autores se encuentran en una investigación prospectiva acerca del uso de factores de crecimiento epidérmicos en la inhibición de la multiplicación de fibroblastos, mecanismo fisiopatológico etiológico de cicatriz queloidea, esto basado en observaciones clínicas en que la extirpación de un queloide, seguida de cobertura del área cruenta con injertos de piel muy fina, irían asociados a una tasa muy baja de recidiva. ⁽²⁰⁾

Objetivos:

Objetivo general

Evaluar la eficacia de la triamcinolona más 5- fluoruracilo en el tratamiento de cicatrices queloideas en comparación con la administración de triamcinolona como monoterapia.

Objetivos específicos

1. Determinar la efectividad del 5-fluoruracilo en combinación con la triamcinolona en el tratamiento de cicatrices queloides.
2. Comparar efectividad /tiempo de aplicación, en el manejo del tratamiento de queloides tratados con la mezcla de 5-fluoruracilo mas triamcinolona como monoterapia.

3. Identificar la tasa de recidiva de queloides al utilizar la 5-fluoruracilo más triamcinolona.
4. Identificar la tasa de recidiva de cicatrices queloides al usar triamcinolona como monoterapia.
5. Comparar el dolor asociado a la aplicación del 5-fluoruracilo más triamcinolona versus triamcinolona (monoterapia).
6. Evaluar efectos adversos tanto con la infiltración de la mezcla de triamcinolona más 5-fluoruracilo así como triamcinolona como monoterapia.

Hipótesis

La combinación de la triamcinolona más 5- fluoruracilo en el tratamiento de cicatrices queloides es más efectiva que la administración de triamcinolona como monoterapia, ya que produce mejoría clínica, disminuye la tendencia a la recidiva así como los efectos adversos de uso de corticoides a largo plazo.

Aspectos éticos

Este trabajo se realizará en el servicio de cirugía plástica, estética, reconstructiva y maxilofacial del Hospital Dr. Leopoldo Manrique Terrero y consiste en la comparación del uso de 5 fluorouracilo más triamcinolona, versus la triamcinolona, el cual deberá llevarse a cabo bajo la autorización del comité académico y del jefe de servicio de cirugía Plástica, Estética, Reconstructiva y Maxilofacial, siguiendo las normas y referencias establecidas para el desarrollo del mismo. Este trabajo de grado cumple con los cuatro principios éticos de la bioética: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Por ser un estudio retrospectivo, se garantiza la confidencialidad de la información, la misma no será divulgada con propósitos comerciales o de alguna otra índole.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El estudio es de tipo prospectivo, experimental, observacional y longitudinal

Población y muestra

La población fueron todos los pacientes mayores de 18 años, que acudieron a la consulta del servicio de cirugía plástica, Hospital Leopoldo Manrique Terrero (Hospital Periférico de Coche) con diagnóstico de cicatriz queloidea. La muestra fue intencional y de tipo no probabilística, estando conformado por 40 pacientes que se dividieron en dos grupos de estudio, los cuales se denominaron: grupo A: triamcinolona más 5- flúoruracilo y grupo B: triamcinolona.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad con lesiones de queloideas.
- Pacientes con lesiones queloideas recidivantes o no recidivantes.
- Paciente que se hallan infiltrado con triamcinolona a los cuales se le continuará dicho tratamiento solo con este medicamento.
- Pacientes con diagnóstico de cicatriz queloidea, que no estén recibiendo ningún tipo de tratamiento, a los cuales se les administrará triamcinolona 5-fluoruracilo.

Criterios de exclusión

- Pacientes alérgicos a la triamcinolona o el 5-fluoruracilo.
- Pacientes que se nieguen a firmar consentimiento informado.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad de base como diabetes, HTA, desnutrición.
- Fumadores.

Variables

Aplicación de triamcinolona intralesional, aplicación de 5 fluor intralesional, aplicación de triamcinolona más 5 fluoruracilo intralesional, dolor al momento de colocar la inyección intralesional, tasa de recidiva, prurito y biopsia.

Procedimiento

Previa firma del consentimiento informado (Anexo A), de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se conformaron dos grupos de estudio:

- Grupo A) triamcinolona más 5 fluorouracilo intralesional dosificada por cm^2 de queuloide a razón de 1/1,5 cc, cada 15 días, por 5 aplicaciones.
- Grupo B) triamcinolona intralesional con dosis de 1,5 cc por cm^2 de queuloide, cada 15 días por 5 aplicaciones, para evitar sesgos de información recabada debido a que el 5-fluoruracilo se infiltra cada 15 días para comparar efecto en el mismo tiempo de trabajo del fármaco.

Los controles y seguimientos se realizaron, inmediatamente se inicio la aplicación de los medicamentos a las lesiones, a través del formulario de recolección de datos (Anexo B), registro fotográfico personalizado; cada dos semanas se infiltraron las lesiones por 6 meses y luego se procedio a la toma de biopsia para establecer resultados tanto estéticos como histológicos.

Tratamiento estadístico propuesto

Se calculo la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes entre variables nominales se hizo con la prueba de chi-cuadrado. En el caso de las variables continuas se aplico la prueba de t de Student para muestras independientes. Se consideraro un valor estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Los datos se analizaron con SPSS 24.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:

Recursos humanos:

Residentes de primer año del Curso de Postgrado del Hospital Carlos J Bello (Cruz Roja Venezolana).

Materiales:

Frasco ampolla de triamcinolona (Kenacort ®) vía intralesional.

Frasco ampolla de 5- fluoruracilo.

Inyectadoras de 3 cc y 1 cc.

Alcohol isopropilico.

Algodón.

Guantes estériles

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, los mismos fueron asignados a dos grupos: un primer grupo conformado por 20 pacientes quienes recibieron triamcinolona con 5-fluoracilo (T+5F) y un segundo grupo, con el mismo número de pacientes, que recibió triamcinolona (T).

La tabla 1 comprobó que los grupos fueron estadísticamente comparables y con ausencia de sesgo, no hubo asociación diferencia de edad entre grupos ($p = 0,806$), como tampoco diferencia entre sexo ($p = 0,342$). La dimensión del queloide no fue diferente entre grupos ($p = 0,106$).

Al evaluar la expresión de dolor entre grupos, tabla 2, hubo diferencias estadísticas ($p = 0,001$). La mayoría de los pacientes en el grupo tratado con T+5F con dolor leve, 15 (75,0%) en comparación con los pacientes del grupo T, que solo 1 (5,0%) tuvo dolor leve, por el contrario, la mayoría de los pacientes en el segundo grupo, 14 (70,0%) con dolor intenso.

La tabla 3 mostró los cambios en las características morfológicas de queloides entre grupos, en el aplanamiento, si bien la frecuencia de mejoría fue mayor en el grupo T+5F, al cabo de 12 semana no hubo diferencias estadísticas entre grupos ($p = 0,219$), siendo que 1 (5,0%) de pacientes en el grupo T+5F se identificó aplanamiento de la lesión y 2 (10,0%) en el grupo T. En la caracterización de teleangiectasias, al cabo de 12 semanas, 2 (10%) en el grupo T+5F y la misma cantidad de pacientes en el grupo T, sin diferencia estadística ($p = 1,000$). La movilidad de piel, sin diferencia entre los grupos, en la 12va semana, 2 (10%) de pacientes la presentaron en el grupo T+5F y 1 (5,0%) en T.

La tabla 4 resumió la continuación de cambio en la morfología de queloides, en cambio de color, a la 12va semana, 4 (20,0%) de pacientes presentó cambio en coloración en el grupo T+5F y 2 (10,0%) en el grupo T, sin diferencia estadística ($p = 0,658$). La presencia de bordes regulares, al final del seguimiento (12va semana), 3 (15,0%) en grupo T+5F y 3 (15,0%) en el grupo T, sin diferencia estadística significativa ($p = 1,000$). Las lesiones elevadas, poco presentes al cabo de la 12va semana, 5 (25,0%) tuvo lesiones elevadas en el grupo T+5F y 4 (20,0%) en el grupo T, sin diferencia estadística.

La tabla 5 muestra la diferencia en relación a la recidiva de las lesiones en ambos grupos en evaluaciones sucesivas a los 6 meses, 12 y 18, y 24 meses, los pacientes experimentaban síntomas de reaparición como elevación mayor a 1 cm, engrosamiento de bordes y prurito en 8 pacientes (40%) del total de la muestra a los 6 meses sin tratamiento, síntomas que se intensificaron en los siguientes 12 aumentando a 11 pacientes (55%), sin embargo en el grupo de pacientes que se trataron con 5 FU + T 1 (5%) solo paciente presento signos de elevación, siendo estadísticamente significativo ($p= 0,002$). Manteniéndose estos resultados a los 18 y 24 meses, observando características de regresión de lesión queloidea en el grupo de 5 FU + T en 1 (5%) paciente y en 13 (65%) en los tratados con T, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,002$).

Se evaluó la histología de 6 muestras obtenidas por pounce al grupo de pacientes que se clasificaron como recidivas y se obtuvo, que en el grupo de pacientes tratado con Triamcinolona como monoterapia el tejido estaba marcado por una gran disminución de fibroblastos, fragmentación del colágeno en dermis papilar, aumento de la capa córnea en la epidermis e hialinización de las fibras de colágeno. En el paciente tratado con la mezcla de fármacos con recidiva se evidencia disminución de fibroblastos sin embargo en menor proporción que los tratados con monoterapia, y la fragmentación de colágeno es menor.

Discusión.

De acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación, se evidencia que el tamaño del queloide, no tiene ninguna relación con la edad y sexo del paciente, ni la severidad del mismo, concordando con los resultados obtenidos por Nanda et al, en su investigación.

Al evaluar el dolor relacionado a la aplicación del 5 FU más Triamcinolona se evidencia que el nivel del dolor según la escala EVA, fue categorizado como leve en comparación con la administración de Triamcinolona como monoterapia, en concordancia con los estudios realizados por Gupta en donde obtuvo una tasa de 70 % menos con la administración de 5 FU en comparación con Triamcinolona.

En cuanto a las características clínicas como aplanamiento, telangiectasias, regularidad de bordes, aunque obtuvimos resultados sin significancia estadísticas si se evidenció mayor eficacia y rapidez en obtener estos cambios con la mezcla de 5 FU mas Triamcinolona que con

la Triamcinolona como monoterapia lo que pudiera fortalecer los resultados obtenidos por Nanda et al. Y Gupta et al.

Evaluamos otras características como movilidad de la piel y cambios en la coloración de la lesión, en donde obtuvimos mayor eficacia de la mezcla de fármacos en concordancia con los estudios realizados por.

Al evaluar la recidiva pudimos evidenciar, que al utilizar Triamcinolona como monoterapia, los pacientes experimentaban síntomas de reaparición como elevación, engrosamiento de bordes y prurito en 27,5% del total de la muestra a los 30 días sin tratamiento, síntomas que se intensificaron en los siguientes 60 días obteniendo una tasa de 42,5 % de regresión del total en la última evaluación (6 meses), y 2,5 % (1 paciente) con la mezcla de 5 FU mas Triamcinolona, resultados superiores a los obtenidos por Kontochristopoulus el cual obtuvo un 47 % de recidiva y Haurani del 19 %.

Conclusiones

La cirugía en general cuenta con una gamma de procedimientos quirúrgico que implican un proceso cicatrizal de acuerdo a la zona tratada, la cirugía plástica busca esencialmente la mejoría estética de la economía corporal y para ello es necesario la realización de heridas que posteriormente se convierten en cicatrices y en mucho de los casos avanzan a queloide, este trabajo estuvo orientado en la aplicación de 5 FU combinado con triamcinolona como una alternativa terapéutica de las cicatrices queloideas, ya que las mismas tienden a recurrir o hacerse refractarias a tratamientos convencionales.

Se puede concluir que la terapia combinada fue superior en efectividad, disminución de la tasa de recidivas, y los pacientes experimentaron menos dolor al momento de la aplicación en comparación con otros medicamentos.

No se evidenciaron complicaciones mayores, al administrar tratamiento con 5FU más triamcinolona, como las frecuentemente observadas en el tratamiento con monoterapias. Los

resultados no están asociados, a raza, sexo, etología de lesión ni tiempo de evolución de la misma, a diferencia del tratamiento con triamcinolona.

En un lapso de 6 meses no se detectaron recidivas con significancia estadísticas, en el grupo tratado con terapia combinada, lo que permite considerar este método utilizado como tratamiento de primera línea para queloides.

Recomendaciones

En vista de que las cicatrices queloides, son lesiones de tan difícil tratamiento y las mismas son susceptibles a recidiva, se planteó la necesidad de un tratamiento efectivo que disminuya el tiempo de aplicación, que garantice la menor tasa de recidivas y que tenga adhesión por los pacientes, sobre todo lo relacionado al dolor de la aplicación que muchas veces retrasa o altera la secuencia del tratamiento, desfavoreciendo la evolución de la cicatriz y promoviendo la persistencia en el tiempo de la misma, al combinar estos medicamentos, pudimos observar que encontramos las características expuestas por lo que podemos recomendar utilizar esta terapia combinada, como alternativa de tratamiento para cicatrices queloides, garantizando seguridad del procedimiento, y resultados positivos y permanentes a esta patología.

Se recomienda seguir la línea de investigación para garantizar la ausencia de recidivas posteriores, así como plantear la posibilidad de fabricar un fármaco que contenga 5 FU más triamcinolona en un solo producto para disminuir costos al paciente.

Plantear la posibilidad de utilizar la terapia combinada como recomendación de primera línea en las cicatrices queloides a nivel mundial, ya que existe suficiente evidencia científica para respaldar este tipo de tratamiento ante la monoterapia .

REFERENCIAS

1. Cintrón-Machón G, Poveda-Xatruch J. Cicatrización queloide. AM. Costarricense, vol 50, 2008; 50 (2): 108-116
2. Arosemena A, Arosemena R, Actualización sobre el queloide y la cicatriz hipertrófica. Act Terap Dermatol 2007; 30: 238-252.
3. Salem C. Cicatrices hipertróficas y queloides. Cuad. Cir. 2002; 16: 77-86.
4. Bejarano M. Cicatrices queloideas en pabellón auricular: un problema no resuelto. Cir Pediatr 2014; 27,(1): 21-25 .
5. Herranz P. Pautas de cicatrización de heridas. 2012, disponible en [Internet] en <http://www.ulceras.net/monograficos/libro-cicatrizacion-baja.pdf>. (enero 2018).
6. Andrades J. Recomendaciones para el manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. Rev. Chilena de Cir.2006; 58, (2): 78-88.
7. Coiffman F. Cirugía Plástica, Reconstructiva y Estética. Tercera edición. Tomo 1. Amolca. Bogotá- Colombia. 2014: 112-116
8. Salazar K. Situación epidemiológica de la furunculosis en la población de Iroquois. Dermatol Rev Mex 2013; 57: 438-445.
9. Baryza M. et al. The Vancouver scar scale: An administration tool and its interrater reliability. J. Burn Care Rehabil 1995; 16: 535-538.
10. Chertien B. et al. Cicatrización cutánea antiestética: elementos objetivos de apreciación y posibilidades de mejoría. EMC. E-45-01.

11. Asawanonda P, Khoo LSW, Fitzpatrick TB, Taylor CR. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol* 1999;135:348-9.
12. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol* 1997;37.
13. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S209-11.
14. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002;204:130-2.
15. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars. Comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol* 2002;138:1149-55.
16. Sánchez J, Linares M. Carbon dioxide laser ablation associated with interferon alfa-2b injections reduces the recurrence of keloids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:1039-40.
17. Gerbault O: Encyclopédie Médico-Chirurgicale, and literature review. *Plast Reconstr Surg* 1995; Cirugía plástica, reparadora y estética. Paris, 95: 1051-5 Ediciones Elsevier, 2000; 14.
18. Cosman B. et all. Static-electric Lattes R: The surgical treatment of keloids. *Plast field induction by a silicone cushion for the Reconstr Surg* 1961; 27: 335.
19. Lee YS, Vijayasingam S: Mast cells and. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M: myofibroblasts in keloid: a light microscopic, Evaluation of various methods of treating keloids immunohistochemical and ultrastructural study. and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 902-5.

20. D'Andrea F. et al.: of 5- fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of Prevention and treatment of keloids with timed wound irrigation after extralesional excision. intralesional verapamil; 204: Plast Reconstr Surg 2001; 108: 1218-24.

ANEXOS

ANEXO A. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**EFICACIA DE LA TRIAMCINOLONA VERSUS 5-FLUORACILO MAS
TRIAMCINOLONA EN EL TRATAMIENTO DE QUELOIDES HOSPITAL
DR. LEOPOLDO MARRIQUE TERRERO., JULIO 2016 – JULIO 2018**

Yo: _____, consiento en participar en esta investigación cuyo objetivo es: Analizar la eficacia de la triamcinolona versus 5-fluoracilo mas triamcinolona en el tratamiento de queloides hospital Dr. leopoldo marrique terrero., julio 2016 – junio 2018 en Caracas, en un lapso de 2 años. Se me ha explicado y entiendo los efectos del 5-fluoracilo y la triamcinolona pues la práctica de la medicina y cirugía no son una ciencia exacta, debiendo mi médico colocar todo su conocimiento y su pericia para buscar obtener el mejor resultado.

Me permitieron hacer preguntas sobre el estudio presentado por la investigadora: y comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- a) Cuando quiera
- b) Sin tener que dar explicaciones
- c) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar.

Firma del Participante: _____

Fecha: _____

Anexo B. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

**EFICACIA DE LA TRIAMCINOLONA VERSUS 5-FLUORACILO MAS
TRIAMCINOLONA EN EL TRATAMIENTO DE QUELOIDES, HOSPITAL
LEOPOLDO MANRRIQUES TERRERO, JULIO 2016 – JULIO 2018**

No.de Historia_____

fecha_____

Nombre_____ Edad: ____ Sexo: _____

Mecanismo de producción de la lesión:

Tiempo de evolución de la cicatriz inestetica.

Área de Resección Quirúrgica.

Resección Quirúrgico Realizada: si tipo de incision:_____ no

Aplicación con triamcinolona:

Triamcinolona mas 5 fluor:

Aplicación con 5 fluor:

Escala de dolor: 0 hasta 10 (0 no presenta dolor) (10 dolor máximo)

Escala de satisfacción del paciente: 0 hasta 10 (0 no está satisfecho) (10 satisfacción máxima)

Resultados 2da semana

Resultados 4ta semana

Resultados 6ta semana.

Resultados 8va semanas.

Resultados 10 semanas.

Resultados 12 semanas.

Resultados de la Biopsia:

Diferencias entre cicatriz hipertrófica y cicatriz queiloide

CICATRIZ HIPERTRÓFICA	CICATRIZ QUELOIDE
Levantada sobre la superficie de la piel sin sobrepasar unos cuantos milímetros	Se levanta sobre la superficie de la piel y puede alcanzar varios centímetros
Color blanquecino. Consistencia	Color rojo brillante. Consistencia

dura	muy dura
No duele ni produce prurito	Duele, pica y produce sensación de ardor
Se limita a la zona original del trauma	Se extiende a piel sana más allá de la zona inicial del trauma
No crece indefinidamente	Puede crecer varios cms durante años
Con el tiempo su consistencia se ablanda y su color se aclara	Difícilmente disminuye de tamaño con el tiempo. Conserva su color rojizo
Rara la recidiva después de resección	Recidiva frecuente después de resección
Gran hiperplasia de los fibroblastos en la dermis	Mayor hiperplasia que en la hipertrófica en la dermis coriónica
Abundantes fibras colágenas en dermis	Fibras colágenas más abundantes que en la CH
Aparecen en zonas en contra de las líneas de langer y superficies flexoras	Tendencia en regiones: zona esternal, deltoidea parte superior de espalda y lóbulo de oreja

Anexo C. Tabla 1: comparación de cicatriz hipertrófica y queloidea ⁽¹⁹⁾

Tabla 1.

Eficacia de la triamcinolona versus 5-fluoracilo más triamcinolona en el tratamiento de queloides. Distribución de pacientes según características basales.

Variab	Triamcinolona + 5F	Triamcinolona	p
---------------	---------------------------	----------------------	----------

N	20		20		-
Edad (años)(*)	30 ± 14		29 ± 14		0,806
Sexo					0,342
Masculino	8	40,0%	11	55,0%	
Femenino	12	60,0%	9	45,0%	
Dimensión (cm)(*)	5,8 ± 1,9		6,8 ± 1,9		0,106

(*) media ± desviación estándar

Tabla 2.

Eficacia de la triamcinolona versus 5-fluoracilo más triamcinolona en el tratamiento de queloides. Comparación de dolor según grupo.

Dolor	Triamcinolona + 5F		Triamcinolona	
	n	%	n	%
Leve	15	75,0	1	5,0
Moderado	5	25,0	5	25,0
Intenso	0	0,0	14	70,0

p = 0,001

Tabla 3.

Eficacia de la triamcinolona versus 5-fluoracilo más triamcinolona en el tratamiento de queloides. Comparación de características clínicas según grupos.

Características	Triamcinolona + 5F		Triamcinolona		p
	n	%	n	%	
Aplanamiento					
2da semana	3	15,0	4	20,0	1,000
4ta semana	3	15,0	4	20,0	1,000
6ta semana	2	10,0	3	15,0	0,875
8va semana	2	10,0	3	15,0	0,633
10va semana	1	5,0	2	10,0	0,785
12va semana	1	5,0	2	10,0	0,219
Telangectasias					
2da semana	5	25,0	3	15,0	0,693
4ta semana	4	20,0	3	15,0	0,875
6ta semana	4	20,0	3	15,0	0,875
8va semana	3	15,0	3	15,0	1,000
10va semana	3	15,0	2	10,0	1,000
12va semana	2	10,0	2	10,0	1,000
Movilidad de piel					
2da semana	7	35,0	4	20,0	0,479
4ta semana	6	30,0	3	15,0	0,715
6ta semana	6	30,0	3	15,0	0,715
8va semana	5	25,0	3	15,0	0,693
10va semana	2	10,0	1	5,0	1,000
12va semana	2	10,0	1	5,0	1,000

Tabla 4.

Eficacia de la triamcinolona versus 5-fluoracilo más triamcinolona en el tratamiento de queloides. Comparación de características clínicas según grupos.

Características	Triamcinolona + 5F		Triamcinolona		p
	n	%	n	%	
Cambio de color					
2da semana	6	30,0	5	25,0	1,000
4ta semana	6	30,0	5	25,0	1,000
6ta semana	6	30,0	5	25,0	1,000
8va semana	5	25,0	3	15,0	0,787
10va semana	4	20,0	2	10,0	0,658
12va semana	4	20,0	2	10,0	0,658
Bordes regulares					
2da semana	1	5,0	2	10,0	1,000
4ta semana	1	5,0	2	10,0	1,000
6ta semana	2	10,0	1	5,0	1,000
8va semana	3	15,0	2	10,0	1,000
10va semana	2	10,0	1	5,0	1,000
12va semana	3	15,0	3	15,0	1,000
Elevación					
2da semana	7	35,0	6	30,0	1,000
4ta semana	6	30,0	5	25,0	1,000
6ta semana	5	25,0	5	25,0	1,000
8va semana	5	25,0	5	25,0	1,000
10va semana	5	25,0	4	20,0	1,000
12va semana	5	25,0	4	20,0	1,000

Tabla 5.
Tasa de recidiva

Seguimiento	Triamcinolona + 5F		Triamcinolona		p
	n	%	n	%	
6 meses	1	5,0	8	40,0	0,026
12 meses	1	5,0	11	55,5	0,002
18 meses	1	5,0	13	65,0	0,002
24 meses	1	5,0	13	65,0	0,002

Gráfico 1.

Diagrama de barras de la edad según grupos.

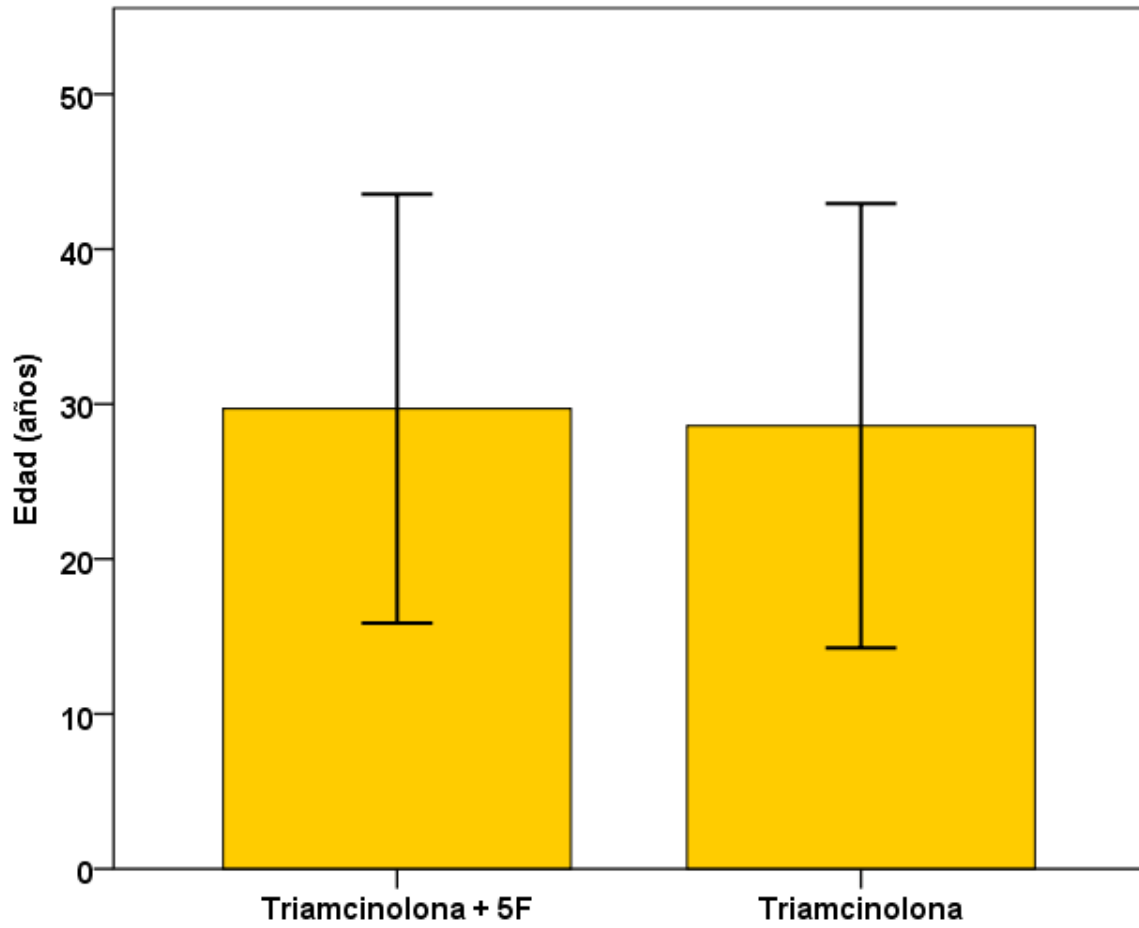


Gráfico 2.

Distribución de pacientes por sexo según grupos.

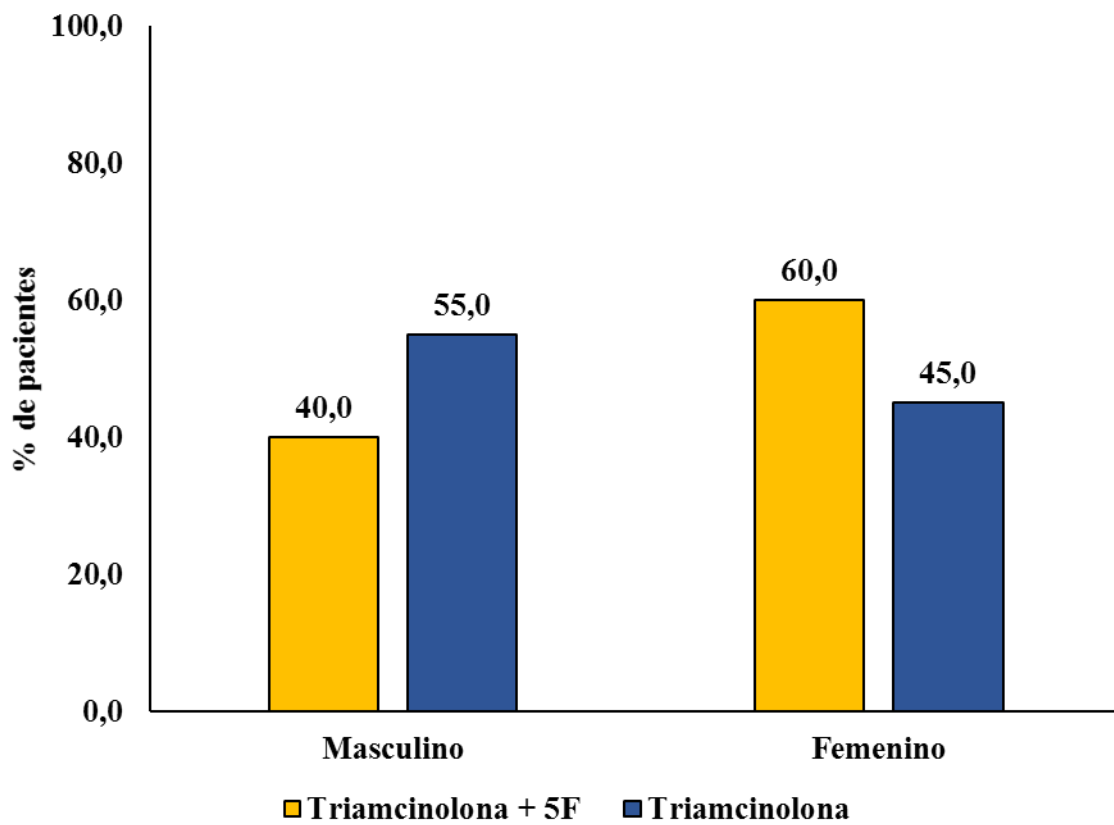


Gráfico 3.

Diagrama de barras de la edad según dimensión del queloide.

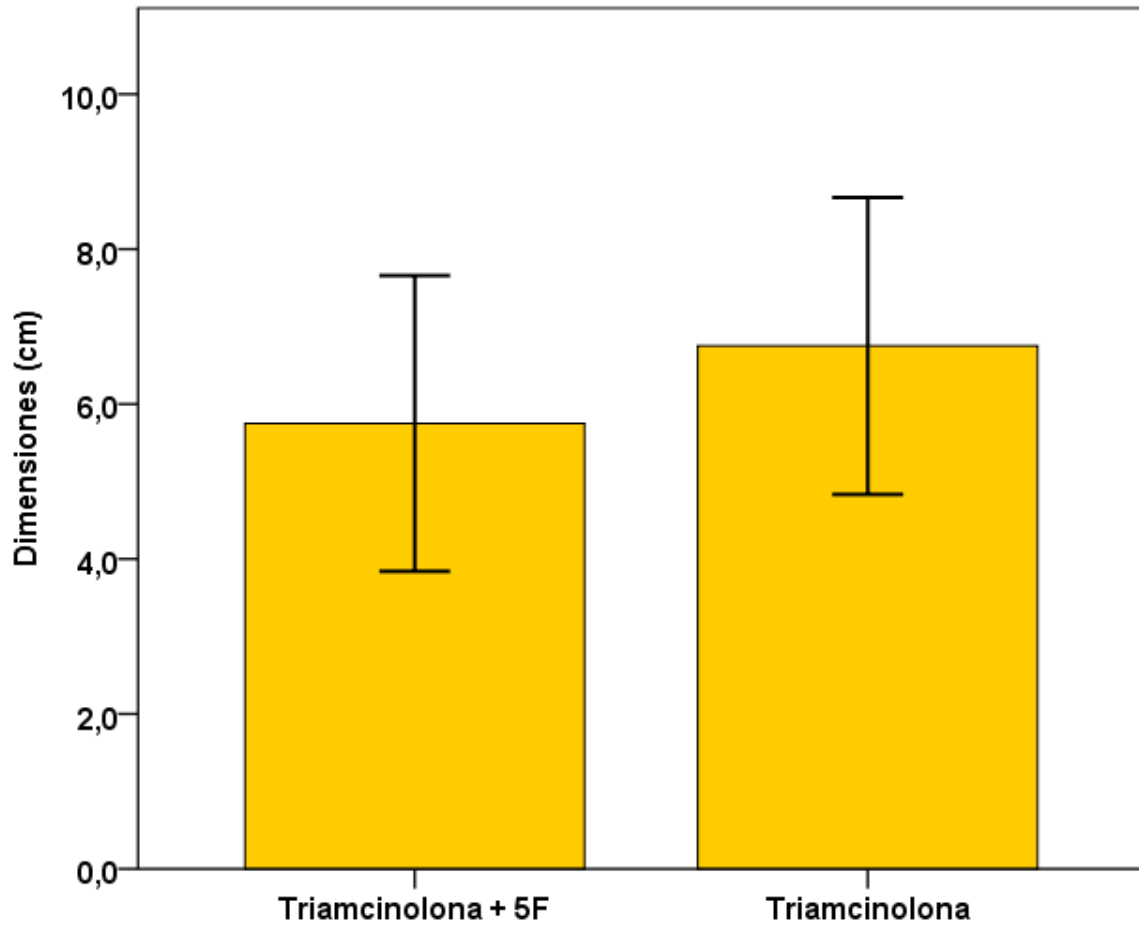


Gráfico 4.

Distribución de pacientes por dolor según grupos.

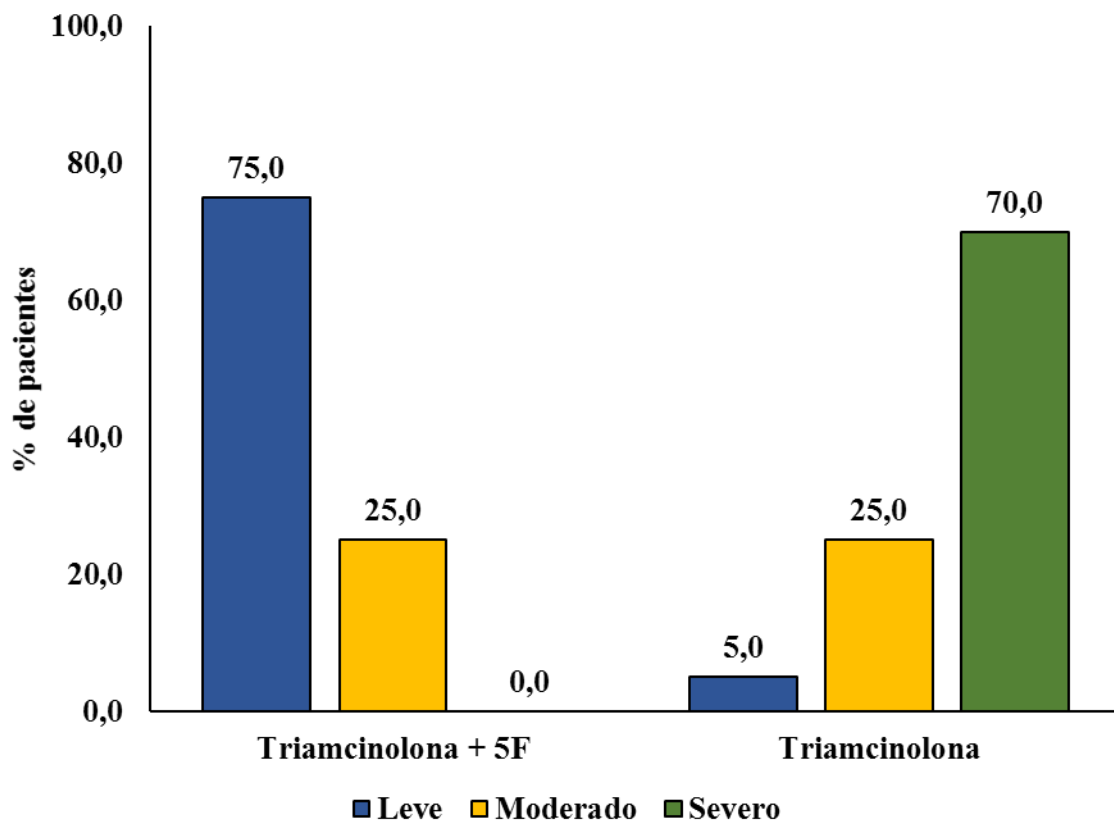


Gráfico 5.

Cambio en presencia de aplanamiento según grupos.

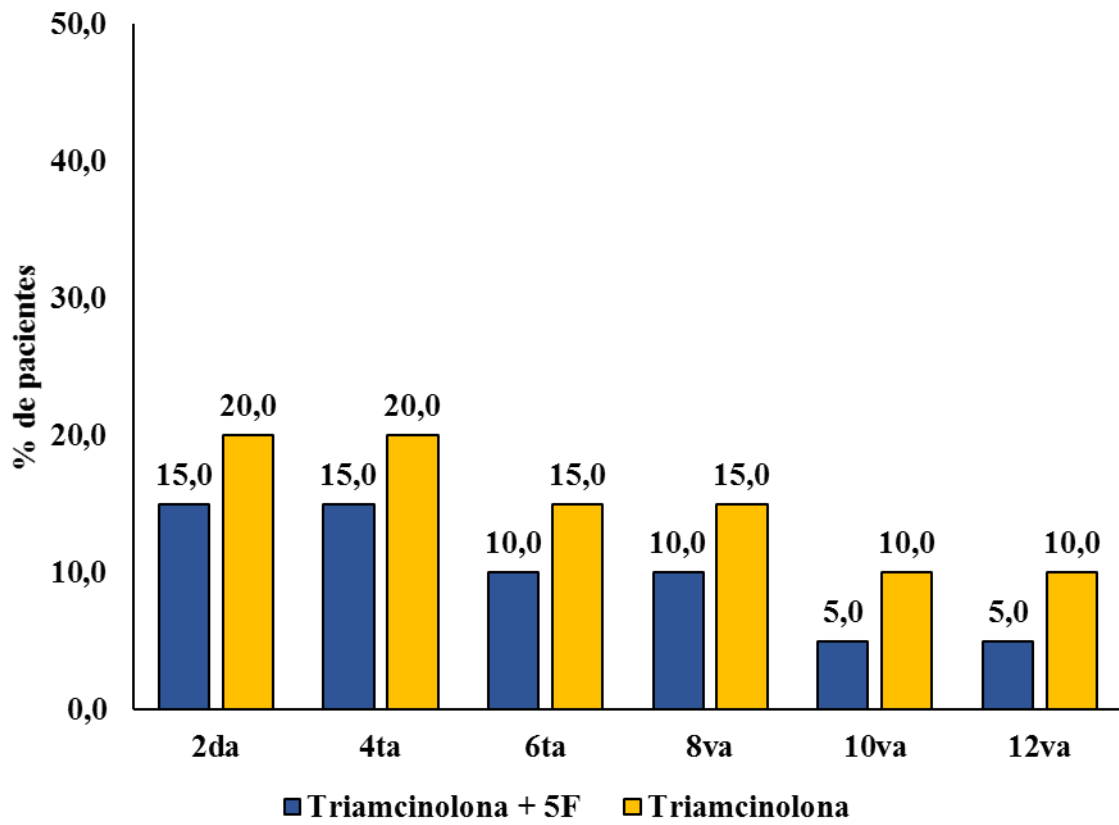


Gráfico 6.

Cambio en presencia de telangiectasias según grupos.

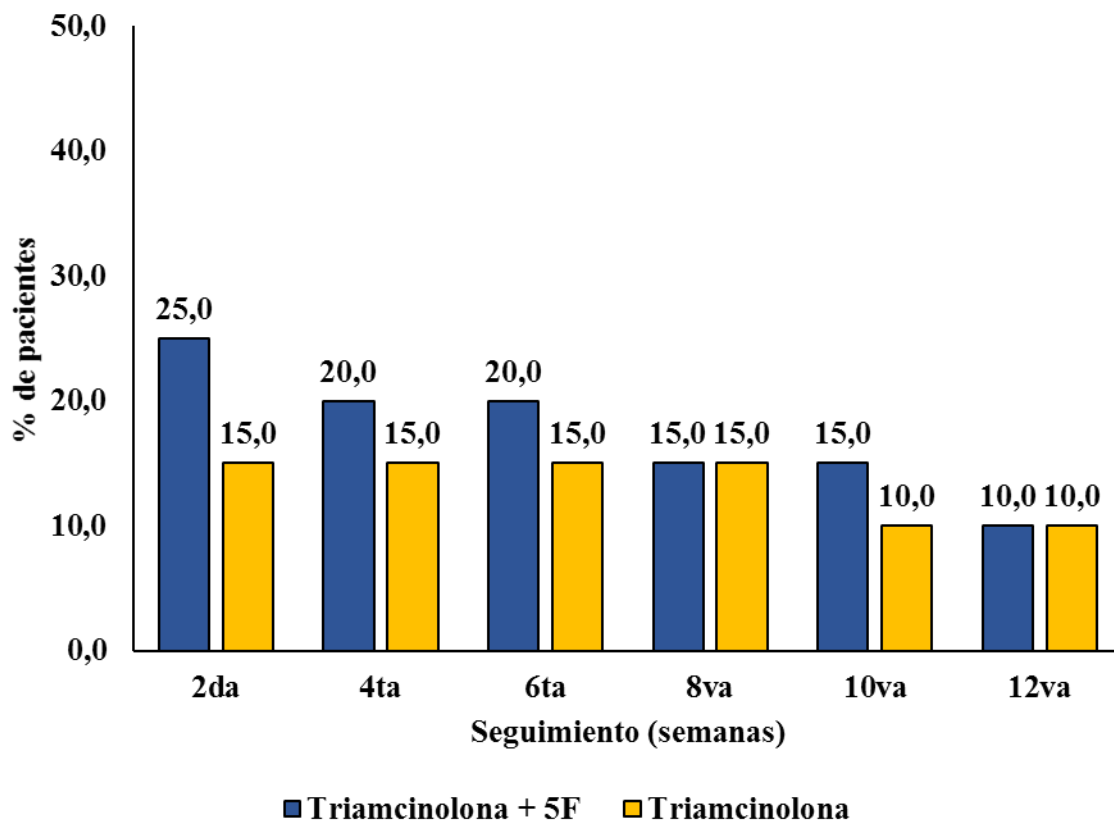


Gráfico 7.

Cambio en presencia de movilidad de piel según grupos.

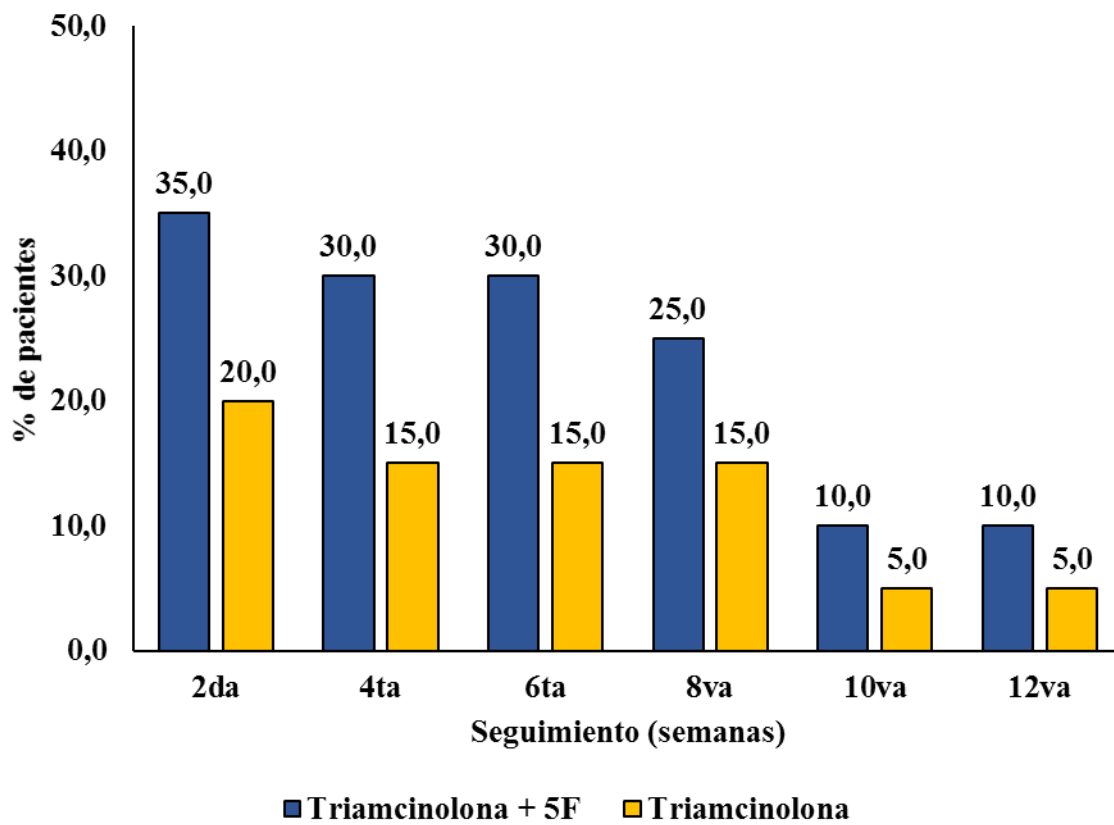


Gráfico 8.

Cambio en cambio de color según grupos.

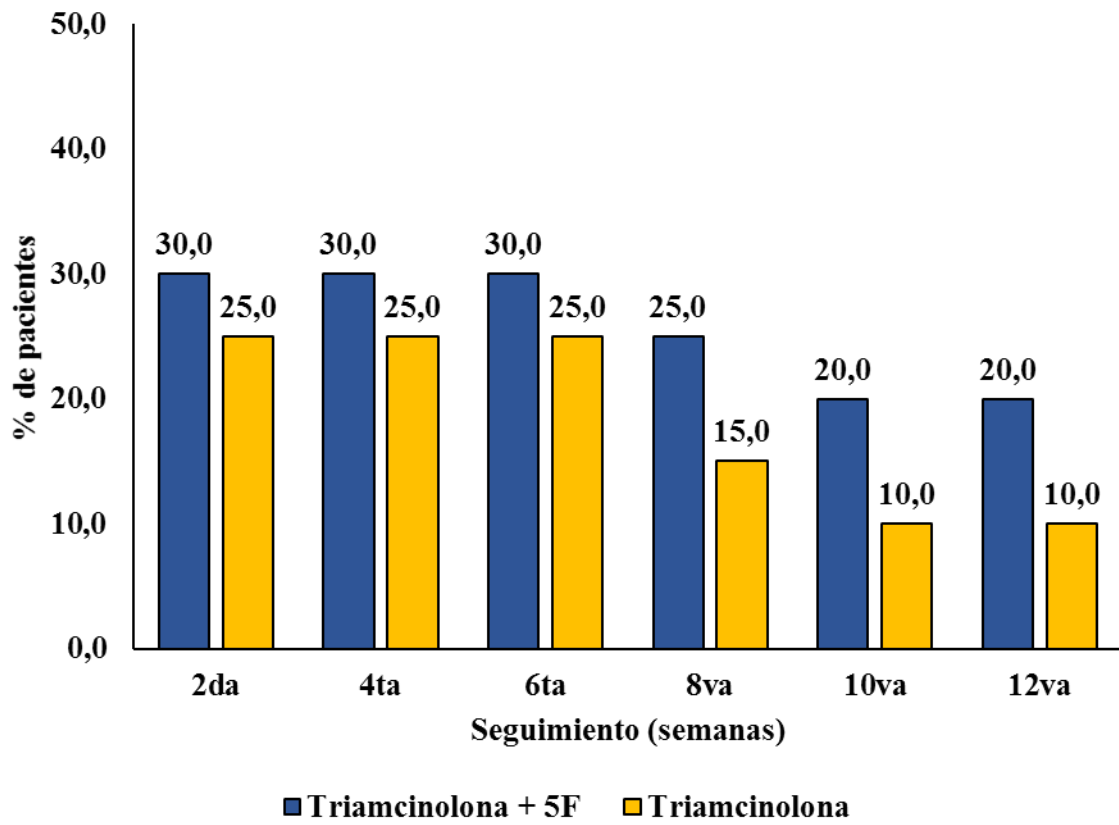


Gráfico 9.

Cambio en regularidad de bordes según grupos.

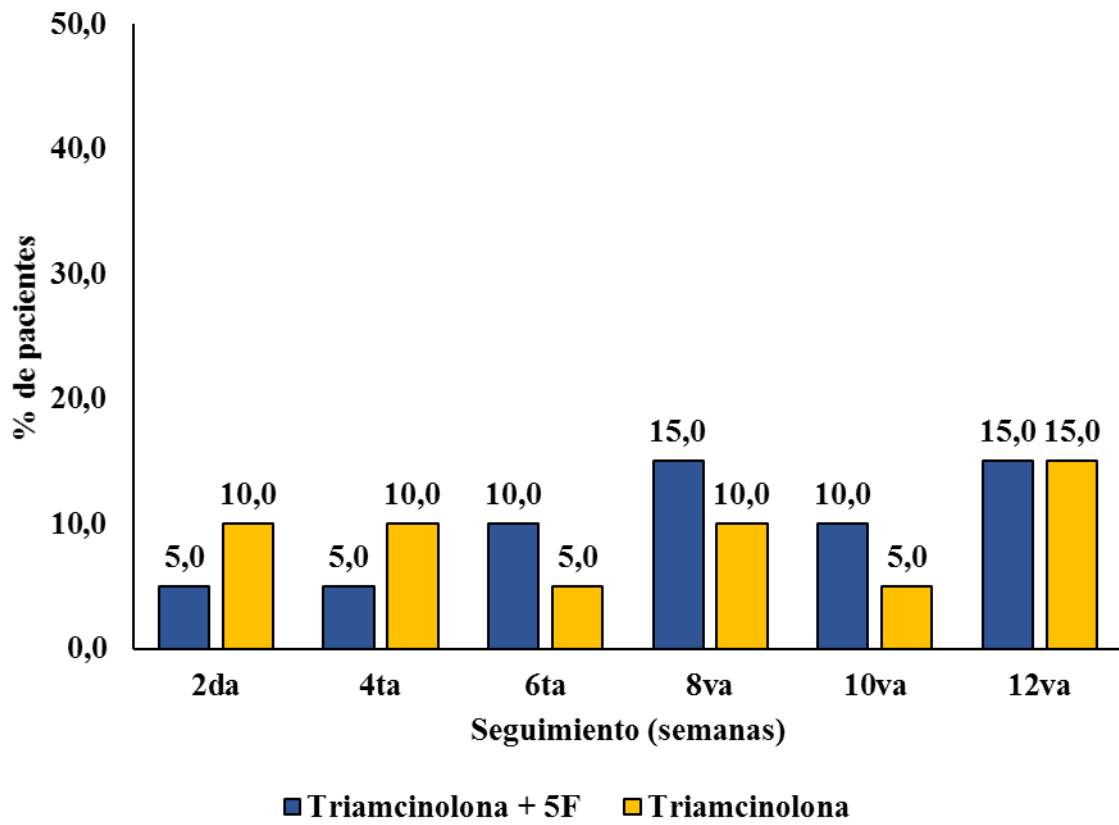
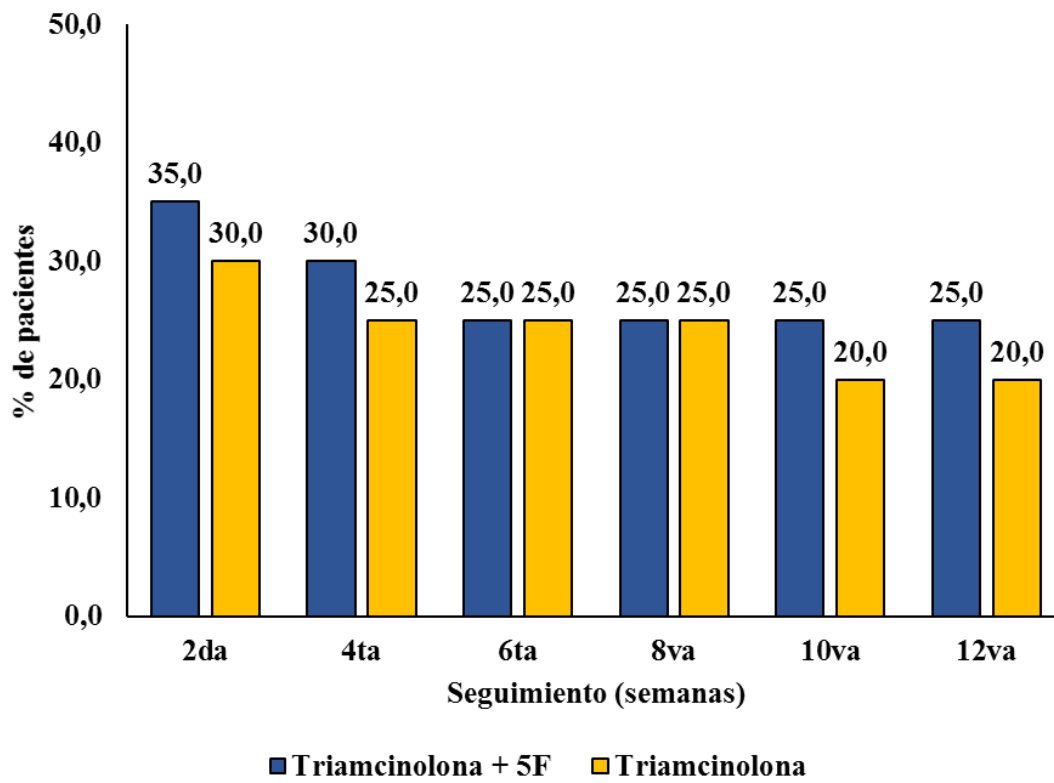


Gráfico 10.

Cambio en elevación según grupos.



Operacionalización de las variables

Objetivo Específico	VARIABLES	Dimensión	Indicadores	Técnica e Instrumento
Clasificar los pacientes con cicatrices queloides por edad y sexo en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Leopoldo Manrique Terrero	Pacientes con queloides por edad y sexo	Cicatrices queloides	Grupo etario	Técnica: Análisis de contenido, Análisis crítico Estadística descriptiva
			Género	
Describir las dimensiones, color y aspecto macroscópico de la lesión	Dimensión, coloración, y prurito de la lesión	Clínica del paciente	Número de pacientes con queloides.	Instrumento: Historias clínicas
Relacionar los cambios histológicos de ambos de grupos de estudio	Triamcinolona intralesional Versus Triamcinolona mas 5 Flúoruracilo. Biopsia	Cambios Histológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos. • Linfocitos • Distribución del colágeno • Mitosis de Fibroblastos 	Instrumento de Recolección de datos
Dolor relacionado a la infiltración	Escala de dolor. (0-10)	0: ausencia de dolor 10: dolor máximo	<ul style="list-style-type: none"> • TAC • 5 fluorouracilo más triamcinolona 	Escala de dolor
Recidiva	Taza de Recidiva	Tiempo de evolución	<ul style="list-style-type: none"> • TAC • 5 fluorouracilo mas triamcinolona 	Tiempo

Patrón histológico queloideo a la microscopia mas tinción con HE.

