

Cicatrices hipertróficas y queloides

Autores:

Vistós Vercher, J.L. *, Aliaga Morell, M.T. **

*Médico Especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, **D.U.E.. Hospital Aguas Vivas Carcaixent; Valencia

Resumen

Los queloides representan una forma patológica de cicatrización que desborda los límites de la lesión inicial, en cambio las cicatrices hipertróficas permanecen dentro de los bordes del traumatismo originario. En los queloides y cicatrices hipertróficas observamos una formación excesiva de tejido reparativo como consecuencia de una alteración de los sistemas de control en la formación de colágeno. La etiología de estas entidades no es totalmente conocida, aunque se cree que subyace una predisposición genética a la que se añadirían factores desencadenantes.

Ambas son difícil de tratar, sobre todo los queloides con un alto grado de recurrencias que en muchas ocasiones requiere asociar diferentes opciones terapéuticas para conseguir su control.

They summarize

Keloids and hypertrophic scars represents excess scar formation. Keloids are scars that extend beyond the borders of the original wound. Hypertrophic scars are similar, but are confined to the wound borders. Exist exuberant deposition of collagen whose reason remaind partially understood.

Keloids are hight recurrence rate after surgical removal. There are multiple interdisciplinar treatment modalities to both keloids and hypertrofics scars.

Introducción

El proceso de cicatrización es una compleja reacción reparativa de la piel.

Las cicatrices hipertróficas y los queloides son dos formas de cicatrización patológica que en ocasiones se confunden.

Queloides es un término Griego acuñado en 1806 por Aibert para describir aquel tipo de cicatriz de consistencia firme que desborda en su crecimiento los límites

de la lesión originaria, invadiendo por lo tanto la piel sana circundante. En cambio la cicatriz hipertrófica adopta un aspecto sobreelevado, pero queda confinada al área del traumatismo primario que la produjo.

Los queloides pueden aparecer espontáneamente, ó con mayor frecuencia, después de un traumatismo que alcanza la dermis y tienden a crecer durante varios años. Por el contrario, las cicatrices hipertróficas son consecuencia de una injuria cutánea, crecen a partir de las pocas semanas, pero suelen mejorar hacia el final del primer año.

Los métodos de tratamiento deben acomodarse a factores individuales diversos ¹ como la localización, afectación funcional, tamaño, número de lesiones, recurrencia, edad del paciente, etc. Entre las diversas modalidades terapéuticas encontramos, la escisión, los corticosteroides en inyección intralesional, la crioterapia, el Láser de colorante pulsado, los agentes antitumorales, los fármacos inmunosupresores, la radioterapia y la combinación secuencial de varios de los anteriores². Tras el tratamiento podemos recurrir a actitudes más conservadoras como la fijación de la cicatriz con esparadrapo para disminuir las fuerzas de distensión, uso de apósitos oclusivos, gel líquido de silicona, prendas de presoterapia, y el maquillaje.

Epidemiología

Los factores de riesgo aumentado de aparición en los queloides, son el color de la piel; así la raza negra tiene una prevalencia que oscila entre 4,5-16%, encontrando valores altos también en Hispanos y Asiáticos. Las cicatrices hipertróficas presentan una menor relación con el grado de pigmentación cutánea.

Otros factores relacionados son, la edad por debajo de los 30 años y los elevados niveles hormonales como ocurre en la pubertad ó en el embarazo. No se han encontrado diferencias entre sexos.

Existe predisposición familiar con diferentes variantes genéticas reconocidas autosómicas dominantes en

unos casos y recesivas en otros³, aunque en la mayoría de los casos no se refieren antecedentes familiares.

Las áreas anatómicas con mayor tendencia a desarrollar queloides son la región esternal (figuras 1 y 2),



FIGURA 1



FIGURA 2

los hombros (figura 3), el Pabellón auricular (figura 4), la parte superior de la espalda, el borde mandibular de las mejillas (figura 5) y cuello. En general se acepta que aquellas áreas con elevada tensión de la piel ven favorecida su formación. Como



FIGURA 3



FIGURA 4



FIGURA 5

excepción tendríamos los casos de aparición en el lóbulo auricular.

Etiopatología

El proceso por el que se originan los queloides sigue siendo una incógnita., y cuenta como problema sobreañadido afectar de forma exclusiva a la especie humana, por lo que no existen investigaciones clínicas en modelos animales. Por el contrario, hay publicados estudios clínicos sobre cicatrices hipertróficas inducidas en varias especies animales como conejos⁴ y caballos.

Puede actuar como desencadenantes de una cicatriz hipertrófica ó de un queloide cualquier traumatismo cutáneo como heridas, quemaduras, sobre todo si se infectan ó presentan una evolución tórpida, lesiones de acné, foliculitis, etc. En ocasiones aquellos procedimientos con finalidad primariamente estética como la abrasión con Láser de CO₂ ó incluso Laser de CO₂ Fraccional⁵ pueden desembocar paradójicamente en estos tipos de cicatrización patológica.

La mayoría de las teorías referentes a la formación de los queloides se apoyan en una disfunción de los fibroblastos, con una sobreproducción de procolágeno de tipo 1, además de elevadas concentraciones de factores de crecimiento entre los que se incluyen el Factor de crecimiento endotelial, factores de crecimiento provenientes de plaquetas, Factores transformadores del crecimiento $\beta 1$ y $\beta 2$, la activina, un activador de las funciones del fibroblasto cuyos niveles aumentan exageradamente en los queloides y su inhibidor la folistatina⁶, etc.

A todo lo anterior se añade una disminución de la apoptosis fibroblástica relacionada con alteraciones de la modulación y ligado a su vez con genes como el p53. Se ha encontrado una disminución ó disfunción de la conectinas, unas proteínas responsables de la unión intercelular que conducen señales inhibitorias entre fibroblastos.

Otra situación característica de los queloides es mantener una actividad metabólica y consumo de oxígeno acelerados, lo que les lleva a un ambiente hipóxico. Se cree que éste hallazgo podría estar relacionado con su patogénesis.

Algunos autores sugieren que los fibroblastos procedentes de áreas productoras de queloides, como el lóbulo auricular, se comportarían de forma diferente respecto a sus vecinos de otras regiones faciales con una cicatrización normal. Se ha relacionado la regulación de la función y número de fibroblastos con determinadas citoquinas particularmente con el TGF- β , potente factor quimiotáctico de los fibroblastos y estimulador de la producción de la matriz incluyendo el colágeno. Existe mayor expresión de RNA_m de colágeno del tipo I y III. Según una hipótesis parece que habría un acúmulo de colágeno y glicosaminoglicanos en las cicatrices hipertróficas y queloides debido al mayor número de fibroblastos presentes respecto a una cicatriz normal y además dicho colágeno se degradaría pobremente por la presencia de inhibidores específicos de las proteasas y proteoglicanos⁷.

Histopatología

Histológicamente los queloides muestran a nivel de la dermis un gran depósito de fibras de colágeno tipo I hialinizadas eosinófilas dispuestas aleatoriamente, abundantes mucopolisacáridos en particular condroitin-4-sulfato y mayor presencia de fibroblastos dispuestos también de forma desorganizada entre las fibras de colágeno.

Contrariamente en las cicatrices hipertróficas aunque encontramos una mayor producción de fibras de colágeno, éstas se encuentran ordenadas paralelamente a la superficie cutánea y lo mismo ocurre con la disposición de los fibroblastos aunque los encontremos en número mayor que en las cicatrices normales. Aquí podemos observar en fases avanzadas la presencia de mucina.

En ambos casos observamos presencia de mastocitos en número mayor al normal.

Manifestaciones clínicas

Macroscópicamente los queloides aparecen sobre elevados respecto a la piel no afectada, eritematosos con telangiectasias superficiales y habitualmente piel fina. En pacientes de piel oscura pueden desarrollar hiperpigmentación.

Uno de los problemas que conllevan ambos tipos de cicatrices es cosmético, pero en ocasiones las lesiones pueden llegar a ser deformantes ó afectar funcionalmente articulaciones. Frecuentemente los pacientes refieren prurito sobre todo en los márgenes de la lesión, lugar descrito por algunos autores como área de alta proliferación. Lee et al encontraron prurito en 86% de sus pacientes y dolor en 46% de los casos. El prurito se cree consecuencia de la abundante presencia de mastocitos liberadores de histamina, en cambio el dolor sería ocasionado por el estímulo de las terminaciones nerviosas sensitivas.

Prevención

El médico que vaya a intervenir al paciente deberá incluir en la historia clínica la presencia de cicatrices previas, y valorar el aspecto de las mismas. Así mismo debe informar de la posibilidad de aparición de cicatrices hipertróficas y queloides é incluirlo en el formulario del consentimiento informado. Aquellas intervenciones de utilidad exclusivamente cosmética no deben realizarse en pacientes con antecedentes de cicatrización patológica.

El cirujano debe tratar de realizar las incisiones siguiendo la dirección de las líneas de tensión mínima de la piel y afrontar perfectamente los bordes de la herida. Se recomienda disminuir la tensión cicatricial mediante uso de esparadrapo de papel durante los primeros 2-3 meses⁸.

Diagnostico diferencial

Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP) puede simular superficialmente el aspecto sobreelevado de los queloides, eritematoso é indurado al tacto (figura 6),



FIGURA 6

pero la diferencia fundamental sería que en el DFSP coexiste una induración subcutánea.

Histiocitoma fibroso benigno cuando presentan un tamaño importante pueden recordar el aspecto de un queloide, presentando también hiperpigmentación.

Cualquier duda en el diagnostico de presunción puede resolverse con el estudio histológico.

Tratamiento

La excisión aislada completa ó la variante intramarginal presentan una tasa de recidivas entre 50% y 100%, por lo que no se considera una alternativa válida.

LEE et al. realizaron extirpación de la porción subcutánea y conservaron un colgajo cutáneo fino para cu-



FIGURA 6

brimiento, vascularizado por el plexo subdermico obteniendo buenos resultados en cuanto a recurrencias⁹.

Corticoterapia intralesional

Los corticosteroides representan agentes de primera línea en el tratamiento de los queloides¹⁰.

La inyección intralesional desencadena vasoconstricción, disminución de efecto inflamatorio é inhibición de la proliferación fibroblástica. Así mismo inhibe la alfa-2-macroglobulina y estimula la formación de colagenasas y por tanto la degradación del colágeno.

El representante más utilizado de éste tipo de fármacos es la Triamcinolona entre 10-40 mg/ml que frecuentemente se diluye con solución de lidocaína al 2% para disminuir el dolor y se recomiendan infiltraciones cada 2 ó 5 semanas durante 4-6 meses¹¹. Como efectos secundarios pueden aparecer hipopigmentación, atrofia subcutánea y telangiectasias hasta en la mitad de los pacientes. En cicatrices hipertróficas podemos ensayar la aplicación tópica de corticosteroides potentes en tandas de unos 10 días, siendo útil en algunos pacientes para controlar el prurito.

La tasa de respuesta al tratamiento oscila entre el 50 y 100% con recurrencias entre el 9 y 50% que puede mejorarse si se asocia a la crioterapia (figura 8).



FIGURA 6

En la actualidad el tratamiento mas efectivo y seguro es la combinación de resección quirúrgica con triamcinolona intralesional. Según diferentes regimenes propuestos, se puede iniciar la primera infiltración del corticosteroide 2 semanas antes del tratamiento quirúrgico alrededor de la lesión, ó en el mismo día de la cirugía.

Crioterapia

Es una alternativa que se ha usado durante décadas, ofreciendo mejores resultados en queloides pequeños. Sus principales inconvenientes son el dolor, la necesidad de múltiples sesiones y las frecuentes recidivas. Para evitar los tratamientos secuenciales podemos recurrir al uso de una crio-aguja especial que se inserta a través del queloide y consigue congelar mayor cantidad de tejido y por tanto se precisan pocos ciclos de tratamiento¹².

Immunomoduladores. Imiquimod

Es un fármaco con el que se tiene poca experiencia para el manejo de ésta patología. Actúa localmente como inductor de interferón y liberador de citoquinas como IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6 é IL-8. En respuesta a lo anterior, los fibroblastos procedentes de queloides disminuyen la producción de colágeno y tiende a normalizarse la situación de apoptosis en los mismos.

Imiquimod puede utilizarse formulado como crema al 5% con buena tolerancia. Erosiones, descamación y edema cutáneo son efectos secundarios observados ocasionalmente. Aunque consigue una alta tasa de efectividad, presenta un índice de recurrencias alto al finalizar su aplicación¹³.

INTERFERON- α -2b

Se ha utilizado en inyección intralesional de forma aislada ó asociado a escisión. Diferentes investigadores han presentado estudios poco favorables, en función de la alta tasa de recurrencia. Si además contamos con el coste elevado, descarta dicha alternativa.

5-FLUOROURACIL

5-Fluorouracilo (5-FU) es antimetabolito análogo de la pirimidina. Varios estudios avalan beneficios clínicos tras la inyección intralesional de 5-FU utilizando dosis entre 25 y 100 mg semanalmente durante 12 semanas. Presenta alta tasa de respuesta y bajo índice de recurrencias¹⁴, sin provocar aparición de telangiectasias como ocurre con el uso de corticosteroides. Como efectos colaterales puede aparecer dolor, quemazón, ulceración é hiperchromía¹⁵.

Radioterapia

La radioterapia puede ser utilizada asociada al tratamiento quirúrgico. A las 48 horas después de la cirugía excisional del queloide se puede iniciar la primera se-

sión, fraccionando entre 10 a 20 Gy en 2-4 sesiones diarias para algunos autores y en 7 días para otros¹⁶.

La modalidad más utilizada es el haz de electrones y se han publicado tasas de recurrencia de alrededor del 30% a los 2 años.

Esta alternativa de tratamiento presenta importantes riesgos, entre los que se incluyen el desarrollo de fibrosis en el área tratada y la transformación neoplásica de los tejidos irradiados. Por lo tanto se justifica su utilidad solo en casos refractarios y plantea la incógnita de si deberían ser tratados los pacientes jóvenes.

Tratamiento mediante laser

El tratamiento con Láser se basa en la utilización de un haz de luz emitida a una específica longitud de onda con posibilidad de elegir la intensidad y duración del pulso. Los queloides han sido tratados con Láser de CO₂ y Argón con altos índices de recurrencias.

Diferentes estudios publicados respecto al Láser de colorante pulsado (PDL) de 585 nm, han demostrado su utilidad para mejorar el eritema, prominencia y las disestesias sin asociar efectos colaterales ó molestias relevantes, apreciando los beneficios a partir de la segunda sesión¹⁷, otros por lo contrario han observado frecuentes recurrencias¹⁸.

Apositos oclusivos de silicona

Respecto al uso de apósitos de elastómero de silicona, se ha popularizado su utilización basandose en que varios autores observaron una mejoría del eritema, aplanamiento y alivio del prurito en las cicatrices hipertróficas y queloides¹⁹. Por lo tanto sientan la indicación tanto en su tratamiento como en la prevención²⁰. Otros artículos señalan por el contrario dudosa ó nula utilidad²¹.

En una revisión de O'Brien L et al de 13 ensayos sobre apósitos de gel de silicona se observó una calidad de ejecución deficiente y altamente susceptible de sesgo²².

El mecanismo de acción es desconocido aunque se le ha relacionado con el grado de hidratación y aumento de la temperatura de la piel por la oclusión. Quizás exista una modulación mediada por citoquinas entre los queratinocitos y los fibroblastos en respuesta a la oclusión.

La pauta de uso recomendada según un panel de expertos sería un mantenimiento durante al menos 12 horas al día y durante 3 meses. Los apósitos pueden reutilizarse durante unas dos semanas a condición de lavarse diariamente bajo chorro de agua.

Existe una presentación de gel de silicona líquido de auto secado recomendándose como alternativa al apósito de gel sólido por su comodidad²³. Se debería iniciar su uso en cicatrices recientes a partir de la semana del cierre quirúrgico (NEERJA), aplicado en capa fina dos veces al día friccionando suavemente durante dos ó tres minutos y durante 3 meses.

Otras alternativas terapéuticas

La aplicación tópica de Mitomicina C en el postoperatorio inmediato, el uso de Vitamina E tópica²⁴ y el uso de los retinoides localmente no han demostrado

beneficios. La utilización intralesional de Verapamilo, un antagonista del calcio a concentración de 2,5 mg/ml resulta prometedor al asociarlo a los apósitos de silicona pero aún existe poca experiencia para avalar ésta indicación terapéutica²⁵.

La utilización de prendas de compresión puede ser útil a pesar de su incomodidad, siempre que se mantengan presiones entre 24-30 mm. Hg. durante largos periodos de tiempo que oscilan entre los 6 y 12 meses²⁶.

Bibliografía

1. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Past Reconstr Surg.* 2010 Feb;125(2):557-68.
2. Ganesh K, Narakula and R. K. Shenoy. A prospective clinical review of "multi model" approach for treating ear keloids. *Indian J Plast Surg.* ; 2008 41Jan-Jun (1): 2-7.
3. Jason A Clark, Maria L Turner, Lillian Howard, Horia Stanescu, Robert Kleta, and Jeffrey B Kopp. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity *BMC Dermatol.* 2009; 9: 8
4. Kloeters O, Tandara A, Mustoe TA. Hypertrophic scar model in the rabbit ear: a reproducible model for studying scar tissue behavior with new observations on silicone gel sheeting for scar reduction. *Wound Repair Regen.* 2007 Sep-Oct;15 Suppl 1:S40-5.
5. Mathew M, Avram MD, JD1,*, Whitney D, Tope MPhil, MD2, Thomas Yu MD3, Edward Szachowicz MD, PhD4, J. Stuart Nelson MD, PhD5 Hypertrophic scarring of the neck following ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing. *Lasers Surg. Med.* 2009.41:185-188.
5. Mukhopadhyay A, Chan SY, Lim IJ, Phillips DJ, Phan TT. The role of the activin system in keloid pathogenesis. *Am J Physiol.* 2007 Apr;292(4):C1331-8
6. Weldon D. *Patología de la Piel*, tomo 1, Cap. 11 pp. 298-299, Ed Marbán, Madrid 2002
7. Atkinson JA, McKenna KT, Barnett AG, McGrath DJ, Rudd M. Randomized controlled trial to determine the efficacy of paper tape in preventing hypertrophic scar formation in surgical incisions that transverse Langer's skin tension lines. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(6):1648-1656.
8. Lee Y, Minn KW, Baek RM, Hong JJ. A new surgical treatment of keloid: keloid core excision. *Ann Plast Surg.* 2001 Feb;46(2):135-40.
9. Roques C, Téot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. *Int J Low Extrem Wounds.* 2008 Sep;7(3):137-45.
10. Chowdri NA, Masarat M, Mattoo A, Darzi MA. Keloids and hypertrophic scars: results with intraoperative and serial postoperative corticosteroid injection therapy. *Aust N Z J Surg.* 1999 Sep;69(9):655-9
11. Har-Shay Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2003 May;111(6):1841-52.
12. Chuangsuwanich A, Gunjittisomrarn S. The efficacy of 5% imiquimod cream in the prevention of recurrence of excised keloids. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(7):1363-1367.
13. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg.* 1999;25(3):224-232.
14. Sharad Mutalik and Narendra Patwardhan. Use of Injection Five Fluorouracil (5-FU) With or Without Injection Trimacinalone in the Management of Hypertrophic Scars and Keloids. *J Cutan Aesthet Surg.* 2008 January; 1(1): 36
15. Van de Kar AL, Kreulen M, van Zulijen PP, Oldenburger F. The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: a prospective clinical outcome study. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Jun;119(7):2248-54.
16. Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Ann Plast Surg.* 1994 Feb. 32(2):186-90.
17. Shih PY, Chen HH, Chen Ch, Hong HS, Yang CH. Rapid recurrence of keloid after pulse dye laser treatment. *Dermatol Surg.* 2008 Aug;34(38):1124-7
18. Berman B, Perez OA, Konda S, Kohut BE, Viera MH, Delgado S, Zell D, Li Q. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg.* 2007 Nov;33(11):1291-302
19. Fulton JE. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg.* 1995 Nov;21(11):947-51.
20. Niessen FB, Spauwen PH, Robinson PH, Fidler V, Kon M. The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (Epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Nov;102(6):1962-72.
21. O'Brien L, Pandit A. Cubierta de gel de silicona para la prevención y el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford
22. Neerja Puri and Ashutosh Talwar. The Efficacy of Silicone Gel for the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids *J Cutan Aesthet Surg.* 2009 Jul-Dec; 2(2): 104
23. Khoosal D, Goldman R. Vitamin E for treating children's scars. Does it help reduce scarring?. *Can Fam Physician.* 2006;52:855-856.
24. D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology.* 2002;204(1):60-62.
- McIntyre L, Baird M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars—a review of the problems associated with their use. *Burns.* 2006;32(1):10-15.