

Caso clínico

QUEMADOS

Láser de dióxido de carbono fraccionado asociado a corticoide tópico para el tratamiento del prurito en las secuelas cicatriciales del paciente quemado

Fractional carbon dioxide laser associated with topic corticosteroid for the treatment of scar pruritus in burn patients



González Porto, S.A.

Sara A. GONZÁLEZ-PORTO*, Alba GONZALEZ-RODRÍGUEZ*, Nuria VILLAMARÍN-BELLO**, Jesús DEL POZO-LOSADA**

Resumen

Abstract

El prurito en los pacientes quemados supone una secuela frecuente que puede ser incapacitante y difícilmente controlable mediante tratamiento médico. Presentamos el caso de un paciente con prurito grave resistente a tratamiento médico y los resultados tras el tratamiento con láser ablativo y liberación de corticoide local asistida por láser.

Se trata de un paciente con quemaduras graves en el 70% de superficie corporal, con prurito refractario a tratamiento médico y lesiones por rascado que precisaron de sedorrelajación e intubación orotraqueal, y en el que realizamos una sola sesión de tratamiento con láser CO₂ fraccionado tras la que se aplicó cura oclusiva con triamcinolona acetónido disuelta en suero (20 mg/ml). La evaluación del resultado se realizó mediante valoración del prurito (escala *Burn Itch Questionnaire*) y del resultado clínico y estético de la cicatriz (escalas *Vancouver Scar Scale* y *Patient and Observer Scar Assessment Scale*).

Logramos un buen control del prurito y de las lesiones por rascado sin complicaciones asociadas.

La liberación de fármacos asistida por láser fue la base del nuestro tratamiento, en el que el láser ablativo crea canales de comunicación transepidermicos que favorecen la entrada del corticoide a la dermis y el efecto inmediato del mismo. Esta modalidad de tratamiento y este nuevo concepto clínico se presentan como una alternativa terapéutica importante en el tratamiento del prurito refractario en el paciente quemado.

Itch is a frequent sequelae in burns that might be disabling and hardly managed with medical treatment. We present a case of a burn patient with medical refractory pruritus and the result after treatment, consisting of laser assisted corticosteroid delivery.

He was a severe burn patient with 70% total body surface area burned, with medical refractory pruritus and secondary skin lesions resulting from scratching, needing of sedation and intubation to control. One session of fractional carbon dioxide laser was performed, covering the treated area with an occlusive dressing soaked in triamcinolone acetonide dissolved with saline (20 mg/ml). Results were evaluated by using *Burn Itch Questionnaire* to assess the pruritus, and both *Vancouver Scar Scale* and *Patient and Observer Scar Assessment Scale* to assess the scar aesthetic result.

We were able to control itch and stop scratching skin lesions, without any complication associated to the procedure.

Laser assisted drug delivery was the mainstay concept of our patient treatment, where the ablative laser creates transepidermal channels that allow the corticosteroid to reach the dermis, and therefore the immediate effect of the drug. Both, this modality of treatment and new clinical concept are becoming an increasingly important tool for refractory pruritus management in burns.

Palabras clave Quemaduras, Prurito, Secuelas quemaduras, Cicatrices, Láser.

Nivel de evidencia científica 5 Terapéutico

Recibido (esta versión) 26 abril/2016

Aceptado 26 enero/2017

Key words Burns, Pruritus, Burn sequelae, Scars, Laser,

Level of evidence 5 Therapeutic

Received (this version) 26 april/2016

Accepted 26 january/2017

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.

* Médico Residente de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora.

** Médico Adjunto de Dermatología.

Introducción

El desarrollo del conocimiento de la fisiopatología de las quemaduras y de la Medicina Intensiva ha permitido una drástica reducción de la mortalidad de los pacientes quemados. Esto implica un incremento de pacientes con secuelas asociadas a grandes quemaduras, y crea la necesidad de un nuevo objetivo, mejorar su calidad de vida.

Es frecuente la presencia de molestias locales y prurito crónicos asociados a la cicatriz de una quemadura, que representan una causa de disconfort para el paciente, y en donde las alternativas terapéuticas son múltiples pero no siempre suficientes. La prevalencia del prurito en el paciente quemado puede oscilar entre el 16 y el 93%, pero se reduce a medida que aumenta el tiempo de evolución de la quemadura.⁽¹⁾ Twycross diferencia 5 tipos de prurito: el cutáneo o pruritoceptivo, el neurogénico, el neuropático, el psicogénico y el mixto.⁽²⁾ Se cree que la etiología en el prurito del paciente quemado es mixta, combinando mecanismos pruritoceptivos, neurogénicos, neuropáticos y psicogénicos.

Los factores que se relacionan con la presencia de prurito persistente son: la extensión de la quemadura (quemaduras mayores del 40% de superficie corporal); el tiempo de curación de la quemadura (superior a 3 semanas); la localización de la quemadura (miembros inferiores y tronco); el sexo del paciente (femenino); el antecedente de una o más intervenciones quirúrgicas; la personalidad del paciente o su capacidad de resolución de problemas (ser menos asertivo o tener menor apoyo emocional); o la presencia de patologías psiquiátricas (estrés postraumático, depresión, etc.).⁽³⁾

Existen distintas modalidades de tratamiento del prurito en el paciente quemado. El tratamiento no farmacológico incluye la aplicación de emolientes, la mesoterapia, la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea y la presoterapia mediante prendas compresivas o bandas de silicona, que intentan reducir la vascularización de la cicatriz e impedir la hipertrofia de la misma controlando indirectamente la clínica local asociada.⁽⁴⁾ El tratamiento médico incluye antihistamínicos, agonistas y antagonistas opiáceos, antidepresivos y tratamientos como la gabapentina y pregabalina, utilizados en el dolor neuropático.⁽⁴⁾

El láser CO² (dióxido de carbono) fraccionado supone una alternativa terapéutica novedosa en el tratamiento del prurito. La base fisiopatológica de la cicatriz dolorosa es el depósito desorganizado de colágeno, que crea las retracciones y estimula las terminaciones nerviosas locales y la liberación de histamina. El láser CO² parece romper dichos depósitos de colágeno permitiendo una reestructuración del mismo de manera más organizada, y ha demostrado mejorar la hiperpigmentación local, las retracciones asociadas, el prurito y el dolor local.⁽⁵⁾

Recientemente se ha incorporado el concepto de liberación de fármacos asistida por láser, en el que el láser fraccionado crea canales transepidermicos que favorecen

la penetración dérmica inmediata de un determinado fármaco, y en consecuencia hacen que su acción local sea inmediata.⁽⁵⁾

Presentamos el caso de un paciente con el antecedente de quemaduras graves y prurito crónico refractario al tratamiento en el que aplicamos este concepto de liberación local de fármacos asistida por láser utilizando el láser CO² para crear canales que permitan una penetración inmediata del corticoide tópico, y así poder controlar el prurito.

Material y método

Presentamos el caso clínico de un paciente con quemaduras graves y prurito refractario al tratamiento médico y físico, en el que el objetivo principal de la aplicación del tratamiento láser combinado con la aplicación de corticoide tópico fue el control del prurito y de sus lesiones por rascado.

Se trata de un paciente varón de 50 años, con quemadura térmica del 70% de superficie corporal de segundo y tercer grados que afecta a cara, tronco anterior y posterior y miembros superiores e inferiores, sufrida 8 años antes, y que precisó 5 intervenciones quirúrgicas para desbridamiento tangencial con dermatomo frío e hidrobisturí, y cobertura con injertos de piel o sustitutos biosintéticos de piel. Como antecedentes asociados al ingreso por la quemadura, destacan la infección de las heridas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, una infección del tracto urinario por el mismo germen asociada a disfunción renal, y el desarrollo de un síndrome confusional agudo que precisó tratamiento con fármacos antipsicóticos. A partir del tercer mes de evolución el paciente comenzó a referir prurito intenso, especialmente en miembros inferiores y espalda, que le dificulta el sueño, presentando escarificaciones e importantes lesiones por rascado.

La evolución clínica tórpida condicionó que el paciente, ya trasladado al Servicio de Rehabilitación, precisase de un reingreso en la Unidad de Quemados. Además de la presoterapia se recurrió a tratamiento tópico (loción de Schamberg, crema de corticoides...) y sistémico (antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, gabapentina, opiáceos, quetiapina, risperidona, trazodona, levomepromacina...) sin conseguir un control satisfactorio del prurito. El paciente desarrolló un síndrome confusional agudo con predominio de agitación y rascado constante de las lesiones a pesar de las medidas de contención mecánica, por lo que se hizo necesario sedarle y mantenerle con ventilación mecánica.

Llevamos a cabo una sola sesión de láser CO² fraccionado con un área tratada del 30%, siendo las zonas seleccionadas aquellas más pruriginosas: rodillas, superficie anterior de muslos, flancos, espalda, hombros, tercio superior de brazos, y una pequeña zona de cuero cabelludo, que se asociaba a una cicatrización hipertrófica o



Fig. 1. Imagen preoperatoria de la rodilla izquierda. Nótese la cicatrización hipertrófica con coloración violácea.



Fig. 2. Imagen intraoperatoria de la rodilla izquierda. Se aprecia en color rojo la zona rectangular tratada con el láser CO² fraccionado.



Fig. 3. Aspecto de la rodilla izquierda una hora después del tratamiento con láser CO² fraccionado. Se aprecia la cura oclusiva bajo la que se ha aplicado el corticoide tópico.

queloidea, especialmente en la superficie anterior de ambas rodillas (Fig.1). Los parámetros de energía del láser de CO² fraccionado fueron 36 mJ por cada columna, con una densidad de columnas por superficie tratada del 17%, y una densidad de energía global de 6.40 J/cm² (Fig. 2). Tras el tratamiento láser, aplicamos una cura oclusiva con triamcinolona acetónido disuelta en suero (20 mg/ml) (Fig. 3). No fue preciso aplicar anestesia local para el tratamiento láser ya que el paciente estaba intubado y sedoanalgeado.

Tomamos fotografías de las zonas a tratar antes de aplicar el tratamiento láser, a las 24 horas y 48 horas de aplicado, y luego semanalmente hasta las 4 semanas del procedimiento (Fig. 4 a 7).



Fig. 4. Aspecto de la rodilla izquierda a los 7 días del tratamiento. Alternan las zonas aún erosivas con las reepitelizadas.



Fig. 5. Aspecto de la superficie del tronco posterior del paciente a las 24 horas tras el tratamiento.



Fig. 6. Aspecto de la superficie del tronco posterior del paciente a las 48 horas tras el tratamiento.

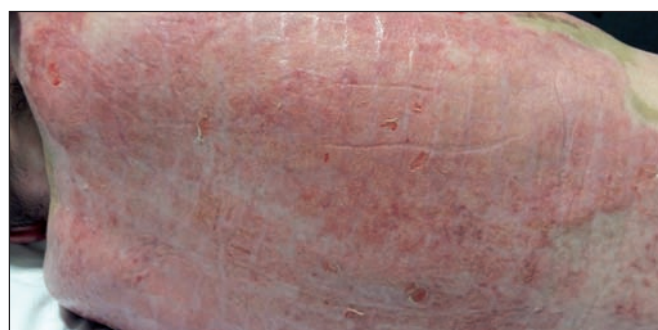


Fig. 7. Aspecto de la superficie del tronco posterior del paciente a los 14 días tras el tratamiento. Se observan áreas cuadrangulares ya reepitelizadas en las que se aplicaron las columnas del tratamiento láser.

Tabla I. Escala de cicatrización de Vancouver utilizada en nuestro estudio

1. Vascularización	
Normal	0
Rosa	1
Roja	2
Violeta	3
2. Pigmentación	
Normal	0
Hipopigmentación	1
Mixta	2
Hiperpigmentación	3
3. Flexibilidad	
Normal	0
Flexibilidad moderada	1
Flexibilidad ligera	2
Firme	2
Cuerda cicatricial	4
Contractura	5
4. Espesor	
Plano	0
<2 mm	1
2-5 mm	2
>5 mm	3

La valoración del prurito antes y después de la sesión de láser la realizamos mediante el cuestionario de valoración del picor en el paciente quemado BIC (*Burns Itch Questionnaire*),⁽⁶⁾ en el que se valora el prurito en el día actual y en los 7 días previos a la encuesta mediante preguntas que cuantifican el grado de picor de 0 a 9 y mediante la evaluación cualitativa de cómo afecta el prurito al día a día del paciente. La escala fue completada 48 horas antes de la sesión de láser (datos pretratamiento), y a las 4 semanas del procedimiento (datos postratamiento).

La evaluación de la cicatriz antes y después de la aplicación del láser la realizamos mediante la escala de cicatrices de Vancouver VSS (*Vancouver Scar Scale*),⁽⁷⁾ que valora la vascularización, la pigmentación, la flexibilidad y el espesor de la cicatriz (Tabla I), así como mediante la escala de evaluación de cicatrices de paciente y observador POSAS (*Patient and Observer Scar Assessment Scale*),⁽⁸⁾ que valora el prurito, el dolor y la rigidez que perciben paciente y observador (Tabla II). Ambas escalas VSS y POSAS fueron aplicadas a 5 zonas cicatriciales del paciente separadas al menos 15 cm de las zonas adyacentes a valorar, para realizar una comparación independiente de la evolución de cada una de ellas.

Los resultados de las escalas se expresaron como valor medio (desviación estándar).

Tabla II. Escala de evaluación de la cicatriz del paciente y del observador (POSAS) utilizada en nuestro estudio

Evaluación del observador

	Piel normal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Cicatriz pésima	
Vascularización		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
Pigmentación		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
												Hipopigmentación	<input type="checkbox"/>
												Mixta	<input type="checkbox"/>
												Hiperpigmentación	<input type="checkbox"/>
Espesor		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
Relieve		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
Flexibilidad		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
Puntuación total													

Evaluación del paciente

	No hay síntomas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Síntomas insoportables	
¿Es dolorosa la cicatriz?		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
¿Es pruriginosa la cicatriz?		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
¿Es diferente el color de la cicatriz?		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
¿Es la cicatriz más dura?		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
¿Es diferente el grosor de la cicatriz?		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
¿Es irregular la cicatriz?		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		
Puntuación total													

Tabla III. Resultados del cuestionario del prurito de la quemadura BIQ antes y después del tratamiento láser

	Pre	Post
En qué medida experimentaste picor	9	5
En qué medida experimentaste picor durante el día	8	4
En qué medida experimentaste picor durante la tarde	9	5
En qué medida experimentaste picor durante la noche	9	6
En qué medida experimentaste picor durante períodos de descanso	9	4
Era difícil dormir por el picor	9	4
El picor me despertaba de noche	9	6
El picor provocaba despertar precoz	9	5
El picor influenciaba mi carácter	9	4
El picor influenciaba mi trabajo	9	6
Mi relación de pareja estaba influenciada por el picor	8	5
El picor influenciaba mi vida social (amigos, familia...)	9	6
Como describes el picor (1. Molesto, 2. Irritante, 3. Insoportable, 4. Preocupante)	4	1
Como describes la presencia del picor (1. A veces, 2. Frecuentemente, 3. Casi siempre, 4. Continuo)	4	2
Total	114	63

Pre = valores medios pretratamiento
Post = valores medios postratamiento.

Tabla IV. Resultados de la escala de cicatrización de Vancouver antes y después del tratamiento láser

	Zona 1		Zona 2		Zona 3		Zona 4		Zona 5	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Vascularización	3	2	3	2	1	1	2	1	3	2
Pigmentación	2	1	3	3	2	1	3	1	2	2
Flexibilidad	5	3	5	4	4	2	3	2	4	2
Espesor	3	2	3	1	2	1	1	0	2	1
Total	13	8	14	10	9	4	9	4	11	7

Pre = valores medios pretratamiento
Post = valores medios postratamiento.

Tabla V. Resultados de la escala POSAS antes y después del tratamiento láser

	Zona 1		Zona 2		Zona 3		Zona 4		Zona 5	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Vascularización	9	4	9	7	3	2	7	4	8	6
Pigmentación	6	4	6	5	7	4	9	6	7	7
Espesor	7	5	8	4	6	4	4	1	7	5
Relieve	8	6	7	5	7	5	3	2	6	5
Flexibilidad	10	6	10	8	8	5	9	7	7	5
Total	40	25	40	29	31	20	32	20	35	28

	Zona 1		Zona 2		Zona 3		Zona 4		Zona 5	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Dolorosa	9	7	8	5	5	4	7	4	8	5
Pruriginosa	9	4	10	6	7	4	8	5	9	5
Color	7	6	4	3	6	5	8	7	7	6
Dura	8	7	7	6	7	6	4	3	8	7
Irregular	5	5	6	5	8	6	6	4	5	5
Total	38	29	35	25	33	25	33	23	37	28

Pre = valores medios pretratamiento
Post = valores medios postratamiento

RESULTADOS

El objetivo principal del tratamiento láser asociado a la aplicación de corticoide tópico en este caso fue el control del prurito refractario. Con una sola sesión de láser CO² fraccionado fue posible despertar al paciente con un importante alivio sintomático del prurito, sin volver a las lesiones previas por rascado. La escala BIQ se redujo de 114 a 63. Mostramos la puntuación pretratamiento y posttratamiento de los parámetros individuales de dicha escala en la tabla III.

El resultado estético de las cicatrices mejoró tras la aplicación de la sesión de láser CO² fraccionado. La evaluación de la cicatriz por parte de paciente y observador mostró mejoría significativa. La puntuación inicial de la escala VSS fue de 11.20 (2.28), pasando a ser de 6.60 (2.61) tras el tratamiento láser. Mostramos los resultados de cada parámetro individual de la escala VSS en la Tabla IV.

Al igual que la escala VSS, la escala POSAS también mostró una reducción de 70.80 (6.14) a 50.20 (5.81) tras una sesión de láser CO². Mostramos los resultados de la escala POSAS desglosados por cada parámetro individual en la Tabla V.

Discusión

El prurito refractario al tratamiento médico en el paciente quemado tiene opciones terapéuticas escasas y generalmente insatisfactorias para asegurar una buena calidad de vida libre de clínica. El caso que presentamos refleja el desafío que puede llegar a suponer el prurito grave en este tipo de pacientes, ocasionando incluso lesiones por rascado que pueden comprometer la barrera cutánea, y llegando incluso a precisar de medidas intensivas para evitar el rascado de las lesiones.

La mayoría de trabajos con uso de láser CO² en pacientes quemados buscan mejorar la cicatrización hipertrófica, reducir la contractura asociada⁽⁹⁾ y la clínica de la cicatriz dolorosa⁽¹⁰⁾. Para entender el mecanismo de funcionamiento del láser es interesante un breve recuerdo de la etiopatogenia de la cicatrización en los pacientes quemados.

La cicatrización de las lesiones por quemadura se relaciona a nivel histopatológico con una fibrosis dérmica condicionada por un incremento del depósito de colágeno tipo I y III. El prurito, el dolor y la tensión en la cicatriz estimulan esta formación de colágeno a través de vías de señalización mediadas por inflamación neurogénica, mecanotransducción y citoquinas secretadas por células madre derivadas del tejido adiposo. La histamina, mediadora del prurito a nivel local, se libera por los mastocitos activados y contribuye a incrementar la neoformación de colágeno activando a los fibroblastos, y explicando así que las cicatrices más pruriginosas tengan también mayor tendencia a hacerse hipertróficas.⁽¹¹⁾

El mecanismo bioquímico de la modificación de la cicatriz por láser CO² se relaciona con un incremento en la

expresión local de metaloproteasas de la matriz tipo 1 y 13 (MMP-1 y MMP-13) que degradan el colágeno y remodelan la matriz extracelular, con un descenso en la expresión de factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGFβ) que se incrementa en los procesos de cicatrización de heridas y parece tener un papel central en la cicatrización hipertrófica y también en la remodelación de la cicatriz tras el tratamiento láser, con un descenso del Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico (bFGF) que es proangiogénico y remodelador de la matriz, y con una disminución en la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del procolágeno I y III (12). Estos cambios bioquímicos locales ayudan a comprender el origen de la aceleración en la maduración y remodelación de la cicatriz y también en la mejoría de la clínica dolorosa asociada a la cicatriz al utilizar el láser.

Adicionalmente, hoy sabemos que la utilización del láser ablativo fraccionado permite aumentar la biodisponibilidad local de fármacos mediante la creación de canales epidérmicos, y está siendo introducido en la clínica para el tratamiento del fotoenvejecimiento, de las queratosis actínicas y de las lesiones neoplásicas cutáneas, cicatrices, onicomicosis, o como técnica para aumentar los efectos de la anestesia tópica.⁽¹³⁾ Este concepto novedoso, conocido como liberación de fármacos asistida por láser, es el fundamento del tratamiento en el caso clínico que presentamos, en el que el láser CO² permite que la triamcinolona se absorba hasta la dermis y tenga un efecto antiinflamatorio local inmediato.

Las complicaciones asociadas al procedimiento son raras, estando descrito casos de hipopigmentación, dolor local, vesiculación, exantema, fiebre,⁽¹⁴⁾ y cuando la superficie tratada es extensa, riesgo de absorción sistémica del fármaco.⁽¹³⁾

Por el momento, en los casos y revisiones publicadas, la superficie tratada con láser oscila entre el 0.01% y el 5%.⁽¹⁰⁾ En nuestro caso la superficie tratada fue del 30% sin presentar complicaciones sistémicas asociadas al procedimiento. Puede considerarse como complicación local la aparición de zonas erosivas en la espalda (Fig. 6 y 7).

También en nuestro caso, a las 4 semanas de una sola sesión con láser CO² fraccionado y corticoide tópico conseguimos reducir las puntuaciones de las escalas BIQ, VSS y POSAS, y posiblemente el hecho de mayor significación clínica fue la capacidad para controlar las lesiones por rascado, lo que nos permitió retirar la sedación y despertar al paciente.

Las principales limitaciones de este estudio incluyen la presentación de un solo caso y la subjetividad de la evaluación por parte del paciente y del observador. Es por ello que intentamos reforzar la evaluación de la mejoría clínica del paciente mediante la inclusión de 3 médicos evaluadores independientes. A pesar del bajo nivel de evidencia que supone un solo caso clínico aislado, y dada la ausencia de protocolos validados para el trata-

miento del prurito del paciente quemado, deberíamos tener en consideración el láser como un tratamiento adyuvante a las estrategias tradicionales, y los nuevos medicamentos como la gabapentina o la pregabalina en casos de prurito grave refractario.

El láser mejora además el dolor local, la contractura, la hipertrofia cicatricial en el paciente quemado,⁽¹⁵⁾ ha sido utilizado satisfactoriamente en pacientes quemados pediátricos sin complicaciones asociadas y buenos resultados estéticos y funcionales,⁽⁹⁾ y se ha propuesto como futuro vehículo para la infiltración local de fármacos, o incluso macromoléculas o células⁽¹³⁾ en la cicatriz.

Conclusiones

Además del mecanismo de acción local del láser CO², éste se puede utilizar como herramienta adyuvante para potenciar el efecto de fármacos locales. El concepto novedoso de liberación de fármacos asistida por láser, en el que se basa el tratamiento del prurito en el paciente que presentamos, es cada vez más frecuente en la práctica clínica y su aplicación en el tratamiento de las secuelas del paciente quemado puede suponer un salto cualitativo y cuantitativo en la calidad de vida que podemos ofrecer a estos pacientes.

En el caso que presentamos, el láser CO² asociado a corticoide local permitió controlar el prurito y mejorar la hipertrofia cicatricial y la contractura que el paciente presentaba como secuelas de quemadura grave.

Dirección del autor

Dra. Sara Alicia González Porto
Servicio de Cirugía Plástica
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
As Xubias, 84
15006 A Coruña, España.
Correo electrónico: sarali.gonzalezporto@gmail.com

Bibliografía

1. **Van Loey NEE, Bremer M, Faber AW, Middelkoop E, Nieuwenhuis MK.** Itching following burns: epidemiology and predictors. *Br J Dermatol.* 2008; 158(1):95-100.
2. **Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al.** Itch: scratching more than the surface. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2003; 96(1):7-26.
3. **Vitale M, Fields-Blache C, Luteran A.** Severe itching in the patient with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1991; 12(4):330-333.
4. **Kuipers HC, Bremer M, Braem L, Goemanne A-S, Middelkoop E, van Loey NEE.** Itch in burn areas after skin transplantation: patient characteristics, influencing factors and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(4):451-456.
5. **Levi B, Ibrahim A, Mathews K, Wojcik B, Gomez J, Fagan S, et al.** The Use of CO₂ Fractional Photothermolysis for the Treatment of Burn Scars. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* 2016; 37(2):106-114.
6. **Van Loey NE, Hofland HW, Hendrickx H, Van de Steenoven J, Boekelaar A, Nieuwenhuis MK.** Validation of the burns itch questionnaire. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2016; 42(3):526-534.

7. **Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ.** Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil.* 1990; 11(3):256-260.
8. **Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, et al.** The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113(7):1960-1965; discussion 1966-1967.
9. **Krakowski AC, Goldenberg A, Eichenfield LF, Murray J-P, Shumaker PR.** Ablative fractional laser resurfacing helps treat restrictive pediatric scar contractures. *Pediatrics.* 2014; 134(6):e1700-1705.
10. **Hultman CS, Edkins RE, Wu C, Calvert CT, Cairns BA.** Prospective, before-after cohort study to assess the efficacy of laser therapy on hypertrophic burn scars. *Ann Plast Surg.* 2013; 70(5):521-526.
11. **Hatamochi A, Ueki H, Mauch C, Krieg T.** Effect of histamine on collagen and collagen m-RNA production in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 1991; 2(6):407-412.
12. **Qu L, Liu A, Zhou L, He C, Grossman PH, Moy RL, et al.** Clinical and molecular effects on mature burn scars after treatment with a fractional CO(2) laser. *Lasers Surg Med.* 2012; 44(7):517-524.
13. **Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR.** Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74(5): 981-1004.
14. **Clayton JL, Edkins R, Cairns BA, Hultman CS.** Incidence and management of adverse events after the use of laser therapies for the treatment of hypertrophic burn scars. *Ann Plast Surg.* 2013; 70(5):500-505.
15. **Ho D, Jagdeo J.** Excellent Aesthetic and Functional Outcome After Fractionated Carbon Dioxide Laser Skin Graft Revision Surgery: Case Report and Review of Laser Skin Graft Revision Techniques. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14(11):1285-1288.