Original / Investigación clínica

RECONSTRUCTIVA

Toxina botulinica tipo A en el tratamiento del queloide

Botulinic toxin type A in the treatment of keloid

Higuerey Morao D.J.

Deivys J. HIGUERREY MORAO*, Andrés E. SOTO MONTENEGRO*,
Giovanni S. GIORGIANNI COLMENARES**

Resumen

Abstract

Introducción y objetivo. El proceso de cicatrización, cuando se ve perturbado o interrumpido, puede conllevar una reparación cutánea descontrolada como la observada en los queloides. Son reconocidos como tumores fibroproliferativos únicos en humanos, lesiones difíciles de tratar debido a que la mayoría de los enfoques terapéuticos siguen siendo clínicamente insatisfactorios. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la toxina botulínica tipo A (TBA) influye en la apoptosis y proliferación celular, razón por la cual nos planteamos demostrar si la TBA intralesional produce mejoría no solo clínica, sino también histológica en el queloide.

Material y método. Seleccionamos 11 queloides y realizamos biopsias de los mismos, además de medición previa y en 3 controles posteriores a la aplicación de TBA. Hacemos descripción histopatológica de los cambios observados a los 3 meses mediante el Software Image Pro Plus, versión 5.0 (Olympus®) y tinciones con hematoxilina-eosina (H/E) y tricrómico de Masson. Aplicamos tratamiento estadístico mediante análisis de las características demográficas y clínicas. A las variables nominales se le determinaron frecuencia y porcentajes, por lo que elaboramos tablas descriptivas. Con las variables cuantitativas trabajamos con medidas de tendencia central (media). Para la comparación y el análisis de las variables utilizamos medidas de tendencia central (media), coeficiente de relación de Pearson y desviación estándar.

Resultados. La edad promedio fue de 31 años, el sexo predominante fue el femenino (63%), la etiología más frecuente fue postraumática (35%), predominó el tipo de piel IV (50%), clínicamente hubo mejoría significativa de altura y anchura del queloide confirmada mediante coeficiente de relación de Pearson con un -0.91 y -0.88 respectivamente, así como del dolor, prurito, coloración y consistencia; también reducción del diámetro de la epidermis verificado por desviación estándar y cambios en la dermis en cuanto a distribución del colágeno, vascularización, infiltrado inflamatorio y unión dermoepidérmica se refiere.

Conclusiones. Dados los resultados obtenidos en nuestro estudio desde el punto de vista clínico e histopatológico, planteamos la TBA como una nueva opción terapéutica para el tratamiento del queloide.

Background and objective. When the healing process is disturbed or interrupted, uncontrolled skin repair can occur, such as that observed in keloid. These are recognized as unique fibroproliferative tumors in humans, always representing difficult-to-treat lesions because most therapeutic approaches remain clinically unsatisfactory. However, recent studies have suggested that botulinum toxin type A (BTA) influences apoptosis and cell proliferation. This is why we set out to demonstrate whether intralesional BTA produces improvement not only clinically but also histologically in the keloid.

Methods. Eleven keloids were selected and biopsies were performed as well as previous measurements and 3 controls after the application of BTA. Histopathological description of the changes observed 3 months after therapy using the Software Image Pro Plus, version 5.0 (Olympus®) and stains with hematoxylin-eosin (H/E) and Masson's trichomic. Statistical treatment was applied through analysis of demographic and clinical characteristics.

The frequency and percentages were determined for the nominal variables, so descriptive tables were made. With the quantitative variables we worked with measures of central tendency (average). For the comparison and analysis of the variables, measures of central tendency (mean), coefficient of Pearson relation and standard deviation were used.

Results. The average age was 31 years, the predominant sex was female (63%), the most frequent etiology was posttraumatic (35%), the skin type IV predominated (50%). Clinically there was significant improvement in height and width of the keloid confirmed by Pearson's coefficient of relationship with -0.91 and -0.88 respectively and improvement of pain, pruritus, coloration and consistency, as well as reduction of the diameter of the epidermis verified by standard deviation and changes on the dermis in terms of collagen distribution, vascularization, inflammatory infiltrate and dermo-epidermal junction.

Conclusions. Due to the results obtained in our study from the clinical and histopathological point of view, BTA could be considered as a new therapeutic option for the treatment of keloid.

Palabras clave Queloide, Colágeno hialinizado, Toxina botulínica tipo A.

Nivel de evidencia científica 4c Terapéutico
Recibido (esta versión) 14 febrero / 2021
Aceptado 13 mayo / 2021

Key words Keloid, Hyalinized collagen, Botulinum toxin type A.

Level of evidence 4c Therapeutic
Received (this version) February 14 / 2021
Accepted May 13 / 2021

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.
Financiación: No hubo fuentes externas de financiación para este trabajo.

* Cirujano Plástico, Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani
** Cirujano General, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela

Introducción

La cicatrización es un proceso fisiológico sofisticado que conduce a la reparación o regeneración tisular y transcurre armoniosamente en 4 fases: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelado, siendo esta última la fase más importante desde el punto de vista clínico.⁽¹⁻²⁾ Cuando este proceso se ve perturbado o interrumpido puede ocurrir una reparación cutánea descontrolada, como la observada en la cicatriz hipertrófica y en el queloide. En particular, los queloides son reconocidos como tumores cutáneos benignos fibroproliferativos, únicos en humanos, que se producen después de traumatismos locales sobre la piel (laceraciones, cirugía, quemaduras) en individuos susceptibles.⁽¹⁻³⁾ Clínicamente se presentan como nódulos o placas firmes, elevadas, que se extienden más allá de los bordes de la herida original y que, al igual que las cicatrices hipertróficas, pueden causar dolor, prurito y afectación psicológica por ser lesiones inestéticas que pueden tener repercusión en la calidad de vida de las personas.⁽³⁻⁵⁾ Debido a su crecimiento agresivo y recurrencia después de su exéresis quirúrgica no existe un tratamiento eficaz para el queloide, tal vez por el desconocimiento de la etiología real de esta patología.^(5,6) Pueden aparecer a cualquier edad, con un pico de incidencia entre los 10 y los 24 años, con predilección en áreas del cuerpo tales como la espalda, detrás del cuello, en el tercio superior del brazo (vacunas), área del esternón, región maxilar (acné) y con mayor frecuencia en el lóbulo de la oreja (*piercing* y traumatismos).⁽⁶⁻⁷⁾ Desde el punto de vista histopatológico los queloides han sido definidos como desórdenes inflamatorios que se caracterizan por una dermis engrosada que contiene numerosos fibroblastos, vascularización anormal, un número importante de células inflamatorias, abundantes paquetes de colágeno hialinizados y componentes de la matriz extracelular (MEC) que incluyen colágeno, elastina, fibronectina y proteoglicanos.⁽⁷⁻⁸⁾

A pesar de que el queloide se clasifica como un tumor dérmico benigno, su comportamiento en términos de invasión es similar al de las células de los tumores malignos donde se observa hiperproliferación.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Estudios recientes han propuesto que la toxina botulínica tipo A (TBA) tiene un efecto clínico satisfactorio en el tratamiento del queloide, dado por la disminución de la cicatriz.

Los queloides han representado siempre lesiones difíciles de tratar. La tasa de recurrencia en queloide después de la escisión quirúrgica varía del 50 al 80%.⁽¹⁰⁻¹²⁾ La prevención es el tratamiento ideal. La mayoría de los enfoques terapéuticos siguen siendo clínicamente insatisfactorios, probablemente debido al escaso conocimiento de

los complejos mecanismos subyacentes en el proceso de cicatrización excesiva.⁽¹¹⁻¹²⁾ Disponemos de información limitada sobre el mecanismo de la TBA en el tratamiento del queloide; aún se desconocen sus efectos histopatológicos sobre la distribución y localización del colágeno, así como en la epidermis y la unión dermoepidérmica.⁽⁸⁻¹¹⁾ Estudios recientes sugieren que la TBA influye en la apoptosis y proliferación celular y, por lo tanto, puede desempeñar un papel en la expresión de genes relevantes para la proliferación anormal de los fibroblastos.⁽¹²⁾ En vista de la mejoría clínica aparente resultante tras la aplicación de la TBA en este tipo de cicatrices, este estudio plantea la hipótesis: ¿tendrá la TBA intralesional efectos no solo en la mejoría clínica sino también histológica del queloide? En base a ello llevamos a cabo el presente estudio en los pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía Plástica del hospital Domingo Luciani en Caracas, Venezuela, durante el período comprendido entre diciembre de 2017 a junio 2018. De comprobar nuestra hipótesis, podría derivarse el desarrollo de un tratamiento terapéutico efectivo para este tipo de lesiones.

Material y método

Realizamos un estudio prospectivo, experimental y descriptivo. La población estuvo compuesta por todos los pacientes con cicatriz queloide que acudieron a consulta del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Dr. Domingo Luciani en Caracas, Venezuela, durante el periodo de tiempo comprendido entre diciembre de 2017 y junio de 2018, de donde tomamos como muestra 7 pacientes con 11 queloides que cumplieron con los siguientes criterios: edad entre 18 y 60 años, con queloides de primera aparición, que hubieran recibido tratamiento con otro tipo de terapia pero que la última aplicación se hubiera hecho luego de 6 meses y que no fueran cicatrices queloides recidivadas. Todos los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado y manifestaron no tener alergia a la toxina botulínica ni al huevo.

Como criterios de exclusión marcamos: embarazadas, pacientes con enfermedades neuromusculares, uso de inmusupresores, con enfermedades autoinmunes o con inmunodeficiencias de cualquier etiología, así como aquellos que presentaran infección o áreas de ulceración en la cicatriz queloide.

Realizamos una historia clínica detallada de cada uno de los 7 pacientes seleccionados que incluía: duración del queloide, cualquier factor predisponente (como trauma, infección o alguna enfermedad inflamatoria de la piel), algún tratamiento previo e historia familiar. Seguidamente practicamos biopsia de las lesiones para su estudio.

Recolectamos el material en el quirófano ambulatorio del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital. Delimitamos el área a biopsiar, 1 cm², con marcador quirúrgico y, tras anestesia local con lidocaína al 1%, practicamos biopsia incisional (T0 y T1) con bisturí número 15 y posterior sutura de la zona. Los fragmentos obtenidos fueron fijados de forma inmediata en formaldehído al 10% en PBS (*phosphate buffer saline*) durante al menos 4 horas a temperatura ambiente para su análisis histopatológico. Seguidamente fueron deshidratados en una serie de alcoholes (70 a 100%), pasados por xilol y embebidos en parafina. Luego, se realizaron cortes longitudinales de 4 a 5 micras de espesor con micrótono. Las secciones obtenidas fueron colocadas en portaobjetos, desparafinadas en xilol e hidratadas con etanol y teñidas con hematoxilina-eosina (H/E).

Diluimos la toxina botulínica tipo A (TBA) (Dysport® U.K) en solución salina fisiológica a una concentración de 500 UI y la almacenamos a 2-8 °C. Inyectamos 30 unidades directamente en 1 cm² del tejido queloideo en el tiempo cero (T0) del estudio, tras la toma de la primera biopsia, usando una aguja 24-G. Evaluamos las diferencias en altura y anchura de forma clínica, en cm, mediante cinta métrica y registramos fotográficamente con una cámara Samsung® de 12 megapixel en 4 controles correspondientes a: control 0 (C0) inicio, control 1 (C1) 2 meses del estudio, control 2 (C2) 3 meses del estudio y momento de la segunda (t1) biopsia, control 3 (C3) 6 meses del estudio. En resumen, realizamos 4 controles fotográficos (C0-C1-C2-C3) y 2 controles con biopsias (T0-T1) que posteriormente registramos en tablas.

Las mediciones de las epidermis de los queloides fueron realizadas en al menos 5 campos por cada biopsia,

que observamos y capturamos utilizando una videocámara acoplada al microscopio invertido Olympus IX70 (Olympus® America Incorp., EE.UU.) con un objetivo de 10X. Cuantificamos el grosor a partir de las imágenes capturadas empleando el software de edición y procesamiento de imágenes Image-Pro Plus (Media Cybernetic®, EE.UU.). Determinamos las medidas a partir de los valores de R1 y R2 y se expresaron como el promedio de los grosores máximos y mínimos obtenidos, incluyendo las desviaciones estándar correspondientes.

La identificación de los paquetes de colágeno se realizó siguiendo el protocolo de coloración tricrómico de Masson. Para ello, se tiñeron secciones desparafinadas con hematoxilina de Harris, fucsina ácida y azul de anilina, luego se pasaron por agua y se montaron. Capturamos las imágenes utilizando una videocámara acoplada al microscopio invertido Olympus IX70 y las analizamos empleando el software (Image-Pro Plus) (Fig. 1).

Tras el tratamiento con TBA obtuvimos 6 biopsias seleccionadas al azar; en aquellos pacientes que presentaban más de 1 queloide solo biopsiamos 1 lesión, para de esta forma confirmar histológicamente y documentar los posibles efectos de la TBA sobre el queloide. Con relación a la TBA cabe destacar que optamos por una sola aplicación en el T0 debido a que la biopsia posterior se realizó a los 3 meses de estudio y en este tiempo aún continúa el efecto de la TBA, incluso hasta los 6 meses, razón por la cual hicimos el estudio en ese tiempo. Por lo tanto, no nos pareció relevante aplicar una segunda dosis de TBA, lo cual solo tendría lugar si se fuera a continuar una investigación durante más de 6 meses.

Fig. 1.

a) Una serie representativa de fotomicrografías histológicas de una biopsia de queloide contrastada con el tricrómico de Masson, en donde se muestran los 5 campos examinados y capturados.

b) R1 y R2 = Longitud de las trazas amarillas que aparecen delineando las dos superficies de la epidermis.

T3 = Valores máx y min del grosor de la epidermis.

E = Epidermis

Además, evaluamos la presencia o no de dolor en el queloide tras la aplicación de la TBA mediante escala visual analógica (EVA) que permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 cm en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en cm o mm. La valoración será: 1) dolor leve, si el paciente puntúa el dolor como menor de 3; 2) dolor moderado, si la valoración se sitúa entre 4 y 7; y 3) dolor severo, si la valoración es igual o superior a 8.

Evaluamos el prurito mediante el cuestionario de severidad del picor (ISS) versión en español, el cual consistió en 7 ítems que evalúan: frecuencia, características, localización, intensidad, cambios de humor, alteraciones sexuales y en el sueño, y los categoriza en una escala que va de 0 a 20 puntos, clasificándolos en 7 estados de prurito desde uno muy bueno (< 3 puntos) hasta uno muy malo (mayor de 18 puntos) y considerando un beneficio cuando ocurre un cambio a partir de 4 puntos.

Resultados

Efectos clínicos de la BTA

La edad promedio de los pacientes de nuestro grupo de estudio fue de 31 años, el sexo predominante fue el femenino (63%), el tipo de piel que predominó fue el IV (50%), la etiología que predominó fue antecedentes traumáticos (35%), seguida de procedimientos quirúrgicos (35%) y acné (30%). El tiempo de evolución del queloide estuvo entre 9 y 18 meses y 5 pacientes recibieron terapia previa (Tabla I).

El valor máximo de reducción de altura del área de estudio del queloide fue de un 50%, que se presentó en los pacientes número 1 (pabellón auricular), 4 (hombro), 5 y 6 (hipogastrio), lo que nos indica un comportamiento similar en todos los casos aun y cuando difieren en sexo, ubicación del queloide y tipo de piel. Del mismo modo, el valor mínimo de reducción de altura del queloide fue del 38% en el paciente número 2 (pabellón auricular). Es importante destacar que, aunque el paciente número 7 obtuvo un 29% de reducción del queloide, consideramos irrelevante este resultado ya que no pudimos concretar todas las mediciones previstas dado que el paciente no completó el seguimiento y por tanto, aunque lo presentamos en las tablas de resultados para ver el cambio experimentado hasta la valoración 1, no lo tenemos en cuenta a efectos de resultados finales.

Tomando en consideración los resultados obtenidos, el mayor porcentaje de reducción de altura por zona anatómica de localización lo registramos, con un 50%, en hipogastrio y en hombro, a pesar de ser esta última una zona de flexión (Tabla II).

Así mismo, calculamos los porcentajes de reducción de la anchura del área de estudio del queloide, donde el valor máximo de reducción obtenido fue del 33% en el paciente número 6 (región inguinal) y el valor mínimo de reducción de anchura del área de estudio fue del 20% en el paciente número 4 (hombro), esto debido a que es el área de mayor flexión de todas las zonas estudiadas. En otras palabras, podemos deducir que la TBA influye en el proceso de regresión del queloide de forma más significativa en lo que respecta a la altura de dicha cicatriz en comparación con la anchura de la misma (Tabla III).

Por otro lado, calculamos el porcentaje de reducción del queloide entre cada control, tanto en altura como en anchura del área estudiada. Estos controles, como mencionamos anteriormente, se realizaron al segundo, tercer

Tabla I. Cuadro resumen de las características generales de cada paciente.

Paciente	Edad	Sexo	Tipo de piel (Fitzpatrick)	Numero de queloides tratados	Localización del queloide	Etiología	Tiempo de evolución (meses)	Terapia previa
1	19	F	III	1	Pabellón auricular	Postrumática	9	SI
2	55	M	V	1	Pabellón auricular	Postrumática	16	NO
3	26	M	V	1	Pabellón auricular	Postrumática	12	SI
4	34	F	IV	1	Hombro	Posquirúrgica	12	NO
5	28	F	IV	1	Hipogastrio	Posquirúrgica	15	NO
6	25	F	IV	3	Hipogastrio e inguinales	Posquirúrgica	12	NO
7	31	M	VI	3	Espalda	Acné	18	NO

Tabla II. Porcentaje de reducción del queloide de acuerdo a su altura.

Altura del queloide (cm)							
Área de localización	Paciente	Control 0 (medida inicial)	Control 1 (2 meses)	Control 2 (3 meses)	Control 3 (6 meses)	Porcentaje de reducción del queloide	Promedio de reducción del queloide por zona
Pabellón auricular	1	0.6	0.5	0.4	0.3	50%	43%
	2	0.8	0.7	0.6	0.5	38%	
	3	0.5	0.4	0.3	0.3	40%	
Hombro	4	0.4	0.3	0.2	0.2	50%	50%
Hipogastrio	5	0.6	0.4	0.4	0.3	50%	50%
	6	0.4	0.3	0.2	0.2	50%	
Inguinal	6	0.5	0.4	0.3	0.3	40%	40%
	6	0.5	0.5	0.4	0.3	40%	
Espalda	7	0.6	0.4	-	-	33%	32%
	7	0.7	0.5	-	-	29%	
	7	0.6	0.4	-	-	33%	

Tabla III. Porcentaje de reducción del queloide de acuerdo su anchura.

Anchura del queloide (cm)							
Área de localización	Paciente	Control 0 (situación inicial)	Control 1 (2 meses)	Control 2 (3 meses)	Control 3 (6 meses)	Porcentaje de reducción del queloide	Promedio de reducción del queloide por zona
Pabellón auricular	1	1	0.9	0.7	0.7	30%	27%
	2	1	0.8	0.7	0.7	30%	
	3	0.9	0.9	0.7	0.7	22%	
Hombro	4	1	0.9	0.8	0.8	20%	20%
Hipogastrio	5	1	0.9	0.7	0.7	30%	26%
	6	0.9	0.8	0.7	0.7	22%	
Inguinal	6	0.9	0.8	0.7	0.6	33%	32%
	6	1	0.8	0.8	0.7	30%	
Espalda	7	0.9	0.7	-	-	22%	26%
	7	0.9	0.7	-	-	22%	
	7	0.9	0.6	-	-	33%	

y sexto mes de la aplicación de la TBA (C1, C2 y C3 respectivamente).

Seguidamente, de acuerdo a los resultados obtenidos y expresados en las Tablas IV y V (porcentaje de reducción de altura y anchura del queloide, respectivamente), observamos que el caso con mayor promedio de reducción del queloide (21% en promedio entre los controles) fue el del paciente número 1 (pabellón auricular), quien obtuvo una reducción de altura del queloide de un 17% desde la situación inicial y hasta el momento de la primera medición a los 2 meses de aplicar la TBA; posteriormente, en el siguiente control del mismo paciente, evidenciamos una reducción de 20% del altura del queloide respecto a su primer control; y

finalmente, una reducción adicional del 25% respecto al control anterior, permitiendo en este caso la resección total de la lesión y su posterior reconstrucción inmediata (Tabla IV y Fig. 2).

En cuanto al porcentaje de reducción de la anchura de la cicatriz en cada control, el caso más representativo fue el del paciente número 6 (inguinal), con una reducción inicial de anchura del 11% respecto a la situación inicial. Posteriormente observamos una reducción de la misma del 13% respecto a su primera medición (C1) y finalmente, una reducción del 14% en comparación con el control anterior. En este caso, el promedio de reducción entre cada control fue del 13%, ya perceptible clínicamente (Tabla V y Fig. 2).

Tabla IV. Porcentaje de reducción de altura del queloide entre cada control realizado.

Porcentaje de reducción de altura del queloide					
Área de localización	Paciente	Control 1(2 meses)	Control 2 (3 meses)	Control 3 (6 meses)	Promedio de reducción
Pabellón auricular	1	10%	22%	0%	11%
	2	20%	13%	0%	11%
	3	0%	22%	0%	7%
Hombro	4	10%	11%	0%	7%
Hipogastrio	5	10%	22%	0%	11%
	6	11%	13%	0%	8%
Inguinal	6	11%	13%	14%	13%
	6	20%	0%	13%	11%
Espalda	7	22%	-	-	22%
	7	22%	-	-	22%
	7	33%	-	-	33%

Tabla V. Porcentaje de reducción de la anchura del queloide entre cada control realizado.

Porcentaje de reducción de altura del queloide					
Área de localización	Paciente	Control 1 (2 meses)	Control 2 (3 meses)	Control 3 (6 meses)	Promedio de reducción
Pabellón auricular	1	10%	22%	0%	11%
	2	20%	13%	0%	11%
	3	0%	22%	0%	7%
Hombro	4	10%	11%	0%	7%
Hipogastrio	5	10%	22%	0%	11%
	6	11%	13%	0%	8%
Inguinal	6	11%	13%	14%	13%
	6	20%	0%	13%	11%
Espalda	7	22%	-	-	22%
	7	22%	-	-	22%
	7	33%	-	-	33%

Tabla VI. Resultados del coeficiente de relación de Pearson de acuerdo a la disminución de la altura del queloide respecto al tiempo.

	Pabellón auricular			Hombro	Hipogastrio		Inguinal	
Coefficiente de relación de Pearson (tiempo frente a altura) por área del queloide	-0.98	-0.98	-0.87	-0.87	-0.93	-0.87	-0.87	-0.94
Promedio	-0.91							

Tabla VII. Resultados del coeficiente de relación de Pearson de acuerdo a la disminución de la anchura del queloide respecto al tiempo.

	Pabellón auricular			Hombro	Hipogastrio		Inguinal	
Coefficiente de relación de Pearson (tiempo frente a anchura) por área del queloide	-0.87	-0.85	-0.81	-0.87	-0.87	-0.87	-0.98	-0.93
Promedio p	-0.88							

En el marco de las observaciones anteriores y a fin de establecer la relación existente entre las variables cuantitativas de estudio (tiempo frente a altura del queloide y tiempo frente a anchura del queloide, Tablas VI y VII respectivamente), calculamos el coeficiente de relación

de Pearson para cada una de las variables. (Tablas VI y VII, Gráficos 1 y 2).

Por las consideraciones suscitadas, pudimos determinar que existe una correlación entre las variables que indica una dependencia total, casi perfecta, entre las mis-

Figura 2 Paciente N° 1: Femenino; 19 años, con un queloide en el hélix de la oreja izquierda. A-B. Antes del tratamiento con la BTA (t0). C. toma de biopsia. D. infiltración de BTA. E-F. dos meses de la BTA. G-H. Tres meses después del tratamiento (t1) queloide mas claro y aplanado. I-J. Seis meses después del tratamiento, mostrando una buena respuesta (C3)

Gráfico 1. Resultados del coeficiente de relación de Pearson de acuerdo a la disminución de la altura del queloide respecto al tiempo.

Tiempo frente a reducción de altura del queloide

Gráfico 2. Resultados del coeficiente de relación de Pearson de acuerdo a la disminución de la anchura del queloide respecto al tiempo.

Tiempo frente a reducción de altura del queloide

mas (tiempo y disminución del queloide posterior a la aplicación de la TBA) llevando a cabo una relación inversa, pues cuando una de ellas aumenta (el tiempo de estudio), la otra (reducción del queloide) disminuye en proporción casi constante.

Finalmente, establecimos la relación entre las variables estudiadas (sexo, tipo de piel, y área de localización) con el porcentaje de reducción de la cicatriz, tanto de altura como anchura de acuerdo a las Tablas VIII y IX respectivamente, observando que la toxina parece actuar de forma más eficaz en el queloide cuando el tipo de piel corresponde al fototipo III según la escala de Fitzpatrick o menor y en mujeres, evidenciado en los 3 pacientes que presentaron queloide en el pabellón auricular, donde el número 1 presentó un porcentaje de reducción del 50%, con una reducción mayor con respecto a los pacientes número 2 y 3, varones y con fototipo V de Fitzpatrick. Sin embargo, los pacientes con fototipo IV con queloide en hombro e hipogastrio también presentaron una reducción del 50% de altura, ambas pacientes, números 5 y 6, de sexo femenino. Con respecto al porcentaje de reducción de la anchura del queloide, el paciente número 6 presentó el valor más representativo, con un 33% de reducción, ubicado en la región inguinal, de fototipo IV y sexo femenino; y finalmente observamos el menor valor de reducción de anchura, pero igual evidente clínicamente, en el paciente número 4, con un 20% de

Tabla VIII. Relación entre las variables estudiadas y el porcentaje de reducción de altura del queloide.

Área de localización	Paciente	Porcentaje de reducción de altura del queloide	Sexo	Tipo de piel (Fitzpatrick)
Pabellón auricular	1	50%	F	III
	2	38%	M	V
	3	40%	M	V
Hombro	4	50%	F	IV
Hipogastrio	5	50%	F	IV
	6	50%	F	IV
Inguinal	6	40%	F	IV
	6	40%	F	IV
Espalda	7	33%	M	VI
	7	29%	M	VI
	7	33%	M	VI

Tabla IX. Relación entre las variables estudiadas y el porcentaje de reducción del ancho del queloide.

Área de localización	Paciente	Porcentaje de reducción de anchura del queloide	Sexo	Tipo de piel (Fitzpatrick)
Pabellón auricular	1	30%	F	III
	2	30%	M	V
	3	22%	M	V
Hombro	4	20%	F	IV
Hipogastrio	5	30%	F	IV
	6	22%	F	IV
Inguinal	6	33%	F	IV
	6	30%	F	IV
Espalda	7	22%	M	VI
	7	22%	M	VI
	7	33%	M	VI

Tabla X. Evaluación del dolor en el queloide mediante escala EVA.

Intensidad del dolor (En la EVA)								
Area de localización	Paciente	Inicial	Control 1 (2 meses)	Reducción del dolor entre inicial y control 1	Control 2 (3 meses)	Reducción del dolor entre control 1 y 2	Control 3 (6 meses)	Reducción del dolor entre control 2 y 3
Pabellon auricular	1	2	1	50%	0	100%	0	-
	2	5	2	60%	2	0%	1	50%
	3	6	3	50%	1	67%	1	0%
Hombro	4	3	1	67%	0	100%	0	-
Hipogastri o	5	1	0	100%	0	-	0	-
	6	2	1	50%	0	100%	0	-
Inguinal	6	3	1	67%	1	0%	0	100%
	6	2	1	50%	0	100%	0	-
Espalda	7	2	1	50%	-	-	-	-
	7	2	0	100%	-	-	-	-
	7	1	0	100%	-	-	-	-

Fuente: Datos propios de la investigación (D. Higuerey; 2018)

Tabla XI. Evaluación del prurito en el queloide mediante escala /SS

Escala de evaluación del prurito (ISS)								
Area de localización	Paciente	Inicial	Control 1 (2 meses)	Reducción del prurito entre inicial y control 1	Control 2 (3 meses)	Reducción del prurito entre control 1 y 2	Control 3 (6 meses)	Reducción del prurito entre control 2 y 3
Pabellón auricular	1	7.2	0	100%	0	-	0	-
	2	12.3	5.1	59%	5.1	0%	5.1	0%
	3	12.3	5.1	59%	5.1	-	0	-
Hombro	4	12.3	5.1	59%	5.1	0%	5.1	-
Hipogastri o	5	7.2	0	100%	0	-	0	-
	6	12.3	5.1	59%	5.1	0%	5.1	-
Inguinal	6	12.3	5.1	59%	5.1	0%	5.1	0%
	6	12.3	5.1	59%	5.1	0%	5.1	-
Espalda	7	12.3	5.1	59%	-	-	-	-
	7	12.3	5.1	59%	-	-	-	-
	7	12.3	5.1	59%	-	-	-	-

Fuente: Datos propios de la investigación (D. Higuerey; 2018)

reducción del queloide ubicado en el hombro, que es un área de mayor flexión (Tabla VIII y IX).

Entre otros hallazgos clínicos llamativos que observamos durante el estudio estuvo la no precepción de cicatriz en los queloides tras la toma de las biopsias incisionales en 5 de 7 pacientes (Fig. 2). Además, en la evaluación de presencia o no de dolor en el queloide tras la aplicación de la TBA mediante EVA, de los 7 pacientes estudiados, en C0 presentaron dolor leve (< 3) del queloide los pacientes 1, 4, 5, 6 y 7 y después de la aplicación presentaron ausencia del mismo en C2 y C3; los 2 pacientes restantes, números 2 y 3, presentaron dolor moderado (entre 4-7) de la cicatriz en C0 y después de la aplicación de TBA pasó a ser leve en C2-C3 (< 3). Atribuimos esta mejoría a la aplicación de la TBA intralesional.

En cuanto al prurito, evaluado mediante cuestionario ISS aplicado a los 7 pacientes durante los controles previo y posterior a la aplicación de la TBA, obtuvimos resultados bastante alentadores; en C0 los pacientes 2, 3, 4, 6 y 7 presentaron la puntuación máxima de 12.3 puntos, cuyo valor los incluyó en la categoría de prurito ligeramente malo (12.1 a 15.0), y en C2 y C3, tras la aplicación de TBA, se produjo una mejoría del prurito de 5.1 puntos, pasando de un prurito ligeramente malo a un prurito ligeramente bueno, y obteniendo de esta forma una mejoría significativa con respecto a este síntoma. De la misma forma, los pacientes 1 y 5 en C0 iniciaron con un prurito ligeramente bueno (7.2 puntos) y en los controles tras la colocación de la TBA, C2 y C3 pasaron a ausencia completa del prurito de 0 puntos.

Cabe mencionar que 5 de 7 pacientes presentaron mejoría de la consistencia del queloide, pasando de una consistencia dura en C0 a una más blanda en los controles posteriores a la aplicación de la TBA, C2 y C3 respectivamente. Sin embargo, esto no se pudo demostrar de forma objetiva ya que hicimos la valoración mediante el examen físico y por opinión del paciente. De igual forma, los 6 pacientes que continuaron el estudio presentaron cambios llamativos en cuanto al aclaramiento del queloide se refiere, pasando de un color marrón a un color más rojizo o rosa evidenciado en el control fotográfico a partir de C1, tras la aplicación de la TBA intralesional y manteniéndose hasta el control final del estudio, en C3 (Fig.2).

Análisis histopatológico

El análisis histopatológico (H/E) de los queloides antes del tratamiento (T0) mostró un engrosamiento epidérmico y queratinocitos organizados como grupos cohesivos, hiperqueratosis y espongirosis (Fig. 3A). En la dermis evidenciamos modificaciones importantes, como la presencia de haces delgados de colágeno, numerosos fibroblastos elongados, microvasos, infiltrado de células inflamatorias alrededor de la microvasculatura y coexistencia de haces o paquetes de colágeno hialinizado gruesos y compactos con fibroblastos alargados (Fig. 3A).

La tinción de Masson mostró en T0 haces delgados de colágeno localizados principalmente en la dermis papilar y en la dermis reticular superior (Fig. 3b). Así mismo, esta tinción reveló la presencia de numerosos microvasos con células inflamatorias perivasculares (Fig. 3B).

Figura 3. A. Una serie representativa de fotomicrografías histológicas (H&E) de una biopsia del paciente 2, mostrando el engrosamiento epidérmico y la hiperqueratosis. Nótese la presencia en la dermis de numerosos fibroblastos, microvasos (MV), infiltrados inflamatorios (II) y haces gruesos y compactos de colágeno hialinizado (COL). E, epidermis; DP, dermis papilar; DR, dermis reticular. B. Tinción tricrómica de Masson de una biopsia del paciente 3, mostrando haces finos (delgados) de colágeno en la dermis papilar (DP) y en la dermis reticular (DR) superior y haces de colágeno gruesos y compactos en la DR. Nótese la presencia de numerosos microvasos (MV) e infiltrados inflamatorios (II). E, epidermis.

Efecto de la BTA sobre la epidermis y la dermis

El análisis morfométrico y la tinción con tricrómico de Masson mostró una reducción significativa en el grosor de la epidermis de los pacientes cuando fueron tratados con la TBA a los 3 meses (T1) (Fig 4 y Tabla XII). A dichos valores se les aplicó análisis estadístico mediante desviación estándar.

De manera interesante, la tinción de tricrómico también evidenció en la dermis de los pacientes tratados con la TBA a los 3 meses (T1) cambios en los haces de colágeno. Estos aparecían, en la mayoría de los casos, organizados como haces delgados paralelos a la epidermis.

Igualmente, en la dermis de algunos casos, también apreciamos alteraciones en la lámina basal y en la interfase dermis/epidermis, así como una disminución del infiltrado inflamatorio y de vasos sanguíneos (Fig. 5A-5B).

Figura 4 y Tabla XII

Campo Paciente 1	Grosor de la epidermis (μm) t0	Grosor de la epidermis (μm) t1 (3 meses)
1	153.35 $\pm$ 0.015	122.61 $\pm$ 0.025
2	137.74 $\pm$ 0.030	107.67 $\pm$ 0.007
3	150.50 $\pm$ 0.028	132.06 $\pm$ 0.016
4	149.50 $\pm$ 0.013	133.26 $\pm$ 0.035
5	91.86 $\pm$ 0.023	76.33 $\pm$ 0.015
Total	136.59 $\pm$ 0.0218	114.39 $\pm$ 0.019

En esta figura se demuestra el análisis morfométrico en el grosor de la epidermis en cinco campos diferentes del paciente 1 previo (t0) y posterior a la aplicación de la BTA (t1), para lo cual se realizó la tinción de las fotomicrografías histológicas con (H&E) mostrando una reducción significativa en el grosor de la epidermis. A dichos valores se les aplicó análisis estadístico mediante desviación estándar.

Figura 5. Una serie representativa de fotomicrografías histológicas con tinción tricrómica de Masson de las dermis de los pacientes 1 y 2 previo (t0) y después del tratamiento (t1) con la BTA. La tinción de tricrómico evidenció en la dermis de los pacientes tratados con la BTA (t1) alteraciones en la organización de los haces de colágeno (COL). Estos aparecían, en la mayoría de los casos, organizados como haces delgados paralelos a la epidermis. Nótese que en la dermis de algunos casos se observaron alteraciones en la lámina basal y en la interface dermis/epidermis. E, epidermis; MV, microvasos.

Discusión

La reducción de la fuerza de tracción muscular durante la formación y restauración de la cicatriz, el equilibrio entre la proliferación de los fibroblastos y la apoptosis celular, pueden representar una novedosa opción terapéutica para la mejoría estética de las cicatrices.⁽¹³⁻¹⁸⁾ La TBA es un polipéptido que relaja los músculos locales y reduce la tensión de la piel causado por el tirón muscular, disminuyendo así la tensión de la cicatriz y la posterior inflamación en los bordes de la herida.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina en la zona presináptica de la unión neuromuscular; el proceso involucra 3 etapas: unión, internalización y bloqueo neuromuscular.⁽²⁰⁻²¹⁾

Estudios recientes han sugerido una acción eficaz de la TBA en el tratamiento del queloide en cuanto a funcionalidad y estética de la zona afectada.⁽²¹⁻²⁴⁾

En este estudio, encontramos una reducción significativa del queloide, clínicamente visible, verificada mediante el coeficiente de relación de Pearson para los parámetros altura y anchura del queloide con un -0.91 y un -0.88 respectivamente y confirmados desde el punto de vista histopatológico mediante el programa Software Image Pro Plus, versión 5.0 y desviación estándar. De manera importante, este cambio se produjo cuando aplicamos la TBA diluida a concentraciones de 30 unidades por cm² de forma intralesional y estudiamos por un período de 6 meses a pacientes cuya edad promedio

fue de 31 años. En este sentido, estudios realizados por Gassner y col. también en heridas, habían demostrado que las infiltraciones con TBA a esa misma concentración en la musculatura adyacente a la herida dentro de las primeras 24 horas del cierre de la misma se acompañaron de una mejor cicatrización y de la formación de cicatrices menos notables en comparación con un grupo placebo.⁽²⁰⁾ Zhibo y Miaobo reportan por primera vez en el año 2008 los beneficios de la aplicación intralesional de TBA a dosis de 70 a 90 unidades por sesión, durante un período máximo de 9 meses, sugiriendo un potencial efecto terapéutico de la TBA en el tratamiento de los queloides.⁽²⁰⁻²³⁾ A este respecto, Hernández y col., en un ensayo clínico abierto que incluyó pacientes que presentaban queloides y en el que hicieron una evaluación clínica y antropométrica de las lesiones, observaron una mejoría en las cicatrices después de 1 mes de la aplicación intralesional de TBA; estos autores concluyen que el uso de la TBA en queloides representa una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de dicho tejido cicatricial.⁽²⁴⁾

Con respecto a las concentraciones de la TBA y el número de sesiones utilizadas en nuestro estudio, empleamos 30 unidades por cm² de cicatriz en una sola sesión en el T0. Otros estudios han utilizado distintas concentraciones de TBA con resultados bastante similares.⁽²²⁻²⁵⁾ Por ejemplo, Zhibo y Miaobo, también inyectaron en las lesiones a intervalos de 3 meses, por un máximo de 9 meses, a una concentración de 35 unidades/ml. Las dosis totales oscilaron entre 70 y 140 unidades por sesión. En el seguimiento al año, 3 de los 12 pacientes incluidos en el estudio demostraron excelentes resultados, 5 tuvieron buenos resultados y 4 pacientes tuvieron resultados justos. Esta terapia no falló en ninguno de los pacientes. Al analizar síntomas clínicos observaron regresión cicatricial desde la periferia en todos los pacientes, seguida de aplanamiento de las lesiones dentro del periodo de seguimiento de 1 año, sin signos de recurrencia en ningún paciente.⁽²³⁻²⁵⁾ Por su parte, Hernández y col., utilizando una concentración mucho menor, 2 unidades/cm², encuentran mejoría clínica satisfactoria al cabo de 1 mes. Es importante destacar que en ninguno de estos estudios se realizaron análisis histopatológicos después de la aplicación de la TBA.⁽²⁴⁾

Otras de las características clínicas llamativas que pudimos comprobar en nuestro estudio fueron la mejoría del dolor y del prurito y la no evidencia de cicatriz posterior a las tomas de biopsias. También se recoge una disminución en la hipersensibilidad y en el prurito en los pacientes que habían sido infiltrados con TBA intralesional (2 unidades/cm² de cicatriz) en el ensayo clínico abierto de Hernández y col.⁽²⁴⁾ Más aún, Xiao y col. ha-

bían mostrado también mejoría en el eritema y el prurito en pacientes con cicatrices hipertróficas a los cuales aplicaron TBA intralesional.⁽²⁵⁾

Creemos interesante que, en nuestro estudio, el análisis morfométrico e histopatológico mostró una disminución significativa en el espesor de la epidermis de los pacientes tratados con TBA y en la organización y distribución de los paquetes de colágeno en la dermis, así como disminución en cuanto al número de vasos sanguíneos y el infiltrado inflamatorio perivascular, aspecto que, hasta donde hemos podido comprobar, no se había estudiado en investigaciones previas.

Finalmente, el tratamiento con TBA, por ser una opción terapéutica relativamente nueva para el tratamiento del queloide, no escapa a las controversias en cuanto a su efectividad se refiere, sin embargo, son más lo pros que los contras de acuerdo a los diferentes trabajos realizados para verificar su efectividad. Basándonos tanto en estudios previos como en los resultados obtenidos en nuestro estudio, creemos que el tratamiento con TBA intralesional podría considerarse como una terapia efectiva para el tratamiento del queloide.

Conclusiones

El tratamiento intralesional del queloide con toxina botulínica tipo A (TBA) parece representar una nueva opción terapéutica. Nuestro estudio respalda histológicamente los resultados clínicos por la presencia de cambios a nivel de la epidermis y dermis consistentes en disminución en el grosor de la epidermis, alteraciones en la unión dermo-epidérmica y en la lámina basal, reorganización de los haces de colágeno que se colocan de forma paralela a la epidermis y de forma más evidente en la dermis papilar, así como disminución del infiltrado inflamatorio y presencia de vasos sanguíneos, lo que hablaría a favor de una regresión de la cicatriz.

Comprobamos también una mejoría clínica tanto en el porcentaje de reducción de la altura de la cicatriz como de su anchura, corroboradas estadísticamente, así como una mejoría del dolor y del prurito, del color y de la consistencia de la cicatriz.

Dirección del autor

Dr. Deivys Johaner Higuerey Morao
Servicio de Cirugía Plástica
Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani
Sector El Llanito
Caracas, 1061
Venezuela
Correo electrónico: deivyshiguerey@gmail.com

Bibliografía

1. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H. Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int J Mol Med*. 2009;24:283-293.
2. Jumper N, Paus R, Bayat A. Functional histopathology of keloid disease. *Histol Histopathol*. 2015;30:1033-1057.
3. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009;80:253-260.
4. Huang C, Akaishi S, Hyakusoku H, Ogawa R. Are keloid and hypertrophic scar different forms of the same disorder? A fibroproliferative skin disorder hypothesis based on keloid findings. *Int Wound J*. 2014;11:517-522.
5. Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Aronow BJ, Boyce ST, Supp DM. Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology. *Wound Repair Regen*. 2013;21:530-544.
6. Mari W, Alsabri SG, Tabal N, Younes S, Sherif A, Simman R. Novel insights on understanding of keloid scar: article review. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2016;7:1-7.
7. Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Keloids and hypertrophic scars: A spectrum of clinical challenges. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:201-223.
8. Jumper N, Hodgkinson T, Paus R, Bayat A. Site-specific gene expression profiling as a novel strategy for unravelling keloid disease pathobiology. *Plos One*. 2017;12:1-33.
9. Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Combs KA, Supp DM. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor- β 1. *Burns Trauma*. 2016;4:30-47.
10. Limandjaja GC, van den Broek LJ, Waaijman T, van Veen HA, Everts V, Monstrey S, Scheper RJ, et al. Increased epidermal thickness and abnormal epidermal differentiation in keloid scars. *Br J Dermatol*. 2017;176:116-126.
11. Jiang Z, Yu Q, Xia L, Zhang Y, Wang X, Wu X, Gao Z. Growth differentiation factor-9 promotes fibroblast proliferation and migration in keloids through the Smad2/3 pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40:207-218.
12. Amadeu T, Braune A, Mandarim-de-Lacerda, Porto LC, Desmouliere A, Costa A. Vascularization pattern in hypertrophic scars and keloids: A stereological analysis. *Patrol Res Pract*. 2003;199:469-473.
13. Quintero-Larróvere MC, Flores-Sánchez E, Soto-Montenegro AE. Efectos de la relajación muscular perilesional con toxina botulínica Tipo A en la cicatrización de heridas faciales postraumáticas. *Cir. plást. ibero-latinoam.*, 2018;44(2):203-215.
14. Goldring K, Jones GE, Thiagarajah R, Watt GJ. The effect on the differentiation of fibroblast and myoblast, in vitro. *J Cell Sci*. 2002;115:355-366.
15. Dvorankova B, Szabo P, Lacina L, Gal P, Uhrova J, Zima T, Kaltner H, et al. Human galatins induce conversion of dermal fibroblasts into myofibroblast and production of extracellular matrix: Potential application in tissue engineering and wound repair. *Cells Tissues Organs*. 2011;194:469-480.
16. Elola MT, Blidner AG, Ferragut F, Bracalente C, Rabonovich GA. Assembly, organization and regulation of cell-surface receptors by lectin-glycan complex. *Biochem J*. 2015;469:1-16.
17. Lacina L, Plzaková, Smetana Jr K, Stork J, Kaltner H, André S. Glycophenotype of psoriatic skin. *Folia Biologica (Praha)* 2006;52:10-15.
18. Marcos-Garcés V, Molina P, Bea C, Garcia B, Benavent J, Ferrández A, Ruiz-Sauri A. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing-a morphometric and comparative study. *J Anat*. 2014;225:98-108.
19. Robinson AJ, Khadim MF, Khan K. Keloid scars and treatment with botulinum toxin type A: the Belfast experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:439-440.
20. Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, Boahene DK, Boggust AJ, Weaver AL, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: a prospective, blinded, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1023-1028.
21. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:1128-1129.
22. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:275e-277e.
23. Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, Pavicic T, et al. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25:313-318.
24. Hernández et al. Uso de toxina botulínica en cicatriz queloides. Asociación Mexicana de Cirugía General, *Cir Gen*. 2014;36(2):76-81.
25. Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33:409-412.