“Actualización en el Tratamiento de Cicatrices Hipertróficas Postquirúrgicas. Revisión de la Literatura.”

Tesis para la obtención del título de
Máster en Medicina Cosmética y del Envejecimiento

Universidad Autónoma de Barcelona

Laura Salvador Miranda

Barcelona, 2015

INDICE

Página

I.	RESUMEN	3
II.	ABSTRACT	4
III.	ABREVIATURAS	5
IV.	INTRODUCCION	6
	Definición y clasificación de cicatrices excesivas	7
	Histología	9
	Bases Fisiopatológicas	11
	Epidemiología	14
	Escalas de Medición	17
	Prevención de la cicatrización anómala	21
V.	OBJETIVO	24
VI.	MATERIAL Y METODOS	25
VII.	RESULTADOS	29
	Productos derivados de la Silicona	33
	Extracto de cebolla	42
	Esparadrapo micro poroso hipo alérgico	47
	Corticoides intralesionales	48
	5- Fluoracilo	55
	Bleomicina	58
	Verapamilo	63
	Mitomicina C	65
	Laser	66
	Crioterapia	79
VIII.	DISCUSION	82
IX.	CONCLUSION	89
X.	BIBLIOGRAFIA	90
XI.	ANEXO I. Tabla resumen estudios clínicos	106

I. RESUMEN

Introducción: El desarrollo de una cicatriz hipertrófica es una de las preocupaciones de médicos y pacientes. Se han propuesto múltiples tratamientos para mejorar el aspecto estético y disminuir los síntomas asociados a la cicatrización excesiva, desde tratamientos de aplicación tópica como los productos derivados de la silicona, el extracto de cebolla o el esparadrapo microporoso antialérgico,a tratamientos aplicados intralesionales como los corticoides, el 5-Fluoracilo, la bleomicina, el verapamilo o la mitomicina C, la presoterapia, la radioterapia y tratamientos aplicados con láser como el láser de colorante pulsado, láser ablativo como el CO2 o el Er-Yag y en los últimos años, la aplicación de láser no ablativo que ha ganado interés.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es analizar los tratamientos no quirúrgicos para la cicatriz hipertrófica lineal.

Material y Métodos: Se ha realizado una revisión sistemática desde el año 2000 al 2014 en el buscador de bases de datos electrónicas Medline y Pubmed, para los tratamientos implicados en cicatrices hipertróficas lineales. Se ha analizado un total de 64 estudios clínicos: 14 para productos derivados de la silicona, 10 para el extracto de cebolla, 1 para el esparadrapo microporoso hipoalérgico, 8 para corticoides intralesionales, 4 para el 5- Fluoracilo, 5 para la bleomicina, 2 para el verapamilo, 4 para la crioterapia y 21 para el láser. No hay estudios clínicos para la presoterapia y la radioterapia.

Resultados: La prevención de la ciciatrización excesiva se realiza con productos derivados de la silicona, extracto de cebolla, esparadrapo microporoso hipoalérgico y láser. En el tratamiento se emplean además, corticoides intralesionales, verapamilo, bleomicina, 5-fluoracilo y más esporádicamente mitomicina C y crioterapia. La evidencia científica para estudios terapétuicos es en casi la mitad de los casos (46.8%) de grado I, pero solo el 15.6 % se realizan a doble ciego. El seguimiento de más de 6 meses sólo se realiza en un 21.9 % de los estudios. La escla de medición más utilizada es la VAS en un 59.4 % de los estudios, seguida de la VSS en un 35.9 % de los casos.

Conclusiones: Son necesarios estudios clínicos mejor diseñados, con las características de las cicatrices bien establecidas, resultados validados, métodos de medición estandarizados y seguimientos de por lo menos 1 año, para establecer la validez y protocolizar el uso de cada uno de los tratamientos.

II. ABSTRACT

Background: The development of a hypertrophic scar is a concern for doctors and patients. Multiple treatments have been proposed to improve the aesthetic appearance and reduce symptoms associated with excessive scarring, topical treatments as products derived from silicone, onion extract or microporous hypoallergic tape, intralesional treatments such as corticosteroids, 5-Fluoracil, bleomycin, verapamil or mitomycin C, pressure garments, radiotherapy and laser treatments such as pulsed dye laser, ablative laser as CO2 or Er: YAG and in recent years the non-ablative laser application has won interest.

Objective: The objective of this review is to analyze the actual no surgical treatments for linear hypertrophic scars.

Materials and Methods: A systematic review from 2000 to 2014, searching electronic databases Medline and Pubmed for treatments involved in linear hypertrophic scars. I analyzed a total of 64 clinical trials: 14 for silicone derived products, 10 for onion extract, 1 for microporous hypoallergenic tape,8 for intralesional corticosteroids, 4 for 5- fluorouracil, 5 for bleomycin, 2 for verapamil, 4 for cryotherapy and 21 for laser treatments. No clinical trials for pressure garments and radiotherapy were found.

Results: Preventing excessive scarring is performed with silicone products, onion extract, hypoallergenic microporous tape and laser. In the treatment are also used, intralesional corticosteroids, verapamil, bleomycin, 5-fluorouracil and, mitomycin C and cryotherapy sporadically. The scientific evidence for therapeutic studies is almost half of cases (46.8%) grade I, but only 15.6% are performed double blind. The follow up was more than 6 months only in 21.9% of the studies. The most commonly used scale is the VAS in 59.4% of the studies, followed by the VSS in 35.9% of the cases.

Conclusions: Better designed clinical trials with well-defined scar characteristics, validated outcome measures results, standardized measurement methods and follow-up period for at least 1 year are needed.

III. ABREVIATURAS:

ALF: Laser ablativo fraccionado.

bFGF: Factor de crecimiento básico de los fibroblastos.

5-FU: 5- Fluoracilo.

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico 1.

IL-6: Interleukina 6.

MMP: Metaloproteinasas de la matriz.

NAFL: Láser ablativo no fraccionado.

PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

PDL: Láser de colorante pulsado.

POSAS: Escala de evaluación objetiva de paciente y observador.

TAC: Triamcinolona acetato.

TGF-β: Factor de crecimiento transformador β

VAS: Escala analógica visual.

VSS: Escala de cicatrices de Vancouver.

IV. INTRODUCCION

La cicatriz hipertrófica es una entidad bien caracterizada clínica e histológicamente, con características propias que la diferencian de otras alteraciones de la cicatrización. Se desarrolla exclusivamente en humanos. La formación de una cicatriz es el resultado del proceso biológico de curación de una herida. El organismo repara la lesión con nuevos componentes que formaran la piel. Estos componentes incluyen vasos sanguíneos, nervios, fibras de elastina y de colágeno así como glucosaminoglicanos. En los estadíos iniciales de la curación se forma la cicatriz. En general, la cicatriz consiste en una fina línea de piel que cubre la herida, y que posteriormente se contrae y se torna de un color más pálido .La evolución de esta marca que queda en la piel u otros tejidos depende del tipo de trauma que la causa, del manejo inicial de la herida y de otros factores inherentes al sujeto que sufre la herida. En la mayoría de las personas, una herida limpia en la piel cura dejando una fina línea como cicatriz, pero en otras la cicatriz puede crecer en otras direcciones, y permanecer elevada e hiperémica, causando síntomas locales, mostrando un aspecto inestético, causando alteraciones funcionales e incluso alteraciones psicosociales. El exceso de tejido cicatricial puede dar lugar a una cicatriz hipertrófica o una lesión queloidea.

En este trabajo me he centrado en evaluar los tratamientos para las cicatrices hipertróficas postquirúrgicas, y para ello ha sido necesario evaluar la epidemiología y los factores implicados en la aparición de este tipo de cicatrices, así como la eficacia de los distintos tratamientos propuestos en la literatura y su efectividad.

DEFINICION Y CLASIFICACION DE CICATRICES EXCESIVAS

El término cicatrización anómala engloba distintos tipos de cicatrices, siendo la cicatriz hipertrófica y el queloide dos tipos de cicatrización excesiva. En algunos casos pueden parecer morfológicamente similares y ambos términos usarse de forma indiferente, sin embargo, se trata de entidades distintas con diferencias clínicas, histológicas, y fisiopatológicas que requieren abordajes distintos, y tienen un pronóstico diferente, por lo que es fundamental identificar de forma correcta ambas entidades (1).

TIPOS DE CIATRICES

Cicatriz	Descripción
Madura	Plana y de color claro
Inmadura	Roja, algunas veces pruriginosa o dolorosa, ligeramente sobre elevada en el proceso de remodelación. Muchas de éstas evolucionan a una cicatriz madura con el tiempo, se aplanan y su pigmentación pasa a ser similar a la de la piel que la rodea, aunque algunas quedan un poco más pálidas y otras un poco más oscuras.
Hipertrófica lineal (Cirugía, Traumatismo…)	Roja, sobre elevada, algunas veces pruriginosa, y limitada a los bordes originales de la incisión quirúrgica. Suele desarrollare semanas después de la cirugía. Suele empeorar entre los 3 y los 6 meses, y después de una fase de estancamiento, mejora. Cuando madura su aspecto es sobre elevado, con forma de cuerda y un poco más ancha que la incisión original. El proceso de maduración dura unos 2 años.
Hipertrófica extendida (Quemaduras)	Extendida, roja, sobre elevada, en algunos casos pruriginosa, y se mantiene en los límites de la quemadura original.
Queloide Menor	Focalmente sobre elevada, pruriginosa y se extiende más allá de los limites originales de la herida. Puede desarrollarse hasta un año después de la lesión y no regresa espontáneamente. Habitualmente recidiva después de la exéresis quirúrgica simple. Puede estar ligada a una alteración genética. Entre las zona típicas de desarrollo se encuentran los lóbulos de las orejas.
Queloide Mayor	Grande, sobre elevada (más de 0.5 cm), puede ser pruriginosa y dolorosa, y se extiende más allá de los límites de la herida inicial. Es frecuente que se origine por un traumatismo menor y puede seguir creciendo durante años.

Tabla 1. Clasificación de cicatrices según Mustoe (2)

Es importante diagnosticar y clasificar correctamente una cicatriz antes de realizar un tratamiento. La correcta identificación se una cicatriz y su clasificación nos permitirá realizar una valoración, plantear un tratamiento adecuado y emitir un pronóstico, datos importantísimos para el médico que la trata y el paciente que la sufre.

Cicatriz hipertrófica: es una cicatriz excesiva, sobreelevada, eritematosa y pruriginosa en algunos casos. Habitualmente se desarrolla dentro de los primeros tres meses tras la cirugía (3) y puede empeorar hasta los 6 meses (4). Puede mejorar espontáneamente con el tiempo (5). Permanece dentro de los márgenes de la herida original (6). Es más frecuente en zonas articulares y de movimiento. Puede producir una contractura de la cicatriz cuando se desarrolla sobre una articulación. Suele mejorar con cirugía. Es la alteración de la cicatrización más frecuente.

Cicatriz Queloidea: Puede desarrollarse meses después de la cirugía o de un traumatismo. No suele mejorar espontáneamente con el tiempo. Se desarrolla por fuera de los márgenes de la cicatriz inicial (6). Es más frecuente en áreas como la zona esternal, el lóbulo de la oreja, los hombros, y menos frecuente en zonas articulares. No suele producir contracturas. Puede mejorar o empeorar tras la cirugía (7). Es menos frecuente que la cicatriz hipertrófica. Predomina en fototipos altos (8).

A pesar de ello, clínicamente a veces es difícil clasificar correctamente una cicatriz. La diferencia principal viene dada entre la cicatriz hipertrófica y el queloide, ya que requieren enfoques terapéuticos distintos y tienen una evolución y un pronóstico diferente. Es por ello que en este trabajo hago mención a ambas entidades cuando lo considero necesario para especificar y diferenciar aspectos fundamentales. En algunos estudios clínicos todavía se incluyen ambos tipos de cicatrices sin especificar las diferenciar en cuanto a respuesta al tratamiento y pronóstico de las mismas.

HISTOLOGIA

Además de las diferencias clínicas de estas dos entidades, cada una de ellas tiene unas características histológicas particulares. Tanto en las cicatrices hipertróficas como en los queloides encontramos un aumento del depósito de tejido conectivo, de vasos sanguíneos y de células comparado con la dermis de una cicatriz normal (10).
El colágeno en la dermis de la piel normal está dispuesto en distintos haces agrupados en cestas, dispuestos paralelos a la epidermis y conectados entre sí por hebras finas de colágeno o elastina.
Los haces de colágeno en las cicatrices hipertróficas son más planos, menos definidos, y dispuestos en un patrón ondulado, aunque todavía corren paralelos a la epidermis. En contraste, en los queloides esencialmente el colágeno está desestructurado y no forma haces. Las fibras de colágeno están compuestas de fibrillas más grandes pero dispuestas al azar respecto a la superficie epidérmica, sin seguir ningún patrón (11).

Diferencias Histológicas entre Cicatrices Hipertróficas y Queloides

Al microscopio óptico los queloides contienen fibras de colágeno gruesas y grandes compuestas por numerosas fibrillas estrechamente compactadas entre ellas. En cambio, las cicatrices hipertróficas presentan estructuras nodulares en las que se encuentran fibroblastos, pequeños vasos y finas fibras de colágeno desorganizadas. Entre las estructuras nodulares se encuentran haces gruesos de colágeno. Estas estructuras nodulares son características de las cicatrices hipertróficas y raramente se hallan en los queloides (12). Además, solo los nódulos de las cicatrices hipertróficas contienen miofibroblastos que expresan α-actina del musculo liso. La presencia en las cicatrices hipertróficas de esta α-actina del musculo liso (isoforma típica de la actina del musculo liso vascular) representa un importante elemento en la patogénesis de la contracción (12).
En las cicatrices hipertróficas, después de siete meses, el contenido de colágeno tiende a normalizarse (13).

	C. HIPERTROFICA	QUELOIDE
Tejido Conectivo	Aumentado	Aumentado
Estructura de colágeno	Haces planos, poco definidos y patrón ondulado. Nódulos característicos.	Haces gruesos y grandes compuestas por numerosas fibrillas
Orientación de las fibras	Onduladas pero paralelas a la superficie.	Aleatoria
Miofibroblastos	Presentes	Ausentes
α-actina de musculo liso	Presente	Ausente
Densidad de vasos sanguíneos	Aumentada	Aumentada
Densidad de células	Aumentada	Aumentada

Tabla 3. Diferencias histológicas entre cicatriz hipertrófica y queloide.

METABOLISMO

Los queloides mantienen niveles más altos de adenosina trifosfato y de fibroblastos a los 10 años de su formación comparado con las cicatrices hipertróficas (14). Nakaoka encuentra densidad alta de fibroblastos en ambos tipos de cicatriz, sin embargo los fibroblastos de los queloides tienen una mayor expresión de antígeno nuclear de proliferación celular, lo que parece que se relaciona con la tendencia del queloide a crecer por fuera de los límites de la herida (13).

BASES FISIOPATOLOGICAS

La patogénesis de una cicatrización excesiva es compleja y no está totalmente entendida, pero se debe a un disbalance entre la síntesis de material extracelular (básicamente colágeno) y su degradación. El disbalance ocasionado es diferente en el caso de las cicatrices hipertróficas y de los queloides (*1*).

Cuando se produce una herida en la piel, se desarrolla una cascada de eventos, que se inician con la hemostasia, la inflamación, la formación de tejido y la remodelación, finalizando con la reconstrucción del área dañada. El proceso de curación de heridas es un proceso dinámico en el que participan diferentes factores de crecimiento, citoquinas, compuestos de bajo peso molecular, fibroblastos y la formación de neovasos y de una matriz extracelular (16).

En la fase de coágulo, los factores de crecimiento derivados de las plaquetas, el factor transformador de crecimiento (transforming growth factor β , TGF- β) y otros mediadores son depositados en la herida (17). Durante la fase de inflamación se activan los macrófagos y se liberan citoquinas que inducen el depósito de la matriz extracelular, la proliferación celular y la angiogénesis. A nivel molecular los factores de crecimiento y las citoquinas derivadas de los neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, son esenciales para atraer a diferentes tipos de células al área de cicatrización. Los fibroblastos desarrollan un importante papel en el proceso de curación de la herida ya que producen una matriz provisional con colágeno y fibronectina (16). Es en este momento de la curación de la herida cuando se inicia la formación de la cicatriz hipertrófica (1). En casos de inflamación prolongada, como en quemaduras o heridas infectadas se aumenta la actividad de las citoquinas fibrogénicas como el factor de crecimiento transformador β (TGF-β),el factor de crecimiento insulínico (IGF-1) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y contribuyen al desarrollo de una cicatrización excesiva (18).

El TGF-β es una citoquina que juega un papel esencial en la patofisiología de la cicatriz fibroproliferativa. En un proceso normal de curación de herida actúa como modulador entre la producción y degradación de colágeno y de matriz extracelular. Es un potente estimulador de la síntesis e inhibidor de la degradación. Se produce principalmente por

las plaquetas, pero también por macrófagos activados, linfocitos T y fibroblastos. Esta citoquina se encuentra en grandes concentraciones en el tejido cicatricial de cicatrices excesivas (19*)*.

Algunos de estos fibroblastos se diferencian en miofibroblastos, que son los principales responsables de la contracción de los tejidos y además producen componentes de la matriz extracelular. En un proceso normal de curación de una herida, una vez se ha restaurado la integridad del tejido, los miofibroblastos desaparecen de la herida (20). En cambio, en el caso de la cicatriz hipertrófica, los miofibroblastos permanecen en el tejido (21).
Se ha observado un aumento de la actividad de las citoquinas fibrogénicas, como el IGF-1 , el TGF-β1 (transforming growth factor β1) y la interleuquina 1 (IL-1) y una respuesta exagerada a estas citoquinas también juega un papel importante en el desarrollo de queloides y de cicatrices hipertróficas en quemados (21).
Un fenotipo aberrante de los fibroblastos también parece contribuir al desarrollo de cicatrices hipertróficas postquirúrgicas y post quemaduras, lo que lleva a una respuesta diferente a la de los fibroblastos normales a varios factores de crecimiento. Los factores de crecimiento específicamente estimulados incluyen TGF-β1 , IGF-1 o el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (basic fibroblast growth factor, bFGF). Se ha demostrado que bFGF es un potente factor quimiotáctico para fibroblastos y células endoteliales, puede promover o inhibir la diferenciación celular y además funciona como un potente factor angiogénico y neurogénico (22). El efecto inhibitorio en el desarrollo cicatricial por el bFGF se ha demostrado clínicamente tras la inyección o aplicación tópica del mismo en heridas postquirúrgicas, sin la aparición posterior de cicatrices hipertróficas (23). Sin embargo, los mecanismos moleculares de su acción no están bien establecidos.

Las relaciones intercelulares también parece que tienen un papel destacado en la patogénesis de estas lesiones. Las células epidérmicas regulan la producción de matriz extracelular por los fibroblastos. Niessen encontró una disminución de IL-I en la epidermis y un aumento de PDGF en la dermis de las cicatrices hipertróficas post

mastectomía (24). Los mecanismos no están claros, pero parece que la presencia de IL-I en la epidermis ayuda a prevenir la cicatriz hipertrófica.

Tanto en cicatrices hipertróficas como en queloides se halla cuatro veces más mastocitos que en la piel normal (25). La liberación de histamina parece la responsable de la rojez y el prurito y explica la eficacia de los antihistamínicos en su tratamiento (26). Con presoterapia se consigue disminuir el número de mastocitos de la cicatriz (27).

EPIDEMIOLOGIA

Ya en 1700 ac hallamos referencias de cicatrización anómala en el papiro de Smith, pero fue Alibert en 1802 quien describió la lesión queloidea, diferenciándola del cáncer (28).

Mancini en 1962 y Peacock en 1970 definieron la cicatriz hipertrófica como una cicatriz excesiva, sobre elevada del nivel cutáneo, manteniendo los límites de la cicatriz confinados a la zona de lesión original, a diferencia del queloide, que sobrepasa los límites de la herida original (29).

O'Sullivan en 1996 observó que el término queloide y cicatriz hipertrófica se utilizaban de forma sinónima, siendo lesiones de diferente evolución y pronóstico, y que por tanto plantean diferentes abordajes. (30)

Es difícil encontrar cifras en la literatura de la incidencia real de cicatriz hipertrófica. Se estima que un 15 % de los pacientes que se someten a una cirugía desarrollaran una cicatriz excesiva o inestética. (31).De estas, entre un en 39-68 % de pacientes desarrollaran una cicatriz hipertrófica y entre un 4.5 y un 16 % desarrollará una lesión queloidea.(28)

Identificar los factores de riesgo de aparición de cicatriz hipertrófica es fundamental. El daño que se produce en la dermis y la unión dermoepidérmica en el acto quirúrgico pone en marcha un proceso de reparación de los tejidos que habitualmente produce una cicatriz lineal y plana y aunque sólo en una minoría de pacientes resulta en una cicatriz anómala, suele ser una causa de angustia y preocupación, con impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Aunque no están claras las causas que determinan el desarrollo de una cicatrización excesiva hay una serie de factores de riesgo que aumentan la frecuencia de desarrollo de cicatrización anómala. Estos factores de riesgo están relacionados con el propio paciente, la localización de la herida y el tipo de trauma que la origina.

Los factores relacionados con el paciente contemplan: la edad, la raza, factores genéticos y alteraciones hormonales.

La aparición de cicatrices hipertróficas y queloideas es más frecuente en pacientes menores de 30 años (17).

En pacientes de raza negra es más frecuente la aparición de cicatrices queloideas (32). También se le atribuye un papel a las hormonas ya que en la pubertad y el embarazo son etapas en las que aumenta la aparición y el empeoramiento de queloides, y se produce una mejoría en la menopausia. No es conocida la relación hormonal con las cicatrices hipertróficas (17).

La relación con factores genéticos está más estudiada en la aparición de queloides. A pesar de que muchos de los casos de cicatriz queloidea son de aparición esporádica, se ha observado una relación familiar. Maneros estudió 14 pedigrís con queloides hereditarios y demostró un patrón hereditario autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresión variable (33). A pesar de ello no se han identificado los genes principales ni los locus susceptibles.

Aunque algunos casos pueden deberse a una mutación somática, la evidencia de un origen multicelular de los queloides (34) sugiere que un factor ambiental presente durante la cicatrización de las heridas desencadena la expresión de un gen anormal en individuos genéticamente susceptibles (35).

En la cicatriz hipertrófica se ha demostrado una alteración de la expresión de la dermatopontina (proteína de la matriz extracelular), con niveles bajos de mRNA y de la proteína (36). No se encuentran actualmente estudios más completos sobre la implicación genética en el desarrollo de cicatriz hipertrófica.

El riesgo de desarrollar una cicatrización anómala es mayor en áreas de tensión. Los queloides tienen predilección por ciertas zonas anatómicas como la zona escapular, el deltoides, la zona preesternal, la espalda, zonas de prominencia ósea y el lóbulo de la oreja (37,38). Esta tendencia natural se explica por el aumento de tensión mecánica que caracteriza estas zonas (39), excepto el lóbulo de la oreja, que a pesar de ser una zona característica de aparición de queloides no está sujeta a tensión mecánica.

Las cicatrices hipertróficas y queloides raramente aparecen en párpados, genitales, palmas de las manos o plantas de los pies (40).

Las cicatrices hipertróficas tienden a aparecer tras cirugía o lesiones térmicas como quemaduras severas (41, 42, 43), en cambio, la aparición de cicatrices queloideas muchas veces está relacionada con traumatismos poco importantes como la colocación de un piercing en el lóbulo de la oreja, la picadura de un insecto o el

pinchazo tras una vacunación. El tamaño de la lesión es desproporcionado al daño que la causó (38).

El tipo de cirugía, la inflamación y la tensión mecánica de la herida serán determinantes en la evolución de la cicatriz.

ESCALAS DE MEDICION

Poder medir una cicatriz nos permite cuantificar los cambios que en ella se producen cuando se aplican diferentes tratamientos o bien evaluar su evolución natural en el tiempo. Actualmente se utilizan diferentes escalas de medición, lo que dificulta la comparación de resultados entre centros o en diferentes estudios clínicos.
Las escalas de medición están basadas en parámetros como pigmentación, vascularización, grosor, elasticidad, altura o depresión, y en algunas se valoran los síntomas como el confort, prurito o dolor así como la aceptación del paciente.

Las escalas más utilizadas en estudios clínicos son la escala de Vancouver para cicatrices (VSS), la escala analógica visual (VAS), la escala de evaluación objetiva de paciente y observador (POSAS), y la escala de Manchester para cicatrices (MSS).

VSS	Vancouver Scar Scale	Escala de Vancouver para cicatrices	(44)
VAS	Visual Analog Scale	Escala Analógica Visual	(46)
POSAS	Patient and Observer Scar Assessment Scale	Escala de evaluación objetiva de paciente y observador	(48)
MSS	Manchester Scar Scale	Escala de Manchester para cicatrices	(49)

Tabla 4. Escalas de medición de cicatrices.

ESCALA DE VANCOUVER (VSS)

La VSS fue descrita por Sullivan en 1990 (44), es la más reconocida para la calibración de cicatrices post quemadura (45). Tiene en cuenta 4 variables: la vascularización, el grosor o altura, la elasticidad y la pigmentación. No tiene en cuenta la percepción del paciente. Es una escala ampliamente utilizada en estudios clínicos (Tabla 5).

ESCALA ANALOGICA VISUAL (VAS)

La escala visual analógica (46) está basada en la fotografía de la cicatriz, y se evalúa la pigmentación, la vascularización, la aceptación y confort, además del contorno. Suma

las puntuaciones individuales para dar una puntuación única que va de “excelente” a “pobre”. Muestra alta fiabilidad usada por expertos, pero baja por personal no entrenado (47).

ESCALA DE EVALUACION OBJETIVA DE PACIENTE Y OBSERVADOR (POSAS)

La escala más adecuada para cicatrices postquirúrgicas es la POSAS (48), aunque en muchos de los estudios clínicos publicados sobre cicatrices hipertróficas lineales encontramos valoraciones con VSS o VAS. Incluye síntomas subjetivos y amplía los datos con respecto a la VSS.
Consta de 2 escalas numéricas, la escala de valoración del paciente y la escala de valoración del observador. Evalúa vascularización, pigmentación, grosor, elasticidad , área afectada, e incorpora evaluaciones subjetivas de los pacientes como dolor y prurito. La POSAS es la única escala que valora síntomas subjetivos como dolor y prurito (48).(Tabla 6).

ESCALA DE MANCHESTER (MSS)

La escala de Mánchester fue propuesta por Beusang (49), y difiere de la POSAS en que incluye una escala visual que se añade a los atributos individuales. Valora 7 parámetros: color, textura de la piel, relación con el borde de la piel, textura de la cicatriz, márgenes, tamaño y si es única o múltiple. Es poco usada en estudios clínicos. (Tabla 7).

Variables	Características de la cicatriz	Puntuación
Vascularización	Normal	0
	Rosa	1
	Roja	2
	Violeta	3
Pigmentación	Normal	0
	Hipopigmentada	1
	Hiperpigmentada	2
Elasticidad	Normal	0
	Flexible	1
	Poco flexible	2
	Firme	3
	Tipo cuerda	4
	Contracturada	5
Grosor/altura	Plana	0
	< 2 mm	1
	2-5 mm	2
	>5 mm	3
	Puntuación total	13

Tabla 5. VSS

	Valoracion del Observador	
Piel Normal	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor cicatriz imaginable
Vascularización		
Pigmentación		Hipo Mix Hiper
Grosor Liberación Elasticidad		
	Valoracion del Paciente	
Sin síntomas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peores síntomas
Dolor Prurito		
Como la piel normal	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Muy diferente a la piel normal
Color Firmeza Grosor Irregularidad		

Tabla 6. POSAS.

Escala Visual Analógica		
Excelente	⟷	Pobre
Color	Perfecto	1
	Más claro	2
	Similar	3
	Más oscuro	4
Mate o brillante	Mate	1
	Brillante	2
Contorno	Igual que la piel sana	1
	Ligeramente sobreelevado	2
	Hipertrófico	3
	Queloide	4
Distorsión	Ninguna	1
	Media	2
	Moderada	3
	Severa	4
Textura	Normal	1
	Se palapa un poco	2
	Firme	3
	Severa	4

Tabal 7. MSS

Estas escalas han sido validadas y aceptadas, sin embargo tienen una sensibilidad limitada (51). Tiene un alto componente subjetivo, por lo que deben ser aplicadas por observadores entrenados. A pesar de que tienen valor les falta validación científica, evidencia clínica o requisitos clinométricos (50).

La POSAS es la más completa para la medición de cicatrices postquirúrgicas lineales, sin embargo, en la mayoría de estudios clínicos, las más utilizadas son VAS, seguida de VSS.

PREVENCION DE CICATRIZACION ANOMALA

Es mucho más efectivo el uso de medidas preventivas para las cicatrices hipertróficas que el tratamiento de las mismas. La prevención, implica el uso de terapias con el objetivo de disminuir el riesgo de desarrollar una cicatrización anómala (52). El interés en las medidas de prevención es mayor en aquellos de pacientes de alto riesgo de cicatrización anómala. Disponemos de una serie de medidas estandarizadas que se pueden poner en práctica de forma habitual durante y tras la cirugía para mejorar la cicatrización excesiva en pacientes operados, comenzando por aplicar técnicas quirúrgicas óptimas reduciendo la tensión de la zona de cicatriz, y la aplicación postquirúrgica de apósitos adecuados, que junto a la hidratación y a la protección de los rayos UV cuidaran la evolución cicatricial. En las medidas preventivas debe incluirse la aplicación de productos derivados de la silicona, el uso de esparadrapo hipoalérgico, el extracto de cebolla o incluso el láser.

TECNICA QUIRURGICA ADECUADA

El diseño de la incisión quirúrgica es un factor importante a tener en cuenta. Los vectores de tensión de la piel son específicos para el volumen y movimiento de las estructuras subcutáneas, dada la dificultad en medir los vectores de tensión, se utilizan las líneas cutáneas o líneas de Langer (53) y las líneas de tensión de la piel relajada como indicadores (54). En la mayoría de zonas estos dos tipos de líneas van en la misma dirección, excepto en áreas mecánicamente más complejas como la comisura de la boca y el área externa del canto (55). Hay que tener en cuenta que estas líneas son paralelas a las bandas de colágeno de la dermis, pero no siempre siguen la línea de la arruga. Cox (56) y Ridge (57) sugieren que la cosmética de una cicatriz está afectada por la orientación de la herida, los mejores resultados se consiguen con incisiones paralelas al eje dominante de tensión o paralelas a las líneas de Langer. El estudio que presenta Simon (58), halla un peor resultado de las cicatrices si éstas se desvían más de 20 grados de las líneas de Langer. En la cirugía de cabeza y cuello especialmente, deberán tenerse en cuenta las subunidades estéticas faciales antes de realizar la

incisión quirúrgica (59), es por ello que el diseño de la incisión es un factor clave para prevenir el desarrollo de una cicatrización anómala.
Otros factores clave de la técnica quirúrgica implican la asepsia, la ausencia de tensión, la aproximación correcta de los bordes de la herida, evitar dejar zonas descubiertas de epidermis y realizar una manipulación atraumática de los tejidos (60).

Las suturas quirúrgicas deberán ser finas y adecuadas a la zona. El cierre se realizará por planos. Las suturas irreabsorbibles se retirarán lo antes posible. El objetivo de la sutura es mantener unidos los bordes de la herida sin proporcionar tensión, serán los fibroblastos y los haces de colágeno los que aportarán la tensión necesaria a la cicatriz (61).

EXPOSICION DE LA HERIDA A LOS RAYOS ULTRAVIOLETA

A pesar de que la protección solar de las heridas es un aspecto recomendado por todos los médicos y bien conocido por los pacientes, hay pocos estudios clínicos dedicados a esta cuestión. La exposición de la herida a los rayos ultravioleta empeora su aspecto cosmético (62), por lo tanto la protección solar es fundamental en todas las heridas para prevenir la hiperpigmentación. La protección solar en forma de crema es la medida de prevención más adecuada en aquella piel que está expuesta directamente al sol (63). Lo recomendado es no exponer las heridas a la luz del sol en el periodo de curación (62).

HIDRATACION DE LA HERIDA

En la primera semana del postoperatorio es importante mantener la cicatriz limpia e hidratada, para la limpieza se recomienda suero o agua, y solo se utilizará alcohol o yodo en caso de infección, ya que se trata de materiales citotóxicos. Para la hidratación es suficiente la aplicación diaria de un apósito.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS ESPECÍFICOS

Además de los factores ya comentados hay una serie de tratamientos que pueden incluirse en la prevención de alteraciones de la cicatrización. Estos se aplicarán en función del riesgo de cicatrización hipertrófica del paciente (2).

Los pacientes de bajo riesgo deben seguir las medidas higiénicas habituales del cuidado de las heridas. En aquellos casos en los que el paciente muestre una preocupación por la evolución de su cicatriz, se le pueden recomendar productos derivados de la silicona.

En pacientes de riesgo moderado el tratamiento de primera opción son los productos derivados de la silicona, pero también se pueden utilizar esparadrapo microporoso hipoalérgico o preparados de extracto de cebolla.

Los pacientes con antecedentes de alteraciones de la cicatrización, o en aquellas áreas de alto riesgo de cicatrización hipertrófica serán tratados de forma más agresiva (*2*) En estos casos, la primera opción también son los productos derivados de la silicona, en forma de lámina o gel. Se aplicará una vez la herida esté epitelizada y se mantendrá por lo menos un mes. La lámina de silicona debe mantenerse un mínimo de 12 horas al día, y si es posible 24 h. El uso de la silicona en gel o de extracto de cebolla es preferible en zonas de movilidad, en áreas extensas, en la cara o en zonas húmedas. En casos severos se iniciaran también inyecciones intralesionales de corticoesteroides, aunque su uso de forma preventiva suele estar reservados a aquellas personas con antecedentes de queloides.

En los últimos años, también la aplicación del laser se está introduciendo en algunos grupos como medida de prevención para la cicatrización excesiva.

Todos los estudios relacionados con la aplicación de estas medidas utilizadas de forma preventiva se analizan en el apartado de cada uno de los tratamientos específicos.

V. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es actualizar el tratamiento no quirúrgico de la cicatriz hipertrófica lineal postquirúrgica realizando una revisión de la literatura, considerando la cicatriz hipertrófica lineal postquirúrgica como una entidad diferente de la cicatriz hipertrófica amplia, propia de las quemaduras, y de la cicatriz queloidea.

VI. MATERIAL Y METODOS

Estudio de revisión sistemática de los estudios clínicos publicados. La fuente de información ha sido el buscador Medline y Pubmed. Todos los artículos revisados se han publicado en revistas indexadas.

Palabras clave: Hypertrophic cicatrix, silicone, corticosteroid, 5-fluorouracil, laser, criosurgery, bleomycin, paper tape, onion extract, mitomycin C, pressure garments y radiotherapy.

Criterios de inclusión: Se han incluido en la búsqueda estudios clínicos para el tratamiento no quirúrgico de cicatrices hipertróficas lineales presentados como estudios comparativos, estudios prospectivos, estudios de casos y controles, estudios controlados y estudios randomizados.
La búsqueda se ha realizado desde Enero del año 2000 hasta Diciembre del año 2014. Solo se incluyeron publicaciones en español y en ingles. Se han revisado únicamente las publicaciones con abstract.

Criterios de exclusion: Se excluyen publicaciones como cartas al editor, tesis doctorales, comunicaciones a congresos, reportes de casos clínicos, informes de instituciones públicas y privadas y trabajos no publicados.
Se excluyen estudios referidos exclusivamente a cicatrices por quemaduras o estudios exclusivos en queloides, pero se incluyen aquellos estudios que mezclan cicatrices por quemaduras con heridas postquirúrgicas y aquellos que mezclan cicatrices hipertróficas con queloides.

Se han consultado artículos anteriores al año 2000 por su relevancia en el estudio de cicatrices hipertróficas, que han permitido establecer la base científica de la epidemiología, histología, fisiopatología, clasificación, escalas de medición y tratamiento de las mismas.

Selección de artículos: Se encuentran un total de 2183 artículos con el término de búsqueda “hypertrpophic cicatrix”.

Por tipo de tratamiento se encuentran 179 relativos a productos derivados de la silicona, 24 para el extracto de cebolla, 3 para el esparadrapo microporoso e hipoalérgico, 138 para corticoides, 38 para 5-Fluoracilo, 24 para bleomicina,12 para verapamilo, 13 para mitomicina C, 295 para láser, 32 para crioterapia, 50 para presoterapia y 80 para radioterapia.

Se aplican los filtros de estudio clínico, idioma inglés y español, fecha desde 2000 a 2014 y disponibilidad de abstract.
De los estudios clínicos seleccionados por tratamientos, descarto los estudios referidos a otros tratamientos diferentes al tratamiento de búsqueda seleccionado y los referidos exclusivamente a quemaduras, queloides o traumatismos.

Finalmente se ha analizado un total de 64 estudios clínicos: 14 para productos derivados de la silicona, 10 para el extracto de cebolla, 1 para el esparadrapo microporoso hipoalérgico, 8 para corticoides intralesionales, 4 para el 5- Fluorouracil, 5 para la bleomicina, 2 para el verapamilo, 1 para mitomicina C, 4 para la crioterapia, 21 para el láser y ninguno para la radioterapia y la presoterapia (tabla 8).

Hypertrophic cicatrix	Nº Total de articulos	Filtro: Estudio Clínico	Filtro: Fecha publicación de 2000 a 2014	Filtro: Disponibilidad de Abstract	Filtro: Lenguaje ingles o español	Otras causas de eliminación	Numero final de artículos revisados
And Silicone	179	49	32	32	28	Diferentes tratamientos: 8 Quemaduras:8 Traumatismos:1	14
And Onion extract	24	13	11	10	10	Diferentes tratamientos: 8 Quemaduras:8 Traumatismos:1	10
And Paper tape	3	1	1	1	1	→	1
And Corticoid	138	19	19	16	14	Diferentes tratamientos: 6	8
And 5-Fluorouracil	38	7	6	6	6	Diferentes tratamientos: 2	4
And Bleomycin	21	5	5	5	5	→	5
And Verapamil	12	3	3	3	2	→	2
And Mitomicin C	13	1	1	1	1	→	1
And Laser	295	33	25	24	24	Diferentes tratamientos: 1 Quemaduras:2	21
And Criosurgery	32	5	4	4	4	→	4
And Pressure garments	50	8	6	6	4	Quemaduras:4	0
And Radiotherapy	80	5	5	5	5	Quemaduras:5	0

Tabla 8. Selección de publicaciones analizadas.

El nivel de evidencia científica se ha aplicado según la “Evidence Rating Scale for Therapeutic Studies” de la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos (64).

Nivel de Evidencia Científico	Calificacion de los Estudios
I	Alta calidad, multicéntrico o de un solo centro, estudio randomizado y controlado de calidad adecuada, o revisión sistemática de estos estudios.
II	Menos calidad, estudio randomizado y controlado, prospectivo de cohortes, comparativo o revisión sistemática de estos estudios.
III	Estudio retrospectivo de cohortes o comparativo, estudio de casos y controles, o revisión sistemática de estos estudios.
IV	Series de casos con pre/post test o solo post test.
V	Opinión del experto desarrollada a través de una vía de consenso, reporte de un caso o un ejemplo clínico o evidencia basada en la fisiología, rama de investigación o principios básicos.

Tabla 9. Grado de evidencia científica para estudios terapéuticos de la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos.

El grado de evidencia científica para estudios terapéuticos de los trabajos analizados es el siguiente:

Grado de Evidencia Científica Terapéutica	Nº de Estudios Clínicos
I	30
II	17
III	5
IV	12
V	0

Tabla 10. Grado de Evidencia científica de los estudios analizados.

VII. RESULTADOS

Ante la preocupación de médicos y pacientes frente al desarrollo de cicatrización anómala tras una cirugía hay dos aspectos destacados a tener en cuenta en las medidas de actuación. Una, comporta aquellos aspectos relacionados con la fase previa al desarrollo de la cicatriz, que incumbe tanto la técnica quirúrgica como las actuaciones preventivas para el desarrollo de la cicatriz hipertrófica antes de que esta se desarrolle. Y en segundo lugar, están los tratamientos aplicados en los casos de desarrollo de cicatriz hipertrófica diagnosticada como tal. Aunque conceptualmente es diferente, en la práctica clínica, los regímenes de prevención y tratamiento pueden llegar a ser muy similares.

Se ha evaluado el manejo de las distintas opciones preventivas y terapéuticas propuestas en la literatura para el manejo de cicatrices hipertróficas, con evidencia científica.

Las propuestas preventivas se inician durante el mismo acto quirúrgico, haciendo hincapié en la técnica de diseño de la incisión y de sutura de la cicatriz. En algunos casos se pueden iniciar tratamientos inmediatamente tras el cierre de la sutura, en otros casos o coincidiendo con la retirada de puntos o pocos días después, y continúan con tratamientos en la fase de cicatrización que incluyen propuestas como los productos derivados de la silicona, el esparadrapo hipoalérgico, el extracto de cebolla o incluso el láser.

Las propuestas de tratamiento incluyen productos basados en la silicona, corticoesteroides cono la triamcinolona intralesional, distintos tipos de láser, 5-Fluoracilo, crioterapia, bleomicina, mitomicina C, esparadrapo hipoalérgico y extracto de cebolla.

Se ha analizado un total de 64 estudios clínicos: 14 para productos derivados de la silicona, 10 para el extracto de cebolla, 1 para el esparadrapo microporoso hipoalérgico, 8 para corticoides intralesionales, 4 para el 5- Fluorouracil, 5 para la bleomicina, 2 para el verapamilo, 1 para mitomicina C, 4 para la crioterapia, 21 para el láser.

El grado de evidencia científica terapéutica, por tratamientos, se muestra en la siguiente tabla:

GRADO EVIDENCIA CIENTÍFICA PARA ESTUDIOS TERAPEUTICOS	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV	GRADO V
SILICONA	6	2	2	4	0
EXTRACTO CEBOLLA	7	2	1	0	0
ESPARADRAPO	1	0	0	0	0
CORTICOIDES	4	4	0	0	0
5-FLUORACILO	2	2	0	0	0
BLEOMICINA	0	1	0	4	0
VERAPAMILO	2	0	0	0	0
MITOMICINA C	0	0	0	1	0
LASER	12	7	2	0	0
CRIOTERAPIA	0	1	0	3	0

Tabla 11. Grado de evidencia científica para estudios terapéuticos de los estudios clínicos analizados por tratamiento.

El ciego aplicado a los estudios clínicos es: doble ciego en 10 estudios (15.6%), ciego simple en 15(23.5 %) y los 39 (60.9 %), restantes no tienen ciego (Tabla 12).

CIEGO	Nº de estudios clínicos
DOBLE	10
SIMPLE	15
SIN CIEGO	39

Tabla 12. Ciego de los estudios clínicos.

El número de casos incluido en cada uno de los estudios es: de menos de 10 casos en 7 estudios (10.9 %), entre 11 y 50 casos en 40 de los estudios (62.5 %) y de más de 50 casos (26.6 %) en 17 estudios clínicos (Tabla 13).

CASOS	Nº de estudios clínicos
< 10	7
11-50	40
>50	17

Tabla 13. Número de casos incluidos en los estudios clínicos.

El seguimiento de los casos, en meses, en cada uno de los estudios es: de hasta 3 meses en 19 estudios (29.7 %) , de entre 4 y 6 meses en 31 estudios (48.4 %) y de más de 6 meses en 14 (21.9 %) de los estudios analizados (Tabla 14).

SEGUIMIENTO EN MESES	Nº de estudios clínicos
0-3	19
4-6	31
>6	14

Tabla 14. Seguimiento de los casos en los estudios clínicos.

Las escalas de medición de cicatrices utilizadas en los estudios clínicos es en 38 casos (59.4 %) la escala visual analógica (VAS), en 23 (35.9 %), la escala de Vancouver para cicatrices (VSS), y en un caso (1.6 %) la escala de de evaluacion objetiva de paciente y observador (POSAS) (Tabla 14). En dos de los estudios no utilizan escalas (3.1 %), en uno sólo el ultrasonido y en el otro, el ultrasonido y el cutómetro. En dos de los estudios además se ha utilizado la capilaroscopia, en dos se han realizado biopsias y en otro perfilometría óptica. En 4 de los estudios valorados por VSS además añadieron una escala visual analógica cosmética (C-VAS).

ESCALAS DE MEDICIÓN	Nº de estudios clínicos
VAS	38
VSS	23
POSAS	1
OTROS	2

Tabla 15.Escalas de medición de cicatrices utilizadas en los estudios clínicos.

La evidencia científica para estudios terapéuticos es de grado I en casi la mitad de los estudios (46.8%) y grado II en un 26.6 %, es decir, el 73.4 % de los estudios analizados

tienen un grado de evidencia científica bueno, pero sólo el 15, 5 % de los estudios está realizado a doble ciego, el 23.5 % a ciego simple y más de la mitad sin ciego (60.9 %). El número de casos incluidos es de más de 50 en sólo un 26.6 % de los estudios y en un 10.9 % es de menos de 10 casos. El seguimiento de la mayoría de los estudios es de entre 4 y 6 meses (48.4%), en un 29.7 % es de 3 meses o menos y sólo en un 21.9% de los estudios es de más de 6 meses. La escala de medición de cicatrices más utilizada es la VAS (59.4%), seguida de la VSS (35.9 %) y sólo en un caso (1.6 %) se utiliza la POSAS que es la más recomendada para cicatrices hipertróficas lineales.

A continuación se evalúan los estudios clínicos analizados por tratamientos.

PRODUCTOS DERIVADOS DE LA SILICONA

La línea de productos basados en la silicona, ya sean las hojas de silicona o el gel de silicona, están considerados una de las primeras medidas de profilaxis y de tratamiento de las cicatrices hipertróficas.

El uso de estos productos está bien establecido en el manejo de la cicatrización cutánea y continúa estando muy extendida en la práctica clínica habitual, tanto en pacientes con riesgo elevado de alteración cicatrizal como en los de riesgo estándar. Son productos ampliamente distribuidos en el mercado y fáciles de usar, con un bajo índice de efectos secundarios. El mecanismo de acción de estos productos no está bien determinado, pero en los muchos estudios clínicos realizados se ha establecido su eficacia y seguridad. (65)

Las nuevas formas de presentación tipo gel mejoran el uso en zonas como la cara y el cuello. El tratamiento se realiza aplicando el producto sobre la cicatriz durante 12 a 24 horas en un periodo de 2 a 3 meses. La eficacia de la silicona ha sido demostrada en múltiples estudios clínicos. Se considera eficaz, tanto en la prevención como en el tratamiento de cicatrices hipertróficas.

El uso de la silicona se inició en 1981 para el tratamiento de cicatrices post quemaduras por el grupo de Perkins, donde observó el potencial del gel de silicona en el tratamiento de estas cicatrices en el Hospital Infantil Adelaida de Australia (66). A partir de ahí, empezaron a aparecer múltiples estudios clínicos, documentando el uso de láminas de silicona en cicatrices hipertróficas y queloides (67,68). Múltiples estudios clínicos controlados y randomizados han mostrado una clara evidencia de la efectividad del uso de las láminas de silicona en cicatrices hipertróficas (60, 70, 71, 72).

El uso de láminas de silicona también ha mostrado su eficacia en la prevención del desarrollo de cicatrices hipertróficas y queloides (73, 74, 75, 76, 77). Pero también hay que tener en cuenta estudios como el de Nissen, en el que no encontró mejoría con el uso de laminas de silicona para la prevención de cicatrices hipertróficas en un grupo de 155 mujeres tras cirugía de reducción de mamas (78).

El uso de silicona tópica para la prevención y tratamiento de cicatrices se formula en varias presentaciones: láminas de silicona, crema con silicona, gel o aceite de silicona a los que se añaden aditivos como la vitamina E, en combinación con otros apósitos o en aplicaciones hechas a medida.

La lámina de silicona es una lámina blanda, autoadhesiva y semioclusiva. Están diseñadas para el contacto directo con la piel. Se aplican en cicatrices con el tejido epidérmico íntegro, y nunca en heridas abiertas. Están contraindicadas en casos con alteraciones dermatológicas de la continuidad de la piel como el acné severo o la psoriasis.

El mecanismo de acción de los productos basados en la silicona no está bien establecido, pero el efecto de las láminas de silicona no está mediado por la presión ni por los cambios en la presión de oxígeno ni en el flujo sanguíneo (79,80). Tampoco se atribuyen a la liberación de la silicona en el interior de la cicatriz, como muestra Ahn ST et al. en biopsias de cicatrices tratadas (67). Los efectos beneficiosos del uso de láminas de silicona parecen producirse por un aumento de la temperatura de la superficie de las cicatrices tratadas, que se incrementa en 1.7 °C (79), lo que aumenta la actividad de la colagenasa y puede afectar la cicatrización (81). Diversos estudios muestran que el uso de láminas de silicona disminuye la evaporación de agua de la cicatriz y aumenta la hidratación del estrato córneo (80,82). La lamina de silicona que se forma en la piel tras la aplicación del gel de silicona y la aplicación de crema de silicona con un apósito oclusivo parecen tener el mismo efecto en la hidratación del estrato córneo (83). Los efectos beneficiosos del uso de productos derivados de la silicona se atribuyen a la oclusión y a la hidratación (84).

ESTUDIOS CLINICOS: Desde 2000 al 2014 se ha publicado 32 estudios clínicos sobre el uso de productos derivados de la silicona. De ellos, solo 14, cumplen los objetivos de esta revisión. En este apartado analizo los estudios en los que se utilizan productos derivados de la silicona como tratamiento único, aunque es frecuente el uso combinado de productos derivados de la silicona con otros tratamientos.

Gold M et al. evalúa el uso de las láminas de silicona como tratamiento preventivo de la cicatrización hipertrófica (76). Publican en 2001 un estudio clínico controlado y randomizado con 66 cicatrices hipertróficas. Dividen a los pacientes en 2 grupos según se consideren de alto o bajo riesgo para cicatrización anómala. Dentro de cada grupo se randomizan los pacientes para aplicar lámina de silicona a unos o tratamiento convencional a otros. La aplicación de la lámina de silicona es de más de 12 h al día, y durante 6 meses, tiempo en el que se realiza la valoración de resultados. La valoración de la cicatriz se realiza por VAS. Concluyen que la lámina de silicona no muestra diferencias en la cicatrización en pacientes de bajo riesgo, sin embargo muestra menor riesgo de cicatrización anómala en pacientes de alto riesgo y mejora la evolución de la cicatriz en aquellos casos que requirieron revisión quirúrgica de la misma.

El mismo año de Oliveira publica un estudio en el que incluye cicatrices hipertróficas de diferente origen y queloides (75).Trata 41 cicatrices hipetróficas y queloides con lámina de silicona, lámina sin silicona y grupo control. No halla diferencias entre la aplicación de lamina con y sin silicona a los 4.5 meses, pero si mejoría respecto al grupo control.

En el 2005 el grupo de Chan realiza un estudio con gel de silicona (85) para la prevención de cicatrización hipertrófica. Incluyen 50 pacientes asiáticos sometidos a esternotomía a los que les aplican gel de silicona en la mitad de la cicatriz y gel placebo en la otra mitad durante 3 meses. La valoración de la cicatriz se realiza con la escala de Vancouver (VSS). Las conclusiones del estudio son que el uso de silicona mejora los parámetros valorados.

En 2006 Maján JI (77) publica un estudio clínico controlado y randomizado de 11 pacientes intervenidas de mama o gluteoplastia a las que aplica láminas de silicona en el postoperatorio. La valoración de la cicatriz se realiza VSS y las conclusiones del estudio son que las cicatrices tratadas con láminas de silicona tienen mejor puntuación por VSS que las no tratadas.

En el mismo año, el grupo de De Giorgi compara la eficacia del gel de silicona con la aplicación de una crema de oxido de zinc (86). En 110 pacientes sometidos a cirugía dermatológica, 45 en un grupo control al que se aplicó una crema con óxido de zinc y 65 en el grupo de tratamiento al que se aplicó gel de silicona, 2 veces al día. La valoración fue por VAS, capilaroscopia y valoración del propio paciente, a los 8 meses de la cirugía. La conclusión del estudio es que la aplicación de gel de silicona después de la cirugía reduce la aparición de cicatrices hipertróficas y queloides, y los síntomas asociados al proceso de curación de las heridas más que la aplicación de una crema de óxido de zinc.

En 2007 Signorini et al. (87) publican un estudio para la valoración del gel de silicona. En 160 pacientes con cirugía de menos de 3 semanas, randomiza a un grupo de tratamiento con gel de silicona aplicado cada 12 h durante cuatro meses o a un grupo control. Las cicatrices se valoraron a los 6 meses según una escala de 4 grados (normal, un poco hipertrófica, hipertrófica o queloide). La conclusión del estudio es que las cicatrices tratadas presentaron mejor calidad. La incidencia de cicatriz hipertrófica o queloide fue del 7% en el grupo tratado y del 26% en el no tratado.

En el mismo año, el grupo de Fonseca Capdevila compara la eficacia del tratamiento con lámina de silicona con la aplicación de gel de silicona (88). Publica un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y controlado no aleatorizado con 131 pacientes sometidos a exéresis de nevus benignos. La valoración de las heridas se realizó según la escala de Likert (enrojecimiento, relieve, dureza y prurito). Las conclusiones del estudio es que no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento a los 6 meses de seguimiento, excepto la comodidad de la aplicación de la silicona en forma de gel.

Un nuevo estudio también en 2007, publicado por el grupo de Chernoff, compara la aplicación de silicona en forma de gel, en forma de lámina o la combinación de ambas opciones (89). Analiza 140 cicatrices bilaterales hipertróficas y queloideas, en 70 pacientes. Una cicatriz se trató y la otra se uso de control. Los divide en tres grupos: en

el primer grupo se usó gel de silicona en la cicatriz dos veces al día, en el segundo grupo se aplicó lámina de silicona durante todo el día, y en el tercer grupo se aplico gel de silicona durante el día y lámina de silicona por la noche. La duración del tratamiento es de 3 meses. Se evaluó el eritema, relieve y dureza y con perfilometría óptica, la textura y el relieve. Se realizaron también valoraciones subjetivas del médico observador y del paciente. Se realizó biopsia de las cicatrices. Las conclusiones del estudio son que las cicatrices tratadas con gel o láminas de silicona muestran estadísticamente menos sobreelevación, eritema y menos síntomas que las no tratadas, sin embargo, las tratadas con lamina de silicona presentan menos relieve que las tratadas con gel de silicona y la desaparición del eritema también es más rápida. En la histología, los haces de colágeno están más sueltos y paralelos a la superficie en las cicatrices tratadas, y el numero de mastocitos aumenta en las cicatrices tratadas (importante en la fase de remodelación de las heridas).

Kelemen O et al. comparan la eficacia del tratamiento con Triamcinolona acetato (TAC) frente al tratamiento con lámina de silicona (90).Presentan en 2008 un estudio clínico randomizado y controlado con 24 pacientes con cicatrices hipertróficas, 12 las trata con TAC y 12 con lámina de silicona durante 4 meses. Se valora la cicatriz con fotografía, VSS y observaciones subjetivas, y se realiza biopsia de las cicatrices, que se analiza con microscopia óptica y electrónica. Los resultados finales son similares en ambos grupos. Aunque parece que ambos tratamientos emplean distintos mecanismos de acción, la conclusión del estudio es que ambos tratamientos influyen en la composición de la cicatriz ya que reducen la hiperfunción metabólica de los fibroblastos. La diferencia es que los corticoides lo hacen de forma más rápida que las láminas de silicona.

El mismo año, el grupo de Lacarrubba (91) publica un estudio con 8 cicatrices hipertróficas , en el que evalúa la eficacia y tolerabilidad de un gel de silicona durante 6 meses. Concluye que es eficaz y seguro.

En 2010 Spencer JM et al.(92) presentan un estudio de una serie de 7 casos de pacientes sometidos a exéresis de cáncer cutáneo, a los que aplican gel de silicona en la mitad de la cicatriz y la otra mitad sirve de control, a los 5 días de retirar los puntos, durante 3 meses. La valoración la hacen con VSS. En 5 pacientes la mitad tratada mejoró respecto a la otra, en 2 de ellos no hubo diferencias.

El grupo de Rhee analiza de nuevo el tratamiento con gel de silicona (93).Publica en 2010 un estudio clínico controlado con 40 pacientes sometidos a cirugía menor, la mitad tratados con gel de silicona 12 h al día durante 3 meses y la otra mitad como grupo control. Se valora con VAS. La conclusión del estudio es que halla mejoría en todos los parámetros valorados a los 3 meses de la cirugía.

El grupo de Sandhofer (94) realiza un estudio observacional con 105 pacientes a los que aplica gel de silicona tras cirugía dermatológica. Control con VAS y seguimiento de 3 meses, con buenos resultados.

Finalmente, el grupo de Kong valora también la aplicación de gel de silicona (95). Publica en 2014 un estudio prospectivo y randomizado con 100 pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla, a 50 de ellos les aplica gel de silicona durante 1 mes tras retirar puntos y 50 forman grupo placebo. La valoración se realiza con, VSS y Knee Society Score. La conclusión del estudio es que el grupo tratado con silicona presentó cicatrices menos hiperpigmentadas y más planas que el grupo placebo con diferencia estadísticamente significativa.

De los 14 estudios publicados desde el año 2000 al 2014, 10 de ellos evalúan la aplicación de productos derivados de la silicona con efecto preventivo y 4 de ellos como tratamiento de cicatrices hipertróficas. En 4 de ellos se evalúa la lámina de silicona, en 6 el gel de silicona, en uno la lámina de silicona vs triamcinolona acetato intralesional, en dos, lámina de silicona vs gel de silicona y en el otro el gel de silicona vs crema con óxido de zinc. La valoración de la cicatriz se realiza con VAS en 10

estudios, con VSS en 3 y con otra escala en 1, además en un estudio se utiliza la perfilometría y en otro la capilaroscopia. En cuanto al grado de evidencia científica para estudios clínicos terapéuticos es : 6 de grado I, 2 de grado II, 2 de grado III y 4 de grado IV.

El tratamiento de cicatrices hipertróficas con productos derivados de la silicona está bien aceptado por la comunidad científica y clásicamente se aplica en forma de lámina, ya que aunque ambas formas de aplicación de la silicona se han mostrado efectivas en la disminución del grosor, eritema y síntomas asociados, la aplicación en forma de lámina disminuye más el relieve que la aplicación en forma de gel (89). Parece además, que el efecto de la lámina de silicona es tan efectiva como el tratamiento con TAC intralesional (90),y aunque ambos tratamientos emplean distintos mecanismos de acción, influyen en la composición de la cicatriz reduciendo la hiperfunción metabólica de los fibroblastos, además, los corticoides lo hacen de forma más rápida(90).

En la mayoría de estudios, la aplicación de productos derivados de la silicona se realiza de forma preventiva, tras la cirugía. La lámina de silicona está reconocida como un buen tratamiento preventivo de cicatrización anómala (77), sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo de cicatrización anómala (76). En los últimos años ha aumentado el interés por la silicona en forma de gel, ya que su aplicación es más cómoda que la aplicación en formato de la lámina (88), sobretodo en determinadas localizaciones con pliegues o zonas de movimiento o en zonas visibles como la cara. Aunque como en el estudio de Chan (85) y de Oliveira (77) no hallan mejoría con la aplicación del gel de silicona, en el resto de publicaciones los resultados son positivos en la mejoría del color, textura y elasticidad (87,91,93) , incluso en áreas de movimiento como la rodilla (95).

A pesar de los resultados positivos que muestran los estudios con el uso de productos derivados de la silicona en la prevención y tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales, la evidencia científica de los estudios publicados debería ser mejor, y por tanto extraer conclusiones es a veces difícil. La mayoría de ellos se realizan con un

numero bajo de casos, sin ciego y el riesgo de sesgo es alto, lo que hace que debamos tomar las conclusiones de los mismos con precaución. Sin embargo, el uso de estos productos sigue siendo un tratamiento de primera línea en el manejo de la cicatrización cutánea y continúa estando muy extendida en la práctica clínica habitual, tanto en pacientes con riesgo elevado de alteración cicatrizal como en los de riesgo estándar. No hay constancia en los estudios publicados de efectos secundarios importantes, son productos fáciles de usar y ampliamente aceptados en la comunidad científica.

ESTUDIOS CLINICOS CON SILICONA	GRADO EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Gold M et al. 2001. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	66	LAMINA SILICONA	VAS	PREVENCION	6 MESES
De Oliveira.2001. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	41	LAMINA SILICONA	VAS	TRATAMIENTO	4.5 MESES
Chan.2005. Estudio clínico, controlado Y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	50	GEL SILICONA	VSS	PREVENCION	3 MESES
Maján. 2006. Estudio clínico, controlado Y randomizado.	Terapéutico I	NO	11	LAMINA SILICONA	VSS	PREVENCION	12 MESES
De Giorgi. 2006. Estudio clínico, controlado Y randomizado.	Terapéutico I	NO	110	GEL SILICONA vs OXIDO DE ZINC.	VAS Capilaroscopia	PREVENCION	8 MESES
Signorini. 2007. Estudio clínico randomizado.	Terapéutico II	NO	160	GEL SILICONA	Valora la calidad de la cicatriz (normal, madura, hipertrófica o queloide)	PREVENCION	6 MESES
Fonseca Capdevila. 2007. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	131 .	LAMINA vs GEL SILICONA	VAS + SINTOMAS.	PREVENCION	6 MESES
Chernoff. 2007. Estudio clinico.	Terapéutico III	NO	140	LAMINA vs GEL SILICONA	VAS. Perfilometría óptica.	TRATAMIENTO	3 MESES
Kelemen. 2008. Estudio clínico controlado.	Terapéutico II	NO	24	LAMINA SILICONA vs TAC.	VAS. Microscopio óptico y electrónico.	TRATAMIENTO	4 MESES
Lacarrubba.2008. Estudio Clínico	Terapéutico IV	NO	8	GEL SILICONA	VAS Ecografia	TRATMIENTO	6 MESES
Spencer JM. 2010. Estudio clínico controlado.	Terapéutico IV	NO	7	GEL SILICONA	VSS	PREVENCION	3MESES
Rhee SH. 2010. Estudio clínico controlado.	Terapéutico III	NO	40	GEL SILICONA	VAS	PREVENCION	3MESES
Sandhofer.2012. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	105	GEL SILICONA	VAS	PREVENCION	3 MESES
Kong CG. 2014. Estudio clínico controlado Y randomizado.	Terapéutico I	NO	100	GEL SILICONA	VAS VSS y Knee Society Score	PREVENCION	12 MESES

Tabla 16. Estudios Clínicos con Productos derivados de la Silicona.

EXTRACTO DE CEBOLLA (extractum cepae)

La quercitina, procedente de la cebolla se halla en distintos productos para el tratamiento de cicatrices. Tiene propiedades antiinflamatorias, bacteriostáticas y regula la producción excesiva de colágeno (96).

Un total de 10 estudios clínicos cumplen los criterios de inclusión:

Chung no halla diferencias entre aplicar vaselina o extracto de cebolla como tratamiento preventivo (98).Publica un estudio randomizado, a doble ciego de 24 pacientes con cicatrices recientes postquirúrgicas. Dividen cada cicatriz en 2 partes y asigna a cada parte tratamiento con gel de extracto de cebolla o pomada de vaselina que inicia al retirar los puntos. Se aplica 3 veces por día. Evalúan a los pacientes en la semana 2, 8 y 12. Valoran apariencia cosmética, eritema e hipertrofia. También prurito, dolor y quemazón.

Beuth publica en 2006 un estudio multicéntrico, retrospectivo de cohortes (98). Incluye 771 pacientes con cicatrices hipertróficas. Analizan pacientes tratados con Contractubex® (extracto de cebolla, heparina y alantoina) (n=555) o corticoides intralesionales (n=216). El Contractubex® se aplica diariamente (mínimo de 28 días) y los corticoides con mínimo una sesión. Escala VSS. No especifica el tiempo de seguimiento. El efecto secundario más destacado del extracto de cebolla es el prurito en un 10 % de pacientes vs 1 % en corticoides, las telangiectasias afectan a un 7% vs 15 % y la atrofia cutánea 2% vs 10 %. Concluye con la superioridad en el tratamiento con Contractubex®, respecto a tratamiento con corticoides intralesionales.

Hosnuter et al. realizan un estudio prospectivo publicado en 2007, con 60 pacientes que dividen en 3 grupos (99). Grupo 1: tratado con extracto de cebolla, Grupo 2: tratado con lamina de silicona y Grupo 3: tratado con extracto de cebolla + lámina de silicona. A los 6 meses, mejoría del color del grupo 1 respecto al 2, mejoría del grosor del grupo 2 respecto al 1. Los mejores resultados con el grupo 3. El extracto de cebolla

es más efectivo en la mejoria del color y la lámina de silicona en la mejoría del grosor de la cicatriz. La combinación de ambos tratamientos mejora ambos resultados.

Draelos publica en 2008 un estudio de 60 sujetos con lesiones seborreicas que se extirpan quirúrgicamente (100). Se tratan 2 heridas simétricas por sujeto.47 sujetos en el grupo de tratamiento y 13 sujetos en el grupo de no tratamiento. En total se tratan 47 heridas en el grupo de tratamiento y 73 en el grupo placebo. Se aplica el extracto de cebolla en una de las dos heridas por randomización. Valoración a las 10 semanas. Mejoría de las heridas tratadas en textura, enrojecimiento y elasticidad en las semanas 4,6 y 10.

El grupo de Campanati publica en 2010 (101) un estudio clínico con 30 pacientes con cicatrices hipertróficas o queloides. A 15 de ellos se les aplica de forma tópica un gel con extracto de cebolla, alantoina y pentaglicanos 2 veces al día, los otros 15 son el grupo control. Se valoran a las 24 semanas con videocapilaroscopia. Se evalúa también el eritema, tensión, grosor y quemazón en escalas de 0 a 3 (VAS). Solo los pacientes que reciben tratamiento tópico tienen una disminución de las características neoangiogénicas. La aplicación de gel con extracto de cebolla, alantoina y pentaglicanos disminuye el eritema de las cicatrices hipertróficas.

En 2010 Pérez realiza un estudio con 30 pacientes con cicatrices hipertróficas y queloides (102). Divide en 3 grupos, uno tratado con gel con extracto de cebolla, el segundo con hidrocortisona al 0.5%, silicona y vitamina E y el tercer grupo placebo durante 16 semanas. Evalúan con VAS volumen, induración, eritema, alteración de la pigmentación, dolor, prurito, dureza y aspecto cosmético. El grupo tratado con extracto de cebolla mejora volumen, tamaño e induración, el segundo grupo mejora volumen, induración, eritema y alteraciones de la pigmentación. La mejora del eritema y la pigmentación es mayor en el segundo grupo. La satisfacción del paciente es mayor en el primer grupo.

En 2012 el grupo de Draelos publica un nuevo trabajo con el mismo diseño que el anterior, con 44 sujetos (103). Aplica el extracto de cebolla dos veces al día en la herida randomizada como grupo tratamiento y la otra sirve de control. Evalúan en una escala de 0-3 apariencia, textura, eritema y elasticidad. Concluyen que la aplicación del gel con extracto de cebolla mejora la apariencia de las heridas tratadas.

En 2012 Chanprapaph et al. realizan un estudio en 20 pacientes tras cesárea (104). Divide la cicatriz en 3 partes, 1 con gel de extracto de cebolla, otra con gel vehicular y deja la parte central sin tratar. Se aplica el gel 3 veces al día durante 12 semanas. Evalúan el color con un colorímetro (ChromaMeter CR-231) y miden elasticidad con una escala de 0 a 5 y grosor con una escala de 0 a 3. El sujeto valora dolor, prurito, disconfort y dureza. Mejoría del grosor y de los síntomas, pero no del eritema.

El grupo de Jenwitheesuk publica en 2012 un estudio clínico randomizado, controlado y a doble ciego de 60 pacientes sometidos a esternotomía (105). Randomiza en dos grupos, uno que trata con gel de silicona con extracto de cebolla y otro con gel placebo, dos veces por día durante 12 semanas. El cirujano valora la cicatriz con VSS y el paciente valora prurito y dolor. Mejora el dolor y el prurito así como la hiperpigmentación en el grupo de tratamiento, pero hay poca diferencia en cuanto a vascularización, grosor y elasticidad. No reportan efectos secundarios. Concluyen que la aplicación de gel de silicona con extracto de cebolla es efectiva para prevenir la cicatrización hipertrófica en esternotomía.

Wananuku et al. publican en 2013 un estudio prospectivo, randomizado y a doble ciego de 39 pacientes pediátricos sometidos a esternotomía(106).Dividen cada cicatriz en dos partes, aplicando placebo o extracto de cebolla según randomización dos veces al día desde el día 7 postcirugía hasta los 6 meses. El control se realiza con fotografía y VSS. Presentan cicatriz hipertrófica 9 del grupo de tratamiento y 18 del grupo placebo. No diferencias en cuanto a la aparición de queloide. Concluyen que la aplicación de extracto de cebolla disminuya la incidencia de cicatriz hipertrófica.

El interés por el extracto de cebolla como tratamiento único o combinado con otras opciones terapéuticas ha crecido en los últimos años. Prueba de ello es que desde el año 2006 hasta el 2014 se ha publicado 10 estudios clínicos para la evaluación de este producto en cicatrices hipertróficas postquirúrgicas, 4 como tratamiento y 6 como prevención. El grado de evidencia científica para estudios terapéuticos es de grado I para 7 estudios, grado II para dos y grado III para uno. La valoración de la cicatriz se realiza por VAS en 6 de los estudios y por VSS en 4, en uno de ellos además utiliza la capilaroscopia

Como tratamiento preventivo se evalúa en 6 de los estudios analizados, con resultados contradictorios. Hallamos muy buenos resultados en los estudios publicados por Draelos (100,103), con mejora de la textura, vascularización y grosor de las heridas de los pacientes tratados con extracto de cebolla respecto al grupo control. Sin embargo, en estudios publicados en pacientes asiáticos hallamos mejoría únicamente sintomática (104,105) y discreta en grosor y pigmentación, o como en el estudio de Chug (97), en el que no halla diferencias significativas entre aplicar extracto de cebolla o vaselina. En niños sometidos a esternotomía, parece que la aplicación de extracto de cebolla disminuye la incidencia de cicatriz hipertrófica, pero no la de queloide (106). Valoran tratamiento de cicatrices hipertróficas de mayor evolución en el tiempo 4 de los estudios comentados, el grupo de Beuth (98) muestra resultados mejores incluso en la aplicación de extracto de cebolla que con la aplicación de corticoides intralesionales. Comparando el extracto de cebolla con la lamina de silicona, parece que el extracto de cebolla mejora más el eritema y la lamina de silicona el grosor(99), dato que refuerza el estudio de Campanatti (103) en el que encuentra mejoría de las características angiogénicas de las cicatrices tratadas con extracto de cebolla. La combinación del extracto de cebolla con otros tratamientos como la silicona (99) o los corticoides intralesionales (107) también parece mejorar los resultados.
El extracto de cebolla es una opción terapéutica fácil de aplicar y en general bien tolerada, aceptada por el público general, pero falta de evidencia científica suficiente para poder incluirla en los protocolos terapéuticos y poder valorar su eficacia respecto a otros tratamientos como la silicona o los corticoides.

ESTUDIOS CLINICOS CON EXTRACTO DE CEBOLLA	NIVEL EVIDENCIA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Chung .2006 Estudio Comparativo, Randomizado y controlado.	Terapéutico I	DOBLE	24	EX. CEBOLLA vs VASELINA	VAS	PREVENCION	11 MESES
Beuth.2006. Estudio comparativo multicéntrico, retrospectivo.	Terapéutico III	NO	771	EX CEBOLLA vs CORTICOIDES INTRALESIONA-LES	VSS	TRATAMIENTO	NO ESPECIFICADO
Hosnuter. 2007. Estudio Comparativo, Randomizado y controlado.	Terapéutico I	SIMPLE	60	EX CEBOLLA vs L. SILICONA vs EX CEBOLLA + L. SILICONA	VSS	TRATAMIENTO	6 MESES
Draelos.2008. Estudio Comparativo, Randomizado y controlado.	Terapéutico I	SIMPLE	120	EX CEBOLLA	VAS	PREVENCION	2 MESES
Campanati.2010. Estudio clinico controlado	Terapéutico II	NO	30	EX CEBOLLA	VAS VIDEO CAPILAROS COPIA	TRATAMIENTO	6 MESES
Pérez .2010. Estudio comparativo, randomizado y controlado	Terapéutico I	SIMPLE	30	EX CEBOLLA vs Loción con corticoides, Vit E y silicona.	VAS	TRATAMIENTO	4 MESES
Draelos. 2012. Estudio Comparativo, controlado y randomizado	Terapéutico II	SIMPLE	88	EX CEBOLLA	VAS	PREVENCION	2 MESES
Chanprapaph.2012. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	20	EX CEBOLLA	VAS	PREVENCION	3 MESES
Jenwitheesuk.2012. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	60	GEL CON EX CEBOLLA Y SILICONA	VSS	PREVENCION	3 MESES
Wananukul.2013 Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	39	EX CEBOLLA	VSS	PREVENCION	6MESES

Tabla 17. Estudios Clínicos con Extracto de Cebolla.

ESPARADRAPO MICROPOROSO E HIPOALERGICO

El uso de esparadrapo microporoso e hipoalérgico está ganando adeptos en la prevención de alteraciones de la cicatrización (108), sin embargo, en la actualidad, el esparadrapo se utiliza como soporte durante un corto periodo de tiempo tras retirar los puntos de sutura (52). En 1995 Reiffel (109 publica un artículo con su experiencia en el uso de esparadrapo en cicatrices postquirúrgicas, con el seguimiento de 65 pacientes. Lo aplica de forma longitudinal sobre la cicatriz, durante 2 meses o hasta que la cicatriz está plana y pálida. Posteriormente la aplicación se mantiene de forma discontinua hasta el año. La aplicación transversal no parece aportar mejoría.

Únicamente el estudio Atkinson (108) se ha publicado en el periodo de 2000 a 2014 con el uso de esparadrapo para la prevención de cicatrices hipertróficas tras la cirugía. En 70 pacientes sometidas a cesárea, randomiza en 2 grupos, uno control, y otro al que aplican esparadrapo en la cicatriz durante 12 semanas. Revisan a las 6, 12 semanas y 6 meses, utilizando ultrasonido para medir el volumen de la cicatriz. A las 12 semanas un 41 % del grupo control desarrolla una cicatriz hipertrófica y ninguna en el grupo de tratamiento. Únicamente una paciente desarrolla cicatriz hipertrófica en el grupo de tratamiento posteriormente a la retirada del esparadrapo. Concluyen el estudio con el buen resultado que aporta la aplicación de esparadrapo microporoso e hipoalérgico durante largo tiempo tras la cirugía, y lo atribuyen a un posible mecanismo de eliminar tensión de la herida.

La cinta adhesiva microporosa e hipoalérgica es un método fácil de usar y de bajo coste. El inconveniente es el largo tiempo que debe aplicarse, lo que puede cansar a los pacientes y hacer que dejen el tratamiento prematuramente. Se precisan más estudios clínicos.

ESTUDIO	NIVEL EVIDENCIA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Atkinson. 2005. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	70	ESPARADRAPO	ULTRASONIDO VAS	PREVENCION	6 MESES

Tabla 18. Estudio clínico con esparadrapo microporoso hipoalérgico.

CORTICOIDES INTRALESIONALES

El uso de corticoesteroides intralesionales es una terapia usada desde hace tiempo en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, y que poco ha cambiado en los últimos 15 años. A pesar de ser un tratamiento de primera línea para los queloides, en el caso de las cicatrices hipertróficas es de segunda opción. Puede combinarse con otros tratamientos para mejorar los resultados y el uso en dosis bajas minimiza los efectos secundarios de esta terapia como la atrofia cutánea, las telangiectasias y la hipopigmentación.

Los glucocorticoides influencian el metabolismo de los carbohidratos y de las proteínas y tienen un marcado efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, por lo que su uso está muy extendido en múltiples patologías. Actúan reduciendo la expresión aumentada de promotores inflamatorios como las citoquinas, las moléculas de adhesión y los enzimas inflamatorios como la ciclooxigenasa (Cox-2) (110).
Los corticoides inyectados de forma intralesional en cicatrices hipertróficas mejoran la fibrosis cutánea presente en ellas. Diversos mecanismos están implicados en este efecto: disminuyen la inflamación, inhiben el crecimiento de fibroblastos y la proliferación de la síntesis de colágeno, causan vasoconstricción limitando la oxigenación y la nutrición de la cicatriz, actúan a través de TGF-β1, TGF-β2 y en el colágeno de los queratinocitos y promueven la degeneración de colágeno (4, 111, 112, 113, 114).

El tratamiento intralesional de cicatrices anómalas con corticoides está descrito hace más de 40 años y ha sido la base del tratamiento de cicatrices sobreelevadas desde entonces (115), asociado a tratamiento con productos derivados de la silicona, y en ocasiones a la cirugía. Su uso de forma aislada está asociado a una alta tasa de recurrencia (116).

Los corticoides usados en el tratamiento de cicatrices son el acetato de hidrocortisona, la metilprednisolona, la dexametasona y el acetato de triamcinolona (TAC). Este último es el más comúnmente administrado, a una concentración de 10-40 mg/ml

según el tamaño de la cicatriz, la localización y el paciente (17).Habitualmente se inyecta con jeringa de insulina 0.1 ml por cm de cicatriz. La TAC es un derivado fluorinado de la prednisolona, cuatro veces más potente que la hidrocortisona. Como resultado de la fluoridación es menos soluble, facilitando así su mayor permanencia en el lugar de inyección y estableciendo un mayor periodo de acción. Este efecto que es beneficioso para el tratamiento de la cicatriz, puede resultar en el mantenimiento de un remanente de producto con una lenta eliminación y un potencial riesgo de aumentar los efectos secundarios sistémicos (117). Aunque raramente se producen efectos sistémicos en adultos, se han descrito casos de Cushing en niños. La recomendación es no se sobrepasar la dosis de 30 mg/mes en niños (118).

El tratamiento con TAC intralesional está asociado a efectos adversos locales como la atrofia dérmica, la hipopigmentación y las telangiectasias. Estos efectos adversos locales se presentan en un 50 % de los pacientes tratados, y habitualmente se resuelven sin tratamiento (116). La presencia de efectos adversos es más común si se inyectan los corticoides en la dermis sana o en el tejido subcutáneo (117). Los efectos adversos disminuyen al asociar la terapia corticoidea con otros tratamientos como el 5-fluoracilo (5-FU) o el láser de colorante pulsado (PDL), ya que se disminuyen las dosis utilizadas de corticoides (17,120 ,121).

El ratio de respuesta al tratamiento con corticoides intralesionales es muy variable, entre el 50-100 % y la recurrencia entre el 9-50 %, cuando se asocia a otros tratamientos (17).

El uso de corticoesteroides tópicos, sin embargo no ha mostrado beneficios en el tratamiento de cicatrices hipertróficas (122,123). Se están validando nuevas estrategias, como la aplicación de radiofrecuencia ablativa para la penetración de corticoides tópicos (124).

Al realizar la revisión de estudios clínicos desde el año 2000 al año 2014 con corticoesteroides intralesionales para el tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales, 8 articulos cumplen los criterios de inclusión.

En 2002 el estudio de Manuskiatti et al. evalúa la eficacia de diferentes tratamientos en una misma cicatriz de esternotomía, entre ellos la monoterapia con TAC y la combinación de TAC con 5-FU . El estudio se hace en 10 pacientes con cicatriz hipertrófica o queloide en estereotomía de más de 6 meses de evolución (121). Divide la cicatriz en 5 zonas aplicando en cada zona una modalidad de tratamiento: 1. PDL, 2. TAC intralesional, 3. 5-FU intralesional ,4. TAC + 5-FU intralesional, y deja una zona sin tratar como control. Evalúa el grosor con calípero, el eritema con colorímetro y la flexibilidad. El paciente hace una valoración subjetiva al final. Todos los segmentos se evalúan histológicamente. En todas las áreas tratadas se halló una mejoría clínica de las cicatrices, similar entre ellas, y estos hallazgos se corresponden con los hallazgos histológicos. El uso de tratamientos intralesionales inyectados provocó una mejoría más rápida, sin embargo también hubo más efectos adversos con el tratamiento de TAC intralesional. En la conclusión final sugieren que el 5-FU es una monoterapia viable para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, tal y como lo hace la TAC.

Siguiendo la línea de combinar TAC intralesional con otros tratamientos, el grupo de Asilian en 2006 (125) presenta 69 casos que randomiza en 3 grupos de tratamiento, TAC, TAC + 5-FU y TAC + 5-FU + PDL. La TAC y el 5-FU son inyectados semanalmente durante 8 semanas y el PDL se realiza en la semana 1,4 y 8. Se valora el eritema, prurito, elasticidad, tamaño y grosor de la cicatriz. Al final del estudio (semana 12) todos los grupos mejoran los parámetros estudiados, pero el eritema y el prurito disminuyen más en el grupo de TAC +5-FU + PDL, sugiriendo así que la terapia combinada es más efectiva.

El estudio de Kelemen de 2008 (90) ya comentado en el apartado de tratamientos derivados de la silicona, compara el efecto de la lámina de silicona y TAC intralesional.

Otra de las combinaciones halladas en el tratamiento con TAC es el extracto de cebolla. El grupo de Koc publica en 2008 (107) un estudio clínico con 27 pacientes con

cicatrices hipertróficas o queloides, que randomiza en 2 grupos. 13 a los que aplica TAC sólo y 14 a los que aplica TAC + Contractubex gel® (extracto de cebolla, heparina y alantoina). El Contractubex gel® se aplica 3 veces al día durante 3 meses y TAC se realizan 4 tratamientos cada 4 semanas. Seguimiento de 2 meses. Se evalúa eritema, induración, dolor/sensibilidad, grosor y prurito en una escala de 0 a 4. El tratamiento es bien tolerado y sin efectos adversos. Conclusiones: la combinación de TAC + Contractubex gel® es más efectivo para dolor/sensibilidad, prurito y grosor, pero no para el eritema y la induración.

El verapamilo se presenta como una alternativa a la TAC en el estudio publicado por Margaret Shanti et al. en 2008 (126). Compara el uso de verapamilo con TCA intralesional. Trata 72 cicatrices hipertróficas o queloides con TAC (38) o verapamilo (34). Sugieren que el verapamilo es tan efectivo como la triamcinolona para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, y además presenta una menor incidencia de efectos secundarios.

En 2009 el grupo de Darougheh (127) combina nuevamente el uso de TAC con 5-FU comparándolo con la monoterapia de TAC. Publica un estudio clínico randomizado a doble ciego en el que incluye 40 pacientes con cicatrices hipetróficas y queloides, que divide en dos grupos, en el primero los pacientes son tratados con TAC y en el segundo grupo los pacientes son tratados con TAC + 5-FU. Ambos tratamientos se administran intralesional y semanalmente durante 8 semanas. Las cicatrices se miden con calípero, anchura, longitud y altura y se valora el eritema e induración por el observador (VAS) y el prurito por el paciente. Valoración final a las 12 semanas. No diferencia entre cicatriz hipertrófica y queloide, no sabemos qué porcentaje de cada incluye en cada grupo, ni diferencia entre ambas entidades en la presentación de resultados. La mejoría es de alrededor de un 20 %, porcentaje bajo comparado con otros estudios, probablemente por el corto seguimiento que se realiza (12 semanas). Las conclusiones del estudio son que se halló mejoría aceptable para todos los parámetros en ambos grupos, pero los resultados en el grupo de tratamiento combinado fueron mejores, y el tratamiento fue mejor aceptado por los pacientes.

El grupo de Khan (128) realiza un estudio comparando la efectividad del TAC solo o combinado con 5-FU, en 150 sujetos con cicatrices hipertróficas o queloides. Concluyen que la combinación de ambos tratamientos es más eficaz que la TAC sola.

En 2014 Ahuja et al. compara el tratamiento con TAC y verapamilo intralesional(129). Trata 44 cicatrices hipertróficas y queloides de área menor a 6 cm^2, 20 con TAC (40 mg/ml) intralesional (grupo A) y 24 con verapamilo (2.5 mg/ml) intralesional (grupo B). En este caso si especifica el origen de las cicatrices de cada grupo, pero no diferencia entre cicatrices hipertróficas y queloides, ni en la randomización ni en los resultados. Las cicatrices se tratan cada 3 semanas con un máximo de 8 sesiones. Realizan control por fotografía y VSS. La sobreelevación se mide con calípero. Los resultados en ambos grupos son muy similares, mejorando el grosor, flexibilidad y vascularización. Concluyen que ambos tratamientos disminuyen y aplanan las cicatrices hipertróficas y queloides. El verapamilo es una opción de bajo coste y efectiva como monoterapia, que se puede alternar con TAC o usar simultáneamente. El seguimiento en este caso es de 24 semanas.

La TAC sigue siendo la base de referencia en tratamientos intralesionales para cicatrices hipertróficas, como demuestran los estudios publicados en los últimos años. Todos los estudios analizados proponen la TAC únicamente como tratamiento y en ningún caso como prevención de cicatriz hipertrófica postquirúrgica. Las escalas de valoración empleadas han sido la VAS en cinco casos y VSS en tres. El grado de evidencia científica es de grado I en 4 estudios y grado II en los cuatro restantes. Parece que hay más interés en realizar estudios en los que los corticoides intralesionales se combinen o complementen con otros tratamientos con la intención de aumentar la eficacia y la efectividad, y a la vez minimizar también los efectos secundarios, básicamente de los corticoides, como la atrofia dérmica, las telangiectasias o la hipopigmentación (129). La combinación la encontramos tanto con tratamientos tópicos como el extracto de cebolla, que permite una mejoría más rápida

de síntomas de la cicatriz hipertrófica e incluso del grosor de la misma (104) como en tratamientos intralesionales como el verapamilo (126,128) o el 5-FU (121,127,125) e incluso en tratamientos combinados con láser (125). La combinación de TAC y 5-FU parece más efectiva (127) pero la TAC produce más efectos secundarios (121). La triple terapia de TAC + 5-FU + PDL muestra buenos resultados, con una mejoría más importante del eritema y el prurito (125). El verapamilo intralesional obtiene resultados muy similares a los de la TAC con menos efectos secundarios (126,128).

El tratamiento con corticoides intralesionales sigue siendo una potente arma terapéutica para el tratamiento de cicatrices hipertróficas, pero parece que la asociación con otras opciones terapéuticas permite disminuir los efectos secundarios, que es lo que limita más su uso y lo restringe a una segunda línea. Las posibilidades de combinaciones son múltiples y se precisan más estudios clínicos que nos permitan establecer y protocolizar combinaciones efectivas y seguras.

A pesar de la falta de estudios bien diseñados, el tratamiento con TAC será usado como segunda opción en las cicatrices hipertróficas con poca o nula respuesta a los productos derivados de la silicona, tal como sugieren los protocolos de consenso (129,130), y forma parte como tratamiento de primera línea en el caso de los queloides (121,125,131).

ESTUDIOS CLINICOS CON CORTICOIDES	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Manuskiatti.2002. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	NO	10	PDL vs TAC vs 5-FU vs TAC + 5-FU.	VAS	TRATAMIENTO	8 MESES
Asilian.2006. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico II	NO	69	TAC vs TAC+5-FU vs TAC + 5-FU + PDL	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Kelemen 2008. Estudio clínico controlado.	Terapéutico II	NO	24	TCA vs LAMINA SILICONA	VSS	TRATAMIENTO	4 MESES
Margaret Shanti. 2008. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	72	TCA VS VERAPAMILO	VSS	TRATAMIENTO	12 MESES
Koc .2008. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	NO	27	TAC vs TAC + EX. CEBOLLA	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Darougheh. 2009. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	40	TAC +/- 5-FU	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Khan. 2014. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	150	TCA vs TAC +5-FU	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Ahuja. 2014. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	44	TAC vs VERAPAMILO	VSS	TRATAMIENTO	5 MESES

Tabla 19. Estudios clínicos con corticoides intralesionales.

5- FLUORACILO

El tratamiento con 5-FU en cicatrices hipertróficas se ha utilizado clásicamente en aquellos casos con poca respuesta a los corticoides intralesionales, y se encuentran pocos estudios que comparen ambos tratamientos o que evalúen el tratamiento en cicatrices hipertróficas postquirúrgicas lineales. También la mayoría de estudios se realizan en queloides y prácticamente ninguno referido a cicatrices hipertróficas.

El 5-FU es un agente antineoplásico con actividad antimetabolito que inhibe la función normal del DNA y RNA además de reducir la actividad de la timidilato sintetasa (133).
El 5-FU interfiere la proliferación de fibroblastos en cultivos celulares, y se ha demostrado recientemente que induce la apoptosis de los fibroblastos sin necrosis, lo que puede ser importante en la prevención de alteraciones de la cicatrización (134,135). También el 5-FU inhibe el TGF- β que actúa como activador en la producción de colágeno tipo I, vía alterada en la formación de queloides (135).

El 5-FU se usa para el tratamiento de cicatrices cutáneas desde 1989 (136), las cicatrices postquirúrgicas se empiezan a tratar al mes de la cirugía, cuando aparecen los primeros signos de induración. Los mejores resultados se obtienen en aquellas cicatrices clínicamente activas y recientes. Las cicatrices hipertróficas responden mejor que los queloides. Se requieren varias sesiones de tratamiento.
Los efectos secundarios observados más frecuentemente son la púrpura en el lugar de inyección (30-40%) y dolor en la zona de inyección (100%), hiperpigmentación (100 %), irritación cutánea y ulceración (137).
Las contraindicaciones para su uso son: anemia, leucopenia, trombocitopenia, embarazo, depresión de médula ósea e infección (131).

Varios estudios se han publicado con el uso de 5-FU para el tratamiento de queloides (137, 138, 139), y pocos se encuentran relativos a cicatrices hipertróficas lineales.

Expongo los 4 estudios publicados desde 2000 a 2014 en los que se utiliza el 5-FU como tratamiento de cicatrices hipertróficas. En dos de ellos la base del tratamiento es TAC y se añade 5-FU y los otros dos comparan diferentes tipos de tratamientos entre ellos el uso como monoterapia del 5-FU y su combinación con TAC. Los cuatro estudios han sido ya comentados anteriormente.

En 2002 el estudio de Manuskiatti el al. evalúa la eficacia de diferentes tratamientos en una misma cicatriz de esternotomía, entre ellos la monoterapia con 5-FU y la combinación de 5-FU con TAC. En la conclusión final sugiere que el 5-FU es una monoterapia viable para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides.

Se publican además tres artículos más con el uso de 5-FU en el tratamiento de cicatrices hipertróficas. La base del tratamiento en los tres estudios se realiza con TAC intralesional que se combina además con 5-FU intralesional. En ninguno de los tres se usa el 5-FU como monoterapia. El estudio de Asilian en 2006 (125) y el Darougheh en 2009 (127) y el de Khan de 2014(128).

Los cuatro estudios clínicos tiene como objetivo el tratamiento de cicatrices excesivas, todos utilizan VAS para la valoración de las cicatrices y el grado de evidencia científica es de grado I para dos estudios y de grado II para los otros dos estudios.
El uso del 5-FU forma parte de la segunda línea de tratamientos en cicatrices hipertróficas postquirúrgicas y está poco extendido en el uso como monoterapia.Los mejores resultados con este fármaco se presentan en combinación con otros tratamientos como TAC (128), pero también aumentan los efectos secundarios (121).La combinación de 5-FU con TAC y PDL, parece disminuir más el eritema y el prurito (125). Sin embargo, los estudios publicados mezclan cicatrices hipertróficas de cualquier tipo con queloides, lo que hace muy difícil, por no decir imposible, sacar alguna conclusión válida para la aplicación del 5-FU en el tratamiento de la cicatriz hipertrófica lineal.

ESTUDIOS CLINICOS CON 5-FU	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Manuskiatti.2002. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	NO	10	PDL vs TAC vs 5-FU vs TAC + 5-FU.	VAS	TRATAMIENTO	8 MESES
Asilian.2006. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico II	NO	69	TAC vs TAC+5-FU vs TAC +n5-FU + PDL	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Darougheh. 2009 Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	40	TCA +/- 5-FU	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Khan. 2014. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	150	TCA vs TAC +5-FU	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES

Tabla 20. Estudios clínicos con 5-FU

BLEOMICINA

La bleomicina se usa de forma intralesional para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides. Bodokh and Brun publican el primer estudio sobre la aplicación intralesional de la bleomicina en queloides y cicatrices hipertróficas en 1996 (140).Las cicatrices, 31 queloides y 5 cicatrices hipertróficas, se tratan con de 3 a 5 sesiones mensuales de bleomicina intralesional y obtienen una regresión del 84 % de las cicatrices, lo que ha llevado a su evaluación en otros estudios clínicos.

La bleomicina es un polipéptido con acción antitumoral, antibacteriana y antivírica derivado del Streptomyces verticillos. Su actividad antitumoral radica en su capacidad de romper el ADN a través de los radicales libres que se producen cuando lesiona el ARN, produciendo así la muerte celular, no tiene acción inmunosupresora. Su toxicidad se manifiesta en la piel y los pulmones (141). Pequeñas dosis no causan toxicidad sistémica (142). Es efectiva en el tratamiento de carcinomas escamosos e induce remisiones en la mucosis fungoide y otros linfomas. Se ha usado intralesional en verrugas que no responden a otros tratamientos.
La dosis intralesional usada generalmente en lesiones de la piel no excede los 5 mg en total. Los efectos indeseables de la bleomicina intralesional aparecen inmediatamente después de su aplicación, y son: eritema, edema, dolor, sensación urente, hiperpigmentación, formación de escaras (consideradas indicador de efectividad del tratamiento), atrofia ungueal, fenómeno de Raynaud, anafilaxia y eritema flagelado (143). La toxicidad cutánea aparece con dosis entre 200 y 300 U, y la fibrosis pulmonar en dosis de más de 400 U (144).

La bleomicina intralesional produce disqueratoris y disminuye la síntesis de colágeno de los fibroblastos (145). Al añadir TGF-β a los cultivos celulares de fibroblastos cutáneos se estimula la síntesis de colágeno. La bleomicina también inhibe la síntesis de colágeno estimulada por el TGF-β (147). Estudios recientes señalan una importante reducción de lisil-oxidasa en cultivos de fibroblastos dérmicos como resultado de la acción de la bleomicina (147). Por lo tanto, el efecto de la bleomicina parece responder

a la reducción de la síntesis de colágeno y/o al aumento de la destrucción de colágeno por la inhibición de la lisil-oxidasa y TGF-β como sugiere el grupo de España et al.

En la revisión de la literatura, desde el año 2000 al 2014, se han publicado los siguientes estudios relativos a la bleomicina:

En 2001 el grupo de España et al. (147) realiza un estudio para evaluar la efectividad del tratamiento con bleomicina con técnica de multipunción. Administran bleomicina en 13 cicatrices, 7 queloideas y 6 hipertróficas con técnica de múltipunción, a una concentración de 1.5 IU/ml. Valoran tamaño, sintomatología, color y grosor, así como la función hepática .Hallan una mejoría del 75% en el 100% de lesiones, con 2 recurrencias al año de seguimiento. Concluyen que la bleomicina administrada con técnica de multipunción es una buena opción terapéutica, con disminución de los efectos secundarios de la bleomicina, pero se precisan más estudios clínicos que lo corroboren.

El grupo de Saray evalúa el tratamiento con bleomicina en casos resistentes a TAC intralesional. En 2005 publica un estudio (148) de 15 pacientes con queloides o cicatrices hipertróficas sin respuesta previa a 3 sesiones de TAC intralesional. Se les administra bleomicina en inyecciones multijet (1.5 UI/ml), de forma mensual. Se mide el grosor, flexibilidad, eritema, dolor y prurito. El número de sesiones varía de 2 a 6. Obtienen un completo aplanamiento en 11 lesiones (73%), muy significativo en 1 (6.7%), significativo en 2 (13.3%) y moderado en 1 (6.7%). Mejora significativamente el eritema, flexibilidad, prurito y dolor. Los efectos secundarios observados son hiperpigmentación en 4 casos y atrofia cutánea en 3 casos. Concluyen que la bleomicina es una buena opción terapéutica para aquellos casos que no responden a la terapia con corticoides intralesionales.

Naeini et al.(149) en 2006 publica un estudio prospectivo en el que compara el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides con multipunción de bleomicina (grupo A) y crioterapia + TCA (grupo B). Incluye 45 pacientes, 23 en el grupo A (17

queloides y 6 con cicatriz hipertrófica) y 22 en el grupo B (15 queloides y 7 con cicatriz hipertrófica). Se valoró el tamaño de la lesión, los síntomas de dolor, prurito y rigidez, el color y el grosor. Mejor respuesta en el grupo tratado con bleomicina y en pacientes menores de 30 años (no en los mayores de 30). En el grupo B, la mejor respuesta la tuvieron las lesiones de menos de 100 mm2, el grupo A no hubo diferencias según el tamaño. Las complicaciones fueron hiperpigmentación en el grupo A (75%) y telangiectasias (20%) e hipopigmentación (18%) en el grupo B. Concluyen que en lesiones de poco tamaño ambos tratamientos son eficaces, pero el tratamiento con bleomicina es más prometedor para cicatrices de más de 100 mm2, con poca repercusión sistémica utilizando la técnica de multipunción.

El grupo de Aggarwal (150) publica en 2008 un estudio con 50 pacientes que presentan queloides y cicatrices hipertróficas a los que trata con bleomicina intralesional con técnica de multipunción (múltiples punciones superficiales). Realiza 3 tratamientos cada 15 días y un cuarto tratamiento a los 2 meses del tercero. Halla un 80 % de respuesta positiva en el grosor de la cicatriz (un 20 % no responde), y una eliminación del prurito en el 89 % de los casos. La recidiva es del 14 % valorada a los 18 meses. La conclusión del estudio es que la bleomicina es un tratamiento efectivo para reducir el grosor de la cicatriz, además de ser fácil de administrar y económico, y lo proponen como primera línea de tratamiento.

El trabajo de Manca et al. (151) en 2013 analiza el uso de bleomicina endovenosa (EV) en combinación con electroterapia local en 35 cicatrices hipertróficas (5) o queloides (30), en casos de poca respuesta a tratamientos más convencionales. Se valora el volumen, grosor, elasticidad y eritema por el clínico (VAS) y prurito y dolor por el paciente. Se observa mejoría de todos los parámetros, 87 % en volumen y tamaño, mejora la elasticidad y el eritema, el prurito disminuye un 89% y el dolor un 94 %. Como efectos secundarios observan toxicidad cutánea moderada en 16 casos, hiperpigmentación en 2 pacientes y ninguna complicación sistémica. Tiene una recurrencia a los 18 meses. Únicamente incluye 5 cicatrices hipertróficas, 3 de origen postquirúrgico y dos postraumáticas, pero no las diferencia de los queloides en la

presentación de resultados. Concluyen que es un buen tratamiento, indicado en casos de grandes cicatrices con poca o nula respuesta a otros tratamientos.

Los estudios analizados tienen un grado de evidencia científica baja, siendo grado IV en cuatro de los estudios y grado II en uno. En ninguno de ellos se aplica ciego y la escala de valoración es VAS en cuatro estudios y VSS en el quinto.
El tratamiento de cicatrices hipertróficas con bleomicina no está bien establecido. Los estudios publicados mezclan cicatrices hipertróficas con queloides, siendo un tratamiento clásicamente usado en grandes cicatrices o en casos resistentes a otros tratamientos (150,151). Parece que la administración local en las cicatrices a dosis bajas evita los efectos sistémicos indeseables, y su indicación estaría en una segunda o tercera opción frente a otros tratamientos con mayor evidencia científicas y menores efectos secundarios, aunque, el grupo de Aggarwal (150) lo propone como primera línea de tratamiento. Realizar técnicas de multipunción permite tratar mayores superficies con menos efectos secundarios (147,149) .Es un tratamiento a considerar en aquellos casos que no responden a terapias estándar como la TAC intralesional (148). Los estudios realizados muestran resultados clínicos esperanzadores, pero serán precisos estudios clínicos controlados y randomizados para poder establecer la relevancia de este tratamiento en las cicatrices hipertróficas.

ESTUDIOS CON BLEOMICINA	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
España 2001. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	13	Bleomicina intralesional Multipunción	VSS	TRATAMIENTO	5 MESES a 2 AÑOS
Saray. 2005. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	15	Bleomicina intralesional Multijet	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Naeini 2006. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico II	NO	45	Bleomicina intralesional vs Crioterapia + TCA intralesional.	VAS	TRATAMIENTO	7 MESES
Aggarwal. 2008. Estudio clinico.	Terapéutico IV	NO	50	Bleomicina intralesional. Multipunción	VAS	TRATAMIENTO	18 MESES
Manca. 2013. Estudio clinico.	Terapéutico IV	NO	35	Bleomicina EV + Electroporación	VAS	TRATAMIENTO	18 MESES

Tabla 21. Estudios con Bleomicina.

VERAPAMILO

Se han publicado estudios esporádicos con el uso de verapamilo para el tratamiento de queloides como los de D'Andrea and Skaria, que combinan verapamilo con cirugía y aplicación de silicona (152,153) o el de Lawrence, que lo combina con cirugía y presoterapia (154).

El verapamilo es una fenilalquilamina que actúa bloqueando los canales del calcio con efecto antiarrÍtmico. Múltiples mecanismos están implicados en la mejoría de queloides y cicatrices hipertróficas tratados con verapamilo: altera la forma de los fibroblastos, induce la expresión de la procolagenasa, inhibe la síntesis y secreción de moléculas de la matriz extracelular y aumenta la colagenasa, inhibe la interleukina-6 y VEGF (155, 157). La decorina, proteoglicano del tejido conectivo con importante papel en el ensamblaje de la matriz extracelular, está disminuida en cicatrices hipertróficas y queloides. Cuando se añade verapamilo al tratamiento con TAC, aumenta la expresión de decorina en un modelo animal (158). Además, el verapamilo parece que inhibe la proliferación y la expresión de TGF-β1 en los fibroblastos e induce la apoptosis (159).

En la literatura encontramos 2 estudios publicados entre 2000 y 2014 en los que se evalúa el tratamiento del verapamilo en cicatrices hipertróficas. En ambos estudios se compara la eficacia del verapamilo con TAC intralesional y se mezclan cicatrices hipertróficas y queloides. Ambos estudios han sido comentados también en el apartado de corticoides intralesionales.

El primero, publicado por Margaret Shanthi et al. en 2008 (128) trata 72 cicatrices hipertróficas o queloides con triamcinolona vs verapamilo. Sugieren que el verapamilo es tan efectivo como la triamcinolona para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, y además presenta una menor incidencia de efectos secundarios.

El segundo es el de Ahuja et al. publicado en 2014(129). En el que realizan un estudio controlado y randomizado, trata 48 cicatrices hipertróficas o queloides, 22 con triamcinolona (grupo A) y 26 con verapamilo (grupo B). Los resultados en ambos grupos son muy similares, mejorando el grosor, flexibilidad y vascularización. Concluyen que ambos tratamientos disminuyen y aplanan las cicatrices hipertróficas y queloides.

El verapamilo es una opción terapéutica no considerada actualmente en los protocolos de tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales, sin embargo es una opción terapéutica de bajo coste y efectiva como monoterapia (127,129), que se puede alternar con TAC o usar simultáneamente y además parece que presenta menor incidencia de efectos secundarios (127). Se precisan más estudios clínicos que avalen la eficacia de este tratamiento para las cicatrices hipertróficas lineales, lo que puede permitir en un futuro incluirlo en las guías clínicas del manejo de cicatrices hipertróficas.

ESTUDIOS CON VERAPAMILO	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Margaret Shanti. 2008. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	72	TCA VS VERAPAMILO	VSS	TRATAMIENTO	12 MESES
Ahuja. 2014. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	44	TCA vs VERAPAMILO	Escala de Vancouver (VSS)	TRATAMIENTO	5 MESES

Tabla 22. Estudios clínicos con Verapamilo.

MITOMICINA C

La mitomicina C es un antibiótico antitumoral. Suprime los fibroblastos de los queloides y disminuye su densidad usada en cortos periodos de tiempo (160,161). Algunos autores han publicado mejoría en queloides y cicatrices hipertróficas con una corta aplicación por contacto tras la exéresis de la lesión. La aplicación intralesional no ha sido bien estudiada.

Seo evalúa su aplicación tópica e intralesional en queloides y cicatrices hipertróficas (162). Trata 9 cicatrices hipertróficas o queloides con Mitomicina C tópica (1mg/dl) durante 3 minutos tras realizar un "shaving" de la cicatriz. Los evalúa por VSS, y revisa a los 6 meses. Administra además Mitomicina C intralesional en 2 queloides. Los casos tratados tópicamente evolucionan bien, sin embargo en la administración intralesional, los resultados muestran un empeoramiento de las lesiones y la aparición de ulceraciones. Concluye con un resultado satisfactorio para la aplicación tópica, pero desaconseja la aplicación intralesional.

Los estudios con mitomicina C en la literatura son pequeños y no controlados, y la mayoría de ellos hacen referencia al tratamiento de queloides, y de forma muy ocasional como el presentado de Seo, lo aplica en alguna cicatriz hipertrófica. Por el momento no es un tratamiento indicado en el caso de cicatrices hipertróficas postquirúrgicas.

ESTUDIO CON MITOMICINA C	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Seo. 2012. Estudio clínico.	Terapéutico IV.	NO	9	MITOMICINA C	VSS	TRATAMIENTO	6 MESES

Tabla 23. Estudio clínico con Mitomicina C.

LÁSER

El uso del láser en el tratamiento de las cicatrices forma parte en de las guías clínicas como tecnología emergente desde el año 2002 (52). La revolución de la tecnología láser apareció a principio de 1980 con la publicación de Anderson y Parrish sobre la teoría de la fototermolisis selectiva (163). Su teoría condujo al uso del láser de colorante pulsado (PDL) con alta selectividad y especificidad, que actualmente es perfectamente conocida y está bien establecida para el tratamiento de lesiones vasculares como manchas en vino de Oporto y telangiectasias. Alster (164) publicó uno de los primeros estudios clínicos con el uso de láser de colorante pulsado para el tratamiento de cicatrices, en el que reporta una mejoría de la textura de la piel, del grosor y de la elasticidad. Estudios posteriores muestran también mejorías de estos parámetros en cicatrices hipertróficas tanto quirúrgicas como post quemaduras o debidas a traumatismos. (166,167,168).

Hay tres tipos de láser usados actualmente en la prevención y tratamiento de cicatrices hipertróficas: PDL (laser de colorante pulsado), laser ablativo (AFL), y laser no ablativo (NAFL).

PDL-585 nm Y PDL-595nm (LASER DE COLORANTE PULSADO)

El PDL tiene su diana en la hemoglobina y coagula los microcapilares y los capilares de la dermis, destruyendo así la neovascularización (169).

Este tipo de láser se ha usado ampliamente como tratamiento y prevención de cicatrices hipertróficas lineales, con el objetivo de mejorar la vascularización, el color, el grosor, la textura y la elasticidad. Mc Graw (170) publica en 1999 un trabajo con el uso de PDL-585 nm como tratamiento preventivo en un grupo de pacientes en las primeras semanas tras cirugía electiva, con mejoría del color y la elasticidad y menor incidencia de cicatrices hipertróficas. A pesar de que se trata de un estudio no controlado representa la primera correlación clínica entre el uso profiláctico del PDL y la reducción de la microcirculación de la cicatriz, para prevenir el desarrollo de cicatrices hipertróficas.

No hay un consenso claro sobre el mecanismo de acción del PDL para la mejoría de las cicatrices. Es bien sabido que ésta longitud de onda tiene como diana específica la hemoglobina, lo que incrementa la temperatura en los vasos , los coagula y necrosa, creando hipoperfusión e hipoxia en la zona (171). Este efecto produce la liberación de colagenasa, y el aumento de la temperatura del colágeno provoca la disociación de los enlaces disulfuro y el reordenamiento de las fibras de colágeno. Nuevas hipótesis plantean la inhibición o transformación del TGF-1 y PDGF, y la estimulación de MMP (Metaloproteinasas de la Matriz) e IL-6 para la degradación de la matriz (172,173).

Los efectos secundarios más frecuentes tras el tratamiento con PDL-585 son la púrpura, que suele durar entre 7 y 10 días post tratamiento y la hiperpigmentación, que ocurre entre el 1-24%, probablemente por daño térmico de la epidermis, más frecuente en fototipos altos (174,175). En caso de hiperpigmentación, se suspenderá el tratamiento hasta que el pigmento disminuya (176).

LÁSER NO ABLATIVO FRACCIONADO (NAFL)

El NAFL se prueba por la FDA en 2005 para el tratamiento de cicatrices de acné (177). Posteriormente se han publicado estudios para el tratamiento de cicatrices hipertróficas en post quemaduras (178), y se está empezando a utilizar como tratamiento en cicatrices hipertróficas postquirúrgicas.

Los NAFL producen la coagulación de pequeñas columnas de piel, provocando áreas de desnaturalización con anchura y profundidad controladas (179). Este patrón de lesión estimula la respuesta de curación de la herida provocando colagenolisis y noecolagenogenesis, suavizando la textura de la cicatrización anómala. Aumenta el colágeno tipo III, las proteínas de choque térmico 70, 72y 47; y la α-actina muscular entre el día 1 y 7 del tratamiento (180,181) .Además, este tipo de láser puede usarse en pacientes de fototipos altos (180). Las características de la cicatriz como el color, textura, morfología y los tratamientos previos a que se ha sometido son parámetros importantes a tener en cuenta (183).

LÁSER ABLATIVO FRACCIONADO (FAL)

También los láseres ablativos como el CO2 y el Erbio se han usado en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides. Clásicamente, su uso en cicatrices hipertróficas postquemadura es satisfactorio (184,185).

Menos estudios se han realizado en el tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales con laser ablativo.

En la prevención de cicatrices hipertróficas lineales se ha utilizado el láser de CO2 (186) o el Nd-Yag (187) para vaporizar los márgenes de las cicatrices antes del cierre quirúrgico primario para mejorar el resultado cosmético, con un evidencia en el resultado poco clara hasta ahora.

Se han evaluado un total de 21 estudios clínicos publicados en el periodo del año 2000 al año 2014 en los que se utiliza la tecnología láser para la prevención o tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales:

El grupo de Manuskiatti realiza un estudio en pacientes con cicatrices hipertróficas o queloides post esternotomía, para determinar el impacto de diferentes fluencias en la aplicación de PDL-585nm (188).Analizan 10 casos, dividiendo la cicatriz en 4 partes, randomizan tratar con fluencias de 3, 5 o 7 J/cm2, cada 4 semanas con un total de 6 sesiones. Seguimiento de 32 semanas. Valoracion por VAS. Mejora el grosor, eritema y elasticidad en todas las áreas tratadas, sin diferencias valorables por diferentes fluencias, pero parece que las fluencias más bajas muestran mejores resultados, y éstos aparecen a partir de las dos sesiones, por lo que sugieren que más de dos tratamientos serán necesarios para hallar mejoría en las cicatrices tratadas.

En 2003 Alster trata cicatrices hipertróficas con PDL combinando con TAC (189). Publica un estudio con 22 pacientes que presentan cicatrices hipertróficas inframamarias bilaterales simétricas, tras cirugía de reducción mamaria. Se randomizan las dos cicatrices, una se trata con láser PDL 585nm (fluencia de 5 J/ cm^2y spot de 10 mm) y la otra con láser PDL 585nm + TAC intralesional. Se realizan dos

tratamientos en cada cicatriz con un intervalo de 6 semanas. Se evalúan por un observador ciego, fotografía y VAS. Realiza biopsias antes y después del tratamiento en 4 pacientes de cada grupo. La histología antes del tratamiento muestra una esclerosis en una dermis gruesa. Tras el tratamiento con PDL disminuye el número de fibroblastos, y las fibras de colágeno aparecen más flexibles y menos gruesas. El aspecto de la histología no cambia en el grupo de PDL + TAC. Los resultados del estudio muestran mejoría en todas las cicatrices tras cada uno de los tratamientos. Por lo que concluyen que el tratamiento con PDL es efectivo para el tratamiento de cicatrices hipertróficas postquirúrgicas, reservando añadir TAC en los casos más reticentes.

En el mismo año Nouri et al. (190) publican un estudio con PDL como tratamiento preventivo. En 11 pacientes con heridas de más de 2 cm, divide la cicatriz en dos mitades y randomiza tratar una mitad con PDL-585 nm (tamaño spot 10 mm y fluencia baja de 3.5 J/ cm^2) y la otra mitad sin tratamiento. Inicia el tratamiento el día de retirada de puntos. Se realizan 3 tratamientos con intervalo entre 4 y 10 semanas. Las cicatrices se fotografían y evalúan según VSS. El observador es ciego, y además valora según C-VAS el aspecto cosmético de la cicatriz. Se realiza una biopsia con punch en 3 cicatrices tratadas y no tratadas. Todas las cicatrices tratadas muestran mejoría en VSS y C-VAS. Los parámetros que más mejoran son la vascularización y la elasticidad, el grosor y la pigmentación no presenta diferencias significativas. Concluyen que el tratamiento con láser PDL con spot grande y fluencia baja, tras retirar puntos puede ser un buen tratamiento preventivo del eritema y de la contracción de la cicatriz.

En 2004 Chan et al. (191) realizan un estudio clínico para evaluar la eficacia del PDL-585 nm en pacientes asiáticos para la prevención y tratamiento de cicatrices hipertróficas. Incluye 35 cicatrices hipertróficas de menos de 6 meses en el grupo de prevención y 32 cicatrices hipertróficas de más de 6 meses en el grupo de tratamiento. Aplica PDL-585 nm (pulso 1.5-mseg, tamaño del spot de 5-mm y 7–8 J/cm2), de 3 a 6 tratamientos en intervalos de 8 semanas. El 54 % del grupo de prevención y el 66 % del grupo de tratamiento consideraron mejoría o gran mejoría de sus cicatrices. Mejoría de los síntomas, pero mejoría no significativa en grosor y elasticidad

comparando grupo prevención y grupo control, por lo que desaconsejan el tratamiento como prevención estándar, especialmente en pacientes asiáticos.

En 2006 Alam et al. (192) publican un estudio con un solo tratamiento de PDL-595 nm a fluencias más altas. 20 pacientes sometidos a cirugía con una herida de más de 5cm o dos de 2.5 cm. Se randomiza la mitad de la herida grande o una de las pequeñas en el grupo de tratamiento y la otra en grupo control. Tratamiento con laser 595-nm (fluencia de 7 J/cm^2,spot de 7 mm, pulso de 1.5-milliseg). Todas las heridas reciben vaselina. Valoración con VAS. No hallan diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo control, por lo que sugiere que se precisa más de un tratamiento de PDL.

Conologue et al. (193) en 2006 evalúan en un estudio clínico la eficacia del laser PDL-595 nm que se inicia el día de la retirada de puntos de heridas de más de 2 cm en 16 pacientes. Tratan con PDL-595 nm con fluencia de 8 J/cm^{2,} spot de 7 mm, pulso de 1.5-milliseg. Dividen la cicatriz en dos mitades, una se trata y la otra sirve de control tras randomizacion. Se realizan 3 tratamientos, el primero el día de retiradas de puntos y los otros dos entre 4 y 10 semanas. La valoración la realiza un observador ciego con VSS y C-VAS. Los resultados son buenos en parámetros de vascularización y elasticidad y menos en grosor.

En 2009 el grupo de Nuri publica un nuevo estudio (194) en el que compara la eficacia del PDL-585 nm frente al PDL-595 nm para el tratamiento preventivo de nuevas cicatrices. Para ello utiliza los mismos parámetros: spot 10 mm, fluencia de 3.5 J/cm^{2,} y pulso de 450-microseg. Analiza 40 cicatrices de 29 pacientes. Divide la cicatriz en 3 zonas: una la trata con PDL 585, otra con PDL 595 y la tercera sirve de control. Los tratamientos son mensuales durante 3 meses. Inicia el tratamiento al retirar puntos. La valoración se hace por VSS, C-VAS y biopsias en 3 cicatrices. Con ambas longitudes de onda mejora la vascularización y la elasticidad, pero con el 585 nm obtiene cicatrices más planas y con el 595nm menos purpura post tratamiento.

El mismo grupo en 2010 (195) publica un nuevo estudio con PDL-585 nm para evaluar la eficacia con diferentes pulsos. Para ello evalúa 20 heridas quirúrgicas, las divide en 3 zonas y aplica PDL 585-nm con fluencia 4 J/cm2, con spot de 7 mm en una zona con duración de pulso de 450 micros, en la otra sección los mismos parámetros con pulso de 1.5 ms, y la tercera zona sirve de control. Realiza 3 tratamientos mensuales. Inicia el tratamiento al retirar puntos. La valoración se realiza por VSS. Concluye el estudio sin encontrar diferencias significativas entre el pulso corto y el pulso largo.

El uso de NAFL sigue teniendo interés en la prevención y tratamiento de cicatrices quirúrgicas, por ser un tipo de láser menos invasivo y mejor tolerado, con bajo riesgo de efectos secundarios.

El grupo de Tierney compara la eficacia del clásico PDL con NAFL como tratamiento preventivo de cicatrización hipertrófica. Publica el estudio en 2009 (196), con 15 cicatrices tras cirugía de Mohs que divide en dos mitades, trata una con NAFL-1550 nm y la otra con PDL-595 nm. Realiza 4 tratamientos con intervalo de dos semanas. Valoración con VAS. Obtiene mejores resultados en la mitad tratada con NAFL.

Niwa et al.(197) publican en 2009 el tratamiento de 8 pacientes con cicatrices hipertróficas con NAFL Er-1550 nm (7 postquirúrgicas), realizando 2 ó 3 sesiones con intervalos de 4 semanas. Evaluación con VAS. Obtiene Buenos resultados desde el primer tratamiento en textura y elasticidad. Mejora la hiperpigmentación, pero menos el grosor y la vascularización.

El grupo de Capon realiza un tratamiento preventivo con láser de diodo-810 nm en 2010 (198). En 30 pacientes postoperados, dividen la cicatriz en dos y realiza un tratamiento en una mitad con láser diodo-810 nm y la otra mitad sirve de control. En 22 sujetos aplica dosis alta (80-130 J/cm2) y en 8 sujetos dosis baja (menos de 80 J/cm 2).Seguimiento a los 12 meses y control por VAS y molde de silicona. Hallaron mejoría significativa en el grupo tratado con dosis alta y no hallaron mejoría significativa en los

tratados con dosis bajas. Proponen el diodo-810 nm como una buena opción de tratamiento preventivo para cicatrización anómala.

En el mismo año, Carvalho et al. realizan otro estudio con diodo-830nm para evaluar su eficacia en el tratamiento inmediato post cirugía de hernia inguinal (199).En un grupo de 28 pacientes operados de hernia inguinal, los randomiza en dos grupos, uno de control y otro de tratamiento a los que aplica el diodo-830 nm (densidad de energía de 13 J/cm2 y spot 0.08 cm durante 26 seg) a las 24 h de la cirugía y los días 3,5 y 7.Evalúa con VAS y VSS. Seguimiento de 6 meses. El grupo de tratamiento presenta mejores puntuaciones en VSS, grosor y elasticidad. Concluyen que la aplicación de diodo-830 nm postcirugía mejora la apariencia y calidad de las cicatrices.

El grupo de Jung realiza tratamiento preventivo con AFL en 23 cicatrices postiroidectomía, con un láser CO2 fraccionado 10600 nm, en una sola sesión de dos pases a las 2 ó 3 semanas de la cirugía (201).Valoración con VSS. Mejoría del 51 % en 12 de las cicatrices a los 3 meses del tratamiento. Concluye que el laser CO2 fraccionado es una buena opción para el tratamiento de cicatrices postquirúrgicas.

El grupo de Lin, (201) publica un estudio con NAFL-1550 nm comparando los efectos de aplicarlo con alta densidad o baja densidad en 20 cicatrices hipertróficas postquirúrgicas. Randomiza en dos grupos de tratamiento, uno de alta densidad con 40 mJ y cobertura del 26% y el otro de baja densidad 40 mJ y cobertura del 14 %. Trata la mitad de la cicatriz, y la otra mitad sirve de control. Realiza 4 tratamientos con intervalos de 2 semanas. Valoración con VAS. Mejoría en ambos grupos, pero menos efectos secundarios en el grupo de baja densidad. Además observa que mejoran más las cicatrices de menor tiempo de evolución.

Verhaegheet al. publican un estudio en 2013 con NAFL para el tratamiento de cicatrices hipertróficas (202).Divide la cicatriz en dos mitades y aplica tras randomización tratamiento en un lado con NAFL-1540 nm y el otro lado sirve de control. Realiza 4 sesiones con intervalo de un mes. Evaluación por VAS y POSAS. Los

resultados no muestran diferencias estadísticas entre el lado tratado y el no tratado, pero los pacientes perciben mejor el lado tratado.

El grupo de Kim HS et al.(203) presenta una serie de 12 casos de pacientes intervenidos de tiroidectomía a los que aplica 3 sesiones de PDL-595 nm con intervalos de un mes, iniciando el día de la retirada de puntos, y posteriormente sigue con 3 sesiones de Er-Yag 2940 nm con el mismo intervalo. Valoración por VSS. Con el tratamiento de PDL 595 nm mejoraron 10 de los 12 pacientes, y con Er-Yag sólo 1 paciente quedó insatisfecho. Pocas conclusiones en el estudio más que continuar con estudios más amplios, que incluyan el láser ablativo como prevención en el tratamiento de heridas postquirúrgicas.

El mismo grupo en 2012 presenta un nuevo estudio en 7 pacientes sometidos a tiroidectomía (204). Entre 2 y 3 semana post tiroidectomía inicia tratamiento de las heridas que divide en dos mitades y randomiza una para tratamiento con Er-glass fraccionado 1550 nm y la otra mitad con Er-Yag fraccionado 2940 nm. Realiza 3 tratamientos cada 4 semanas y un seguimiento de 6 meses. Valoración con VAS. Mejoría más relevante en la zona tratada con laser ablativo fraccionado.

Choi JE realiza un estudio para evaluar la eficacia de dos láseres ablativos, el láser Co2 versus el láser de Er-Yag (205). Incluye 23 pacientes con cicatrices hipertróficas, 13 los trata con laser CO2 10600 nm y 10 con láser Er-Yag 2.940 nm. Realiza entre 1 y 9 sesiones cada 4/8 semanas. Se evalúan con VSS. Mejoran ambos grupos, pero en mayor porcentaje el grupo tratado con láser CO2. La mejoría es más evidente en el parámetro de elasticidad y menos en vascularización e hiperpigmentación. Concluyen que el CO2 parece un buen tratamiento para mejorar la dureza de las cicatrices hipertróficas.

El mismo grupo introduce el tratamiento con láser fraccionado de cicatrices hipertróficas de forma preventiva. Realiza en 2014 un estudio comparativo entre láser fraccionado CO2 y PDL en cicatrices postquirúrgicas (208).Incluyen 14 pacientes a los que se realiza una cirugía de Mohs, y se inicia el tratamiento con láser a las dos semanas de la cirugía, 7 se tratan con Laser fraccionado de CO2-10600 nm y 7 con PDL-

595 nm. Valoración con VSS. Comparativamente no hay diferencias estadísticamente significativas, aunque en términos de elasticidad y grosor los resultados son mejores para CO2 , y en vascularización y pigmentación los resultados son mejores para los tratados con PDL.

Con el objetivo de la prevención de la cicatrización hipertrófica el grupo de Ha JM realiza un estudio para evaluar la eficacia del PDL-595 nm vs un NAFL 1550 nm Er-glass (206). Incluyen 30 pacientes a los que se les ha realizado una tiroidectomía. El tratamiento se inicia en la semana 2 ó 3 tras la cirugía y se realizan 3 sesiones de tratamiento con un intervalo de 4 semanas entre ellas. La cicatriz se divide en dos mitades y se aplica PDL-595 nm (fluencia 8 J/cm2 ; tamaño spot , 7 mm y duración de pulso de 3 ms) en una mitad y NAFL Er-glass 1500 nm (fluencia de 20 mJ y densidad total de 656 microtermal en zona de tratamiento/cm2). Valoración con VSS y VAS. En los resultados ambos láser se muestran efectivos en la prevención de cicatrización anómala. Con el láser fraccionado no ablativo mejora más el tacto de la cicatriz y con PDL mejora más el aspecto cosmético, por lo que concluye que el NAFL es tan eficaz como el PDL.

Finalmente, Shin et al realizan un estudio comparando la eficacia de un AFL con un NAFL en el tratamiento de cicatrices post tiroidectomía (207). En 20 cicatrices post tiroidectomía, que divide en dos mitades, realiza en una mitad tratamiento con CO2 fraccionado 10600 nm y en la otra mitad con Er-glass fraccionado 1550 nm. Inicia el tratamiento a los 2 ó 3 meses de la cirugía, realizando dos tratamientos en un intervalo de 2 meses. Valoración por VAS. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos, pero los resultados en pigmentación y eritema son mejores en el grupo de tratamiento de laser no ablativo y la elasticidad y dureza mejora más con el tratamiento con laser ablativo.

De los 21 trabajos analizados, en 13 se utiliza el láser como tratamiento preventivo y en 8 como tratamiento propiamente dicho. El nivel de evidencia científica es de grado I en 12 artículos, grado II en 7 y grado III en 2. Se aplica doble ciego en 2 estudios, simple en 10 y no tienen ciego 9 de ellos. La escala de valoración más utilizada es la

VSS en 10 casos, la VAS en 10, POSAS en uno y en un estudio también se valora por ecografía.

El láser más comúnmente usado para el tratamiento de cicatrices hipertróficas es el PDL, presentado buenos resultados en la mejora del eritema, elasticidad, grosor y sintomatología. De los estudios revisados, el de Alster , Chan y Manuskiatti (189,191,190) realizan tratamiento de cicatrices hipertróficas postquirúrgicas con PDL. Manuskiatti(188) obtiene buenos resultados en grosor, eritema y elasticidad en todas las áreas tratadas, sin diferencias valorables por diferentes fluencias, pero parece que las fluencias más bajas muestran mejores resultados, y estos aparecen a partir de las dos sesiones, por lo que sugieren que más de dos tratamientos serán necesarios para hallar mejoría en las cicatrices tratadas. Alster (189) obtiene también buenas puntuaciones en los parámetros analizados y aconseja combinar el tratamiento de laser PDL con TAC en los casos más reticentes. En cambio, Chan (191) que realiza su estudio en pacientes asiáticos no halla mejoría estadísticamente significativa tras el tratamiento con PDL.

El foco de atención actual del tratamiento con láser para cicatrices hipertróficas está en la prevención. Algunos autores inician el tratamiento el mismo día en que se retiran los puntos de la cirugía (189,193,194,195) y otros apuestan por esperar entre 2 ó 3 semanas (203,204,205). El PDL se está introduciendo como tratamiento preventivo en cicatrices muy recientes tras la cirugía, y así se refleja en varios de los trabajos publicados como los de Nourik (190,194,195), Alam (192), Conologue (193) y Chan (191). Se utiliza tanto longitud de onda 585 nm como la 595 nm. Se obtienen buenos resultados en los parámetros de vascularización y elasticidad, así como en la sintomatología, pero menos cambios en grosor y pigmentación (190,194,195,193), realizando 3 tratamientos que se inician el día de la retirada de puntos. Parece que el PDL-585nm aplana algo más las cicatrices comparado con el 595 nm, que produce menos púrpura tras el tratamiento (194), sin embargo parece que no hay diferencias entre el tratamiento con PDL-585nm de pulso largo y el de pulso corto (195). El grupo de Alam (192) no halla diferencias realizando un único tratamiento con PDL-595 nm , y

el grupo de Chan (191) tampoco halla diferencias en las cicatrices tratadas de pacientes asiáticos.

El láser ablativo (AFL) y no ablativo (NAFL) han sido usados frecuentemente en el tratamiento y prevención de cicatrices hipertróficas, con más aceptación de los no ablativos por ser menos invasivos.

El NAFL más utilizado en la prevención de cicatrización excesiva es el Er-Glass 1550nm. Dos estudios comparan la eficacia del NAFL 1550 nm con PDL-595 nm como tratamiento preventivo, Tierney obtiene mejores puntuaciones en todos los parámetros con NAFL, y Ha obtiene más mejoría en el tacto de la cicatriz con NAFL y mejoría del aspecto cosmético con el PDL-595. También se han realizado estudios en el tratamiento de cicatrices hipertróficas más evolucionadas en el tiempo, con mejorías discretas, sobretodo parece mejorar la textura y elasticidad (197,202), y parece que el tratamiento aplicado con baja densidad produce menos efectos secundarios con mejorías clínicas parecidas.

Los láseres ablativos siguen teniendo un papel importante en el tratamiento de cicatrices hipertróficas, a pesar de que su uso ha disminuido a causa de los efectos secundarios que producen. Los más usados en cicatrices hipertróficas son el CO2-10600 nm y el Er-Yag 2940 nm, también en sus formas fraccionadas. Parece que ambos mejoran las puntuaciones en textura y elasticidad, a pesar de no mostrar diferencias estadísticamente significativas (200,207, 208).

Parece que los resultados en pigmentación y eritema son mejores en el grupo de tratamiento de láser no ablativo, así como en PDL, y la elasticidad y dureza mejora más con el tratamiento con láser ablativo (205) .Antes de iniciar un tratamiento es necesario evaluar las características de cada cicatriz para aplicar el tratamiento más efectivo en cada caso.

A pesar del interés en el uso de técnicas con láser tanto para el tratamiento preventivo de cicatrices hipertróficas como para cicatrices de mayor tiempo de evolución, los estudios tiene poco rigor científico, la mayoría con pocos casos, falta de randomización

y doble ciego lo que lleva a un biage importante y a una dificultad en la interpretación de resultados. Sin embargo abren un campo de investigación muy interesante en un tema ampliamente complejo y apasionante.

ESTUDIOS CON LASER	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Manuskiatti. 2001. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	NO	10	PDL-585nm. Fluencias: 3,5,7 J/cm2.	VAS	TRATAMIENTO	2 MESES
Nouri K. 2003. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	11	PDL 595 nm	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES
Alster T. 2003. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	22	PDL 585 nm vs PDL 585 nm + TCA	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Chan HH. 2004. Estudio clínico controlado.	Terapéutico II	NO	67	PDL-595	ECO CUTOMETRO VAS	PREVENCION Y TRATAMIENTO	2 MESES
Alam M.2006. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	20	PDL 595 nm	VAS	PREVENCION	1.5 MESES
Conologue 2006 Estudio clínico controlado y randomizado	Terapéutico I	SIMPLE	16	PDL 595 nm	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES
Nouri K. 2009. Estudio clínico, comparativo y controlado.	Terapéutico I	DOBLE	40	PDL 585 nm vs PDL 595 nm	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES
Tierney E. 2009. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	15	NAFL-1550 nm vs PDL-595 nm	VAS	PREVENCION	3 MESES
Niwa AB. 2009. Estudio clínico comparativo.	Terapéutico III	NO	8	NAFL Er- 1550 nm	VAS	TRATAMIENTO	4 MESES
Nouri K.2010. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	20	PDL 585 nm. Pulso corto vs pulso largo	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES

Capon. 2010. Estudio clínico, controlado y comparativo.	Terapéutico II	NO	30	Diodo 810 nm	VAS	PREVENCION	12 MESES
Carvalho. 2010. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico II	NO	28	Diodo 830 nm	VSS VAS	PREVENCION	6 MESES
Jung JY. 2011. Estudio clinico.	Terapéutico II	SIMPLE	23	CO2 Fraccionado 10600 nm	VSS	PREVENCION	3 MESES
Lin JY. 2011. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	2O	NAFL-1550 nm Alta densidad vs Baja densidad	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Kim HS 2011. Estudio clínico.	Terapéutico II	NO	12	PDL 595 nm vs Er-Yag 2940 nm	VSS	PREVENCION	6 MESES
Kim HS 2012. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	7	NAFL- 1550 nm vs Er-Yag frac 2940	VAS	PREVENCION	6 MESES
Choi 2013. Estudio clínico, comparativo.	Terapéutico III	NO	23	CO2 10600 nm vs Er-Yag 2940.	VSS	TRATAMIENTO	2-10 MESES
Verhaeghe.2013. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	18	NAFL 1540 nm	VAS POSAS	TRATAMIENTO	7 MESES
Kim DH 2014. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	14	CO2 10600 nm vs PDL 595 nm	VSS	PREVENCION	6 MESES
Ha JM 2014. Estudio clínico, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	SIMPLE	30	NAFL 1550 nm vs PDL 595 nm	VSS + VAS	PREVENCION	6 MESES
Shin JU. 2014. Estudio clínico, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	SIMPLE	20	CO2 frac 10600 nm vs Er-glass frac 1550 nm.	VAS	TRATAMIENTO	7 MESES

Tabla 24. Estudios clínicos con láser.

CRIOTERAPIA

El uso del frio como tratamiento para la mejoría de las cicatrices excesivas lo inició Weshahy en 1933 (209).Utilizando agujas, aplica frio a las capas basales de la cicatriz. Sugiere que la mejora que se observa tras la aplicación de frio local intralesional puede ser más efectiva en aquellas cicatrices grandes y voluminosas.
Histológicamente, la aplicación de crioterapia puede causar una disminución de miofibroblastos y mastocitos, además de normalizar la estructura y organización del colágeno (210).
La mayoría de trabajos publicados trabajan en cicatrices queloides. La eficacia de la crioterapia en la reducción del volumen de la cicatriz oscila entre un 20 a un 75 % (211,212).
Los efectos secundarios del tratamiento con crioterapia incluyen el dolor, epidermólisis, edema, e hiperpigmentación temporal (212). La aplicación de la crioterapia intralesional parece ser menos dolorosa que la aplicada por contacto (209).Se han desarrollado agujas especiales de criocirugía, a las que se puede conectar una fuente de nitrógeno líquido para el tratamiento intralesional (212). La menor afectación de los melanocitos durante la crioterapia intralesional explica la menor incidencia de hipopigmentación, además de que la temperatura de la capa superficial de la piel está menos afectada que en la crioterapia de contacto (214), a pesar de ello, la despigmentación puede aparecer tras la crioterapia intralesional, siguiendo los tractos que recorre el nitrógeno líquido (215).

Cuatro estudios clínicos se ha publicado de 2000 a 2004, relativos al tratamiento de cicatrice hipertróficas con crioterapia, también en este caso, se mezclan las cicatrices hipertróficas lineales y amplias con los queloides.

Har-Shai Y publica en 2003 un estudio con 10 pacientes y 12 cicatrices hipertróficas o queloides que trata con una única sesión de criocirugía intralesional (216). Evalúa parámetros objetivos: dureza y eritema , y subjetivos: prurito, elasticidad y dolor, con

escalas de 0 a 3. Reducción del volumen de las cicatrices en un 50 %. No refieren efectos secundarios.

El mismo grupo en 2008 presenta un nuevo trabajo con la misma técnica (217). Evalúan 11 cicatrices en 11 pacientes sometidos a cirugía estética. Seguimiento entre 3 meses y 8 años. Valoración de las cicatrices con la escala de Gorney Gram modificada. Resultados alentadores con una única sesión de tratamiento. Estudio prospectivo no randomizado ni controlado. Mezcla queloides y cicatrices hipertróficas como en el estudio previo.

El grupo de Mirmovich publica un estudio con 36 cicatrices hipertróficas y queloides en los que evalúa el dolor en el tratamiento con crioterapia, comparando el tratamiento intralesional o por contacto (218).Control por VAS. La conclusión del estudio es que la aplicación intralesional de la crioterapia es menos dolorosa y mejor tolerada que la aplicación por contacto.

En el estudio publicado por Weshahy AH et al. en 2012 (219) tratan 35 cicatrices hipertróficas y queloides de 28 pacientes. Se aplica criocirugía intralesional en cada una de las cicatrices y al mes se infiltra TAC intralesional, que se repite 3 veces cada mes (total 4) y después cada 6 meses para evitar recidivas (4 sesiones más). Seguimiento entre 4 meses y 3 años. El volumen se valora con Alginoplast®. Evalúan parámetros objetivos: dureza, elevación, y enrojecimiento, y subjetivos: prurito, dureza y dolor, con escalas de 0 a 3. Presentan buenos resultados en cuanto a disminución de volumen a los 4 meses, mejoran también el resto de parámetro evaluados. Hipopigmentación temporal en el 86 % de los casos, que se resuelve entre 3 y 6 meses. Recurrencia del 12 %, que controlan con triamcinolona intralesional. No diferencian entre cicatriz hipertrófica y queloide.

Los trabajos publicados con crioterapia/criocirugía son escasos y con un grado de evidencia científica bajo, tres de ellos grado IV y uno grado II. La valoración de la cicatriz se hace con VAS en todos los casos. La aplicación intralesional con agujas adaptadas parece más efectiva y menos dolorosa, que la aplicación por contacto.

Aunque no se pueden sacar conclusiones firmes de estos estudios, nos muestran un arma terapéutica a tener en cuenta el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, con técnica de aplicación intralesional.

ESTUDIOS CON CRIOCIRUGIA	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Har-Shai Y. 2003. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	12	CRIOCIRUGIA	VAS	TRATAMIENTO	18 MESES
Har-Shai Y. 2008. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	11	CRIOCIRUGIA	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES A 8 AÑOS.
Mirmovich. 2012. Estudio clínico randomizado.	Terapéutico II	NO	36	CRIOCIRUGIA INTRALESIONAL vs CRIOCIRUGIA POR CONTACTO	VAS	TRATAMIENTO	4 HORAS
Weshahy AH 2012	Terapéutico IV	NO	22	CRIOCIRUGIA + TAC	VAS	TRATAMIENTO	DE 4 MESES a 3 AÑOS

Tabla 25. Estudios clínicos con crioterapia.

VIII. DISCUSION

A pesar de los esfuerzos de los investigadores, dermatólogos y cirujanos para identificar estrategias efectivas en el tratamiento de la cicatrización excesiva no se ha definido una metodología estándar y protocolizada. Los distintos tipos de manejo que se presentan para este tipo de cicatrices responde a la consecuencia natural de su complejo mecanismo fisiopatológico, la falta de sistemas que permitan evaluar su eficacia, las dificultades que tenemos para evaluar los cambios en el aspecto de la cicatriz y la cantidad limitada de datos que obtenemos de los estudios clínicos bien diseñados, prospectivos, randomizados y controlados.

En general, el manejo del paciente con cicatrización hipertrófica, se ha realizado, y se realiza según la experiencia clínica y pocas veces según un protocolo terapéutico basado en la medicina basada en la evidencia.

Las cicatrices hipertróficas postquirúrgicas suelen ser lineales, rojas, sobre elevadas, algunas veces con prurito y quedan confinadas al borde de la incisión quirúrgica. Se desarrollan a las pocas semanas de la cirugía, y aumentan de tamaño entre los 3 y los 6 meses post cirugía, pasan después por una fase de estabilización y el proceso de maduración de la cicatriz suele finalizar sobre los 2 años. El aspecto de la cicatriz madura suele ser una cicatriz sobre elevada, con aspecto de cuerda y en algunos casos más ancha que la cicatriz inicial.

En la revisión realizada , en 19 estudios el seguimiento es de 3 meses o menos, en 31 el seguimiento es de entre 4 y 6 meses y en 14 de ellos el seguimiento es de más de 7 meses.

La tendencia natural de la cicatriz hipertrófica postquirúrgica a la mejoría durante el periodo de maduración, es lo que dificulta validar la efectividad de tratamientos en estudios clínicos que no disponen de grupo control, y de estudios con seguimientos cortos. Son precisos estudios clínicos en los que el seguimiento de los casos sea de por lo menos un año.

La correcta valoración de una cicatriz es una de las dificultades de los estudios clínicos, lo que hace que no podamos comparar resultados entre estudios clínicos debido a las diferentes valoraciones de cada uno de ellos.La mayor parte de los estudios, 38 del total, emplean escalas visuales analógicas, poco reproductibles y diferentes entre estudios. En 23 casos se emplea la escala VSS, con el inconveniente de que no tiene en cuenta los síntomas del paciente. La escala POSAS es más reproductible y completa pero muy poco usada, sólo en uno de los estudios se emplea. La escala POSAS es la más adecuada para la valoración de las cicatrices hipertróficas lineales y su uso en los estudios clínicos nos permitiría establecer comparaciones más fiables y valoraciones más completas

La evidencia científica para estudios terapéuticos es de grado I en 30 estudios, grado II en 17, grado III en 5 y grado IV en 12. La mayoría de ellos no tiene ciego, en 38 de los estudios, el ciego es simple en 15 y sólo en 10 de ellos el ciego es doble. El número de casos analizados por estudio es menor de 10 en 7 estudios, entre 11 y 50 en 40 de los estudios y mayor de 50 en 17. Es precisa la realización de estudios clínicos controlados, randomizados , a doble ciego y con un número alto de casos (más de 50)para la validación de tratamientos con alta evidencia científica y bajo riesgo de biage.

Tras analizar las publicaciones focalizadas en tratamientos para cicatrices hipertróficas postquirúrgicas, podemos observar un interés en aplicar tratamientos preventivos tras cirugía. De entre ellos, los más estudiados son los productos derivados de la silicona, el extracto de cebolla y el láser.

El tratamiento de cicatrices hipertróficas con productos derivados de la silicona está bien aceptado por la comunidad científica, y se ha mostrado efectiva en la disminución del grosor, eritema y síntomas asociados. La lámina de silicona está reconocida como un buen tratamiento preventivo de cicatrización anómala , sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo . De los once estudios analizados referentes a la aplicación de productos derivados de la silicona, 9 son preventivos. La silicona se aplica clásicamente se aplica en forma de lámina, ya que parece que disminuye más el

relieve que la aplicación en forma de gel , aunque en los últimos años ha aumentado el interés por la silicona en forma de gel, ya que su aplicación es más cómoda que la aplicación en formato de la lámina, sobretodo en determinadas localizaciones con pliegues o zonas de movimiento o en zonas visibles como la cara. En la revisión , 6 de los estudios utilizan el formato gel. Aunque, como en el estudio de Chan (85) no halla mejoría con la aplicación del gel de silicona, en el resto de publicaciones los resultados son positivos en la mejoría del color, textura y elasticidad (87,91,93) , incluso en áreas de movimiento como la rodilla (94).

El uso de estos productos derivados de la silicona sigue siendo un tratamiento de primera línea en el manejo de la prevención anómala de la cicatrización cutánea y continúa estando muy extendido en la práctica clínica habitual, tanto en pacientes con riesgo elevado de alteración cicatrizal como en los de riesgo estándar. No hay constancia en los estudios publicados de efectos secundarios importantes, son productos fáciles de usar y ampliamente aceptados en la comunidad científica.

El extracto de cebolla, se halla en distintos productos para el tratamiento de cicatrices, con propiedades antiinflamatorias, bacteriostáticas y regula la producción excesiva de colágeno. Se utiliza como prevención en 6 de los estudios analizados con resultados contradictorios. Hallamos muy buenos resultados en los estudios publicados por Draelos (100,103), con mejora de la textura, vascularización y grosor de las heridas de los pacientes tratados con extracto de cebolla respecto al grupo control. Sin embargo, en estudios publicados en pacientes asiáticos hallamos mejoría únicamente sintomática (104,105) y discreta en grosor y pigmentación, o como en el estudio de Chug (97), en el que no halla diferencias significativas entre aplicar extracto de cebolla o vaselina. En niños sometidos a esternotomía, parece que la aplicación de extracto de cebolla disminuye la incidencia de cicatriz hipertrófica, pero no la de queloide (106).

El extracto de cebolla es una opción terapéutica fácil de aplicar y en general bien tolerada, aceptada por el público general, pero falta de evidencia científica suficiente para poder incluirla en los protocolos terapéuticos y poder valorar su eficacia respecto a otros tratamientos como la silicona o los corticoides.

Los estudios realizados con láser han irrumpido con fuerza en el campo de la prevención de cicatrices hipertróficas. 14 de los 21 estudios analizados se realizan con el objetivo de la prevención de la cicatrización anómala. Algunos autores inician el tratamiento el mismo día en que se retiran los puntos de la cirugía y otros apuestan por esperar entre 2 ó 3 semanas .El PDL se está introduciendo como tratamiento preventivo en cicatrices muy recientes tras la cirugía, y así se refleja en varios de los trabajos publicados como los de Nourik (186,190,191), Alam (192), Conologue (193) y Chan (191). Se utilizan tanto longitudes de onda 585 nm como la 595 nm. Obtienen buenos resultados en los parámetros de vascularización y elasticidad, así como en la sintomatología, pero menos cambios en grosor y pigmentación (190,194,195,193). Parece que el PDL-585nm aplana algo más las cicatrices comparado con el 595 nm, que produce menos púrpura tras el tratamiento (194), sin embargo parece que no hay diferencias entre el tratamiento con PDL-585nm de pulso largo y el de pulso corto (195). El grupo de Alam (192) no halla diferencias realizando un único tratamiento con PDL-595 nm , y el grupo de Chan (191) tampoco halla diferencias en las cicatrices tratadas de pacientes asiáticos.

En los últimos años, el interés parece que se ha desplazado a NAFL y AFL. El NAFL más utilizado en la prevención de cicatrización excesiva es el Er-Glass 1550nm. Dos estudios comparan la eficacia del NAFL 1550 nm con PDL-595 nm como tratamiento preventivo, Tierney (196) obtiene mejores puntuaciones en todos los parámetros con NAFL, y Ha (206) obtiene más mejoría en el tacto de la cicatriz con NAFL y mejoría del aspecto cosmético con el PDL-595. A pesar del interés en el tratamiento preventivo de cicatrices hipertróficas con láser, es un campo aún poco explorado, por lo que son necesarios estudios clínicos randomizados y controlados que nos permitan establecer unos protocolos eficaces y seguros en el campo de la prevención.

Únicamente un estudios hace referencia al esparadrapo microporoso hipoalérgico (109) que a pesar de ser es un método fácil de usar y de bajo coste, aplicarse durante largo tiempo, lo que puede cansar a los pacientes y hacer que dejen el tratamiento prematuramente. Se precisan más estudios clínicos.

En lo que se refiere al tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales, se analizan también estudios con productos derivados de la silicona, extracto de cebolla, láser y

además tratamientos de aplicación intralesional, de los cuales los corticoides son los clásicamente usados y los que sirven de base para realizar estudios con otras alternativas como el 5-FU, el verapamilo o la bleomicina.

Para el tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales en fase de maduración clásicamente se emplea la lámina de silicona. Uno de los estudios analizados compara la eficacia de la lámina de silicona con el gel y el otro la compara con TAC. Parece que la aplicación de lámina de silicona es tan efectiva como la TAC el estudio de Kelemen (90), pero el formato en lámina disminuye más el relieve que la aplicación en forma de gel (89).

Los estudios realizados con extracto de cebolla como tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales muestra resultados mejores incluso en la aplicación de extracto de cebolla que con la aplicación de corticoides intralesionales (98),comparando el extracto de cebolla con la lamina de silicona, parece que el extracto de cebolla mejora más el eritema y la lamina de silicona el grosor(99), dato que refuerza el estudio de Campanatti (101) en el que encuentra mejoría de las características antigénicas de las cicatrices tratadas con extracto de cebolla. La combinación del extracto de cebolla con otros tratamientos como la silicona (99) o los corticoides intralesionales (107) también parece mejorar los resultados. Sin embargo, se precisan estudios clínicos más amplios controlados y randomizados para establecer la validez del extracto de cebolla como tratamiento en las guías clínicas.

El láser PDL forma parte del tratamiento de las cicatrices hipertróficas lineales desde hace tiempo, clásicamente es conocido el efecto en la mejoría del eritema, grosor y elasticidad, que lo confirman estudios analizados como el de Manuskiatti o Alster.

Láseres NAFL y AFL se aplican también como tratamiento de cicatrices hipertróficas. El NAFL con mejorías discretas, sobretodo parece mejorar la textura y elasticidad, y parece que el tratamiento aplicado con baja densidad produce menos efectos secundarios con mejorías clínicas parecidas.

Los AFL siguen teniendo un papel importante en el tratamiento de cicatrices hipertróficas, a pesar de que su uso ha disminuido a causa de los efectos secundarios que producen. Los más usados en cicatrices hipertróficas son el CO2-10600 nm y el Er-Yag 2940 nm, también en sus formas fraccionadas. Parece que ambos mejoran las

puntuaciones en textura y elasticidad, a pesar de no mostrar diferencias estadísticamente significativas.

Parece que los resultados en pigmentación y eritema son mejores en el grupo de tratamiento de NAFL, así como en PDL, y la elasticidad y dureza mejora más con el tratamiento con láser ablativo. Antes de iniciar un tratamiento es necesario evaluar las características de cada cicatriz para aplicar el tratamiento más efectivo en cada caso.
El tratamiento intralesional de cicatrices hipertróficas lineales se plantea como segunda opción cuando no hay respuesta a tratamientos tópicos o al láser.
Todos los artículos publicados, excepto uno, con terapias intralesionales mezclan las cicatrices hipertróficas, lo que no nos permite diferenciar entre cicatriz hipertrófica lineal, cicatriz hipertrófica amplia o queloide, y dificulta la interpretación de resultados.

El tratamiento intralesional de cicatrices anómalas con corticoides está descrito hace más de 40 años y ha sido la base del tratamiento de cicatrices sobreelevadas desde entonces .Parece que hay más interés en realizar estudios en los que los corticoides intralesionales se combinen o complementen con otros tratamientos con la intención de aumentar la eficacia y la efectividad, y a la vez minimizar también los efectos secundarios, básicamente de los corticoides, como la atrofia dérmica, las telangiectasias o la hipopigmentación. La combinación la encontramos tanto con tratamientos tópicos como el extracto de cebolla, que permite una mejoría más rápida de síntomas de la cicatriz hipertrófica e incluso del grosor de la misma (107) como en tratamientos intralesionales como el verapamilo (126,128) o el 5-FU (121,127,125) e incluso en tratamientos combinados con láser (125). La combinación de TAC y 5-FU parece más efectiva (127) pero la TAC produce más efectos secundarios (121). La triple terapia de TAC + 5-FU + PDL muestra buenos resultados, con una mejoría más importante del eritema y el prurito (125). El verapamilo intralesional obtiene resultados muy similares a los de la TAC con menos efectos secundarios (126,128).

El tratamiento con corticoides intralesionales sigue siendo una potente arma terapéutica para el tratamiento de cicatrices hipertróficas, pero parece que la asociación con otras opciones terapéuticas permite disminuir los efectos secundarios, que es lo que limita más su uso y lo restringe a una segunda línea. Las posibilidades de

combinaciones son múltiples y se precisan más estudios clínicos que nos permitan establecer y protocolizar combinaciones efectivas y seguras.
A pesar de la falta de estudios bien diseñados, el tratamiento con TAC será usado como segunda opción en las cicatrices hipertróficas con poca o nula respuesta a los productos derivados de la silicona, tal como sugieren los protocolos de consenso (129,130), y forma parte como tratamiento de primera línea únicamente en el caso de los queloides (121,125,131).
Otros tratamientos como la bleomicina, la crioterapia o la Mitomicina C se emplean de forma esporádica en casos reticentes a tratamientos habituales, pero precisan más estudios clínicos para protocolizar su uso.
No se hallan estudios clínicos en la literatura revisada para el tratamiento de cicatrices hipertróficas lineales con radioterapia o presoterapia. Estos tratamientos se emplean en casos de cicatrices hipertróficas amplias como las de las quemaduras o en queloides.

Seran nececasiros estudios clínicos controlados, randomizados, con un número de casos suficiente, con un seguimiento de por lo menos un año y esclas de valoración adecuadas y reproductibles como la POSAS para tener unas pautas de prevención y tratamiento adecuado para la cicatriz hipertrófica lineal.

IX. CONCLUSION

Se publican múltiples estudios clínicos con tratamientos preventivos y de tratamiento específico para cicatrices hipertróficas lineales. Un campo de gran interés es la prevención, en la que se aplican tratamientos como los productos derivados de la silicona, el extracto de cebolla, el esparadrapo microporoso e hipoalérgico en incluso la aplicación de aparatología láser. Parece que la actuación de forma pronta en las heridas postquirúrgicas mejora el aspecto y la calidad de las mismas.También permanece el interés en estudios que tratan cicatrices hipertróficas maduras, con múltiples opciones como los productos derivados de la silicona, el extracto de cebolla o el esparadrapo microporoso antialérgico, tratamientos aplicados intralesionales como los corticoides, el 5-FU, la bleomicina, el verapamilo o la mitomicina C y tratamientos con láser como el PDL, el láser ablativo como el CO2 o el Er-Yag y NAFL.

Disponemos de un gran abanico de posibilidades, pero precisamos estudios clínicos randomizados y a doble ciego que permitan protocolizar el uso de cada uno de estos tratamientos, con escalas de medición adecuadas como la POSAS que nos permitiría además comparar los resultados entre estudios y con periodos de seguimiento más largos, adecuados al periodo de maduración de la cicatriz hipertrófica postquirúrgica, de por lo menos, un año.

X. BIBLIOGRAFIA

(1) Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative scars. Clin Plastic Surg 2003; 30: 77-89.

(2) Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg 2002; 110: 560-71.

(3) Parson RW. Scar prognosis. Clin Plast Surg 1977; 4:181–9.

(4) Alster TS, West TB. Treatment of scars: a review. Ann Plast Surg 1997; 39: 418-32.

(5) Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel: a new treatment for hypertrophic scars. Surgery 1989; 106(4): 781–7.

(6) Peacock Jr EE, Madden JW, Trier WC. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars.South Med J 1970; 63: 755 – 60.

(7) Pollock SV, Goslen JB. The surgical treatment of keloids. J Dermatol Surg Oncol 1982; 8: 1045–9.

(8) Cosman B, Crikelair GF, Ju DM, et al. The surgical treatment of keloids. Plast Reconstr Surg 1961; 27: 335 – 45.

(9) Brody GS. Keloids and hypertropic scars. Plast Reconstr Surg 1990;86:804.

(10) Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. Plast Re constr Surg 1989;84:827 – 37.

(11) Kischer CW, Brody GS. Structure of the collagen nodule from hypertrophic scars and keloids. Scand Elec Micro 1981;3:371 – 6. Knapp TR, Daniels JR, Kaplan EN. Pathological scar formation. Am J Pathol 1977; 56:47 – 63.

(12) H. P. Ehrlich, A. Desmouliere,R. F. Diegelmann, K. Cohen,C. C. Compton, W. L. Garner,Y. Kapanci, and G. Gabbianit. Morphological and Immunochemical Differences Between Keloid and Hypertrophic Scar. Am J Pathol 1994, 145:105-113.

(13) Raney RW. Keloid Pathophysiology and Management.Grand Rounds Archive. The Baylor College of Medicine,Houston 1993. Cochrane Database of Systematic Reviews, Feb 2015.

(14) Ueda K, Furuya E, Yasuda Y, Oba S, Tajima S.Keloid have continuous high metabolic activitiy. Plast Reconstr Surg 1999;104:694-8.

(15) Nakaoka H, Miyauchi S, Miki Y. Proliferating activity of dermal fibroblasts in Keloids and hypertrophic scar s. Acta Dermatol Venereol 1995; 75:102-4.

(16) Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 2003; 83: 835-870.

(17) Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, et al. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review.Plast Reconstr Surg 1999;104(5):1435 – 58.

(18) Ghahary A, Shen YJ, Scott PG, et al. Enhanced expression of m-RNA transforming growth factor β , type I and type III procollagen in human post-burns hypertrophic scar and normal dermal tissue.Cytokine 1995;7:184 – 90.

(19) Deitch EA, Wheelahan TM, Rose MP, et al. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. J Trauma 1983; 23: 895 –8.

(20) Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999; 341: 738-746.

(21) Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 2008; 214: 199-210.

(22) Zhang K, Garner W, Cohen L, Rodriguez J, Phan S. Increased types I and III collagen and transforming growth factor-beta 1 mRNA and protein in hypertrophic burn scar. J Invest Dermatol 1995; 104: 750-754.

(23) Ono I, Akasaka Y, Kikuchi R, Sakemoto A, Kamiya T, YamashitaT, et al. Basic fibroblast growth factor reduces scar formation in acute incisional wounds. Wound Repair Regen 2007; 15: 617-623.

(24) Niessen FB, Andriessen MP, Schalkwijk J, et al. Ker atinocyte-derived growth factors play a role in the formation of hypertrophic scars. J Pathol 2001;194(2): 207 – 16.

(25) Kischer CW, Bunche H, Shetler MR. Mast cell analysis in hypertrophic scars, hypertrophic scars treated with pressure, and mature scars. J Invest Dermatol 1978; 71:355 – 7.

(26) Topol BM, Lewis VL, Benveniste K. The use of anti histamines to retard the growth of fibroblasts derived from human skin, scar and keloid. Plast Reconstr Surg 1981; 68:227 – 32.

(27) Kischer CW, Bunche H, Shetler MR. Mast cell analysis in hypertrophic scars, hypertrophic scars treated with pressure, and mature scars. J Invest Dermatol 1978;71:355 – 7.

(28) Brian Berman,MD,PhD, Harlan C Bieley,MD . Keloids. Journal of the American Academy of Dermatology 1995; 33(1): 117-123.

(29) Salem C, Vidal A, Mariangel P, Concha M. Cicatrices hipertróficas y queloides. Cuad. Cir. 2002; 16: 77-869.

(30) O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TPF.Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. Annof the Roy Coll of Surg of Eng 1996; 78(3 Pt 1):168–75.

(31) Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MWJ. Skin scarring. *BMJ : British Medical J Journal*. 2003; 326(7380): 88-92.

(32) Beers MH, Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. http://www.merck.com/pubs/mmanual/ 1999; Niessen FB, Spauwen PH, Robinson PH, Fidler V, Kon M. En 2014.

(33) Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, Reichenberger E. Clinical genetics of familial keloids. Arch Dermatol. 2001;137:1429–1434.

(34) Saed GM, Ladin D, Olson J, Han X, Hou Z, Fivenson D. Analysis of p53 gene mutations in keloids using polymerase chain reaction-based single-strand conformational polymorphism and DNA sequencing. Arch Dermatol 1998; 134: 963–967.

(35) Chevray PM, Manson PN. Keloid scars are formed by polyclonal fibroblasts.Ann Plast Surg. 2004;52:605–608; Moulton-Levy P, Jackson CE, Levy HG, Fialkow PJ. Multiple cell origin of traumatically induced keloids. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 986–988.

(36) Kuroda K, Okamoto O, Shinkai H. Dermatopontin expression is decreased in hypertrophic scar and systemic sclerosis skin fibroblasts and is regulated by transforming growth factor-beta1, interleukin-4, and matrix collagen. J Invest Dermatol 1999; 112: 706–710.

(37) Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative Electron-Beam IrradiationTherapy for Keloids and Hypertrophic Scars: Retrospective Study of 147 Cases Followed for More Than 18 Months. Plast Reconstr Surg 2003 Feb; 111(2):547-53.

(38) O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TPF. Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. Annof the Roy Coll of Surg of Eng 1996;78(3 Pt 1):168–75.

(39) Aarabi S, Bhatt KA, Shi Y, Paterno J, Chang EI, Loh SA, Holmes JW, Longaker MT, Yee H, Gurtner GC. Mechanical load initiates hypertrophic scar formation through decreased cellular apoptosis. FASEB J. 2007 Oct;21(12):3250-61.

(40) Ketchum LD, Cohen IK, Masters FW. Hypertrophic scars and keloids: a collective review. Plast Reconstr Surg 1974;53:140 – 54.

(41) Carney SA. Hypertrophic scar formation after skin injury.Journal of Wound Care 1993;2(5):299–302;

(42) Eisenbeiss W, Peter FW, Bakhtiari C, Frenz C. Hypertrophic scars and keloids. Journal of Wound Care 1998; 7(5):255–7.

(43) Shakespeare P. Burn wound healing. Journal of TissueViability 1993; 3(1):

16–24.

(44) Sullivan T, Smith J, Kermode J. Rating the burn scar. J Burn Care Rehabil. 1990;11:256-60.

(45) Nedelec B, Shankowsky A, Tredgett EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. J Burn Care Rehabil. 2000;21:205-12.

(46) Duncan JAL, Bond JS, Mason T, et al. Visual Analogue Scale scoring and ranking: a suitable and sensitive method for assessing scar quality? PRS 2006;118(4):909-18

(47) Durani P, McGrouther DA, Ferguson MWJ. Current scales for assessing human scarring: a review. J Plastic Reconstr Aesth Surg. 2009;62:713-20.

(48) Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The Patient and Observer Scar Assessment Scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. Plast Reconstr Surg. 2004;113:1960-65.

(49) Beausang E, Floyd H, Dunn KW, et al. A new quantitative scale for clinical scar assessment. Plast Reconstr Surg 1998;102:1954-61.

(50) Fearmonti R,Bond J, Erdmann D, and Levinson H. A Review of Scar Scales and Scar Measuring Devices. F plasty 2010;10:43.

(51) Roques C, Teot L. A critical analysis of measurements used to assess and manage scars. Int J Low Extrem Wounds. 2007;6:249-53.

(52) Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Téot L, Wood FM, Ziegler UE; International Advisory Panel on ScarManagement.Plast Reconstr Surg. 2002 Aug;110(2):560-71.

(53) Langer K. On the anatomy and physiology of the skin II. Skin tension. Br J Plast Surg 1978; 31: 93–106.

(54) Borges AF. Relaxed skin tension lines. Dermatol Clin 1989; 7: 169-77.

(55) Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Phillips LG. Langer's lines: to use or not to use. Plast Reconstr Surg 1999; 104: 208-14.

(56) Cox HT. The cleavage lines of the skin. Br J Surg 1942; 29: 234–40. 27.

(57) Ridge MD, Wright V. The directional effects of skin. A bioengineering study of skin with particular reference to Langer's Lines. J Invest Dermatol 1966; 46: 341–6.

(58) Simon HK, Zempsky WT, Bruns TB, Sullivan KM. Lacerations against Langer's lines: to glue or suture? J Emerg Med 1998; 16: 185–9.

(59) Baisch A, Riedel F. Hyperplasic scars and keloids. Part I: basics and prevention. HNO 2006; 54: 893–904.

(60) Son D, Harijan A.Overview of surgical scar prevention and management. J Korean Med Sci. 2014 Jun; 29(6):751-7.

(61) Bush JA, McGrouther DA, Young VL, Herndon DN, Longaker MT, Mustoe TA, Ferguson MW. Recommendations on clinical proof of efficacy for potential scar prevention and reduction therapies. Wound Repair Regen 2011; 19: s32-7.

(62) Due E, Rossen K, Sorensen L T, Kliem A, Karlsmark T, Haedersdal M. Effect of UV Irradiation on Cutaneous Cicatrices: A Randomized, Controlled Trial with Clinical, Skin Reflectance, Histological, Immunohistochemical and Biochemical Evaluations. Acta Derm Venereol 2007; 87:27-32.

(63) Brown RJ, Lee M, Sisco M, Kim J, Roy N, Mustoe TA.High-Dose Ultraviolet Light Exposure Reduces Scar Hypertrophy in a Rabbit Ear Model. Plast Reconstr Sutg 2008; 121:1165-72.

(64) Sullivan D, Chung KC, Eaves FF and Rohrich RJ.The Level of Evidence Pyramid: Indicating Levels of Evidence in Plastic and Reconstructive Surgery Articles. Plast and Reconst Surg 2011; 128:1, 311-314.

(65) B. Berman, O. A. Perez, S. Konda, B. E. Kohut, M. H. Viera, S. Delgado,D. Zell, and Q. Li. 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;33:1291–1303.

(66) Perkins K, Davey RB, Wallis KA Silicone gel: A new treatment for burn scars and contractures. Burns Incl Therm Inj 1983; 9:201–204

(67) Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA Topical silicone gel: A new treatment for hypertrophic scars. Surgery 1989; 106: 781–787.

(68) Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. Arch Surg 1991; 126: 499–504.

(69) Carney SA, Cason CG, Gowar JP, Stevenson JH, McNee J, Groves AR, Thomas SS, Hart NB, Auclair P. Cica-Care gel sheeting in the management of hypertrophic scarring. Burns 1994;20:163–167.

(70) Lee SM, Ngim CK, Chan YY, Ho MJ A comparison of Sil-K and Epiderm in scar management. Burns 1996;22:483–487.

(71) Li-Tsang CW, Lau JC, Choi J, Chan CC, Jianan LA.Prospective randomized clinical trial to investigate the effect of silicone gel sheeting (Cica-Care) on posttraumatic hypertrophic scar among the Chinese population. Burns 2006;32:678–683.

(72) Sproat JE, Dalcin A, Weitauer N, Roberts RS.Hypertrophic sternal scars: Silicone gel sheet versus Kenalog injection treatment. Plast Reconstr Surg 1992; 90:988–992.

(73) Borgognoni L, Martini L, Chiarugi C, Gelli R, Reali UM Hypertrophic scars and keloids: Immunophenotypic features and silicone sheets to prevent r recurrences. Ann Burns Fire Disasters 2000; 8:164–169.

(74) C Cruz-Korchin NI. Effectiveness of silicone sheets in the prevention of hypertrophic breast scars. Ann Plast Surg 1996; 37:345– 348.

(75) de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, Raposo Do Amaral CM. Silicone versus nonsilicone gel dressings: A controlled trial. Dermatol Surg 2001; 27:721–726.

(76) Gold MH, Foster TD, Adair MA, Burlison K, Lewis T. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. Dermatol Surg 2001;27:641–644.

(77) Majan JI.Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. J Wound Care 2006; 15:193–196.

(78) 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; 102:1962–1972.

(79) Musgrave MA, Umraw N, Fish JS, Gomez M, Cartotto RC The effect of silicone gel sheets on perfusion of hypertrophic burn scars. J Burn Care Rehabil 2002; 23:208–214.

(80) Quinn KJ, Evans JH, Courtney JM, Gaylor JDS. Non pressure treatment of hypertrophic scars. Burns 1985; 12:102–108

(81) Borgognoni L .Biological effects of silicone gel sheeting. Wound Repair Regen 2002; 10:118–121.

(82) Gilman TH. Silicone sheet for treatment and prevention of hypertrophic scar: A new proposal for the mechanism of efficacy. Wound Repair Regen 2003; 1 11:235–236.

(83) Sawada Y, Sone K. Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil. Br J Plast Surg 1990; 43:683–688.

(84) Sawada Y, Sone K. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids. Br J Plast Surg 1992; 45:599–603.

(85) Chan KY, Lau CL, Adeeb SM, Somasundaram S, Nasir-Zahari M. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in p prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. Plast Reconstr Surg 2005; 116:1013–1020.

(86) de Giorgi V, Sestini S, Mannone F, Papi F, Alfaioli B, Gori A, Lotti T. The use of silicone gel in the treatment of fresh surgical scars: a randomized study. Clin Exp Dermatol. 2009 Aug;34(6):688-93.

(87) Signorini M, Clementonil MT Clinical evaluation of a new self-drying silicone gel in the treatment of scars: A preliminary report. Aesth Plast Surg.2007: 31:183–187.

(88) Fonseca Capdevila E, López Bran E, Fernández Vozmediano JM, de la Torre Fraga JC, Querol Nasarre I, Moreno Jiménez JC. Prevención de secuelas cicatrizales de la extirpación de lesiones cutáneas benignas: estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y controlado que compara un gel de silicona y láminas de silicona en 131 pacientes con exéresis de nevus melanocíticos. Piel. 2007; 22(9):421-6.

(89) Chernoff WG, Cramer H, Su-Huang S.The efficacy of topical silicone gel elastomers in the treatment of hypertrophic scars, keloid scars, and postlaser exfoliation erythema. Aesth. Plast. Surg. 2007; 31:495-500.

(90) Kelemen O, Hegedűs G,Kollar L, Menyhei G, Seress L. Morphological analysis of the connective tissue reaction in linear hypertrophic scars treated with

intralesional steroid or silicone-gel sheeting. A light and electron microscopic study. Acta Biol Hung. 2008 Jun;59(2):129-45.

(91) Lacarrubba F, Patania L, Perrotta R, Stracuzzi G, Nasca MR, Micali G. An open-label pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of a silicone gel in the treatment of hypertrophic scars using clinical and ultrasound assessments. J Dermatolog Treat. 2008;19(1):50-3.

(92) Spencer JM. Case series: evaluation of a liquid silicone gel on scar appearance following excisional surgery-a pilot study. J Drugs Dermatol. 2010 Jul;9(7):856-8.

(93) Rhee SH, Koh SH, Lee DW, Park BY, Kim YO. Aesthetic effect of silicone gel on surgical scars in Asians.J Craniofac Surg. 2010 May;21(3):706-10.

(94) Sandhofer M, Schauer P. The safety, efficacy, and tolerability of a novel silicone gel dressing following dermatological surgery. Skinmed 2012 Nov-Dec;10(6):S1-7.

(95) Kong CG, Kim GH, Kim DW, In Y.The effect of topical scar treatment on postoperative scar pain and pruritus after total knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 2014 Apr;134(4):555-9.

(96) Augusti K. Therapeutic values of onion (Allium cepa L.) and garlic (Allium sativum L.). Indian J Exp Biol 1996;34:634–40.

(97) Chung VQ, Kelley L, Marra D, Jiang SB. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blinded study. Dermatol Surg. 2006 Feb;32(2):193-7.

(98) Beuth J, Hunzelmann N, Van Leendert R, Basten R, Noehle M, Schneider B. Safety and efficacy of local administration of contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany. In Vivo. 2006 Mar-Apr;20(2):277-83.

(99) Hosnuter, M., Payasli, C., Isikdemir, A., & Tekerekoglu, B. The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars. Journal of wound care 2007; 16(6), 251-254.

(100) Draelos ZD.The ability of onion extract gel to improve the cosmetic appearance of postsurgical scars.J Cosmet Dermatol. 2008 Jun;7(2):101-4.

(101) Campanati A, Savelli A, Sandroni L, Marconi B, Giuliano A, Giuliodori K, Ganzetti G, Offidani A.Effect of allium cepa-allantoin-pentaglycan gel on skin hypertrophic scars: clinical and video-capillaroscopic results of an open-label, controlled, nonrandomized clinical trial. Dermatol Surg. 2010 Sep;36(9):1439-44.

(102) Perez OA, Viera MH, Patel JK, Konda S, Amini S, Huo R, Zell D, Tadicherla S, Berman B. A comparative study evaluating the tolerability and efficacy of two topical therapies for the treatment of keloids and hypertrophic scars. J Drugs Dermatol. 2010 May;9(5):514-8.

(103) Draelos ZD, Baumann L, Fleischer AB Jr, Plaum S, Avakian EV, Hardas B. A new proprietary onion extract gel improves the appearance of new scars: a randomized, controlled, blinded-investigator study. J Clin Aesthet Dermatol. 2012 Jun;5(6):18-24.

(104) Chanprapaph K, Tanrattanakorn S, Wattanakrai P, Wongkitisophon P, Vachiramon V.Effectiveness of onion extract gel on surgical scars in asians. Dermatol Res Pract. 2012; 212945.

(105) Jenwitheesuk, K., Surakunprapha, P., Jenwitheesuk, K., Kuptarnond, C., Prathanee, S., & Intanoo, W. Role of silicone derivative plus onion extract gel in presternal hypertrophic scar protection: a prospective randomized, double blinded, controlled trial. International wound journal 2012 , 9(4), 397-402.

(106) Wananukul S., Chatpreodprai, S., Peongsujarit, D., & Lertsapcharoen, P. A prospective placebo-controlled study on the efficacy of onion extract in silicone derivative gel for the prevention of hypertrophic scar and keloid in median sternotomy wound in pediatric patients. Jour of the Med Ass of Thai 2013; 96(11), 1428-1433.

(107) Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Dermatol Surg 2008 Nov;34(11):1507-14.

(108) Atkinson JA, McKenna KT, Barnett AG, McGrath DJ, Rudd M. A randomized, controlled trial to determine the efficacy of paper tape in preventing hypertrophic scar formation in surgical incisions that traverse Langer's skin tension lines. Plast Reconstr Surg. 2005;116(6):1648-1656.

(109) Reiffel RS. Prevention of hypertrophic scars by long-term paper tape application. Plast Reconstr Surg. 1995 Dec;96(7):1715- 8.

(110) Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: Is DNA binding dispensable? Cell,1998; Vol 3 487-490.

(111) Fassler R, Sasaki T, Timpl R, Chu ML, Werner S. Differential regulation of fibulin, tenascin-C, and nidogen expression during wound healing of normal and glucocorticoid-treated mice. Exp Cell Res 1996; 222: 111-6.

(112) Pérez P, Page A, Bravo A, Del Rıo M, Gimenez-Conti I, Budunova I, et al. Altered skin development and impaired proliferative and inflammatory responses in transgenic mice overexpressing the glucocorticoid receptor. FASEB J 2001; 15: 2030-2.

(113) Stojadinovic O, Lee B, Vouthounis C, Vukelic S, Pastar I, Blumenberg M, et al. Novel genomic effects of glucocorticoids in epidermal keratinocytes: inhibition of apoptosis, interferon-gamma pathway, and wound healing along with promotion of terminal differentiation. J Biol Chem 2007; 282: 4021-34.

(114) Wu WS, Wang FS, Yang KD, Huang CC, Kuo YR. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation. J Invest Dermatol 2006;126:1264-71.

(115) Ketchum L, Smith L, Robinson D, Masters F. The Treatment of Hypertrophic Scar, Keloid and Scar Contracture by Triamcinolone Acetonide. Plast and Reconst Surg 1966; 38(3):209-218.

(116) Al-Attar, A., Mess, S., Thomassen, J. M., Kauffman, C. L., & Davison, S. P. Keloid pathogenesis and treatment. Plast Reconstr Surg;2006; 117(1), 286-300.

(117) Grumbine N, Dobrowolski C, Bernstein A. Retrospective evaluation of postoperative intralesional steroid injections on wound healing. J Foot Ankle Surg 1998;37:135–44.

(118) Fredman R, Tenenhaus M. Cushing's syndrome after intralesional triamcinolone acetonide: a systematic review of the literature and multinational survey. Burns. 2013 Jun;39(4):549-57.

(119) Murray JC. Scars and keloids. Dermat clin. 1993; 11(4): 697-708.

(120) Tang YW. Intra and postoperative steroid injections for keloids and hypertrophic scars. Br J Plast Surg 1992;45: 371-3. 51.

(121) Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. Arch Dermatol 2002; 138: 1149-55.

(122) Widgerow AD, Chait LA, Stals R, et al. New innovations in scar management. Aesthetic Plast Surg 2000; 24:227-34. 60.

(123) Yii NW, Frame JD. Evaluation of cynthaskin and topical steroid in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Eur J Plast Surg 1996;19:162-5.

(124) Issa MC, Kassuga LE, Chevrand NS, Pires MT. Topical delivery of triamcinolone via skin pretreated with ablative radiofrequency: a new method in hypertrophic scar treatment. Int J Dermatol. 2013 Mar;52(3):367-70.

(125) Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. Dermatol Surg. 2006 Jul;32(7):907-15.

(126) Margaret Shanthi FX, Ernest K, Dhanraj P. Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(4):343–8.

(127) Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. Clin Exp Dermatol. 2009 Mar;34(2):219-23.

(128) Khan MA, Bashir MM, Khan FA.Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. J Pak Med Assoc. 2014 Sep; 64(9):1003-7.

(129) Ahuja, R. B., & Chatterjee, P. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids. Burns 2014; 40(4), 583-588.

(130) Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars. A Meta-analysis and Review of the Literature. Arch Facial Plast Surg 2006;8:362-8.

(131) Gold M, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, and Murcia C. Updated International Clinical Recommendations on Scar Management: Part 1—Evaluating the Evidence. Dermatol Surg 2014; 40:817–824.

(132) Maguire HC Jr. Treatment of keloids with triamcinolone acetonide injected intralesionally. JAMA 1956;192:325-6. 56.

(133) Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer 2003; 3(5):330–8.

(134) Blumenkranz MS, Claflin A, Hajek AS. Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. Cell culture evaluation. Arch Ophthalmol 1984; 102(4):598–604.

(135) Huang L, Wong YP, Cai YJ, Lung I, et al. Low-dose 5-fluorouracil induces cell cycle G2 arrest and apoptosis in keloid fibroblasts. Br J Dermatol 2010 ; 163 (6):1181–5.

(136) Fitzpatrick RE Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. Dermatol Surg. 1999 Mar; 25(3):224-32.

(137) Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. Dermatology 2002; 204(2):130–2.

(138) Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. Dermatol Surg 2012; 38(1):104–9.

(139) Davison, S. P., Dayan, J. H., Clemens, M. W., Sonni, S., Wang, A., & Crane, A. Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids. Aesthetic Surgery Journal 2009; 29(1): 40-46.

(140) Bodokh I, Brun P. Treatment of keloid with intralesional bleomycin. Ann Dermatol Venereol 1996;123(12):791–4.

(141) Breathnach SM, Griffiths GE, Chalmers RJ, et al.Systemic therapy in Burns. Rooks textbook of dermatology, 7th ed. Boston: Blackwell Science 2004:31-38.

(142) Berth-Jones J. Topical therapy. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rooks textbook of dermatology, 7th ed. Boston: Blackwell Science, 2004:p. 23.

(143) Cohen IS, Mosher MB, O'Keefe EJ et al. Cutaneous toxicity of bleomycin in therapy. Arch Dermatol 1973; 107:553–5.

(144) D'Cruz D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. Toxicol Lett 2000; 112–113:421–32.

(145) Templeton SF, Solomon AR, Swerlick RA. Intradermal bleomycin injections into normal human skin. A histopathologic and immunopathologic study. Arch Dermatol 1994; 130(5):577–83.

(146) Hendricks T, Martens MF, Huyben CM, Wobbes T. Inhibition of basal and TGF beta-induced fibroblast collagen synthesis by antineoplastic agents. Implications for wound healing. Br J Cancer 1993; 67(3):545–50.

(147) España A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. Dermatol Surg 2001;27(1):23–7.

(148) Saray Y, Güleç AT .Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. Int J Dermatol. 2005 Sep;44(9):777-84.

(149) Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. Dermatol Surg 2006; 32(8):1023–9.

(150) Aggarwal H, Saxena A, Lubana PS, Mathur RK, et al. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleom.J Cosmet Dermatol 2008;7(1):43–9.

(151) Manca, G., Pandolfi, P., Gregorelli, C., Cadossi, M., & de Terlizzi, F. Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars with Bleomycin and Electroporation. Plastic and reconstructive surgery, 2013; 132(4), 621e-630e.

(152) D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil.Dermatology 2002;204(1):60–2.

(153) Skaria AM. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. Dermatology 2004; 209(1):71.

(154) Lawrence WT. Treatment of earlobe keloids with surgery plus adjuvant I intralesional verapamil and pressure earrings. Ann Plast Surg 1996; 37(2):167–9.

(155) Lee RC, Ping JA. Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. J Surg Res 1990; 49(5):463–6.

(156) Doong H, Dissanayake S, Gowrishankar TR, LaBarbera MC, et al. The 1996 Lindberg Award. Calcium antagonists alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and normal human dermal fibroblasts. J Burn Care Rehabil 1996; 17(6 Pt 1):497–514.

(157) Giugliano G, Pasquali D, Notaro A, Brongo S, et al. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts. Br J Plast Surg 2003;56(8):804–9.

(158) Yang JY, Huang CY. The effect of combined steroid and calcium channel blocker injection on human hypertrophic scars in animal model: a new strategy for the treatment of hypertrophic scars. Dermatol Surg2010; 36(12):1942–9.

(159) Xu SJ, Teng JY, Xie J, Shen MQ, et al. Comparison of the mechanisms of intralesional steroid, interferon or verapamil injection in the treatment of proliferative scars. Chin Jour of Plas Surg 2009;25(1):37–40.

(160) Chi SG, Kim JY, Lee WJ, Lee SJ, et al. Ear keloids as a primary candidate for the application of mitomycin C after shave excision: in vivo and in vitro study. Dermatol Surg 2011; 37(2):168–75.

(161) Simman R, Alani H, Williams F. Effect of mitomycin C on keloid fibroblasts: an in vitro study. Ann Plast Surg2003; 50(1):71–6.

(162) Seo SH, Sung HW. Treatment of keloids and hypertrophic scars using topical and intralesional mitomycin C. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;2 6(5):634–8.

(163) Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science: 1983; 220(4596), 524–527.

(164) Alster TS, Kurban AK, Grove GL, Grove MJ, Tan OT. Alteration of argon laser induced scars by the pulsed dye laser. Lasers Surg. Med. 1993; 13(3): 368–373.

(165) Khatri KA, Mahoney DL, McCartney MJ. Laser scar revision: a review. J. Cosmet. Laser Ther. 2011;13 (2): 54–62.

(166) Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. Ann. Plast. Surg.1994; 32(2):186–190.

(167) Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. Lancet 1995;345 (8959): 1198–1200.

(168) Alster TS, Nanni CA. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. Plast Reconstr Surg 1998; 102(6): 2190–2195.

(169) de las Alas JM, Siripunvarapon AH, Dofitas BL. Pulsed dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. Expert Rev M Med Devices 2012 ;9:641-650.

(170) McCraw JB, McCraw JA, McMellin A, Bettencourt N. Prevention of unfavorable scars using early pulse dye laser treatments: A preliminary report. Ann Plast Surg 1999; 42(1):7 – 14.

(171) Bouzari N, Davis SC, Nouri K.Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. Int J Dermatol: 2007; 46(1):80 – 8.

(172) Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP Scarless fetal wound healing: a basic science review. Plast Reconstr Surg 2010; 126(4):1172–1180.

(173) Verrecchia F, Mauviel A. Control of connective tissue gene expression by TGF beta: role of Smad proteins in fibrosis. Curr Rheumatol Rep 2002; 4(2):143–149.

(174) Bjerring P, Clement M, Heickendorff L, Lybecker H, Kiernan M. Dermal collagen production following irradiation by dye laser and broadband light source. J Cosmet Laser Ther 2002;4(2):39 – 43.

(175) Hohenleutner U, Hilbert M, Wlotzke U, Landthaler M. Epidermal damage and limited coagulation depth with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: A histochemical study. J Invest Dermatol 1995;104(5):798 – 802.

(176) Alster T, Zaulyanov L. Laser scar revision: A review. Dermatol Surg 2007;33(2):131 – 40.

(177) Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 2004; 34(5):426–438.

(178) Haedersdal M, Moreau KE, Beyer DM, Nymann P, Alsbjorn B. Fractional nonablative 1540 nm laser resurfacing for thermal burn scars: A randomized c controlled trial. Lasers Surg Med 2009; 41(3):189–195.

(179) Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 2004; 34:426–38.

(180) Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. Lasers Surg Med 2006; 38:142–9.

(181) Hantash BM, Bedi VP, Struck SK, Chan KF. Immunohistochemical evaluation of the heat shock response to nonablative fractional resurfacing. J Biomed Opt 2010; 15:068002.

(182) Hruza GJ, Avram MM. Lasers and lights: procedures in cosmetic dermatology. 3rd ed. New York, NY: Elsevier, 2013.

(183) Goldman MP. Cutaneous and cosmetic laser surgery. Philadelphia, PA: Elsevier Inc., 2006.

(184) Ozog, D. M., Liu, A., Chaffins, M. L., Ormsby, A. H., Fincher, E. F., Chipps, L. K., Moy, R. L.Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser. JAMA dermatology 2013 ; 149(1): 50-57.

(185) Qu, L., Liu, A., Zhou, L., He, C., Grossman, P. H., Moy, R. L. y Ozog, D. Clinical and molecular effects on mature burn scars after treatment with a fractional CO2 laser. Lasers in surgery and medicine 2012; 44(7): 517-524.

(186) Garden JM, Robinson JK, Taute PM, Lautenschlager EP, Leibovich SJ, Hartz RS. The low-output carbon dioxide laser for cutaneous wound closure of scalpel incisions: Comparative tensile strength studies of the laser to the suture and staple for wound closure. Lasers Surg Med. 1986;6(1):67 – 71.

(187) Abergel RP, Meeker CA, Dwyer RM, Lesavoy MA, Uitto J. Nonthermal effects of ND:YAG laser on biological functions of human skin fibroblasts in culture. Lasers Surg Med. 1984; 3(4):279 – 84.

(188) Manuskiatti W, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Energy density and numbers of treatment affect response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars to the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser.J Am Acad Dermatol. 2001 Oct; 45(4):557-65.

(189) Alster T.Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. Dermatol Surg. 2003 Jan; 29(1):25-9.

(190) Nouri K, Jimenez GP, Harrison-Balestra C, Elgart GW.585-nm pulsed dye laser in the treatment of surgical scars starting on the suture removal day. Dermatol Surg: 2003; 29(1):65 – 73.

(191) Chan HH, Wong DS, Ho WS, Lam LK, Wei W. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in chinese persons. Dermatol Surg. 2004 Jul; 30(7):987-94.

(192) Alam M, Pon K, Van Laborde S, Kaminer MS, Arndt KA, Dover JS. Clinical effect of a single pulsed dye laser treatment of fresh surgical scars: Randomized controlled trial. Dermatol Sur 2006;32(1):21 – 5.

(193) Conologue TD, Norwood C. Treatment of surgical scars with the cryogen-cooled 595 nm pulsed dye laser starting on the day of suture removal. Dermatol Surg. 2006; 32(1):13 – 20.

(194) Nouri K, Rivas MP, Stevens M, Ballard CJ, Singer L, Ma F et al. Comparison of the effectiveness of the pulsed dye laser 585 nm versus 595 nm in the treatment of new surgical scars. Lasers Med Sci. 2009; 24(5):801 – 10.

(195) Nouri K, Elsaie ML, Vejjabhinanta V, Stevens M, Patel SS, Caperton C, Elgart G. Comparison of the effects of short- and long-pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. 2010 Jan; 25(1):121-6.

(196) Tierney E, Mahmoud BH, Srivastava D, Ozog D, Kouba DJ.Treatment of surgical scars with nonablative fractional laser versus pulsed dye laser: a randomized controlled trial. Dermatol Surg. 2009 Aug; 35(8):1172-80.

(197) Niwa AB, Mello AP, Torezan LA, Osório N.Fractional photothermolysis for the treatment of hypertrophic scars: clinical experience of eight cases. Dermatol Surg 2009 May; 35(5):773-7.

(198) Capon A, Iarmarcovai G, Gonnelli D, Degardin N, Magalon G, Mordon S. Scar prevention using Laser-Assisted Skin Healing (LASH) in plastic surgery. Aesthetic Plast Surg 2010 Aug;34(4):438-46.

(199) Carvalho RL, Alcantara PS, Kamamoto F, Cressoni MD, Casarotto RA. Effects of low-level laser therapy on pain and scar formation after inguinal herniation surgery: a randomized controlled single-blind study. Photomed Laser Surg. 2010 Jun; 28(3):417-22.

(200) Jung JY, Jeong JJ, Roh HJ, Cho SH, Chung KY, Lee WJ, Nam KH, Chung WY, Lee JH. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using a fractional carbon dioxide laser. Dermatol Surg. 2011 Feb; 37(2):217-23.

(201) Lin JY, Warger WC, Izikson L, Anderson RR, Tannous Z.A prospective, randomized controlled trial on the efficacy of fractional photothermolysis on scar remodeling. Lasers Surg Med. 2011 Apr; 43(4):265-72.

(202) Verhaeghe, E., Ongenae, K., Bostoen, J., & Lambert, J. Nonablative fractional laser resurfacing for the treatment of hypertrophic scars: a randomized controlled trial. Dermatologic Surgery 2013; 39(3pt1): 426-434.

(203) Kim HS, Kim BJ, Lee JY, Kim HO, Park YM. Effect of the 595-nm pulsed dye laser and ablative 2940-nm Er:YAG fractional laser on fresh surgical scars: an uncontrolled pilot study. J Cosmet Laser Ther 2011; 13:176-179.

(204) Kim, H. S., Lee, J. H., Park, Y. M., & Lee, J. Y. Comparison of the effectiveness of nonablative fractional laser versus ablative fractional laser in thyroidectomy scar prevention: a pilot study. Journal of Cosmetic and Laser Therapy 2012; 14(2): 89-93.

(205) Choi, J. E., Oh, G. N., Kim, J. Y., Seo, S. H., Ahn, H. H., & Kye, Y. C. Ablative fractional laser treatment for hypertrophic scars: comparison between Er: YAG and CO2 fractional lasers. Journal of Dermatological Treatment 2013; 25(4): 299-303.

(206) Ha, J. M., Kim, H. S., Cho, E. B., Park, G. H., Park, E. J., Kim, K. H., ... & Kim, K. J. Comparison of the Effectiveness of Nonablative Fractional Laser versus Pulsed-Dye Laser in Thyroidectomy Scar Prevention. Annals of dermatology 2014; 26(5): 615-620.

(207) Shin JU, Gantsetseg D, Jung JY, Jung I, Shin S, Lee JH.Comparison of non-ablative and ablative fractional laser treatments in a postoperative scar study. Lasers Surg Med. 2014 Dec; 46 (10):741-9.

(208) Kim DH,Ryu, H. J., Choi, J. E., Ahn, H. H., Kye, Y. C., & Seo, S. H. A Comparison of the Scar Prevention Effect Between Carbon Dioxide Fractional Laser and Pulsed Dye Laser in Surgical Scars. Dermatologic Surgery 2014, 40(9), 973-978.

(209) Weshahy AH. Intralesional cryosurgery. A new technique using cryoneedles. J Dermatol Surg 1993;19(2):123–6.

(210) Har-Shai Y, Mettanes I, Zilberstein Y, Genin O, et al. Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011 ; 25(9):1027–36.

(211) Zouboulis CC, Rosenberger AD, Forster T, Beller G, et al. Modification of a device and its application for intralesional cryosurgery of old recalcitrant keloids. Arch Dermatol 2004; 140(10):1293–4.

(212) Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. Plast Reconstr Surg 2003 ;111(6): 1841–52.

(213) Mirmovich O, Gil T, Goldin I, Lavi I, et al. Pain evaluation and control during and following the treatment of hypertrophic scars and keloids by contact and intralesional cryosurgery—a preliminary study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(4):440–7.

(214) Har-Shai Y, Dujovny E, Rohde E, Zouboulis CC. Effect of skin surface temperature on skin pigmentation during contact and intralesional cryosurgery of keloids. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(2):191–8.

(215) Gupta S, Kumar B. Intralesional cryosurgery using lumbar puncture and/or hypodermic needles for large, bulky, recalcitrant keloids. Int J Dermatol 2001; 40(5):349–53.

(216) Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. Plast Reconstr Surg 2003; 111(6):1841–52.

(217) Har-Shai Y, Brown W, Labbé D, Dompmartin A, Goldine I, Gil T, Mettanes I, Pallua N. Intralesional Cryosurgery for the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids Following Aesthetic Surgery: The Results of a Prospective Observational Study. The Int Jour of Low Ext Wou 2008; 7 (3): 169-175.

(218) Mirmovich O, Gil T, Goldin I, Lavi I, et al. Pain evaluation and control during and following the treatment of hypertrophic scars and keloids by contact and intralesional cryosurgery—a preliminary study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(4):440–7.

(219) Weshahy AH, Abdel Hay R. Intralesional cryosurgery and intralesional steroid injection: a good combination therapy for treatment of keloids and hypertrophic scars. Dermatol Ther 2012 May-Jun; 25(3):273-6.

XI. ANEXO I. TABLA RESUMEN ESTUDIOS CLINICOS

ESTUDIOS CLINICOS	NIVEL EVIDENCIA CIENTIFICA	CIEGO	CASOS	TRATAMIENTO	VALORACION DE LA CICATRIZ	OBJETIVO	SEGUIMIENTO
Gold M et al. 2001. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	66	LAMINA SILICONA	VAS	PREVENCION	6 MESES
De Oliveira.2001. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	41	LAMINA SILICONA	VAS	TRATAMIENTO	4.5 MESES
España 2001. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	13	Bleomicina intralesional Multipunción	VSS	TRATAMIENTO	5 MESES a 2 AÑOS
Manuskiatti. 2001. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	NO	10	PDL-585nm. Fluencias: 3,5,7 J/cm2.	VAS	TRATAMIENTO	2 MESES
Manuskiatti.2002. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	NO	10	PDL vs TAC vs 5-FU vs TAC + 5-FU.	VAS	TRATAMIENTO	8 MESES
Har-Shai Y. 2003. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	12	CRIOCIRUGIA	VAS	TRATAMIENTO	18 MESES
Nouri K. 2003. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	11	PDL 595 nm	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES
Alster T. 2003. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	22	PDL 585 nm vs PDL 585 nm + TCA	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Manca. 2003. Estudio clinico.	Terapéutico IV	NO	35	Bleomicina EV + Electroporación	VAS	TRATAMIENTO	18 MESES
Chan HH. 2004. Estudio clínico controlado.	Terapéutico II	NO	67	PDL-595	ECO CUTOMETRO	PREVENCION Y TRATAMIENTO	2 MESES
Atkinson. 2005. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico Terapéutico I	SIMPLE	70	ESPARADRAPO	ULTRASONIDO VAS	PREVENCION	3 MESES
Saray. 2005. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	15	Bleomicina intralesional Multijet	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Chan.2005. Estudio clínico, controlado Y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	50	GEL SILICONA	VSS	PREVENCION	3 MESES

Maján. 2006. Estudio clínico, controlado Y randomizado.	Terapéutico I	NO	11	LAMINA SILICONA	VSS	PREVENCION	12 MESES
De Giorgi. 2006.Estudio clínico, controlado Y randomizado.	Terapéutico I	NO	110	GEL SILICONA vs OXIDO DE ZINC.	VAS Capilaroscopia	PREVENCION	8 MESES
Naeini 2006. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico II	NO	45	Bleomicina intralesional vs Crioterapia + TCA intralesional.	VAS	TRATAMIENTO	7 MESES
Alam M.2006. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	20	PDL 595 nm	VAS	PREVENCION	1.5 MESES
Conologue 2006 Estudio clínico controlado y randomizado	Terapéutico I	SIMPLE	16	PDL 595 nm	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES
Asilian.2006. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico II	NO	69	TAC vs TAC+5-FU vs TAC +n5-FU + PDL	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Chung .2006 Estudio Comparativo, Randomizado y controlado.	Terapéutico I	DOBLE	24	EX. CEBOLLA vs VASELINA	VAS	PREVENCION	11 MESES
Beuth.2006. Estudio comparativo multicéntrico, retrospectivo.	Terapéutico III	NO	771	EX CEBOLLA vs CORTICOIDES INTRALESIONALES	VSS	TRATAMIENTO	NO ESPECIFICADO
Hosnuter. 2007.Estudio Comparativo, Randomizado y controlado.	Terapéutico I	SIMPLE	60	EX CEBOLLA vs L. SILICONA vs EX CEBOLLA + L. SILICONA	VSS	TRATAMIENTO	6 MESES
Signorini. 2007. Estudio clínico randomizado.	Terapéutico II	NO	160	GEL SILICONA	Valora la calidad de la cicatriz (normal, madura, hipertrófica o queloide)	PREVENCION	6 MESES
Fonseca Capdevila. 2007. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	131 .	LAMINA vs GEL SILICONA	VAS + SINTOMAS.	PREVENCION	6 MESES
Chernoff. 2007. Estudio clinico.	Terapéutico III	NO	140	LAMINA vs GEL SILICONA	VAS. Perfilometría óptica.	TRATAMIENTO	3 MESES
Kelemen. 2008. Estudio clínico controlado.	Terapéutico II	NO	24	LAMINA SILICONA vs TAC.	VAS. Microscopio óptico y electrónico.	TRATAMIENTO	4 MESES

Lacarrubba.2008. Estudio Clínico	Terapéutico IV	NO	8	GEL SILICONA	VAS Ecografia	TRATMIENTO	6 MESES
Har-Shai Y. 2008. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	11	CRIOCIRUGIA	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES A 8 AÑOS.
Aggarwal. 2008. Estudio clinico.	Terapéutico IV	NO	50	Bleomicina intralesional. Multipunción	VAS	TRATAMIENTO	18 MESES
Koc .2008. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	NO	27	TAC vs TAC + EX. CEBOLLA	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Kelemen 2008. Estudio clínico controlado.	Terapéutico II	NO	24	TCA vs LAMINA SILICONA	VSS	TRATAMIENTO	4 MESES
Margaret Shanti. 2008. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	72	TCA VS VERAPAMILO	VSS	TRATAMIENTO	12 MESES
Draelos.2008. Estudio Comparativo, Randomizado y controlado.	Terapéutico I	SIMPLE	120	EX CEBOLLA	VAS	PREVENCION	2 MESES
Darougheh. 2009. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	40	TAC +/- 5-FU	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Nouri K. 2009. Estudio clínico, comparativo y controlado.	Terapéutico I	DOBLE	40	PDL 585 nm vs PDL 595 nm	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES
Tierney E. 2009. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	15	NAFL-1550 nm vs PDL-595 nm	VAS	PREVENCION	3 MESES
Niwa AB. 2009. Estudio clínico comparativo.	Terapéutico III	NO	8	NAFL Er- 1550 nm	VAS	TRATAMIENTO	4 MESES
Nouri K.2010. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	20	PDL 585 nm. Pulso corto vs pulso largo	VSS + CVAS	PREVENCION	4 MESES
Capon. 2010. Estudio clínico, controlado y comparativo.	Terapéutico II	NO	30	Diodo 810 nm	VAS	PREVENCION	12 MESES
Carvalho. 2010. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico II	NO	28	Diodo 830 nm	VSS VAS	PREVENCION	6 MESES

Campanati.2010. Estudio clinico controlado	Terapéutico II	NO	30	EX CEBOLLA	VAS VIDEO CAPILAROS COPIA	TRATAMIENTO	6 MESES
Pérez .2010. Estudio comparativo, randomizado y controlado	Terapéutico I	SIMPLE	30	EX CEBOLLA vs Loción con corticoides, Vit E y silicona.	VAS	TRATAMIENTO	4 MESES
Spencer JM. 2010. Estudio clínico controlado.	Terapéutico IV	NO	7	GEL SILICONA	VSS	PREVENCION	3MESES
Rhee SH.2010. Estudio clínico controlado.	Terapéutico III	NO	40	GEL SILICONA	VAS	PREVENCION	3MESES
Jung JY. 2011. Estudio clinico.	Terapéutico II	SIMPLE	23	CO2 Fraccionado 10600 nm	VSS	PREVENCION	3 MESES
Lin JY. 2011. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	2O	NAFL-1550 nm Alta densidad vs Baja densidad	VAS	TRATAMIENTO	5 MESES
Kim HS 2011. Estudio clínico.	Terapéutico II	NO	12	PDL 595 nm vs Er-Yag 2940 nm	VSS	PREVENCION	6 MESES
Mirmovich. 2012. Estudio clínico randomizado.	Terapéutico II	NO	36	CRIOCIRUGIA INTRALESIONAL vs CRIOCIRUGIA POR CONTACTO	VAS	TRATAMIENTO	4 HORAS
Weshahy AH 2012. Estudio clinic.o	Terapéutico IV	NO	22	CRIOCIRUGIA + TAC	VAS	TRATAMIENTO	DE 4 MESES a 3 AÑOS
Kim HS 2012. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	7	NAFL- 1550 nm vs Er-Yag frac 2940	VAS	PREVENCION	6 MESES
Seo. 2012. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	9	MITOMICINA C	VSS	TRATAMIENTO	6 MESES
Draelos. 2012. Estudio Comparativo, controlado y randomizado	Terapéutico II	SIMPLE	88	EX CEBOLLA	VAS	PREVENCION	2 MESES
Chanprapaph.2012. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	20	EX CEBOLLA	VAS	PREVENCION	3 MESES
Jenwitheesuk.2012. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	60	GEL CON EX CEBOLLA Y SILICONA	VSS	PREVENCION	3 MESES
Sandhofer.2012. Estudio clínico.	Terapéutico IV	NO	105	GEL SILICONA	VAS	PREVENCION	3 MESES

Wananukul.2013 Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	39	EX CEBOLLA	VSS	PREVENCION	6MESES
Choi 2013. Estudio clínico, comparativo.	Terapéutico III	NO	23	CO2 10600 nm vs Er-Yag 2940.	VSS	TRATAMIENTO	2-10 MESES
Verhaeghe.2013. Estudio clínico, controlado y randomizado.	Terapéutico I	SIMPLE	18	NAFL 1540 nm	VAS POSAS	TRATAMIENTO	7 MESES
Kim DH 2014. Estudio clínico, comparativo, controlado y randomizado.	Terapéutico I	NO	14	CO2 10600 nm vs PDL 595 nm	VSS	PREVENCION	6 MESES
Ha JM 2014. Estudio clínico, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	SIMPLE	30	NAFL 1550 nm vs PDL 595 nm	VSS + VAS	PREVENCION	6 MESES
Shin JU. 2014. Estudio clínico, comparativo y randomizado.	Terapéutico II	SIMPLE	20	CO2 frac 10600 nm vs Er-glass frac 1550 nm.	VAS	TRATAMIENTO	7 MESES
Khan. 2014. Estudio clínico controlado y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	150	TCA vs TAC +5-FU	VAS	TRATAMIENTO	3 MESES
Ahuja. 2014. Estudio clínico controlado, comparativo y randomizado.	Terapéutico I	DOBLE	44	TAC vs VERAPAMILO	VSS	TRATAMIENTO	5 MESES
Kong CG. 2014. Estudio clínico controlado Y randomizado.	Terapéutico I	NO	100	GEL SILICONA	VAS VSS y Knee Society Score	PREVENCION	12 MESES