

Ensayo Clínico Controlado con Pirfenidona en el Tratamiento de Cicatrización Patológica de la Piel causada por Quemaduras en Pacientes Pediátricos.

Juan Armendariz-Borunda, PhD,*† Ivan Lyra-Gonzalez, MD,* David Medina-Preciado, MD,† Ignacio Gonzalez-García, MD,† Daniel Martinez-Fong, MD, PhD,‡ Rodolfo Ariel Miranda, MD,† Rogelio Magaña-Castro, MSc,§ Pedro Peña-Santoyo, MD,§ Sergio Garcia-Rocha, MD,† Carlos Alfredo Bautista, MD,† Jesus Godoy, MD,† Jesus Flores-Montana, MD,¶ Jorge Floresvillar-Mosqueda, PhD,* Oscar Armendariz-Vazquez, MD,* Martha Silvia Lucano-Landeros, MD,* Monica Vazquez-Del Mercado, MD|| and Maria G. Sanchez-Parada, MD*

Resumen

Antecedentes: la reversión de la cicatrización patológica de la piel continúa siendo un gran reto para los cirujanos, ya que las cicatrices desfigurantes tienen una dramática influencia en la calidad de vida de los pacientes.

Métodos: se realizó un ensayo clínico controlado para evaluar el gel de pirfenidona (PFD) al 8 % administrado tópicamente tres veces al día durante 6 meses, a 33 pacientes pediátricos con cicatrices hipertróficas causadas por quemaduras. Un total de 30 pacientes con cicatrices hipertróficas con valores idénticos en la escala de cicatrización de Vancouver fueron tratados con terapia con presión e incluidos como controles. Los parámetros de seguridad fueron determinados por la presencia efectos adversos y la monitorización de parámetros de laboratorio y hematológicos.

Resultados: los pacientes tratados con PFD durante 6 meses presentaron una regresión continua de la cicatriz que fue estadísticamente significativa mensualmente en comparación con la medida inicial de Vancouver ($p \leq 0.001$). El grupo PFD mostró una mayor mejoría en todas las características de las cicatrices compara con el grupo control tratado con presión ($p \leq 0.001$). En el grupo PFD, 9 de 33 pacientes (27 %) tuvieron puntuaciones disminuidas en la clasificación de Vancouver en más de 55 %, 22 pacientes (67 %) tuvieron una disminución de entre 30 y 45 %, mientras que dos pacientes (6 %) tuvieron una disminución de 30 % o menor.

El grupo control tratado con terapia de presión mostró una ligera mejoría el 16 % de los casos en promedio. Los pacientes no mostraron efectos adversos serios o alteraciones de laboratorio durante el estudio.

Conclusiones: la administración tópica de gel de PFD al 8 % tres veces al día es más efectiva y segura en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas causadas por quemaduras en niños, que el tratamiento estándar con terapia de presión. Palabras clave: pirfenidona, cicatrices por quemaduras, cicatrización patológica de la piel, escala de cicatrices de Vancouver, regresión de la cicatriz, quemaduras, cicatriz, quemaduras pediátricas.

La cicatrización patológica de la piel después de procedimientos quirúrgicos, trauma y especialmente quemaduras causa gran preocupación en pacientes y es un problema desafiante para los clínicos, a pesar del mayor conocimiento sobre la curación de heridas (1,2). Peacock definió la cicatrización hipertrófica como una cicatriz elevada por encima del nivel de la piel que se mantiene dentro de los límites de la lesión original (2).

Cerca de 15 millones de pacientes sufren cicatrización patológica cada año en los países desarrollados (3). En general se estima que hay 11 millones de pacientes con cicatrices hipertróficas y 4 millones de cicatrices por quemaduras, 70% de las cuales ocurren en niños (4). Esto representa un gran problema estético, psicológico y físico alrededor del mundo.

Varios factores, incluyendo la localización de la herida y los antecedentes étnicos pueden predisponer al paciente a desarrollar cicatrices queloides o hipertróficas; estos también pueden aparecer con el estímulo de cirugía, perforaciones, quemaduras, laceraciones, abrasiones, tatua-

jes, vacunas, picaduras de insectos, o cualquier proceso inflamatorio, como acné, varicela o foliculitis (1).

Las cicatrices hipertróficas se originan como resultado de la falla en la reparación normal de las heridas (5). Clínicamente, ahora entendemos que las cicatrices hipertróficas permanecen confinadas a los bordes de la lesión y usualmente conservan la forma (6), la cual pueda tener fases de reactivación y crecimiento (2).

El proceso de reparación normal de cualquier lesión consiste en las siguientes 3 fases: inflamación, proliferación, y remodelamiento, donde un número de citocinas (factor de crecimiento transformante (TGF- β), factor de necrosis tumoral (TNF-), factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), etc) mantiene el balance entre la degradación y la biosíntesis de la matriz extracelular (ECM) la reparación óptima del tejido o curación normal de la herida (7,8). La degradación rutinaria de la ECM ocurre por acción de las metaloproteinasas de matriz. Aunque la síntesis excesiva de colágeno, fibronectina, y proteoglicanos, junto con una degradación y remodelación deficiente de la ECM pueden causar una lesión anormal en la piel, la cual invariablemente resulta en la formación de cicatrices hipertróficas y queloides (7). Hasta la fecha, no existe un tratamiento satisfactorio para estas alteraciones de la piel.

La pirfenidona (PFD) es una droga antifibrótica de amplio espectro que modula la acción de diversas citocinas, incluyendo TGF- β , TNF- , factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, VEGF, IGF-1, factor de crecimiento fibroblástico, interferón- γ , interleucina (IL)-1. IL-6 e IL-8 (9-11) con efectos promotores tanto in vivo como in vitro. Además, PFD ha probado ser efectiva en la prevención y regresión de la fibrosis pulmonar, esclerosis peritoneal, cirrosis hepática, fibromioma uterino, fibrosis ventricular izquierda, fibrosis renal intersticial, y contracturas capsulares de mama en modelos experimentales (10-19).

Datos adicionales en niños con neurofibromatosis tipo 1 han mostrado que PFD es bien tolerada a dosis más altas que aquellas utilizadas en este ensayo clínico, sin evidencia de dependencia. Además, no se observaron efectos de toxicidad, y sólo se presentaron efectos adversos menores que no representan riesgos mayores a la salud (9).

Con base en la evidencia mostrada previamente, realizamos este ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de la terapia con presión que representa la terapia más común utilizada mundialmente para el tratamiento de cicatrices, comparada con el gel de PFD, que representa una

terapia nueva en el tratamiento de la cicatrización patológica causada por quemaduras. Nuestros resultados claramente muestran que los pacientes que recibieron terapia con presión para tratamiento de sus cicatrices fueron más propensos a obtener mejoría en todas las características de la cicatriz al final de los 6 meses de este ensayo clínico controlado. Los pacientes tratados con gel de PFD 8% experimentaron mejoría clínicamente significativa medida con la escala de cicatrización de Vancouver (VSS) y la escala visual análoga (VAS).

Métodos

Diseño del estudio

Este fue un ensayo clínico piloto, abierto, controlado, prospectivo diseñado con una duración de 6 meses para evaluar la seguridad y eficacia del gel de PFD (5-metil-1-fenil-2-1H-piridona) a una concentración de 8%, en cicatrices hipertróficas causadas por quemaduras de diferentes etiologías. El medicamento se administró tres veces al día en la presentación de gel 8% fabricado de acuerdo a las prácticas de buena manufactura (GMPs) y a las regulaciones sanitarias estipuladas por la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios.

Las autoridades regulatorias y los Comités de Ética del Hospital Civil de Guadalajara y de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios aprobaron la realización de este protocolo (junto con las hojas de información de pacientes y el consentimiento informado) con números 712/06 y 07330060100030, respectivamente. También, este estudio se realizó cumpliendo con la Declaración de Helsinki y las leyes y regulaciones locales aplicables el uso de nuevos agentes terapéuticos en México.

Todos los pacientes incluidos fueron reclutados de la "Unidad de Quemados" del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. Esta unidad es un centro de concentración para este tipo de padecimientos, que provee cuidados médicos especializados a pacientes pediátricos de los estados vecinos al estado de Jalisco, donde se localiza la ciudad de Guadalajara.

Todos los procedimientos fueron informados a los pacientes incluidos en el estudio. Por tanto, se firmaron formas de consentimiento informado previo a la iniciación del protocolo.

Los pacientes incluidos en este ensayo clínico tenían una evolución de la cicatriz en rangos desde 3 a 36 meses y las características clínicas de las cicatrices hipertróficas en los grupos PFD y terapia con presión eran similares. Se brindó apoyo psicológico a los padres y a los pacientes durante la duración del estudio.

Se consideraron como criterios de exclusión tener infecciones o alteraciones sistémicas (choque, falla renal o hepática, etc).

Grupo de estudio

Se incluyeron un total de 33 pacientes pediátricos con cicatrices por quemaduras para tratamiento con gel de PFD al 8% tres veces al día durante 6 meses, para evaluar el efecto de la droga sobre el tejido cicatrizal.

Se vigiló a los pacientes clínicamente cada mes, se realizaron pruebas de sangre para evaluar la presencia de alteraciones sistémicas tales como infección, alteraciones hepáticas y renales, o algo que pudiera representar una variable no esperada. Después de 6 meses de tratamiento, se determinó clínicamente la eficacia de PFD utilizando VSS.

Los pacientes pediátricos incluidos en este grupo fueron 18 hombres (55%) y 15 mujeres (45%), con una edad entre 3 y 16 años (media de edad, 7.03; desviación estándar \pm 3.56) que presentaron cicatrices patológicas (VSS, 9-13 puntos) causadas por quemaduras graves, sin tratamientos correctivos previos de ningún tipo. Todos los pacientes incluidos tenían una evolución de la cicatriz mayor a 3 meses. Todos los pacientes tuvieron valores de laboratorio normales en cuanto a pruebas hepáticas y renales, y los niveles séricos al inicio del protocolo que siguieron durante el periodo de estudio.

Los criterios de exclusión aplicaron a sujetos que voluntariamente se retiraron de participar en el estudio. También se excluyeron pacientes por las siguientes razones: anomalías clínicas importantes como sepsis, insuficiencia renal o hepática; violaciones al protocolo; decisión del investigador por razones médicas o no médicas.

Grupo control

Se incluyeron 30 pacientes en el grupo control porque ellos o sus tutores eligieron no recibir PFD. En vez de esto, decidieron recibir el tratamiento conservador estándar basado en la terapia de presión. Este grupo estaba formado por 10 mujeres (33.3%) y 20 hombres (66.33%) con edades en rangos entre 4 y 13 años (media de edad, 7.8; desviación estándar \pm 2.71). Como en el grupo de intervención, estos pacientes también tenían cicatrices por quemaduras graves (VSS, 9-13 puntos), con un tiempo de evolución mayor a 3 meses y valores séricos de pruebas hepáticas y renales normales al inicio del protocolo.

Se utilizó vestimenta terapéutica con terapia por presión por lo menos 23 horas al día con una presión media de 30 mmHg, durante 6 meses, siguiendo las medidas internacionales estándar. Aunado a esto, se aplicaba masaje con crema lubricante corporal tres veces al día.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente cada mes y se compararon con el grupo PFD al final de los 6 meses.

Administración de la droga

En el grupo de intervención, el gel de PFD al 8% fue administrado tópicamente en el área de la cicatriz como una capa delgada posterior la limpieza con jabón neutro, tres veces al día (cada 8 horas) durante 6 meses, asegurando la adecuada absorción por la piel, y esperando alrededor de 20 minutos antes de vestirse. La adherencia de los pacientes fue estrechamente vigilada con hojas de registro de droga. Se dieron recomendaciones a pacientes y sus padres de evitar la exposición prolongada al sol. Los efectos adversos relacionados al medicamento se monitorizaron durante todo el estudio.

Estudios previos realizados por nuestro equipo de investigación sobre la farmacocinética y biodisponibilidad del gel de PFD en individuos sanos nos permitieron proponer la dosis y frecuencia de aplicación tópica en cicatrices hipertróficas (11).

Valoración clínica de la cicatriz

Se realizaron historia clínica y valoración clínica dermatológica para determinar las características de la cicatriz basados en VSS y VAS.

Escala de cicatrización de Vancouver

Tabla 1. Escala de Cicatrización de Vancouver para Lesiones por Quemaduras²⁰

Característica	Puntos	Medida
Flexibilidad	0	Normal
	1	Flexible
	2	Blando
	3	Firme
	4	Adherido
Altura	0	Normal
	1	1–2 mm
	2	3–4 mm
	3	5–6 mm
	4	6+ mm
Vascularidad	0	Normal
	1	Rosa
	2	Rojo
	3	Morado
Pigmentación	0	Normal
	1	Leve
	2	Moderado
	3	Severa

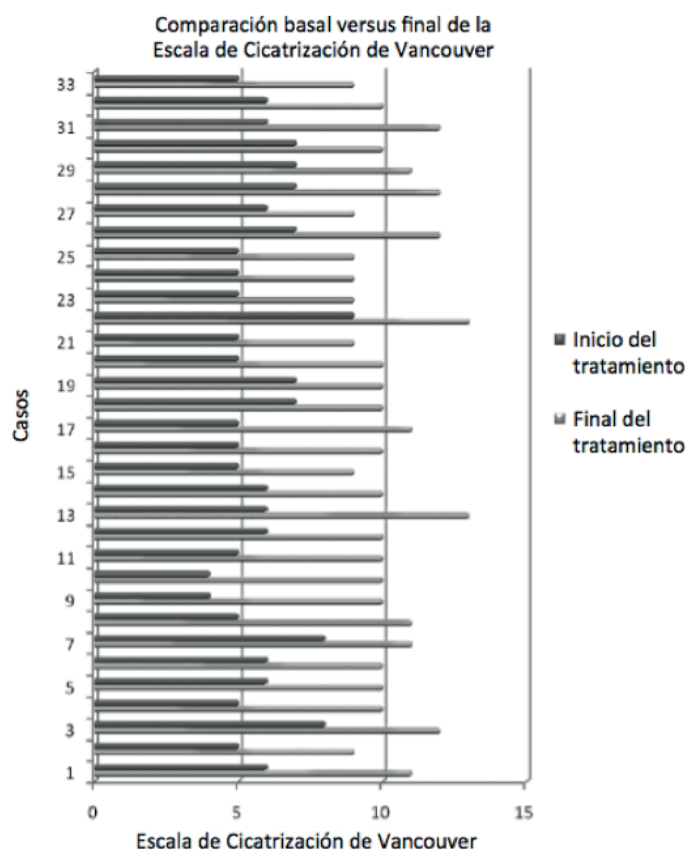


Figura 1. Pacientes tratados con gel PFD 8% y evaluados con escala VSS antes y después de 6 meses de tratamiento. La mejoría es evidente en todos los casos, sin importar el tiempo de evolución de la cicatriz.

La VSS, inicialmente descrito por Sullivan en 1990 (Tabla 1), es tal vez el método de valoración de cicatrices por quemaduras más reconocidos, el cual valora las siguientes 4 variables: vascularidad, altura/grosor, flexibilidad y pigmentación. La percepción del paciente sobre sus

TABLE 2. Características y resultados de los pacientes reclutados.

	Grupo PFD (n = 33)	Grupo Terapia con Presión (n = 30)
Epidemiología		
Sexo del paciente		
Hombres	18(55%)	10(33.3%)
Mujeres	15(45%)	20(66.6%)
Edad de la lesión		
2-16 años	Edad media = 7.03 DE 3.56	Edad media = 7.8 DE= 2.71
Agente causal del insulto		
Incendio	20 (61%)	16 (54%)
Escaldadura	10 (30%)	10 (33%)
Electricidad	1 (3%)	0 (0%)
Contacto con objeto caliente	1 (3%)	4 (13%)
Explosión de pólvora	1 (3%)	0 (0%)
Mejoría de la cicatriz al final del tratamiento	Grupo PFD, n (%)	Grupo Terapia con Presión, n (%)
Reducción (%)*	P < 0.001	P < 0.001
>55	9 (27)	0 (0)
30–45	22 (67)	0 (0)
<30	2 (6)	30 (100)
Niveles séricos	Basal / Final	Promedio
Hemoglobina(g/dL)	13.1/13.3	13.1
Plaquetas(por mm ³)	288515/310121	306788
AST (U/L)	25/26	25
ALT (U/L)	20/20	20

*Esta reducción se basó en la disminución de todas las características evaluadas por la Escala de Cicatrización de Vancouver (VSS). PDF indica pirfenidona, DE desviación estándar, AST aspartato aminotransferasa, ALT alanino aminotransferasa.

cicatrices no se contempla en esta escala. La VSS continuar siendo ampliamente aplicable para evaluar la terapia y como una medida de desenlaces en estudios de quemaduras (20-22).

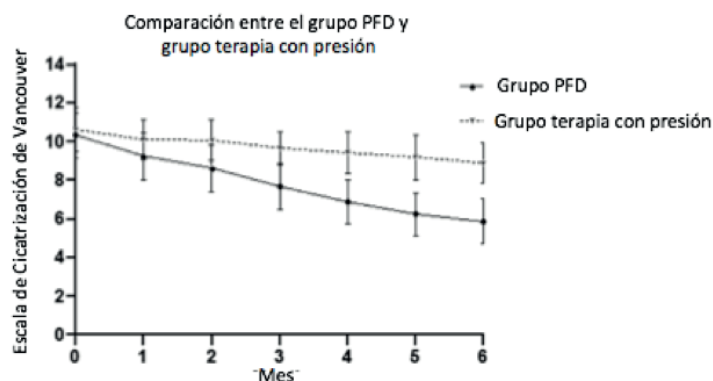
Escala visual análoga

La VAS multidimensional es una escala basada en fotografía que se obtiene de evaluar fotografías digitales estandarizadas en 4 dimensiones (pigmentación, vascularidad aceptabilidad y comfort del observador) así como bordes. La suma de los puntajes individuales general un puntaje general que va desde “excelente” hasta “pobre” (23-25).

También, los componentes y dimensiones de la cicatriz se valoraron mensualmente por un panel interno cegado, compuesto por clínicos, cirujanos plásticos y dermatólogos, para obtener una valoración clínica estandarizada imágenes digitales calibradas de las cicatrices.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con la prueba de medidas repetidas de análisis de varianza para demostrar diferencia estadísticamente significativa entre el VSS basal y las mediciones consecutivas mensuales, mientras que la prueba de T para muestras pareadas y la prueba U de Mann Whitney se utilizaron para comparar la escala de Vancouver entre ambos grupos (PFD y terapia de presión). El intervalo de confianza utilizado en este estudio fue de 99%. Se usó el



	Basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Grupo de terapia con presión	10.63 ± 1.13	10.1 ± 1.03	10.07 ± 1.05	9.67 ± 0.84	9.43 ± 1.07	9.2 ± 1.16	8.9 ± 1.03
Grupo Pifenidona	10.33 ± 1.16	9.24 ± 1.2	8.61 ± 1.22	7.7 ± 1.19	6.88 ± 1.11	6.24 ± 1.12	5.88 ± 1.17

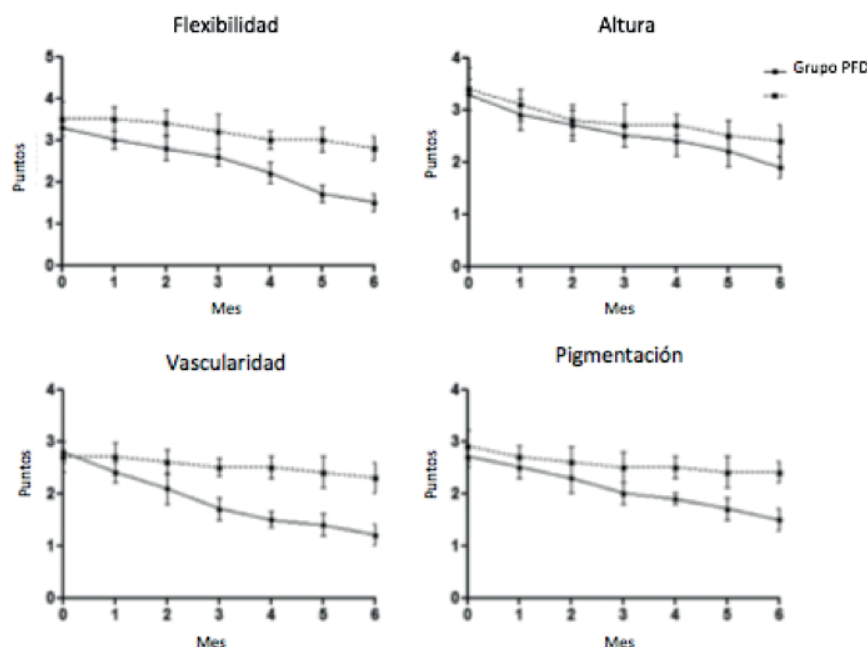


Figura 2. Representación gráfica comparando el total y punto por punto de la escala VSS entre ambos grupos de tratamiento. Observamos una mejoría de 34% en el grupo con PFD comparado con el grupo de tratamiento el final del estudio. Las comparaciones mensuales entre valores de vss mostraron significancia estadística ($p > 0.001$).

programa estadístico Statistical Package for Social Sciences 15.0 para analizar los datos.

Resultados

Eficacia de PFD

Los pacientes incluidos en el estudio ($n=33$) que fueron tratados con gel PFD 8% tid, presentaron un puntaje mínimo de 9 y máximo de 13 de acuerdo a la escala VSS, y tuvieron un tiempo de evolución de 3 a 36 meses (promedio, 11 meses) (Fig 1, Tabla 2).

Es evidente que la mejoría en la cicatriz fueron observables y sobresalientes individualmente. Además los datos en este artículo están presentados como promedio de múltiples mediciones, incluso en casos complicados como quemaduras en superficies flexoras de las articulaciones (hombros, codos, cuello, muñeca, rodilla, etc), que representan una demostración más confiable de la eficacia de PFD (Fig 2).

Este estudio incluyó a 33 pacientes pediátricos, 18 hombres y 15 mujeres entre 3 y 16 años de edad que recibieron los medicamentos descritos en la sección de Métodos. Como parte de este ensayo clínico controlado, evaluamos a 30 pacientes que recibieron sólo terapia con presión.

Desde el primer mes, los pacientes en el grupo PFD presentaron regresión de la cicatriz que fue estadísticamente significativa en comparación con la medida inicial de Vancouver ($p \leq 0.001$) esta regresión de la cicatriz fue continua y progresiva mes tras mes, hasta alcanzar el sexto mes de tratamiento.

La comparación mensual de la regresión de la cicatriz entre ambos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos. Los pacientes tratados con gel PFD 8% tid experimentaron una mayor mejoría en los puntajes VSS y VAS cada mes, Comparado con los pacientes que sólo recibieron terapia con presión. Estas diferencias fueron más notables al final de los 6 meses del estudio ($P \leq 0.001$). (Fig 2, Tabla 2). En la Figura 3 se muestran fotografías representativas de 2 pacientes tratados con el PFD 8%.

Como se indicó en la sección de Métodos, los pacientes fueron evaluados al inicio, durante, y al final del tratamiento, con las escalas VSS y VAS. Los parámetros evaluados con VSS y VAS demostraron mejoría la cicatriz, donde 9 de 33 pacientes (27%) tuvieron disminución en el puntaje Vancouver en más de 55%, 22 pacientes (67%) disminuyeron entre 30 y 45%, mientras que 2 pacientes (6%) tuvieron una disminución de 30% o menor (Tabla 2).



Figura 3. Imagen digital representativa de la mejoría de los parámetros vss en 2 pacientes tratados con PFD. En el panel superior izquierdo se muestra un paciente masculino con cicatriz de 7 meses de evolución; panel superior derecho muestra al mismo paciente al final del estudio. Panel inferior izquierdo muestra una contractura de cuello por quemadura de 6 meses de evolución; el inferior derecho muestra el mismo paciente al final del estudio con tratamiento con PFD como se indicó en la sección de métodos. Fue evidente una gran mejoría en la apariencia física y movimientos del cuello.

Los pacientes en el grupo de terapia con presión experimentaron sólo una disminución de 16% en promedio en las características clínicas de VSS.

Efectos adversos PFD

Los pacientes que incluyeron en este estudio fueron seguidos para evaluar anomalías sistémicas o sanguíneas como se indica en la sección de Métodos. Sólo se presentaron transitoriamente efectos adversos menores como rash y eritema local en 4 de 33 pacientes (12%). Estos se resolvieron por sí mismos, después de una hora de la aplicación tópica de PFD.

Grupo control

Treinta pacientes con edades entre 4 y 13 años fueron incluidos en el grupo control y recibieron tratamiento convencional con terapia con presión. Como se indica para los pacientes incluidos en el grupo PFD, los pacientes incluidos en la terapia con presión se eligieron siempre y cuando tuvieran una VSS inicial basal entre 9 y 12 puntos (comparables con el grupo PFD).

Todos los pacientes incluidos habían pasado la fase aguda después de la lesión por quemadura (3-6 meses de evolución de la cicatriz).

Al final del estudio, los pacientes tratados convencionalmente mostraron una leve pero significativa mejoría de 16% en promedio ($p=0.001$). En la figura 4 se muestran dos

fotografías representativas de pacientes tratados con tratamiento convencional por presión.

Discusión

Entender cómo las lesiones por quemadura activan la cascada inflamatoria asociada con liberación de mediadores relacionados con la progresión de la lesión, amplificación de la respuesta inflamatoria, y reclutamiento de células inmunes inflamatorias, como TNF- α , TGF- β , IL-6 y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) ha avanzado significativamente. (26)

Nuestros estudios previos han encontrado que PFD tiene acción potente anti-TNF- α y anti-TGF- β . Esto se correlaciona con su acción potente antiinflamatoria y la disminución en la altura y grosor de las cicatrices mostradas en este estudio (12).

Asimismo, PFD ha demostrado disminuir sustancialmente la expresión de varios genes de colágeno y otros pro-fibrogénicos (12-18), llevando a detener, controlar o retroceder las alteraciones de colágeno en las cicatrices patológicas por quemaduras, e incrementar el colágeno tipo I, disminuir el colágeno tipo III, y reducir el espacio de la matriz extracelular e incrementar la densidad (27).

La terapia con presión tratamiento más comúnmente usado por terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas desde mediados del siglo 19 y sus propiedades para mejorar las cicatrices, sin importar el tiempo de evolución, se han probado a lo largo del tiempo por experiencia clínica, pero



Figura 4. Fotografías representativas de dos casos tratados con terapia convencional (terapia con presión). Family superior izquierdo muestra a un paciente masculino con una cicatriz en el brazo de 6 meses de evolución; panel superior derecho muestra al mismo paciente al final del estudio. Panel inferior izquierdo muestra una cicatriz en cara por quemadura de 10 meses de evolución; panel inferior derecho muestra el mismo paciente al final del tratamiento con terapia por presión.

sólo algunos estudios han sido realizados para evaluar su eficacia real. Por lo tanto, el uso de presión en el tratamiento de cicatrización es patológica continúa siendo controversial e incluso actualmente no existe un tratamiento ideal para este padecimiento tan común. (28-29)

Otros tratamientos como cirugía, parches de silicón, radiación, braquiterapia y esteroides intralesionales se han usado para eliminar las cicatrices, desafortunadamente con resultados pobres, efectos adversos variables, y altas tasas de recurrencia (8,18,30-32). La terapia central intralesionales y tópicos que actúan a nivel celular como mitomicina C, citrato de tamoxifeno, metotrexate, imiquimod y resiquimod, retinoides, inhibidores de calcineurina, bloqueadores de canales de calcio fenilalquilamina, toxina A botulínica, VEGF, factor de crecimiento fibroblástico básico, factor de crecimiento de hepatocitos, manosa 6 fosfato, interleucina 10, TGF-beta3, antihistamínicos y prostaglandina E2 tradujo resultados prometedores induciendo resolución de la cicatriz (33-52).

En este ensayo clínico controlado, evaluamos y comparamos la eficacia y seguridad GPS de un tratamiento de problemas fibroproliferativa como cicatrización patológica de la piel en pacientes pediátricos como consecuencia de quemaduras extensas, contra un grupo control compuesto de pacientes tratados con terapia convencional compresión. Todos los pacientes incluidos en ambos grupos se consideraron en la fase de remodelamiento de la herida con una evolución de entre 3 y 36 meses y se consideraban para el estudio si tenían cicatrices maduras. El área de superficie corporal total quemada en los pacientes incluidos era de 1% a 30%. Los resultados obtenidos prueban la eficacia de pfc en el tratamiento de cicatrización patológica de la piel obteniéndose una reducción de casi 60% en algunos pacientes del grupo pfd, Mientras que el grupo de terapia con presión presentó una reducción de menos del 16% en

promedio, reflejando una ventaja en el uso de gel PFD de 8% sobre la terapia conservadora más usada a nivel mundial. La presencia de cicatrices en áreas de flexión articular presentó el mismo Rango de mejoría que las cicatrices en otras áreas del cuerpo.

La comparación entre ambas terapias mostró mejoría significativa de la cicatriz usando la terapia con presión o PFD, pero el grado de mejoría fue más alto con PFD que en el grupo de terapia con presión. Este hecho representa evidencia importante de la eficacia de PFD en el tratamiento de cicatrices patológicas de la piel.

Todas las muestras de sangre obtenidas de pacientes fueron analizada y no demostraron evidencia de alteraciones. No existió cambio en la calidad de vida del grupo PFD, Sin embargo se prescribió evitar la exposición prolongada al sol. Solamente fueron reportados efectos adversos menores por pacientes y sus padres tales como prurito, rash y eritema local. Estos desaparecieron después del primer mes.

Al final del estudio, concluimos que PFD es una droga efectiva y segura para el tratamiento de padecimientos fibroproliferativos, incluyendo cicatrización patológica, como lo son las cicatrices hipertróficas. PFD puede ser usado sin importar el tiempo de evolución de la cicatriz o el sitio de la herida. Otros estudios se están llevando a cabo actualmente para determinar la acción de psd en fases agudas de cicatrización de quemaduras.

REFERENCES

1. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids. Etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:235-243.
2. Peacock Jr EE, Madden JW, Trier WC. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *South Med J*. 1970;63:755-760.
3. Ardehali B, Nouraei SA, Van Dam H, et al. Objective assessment of keloid scars with three-dimensional imaging: quantifying response to intralesional steroid therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:556-561.
4. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326:88-92.
5. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:286-300.
6. 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;8:362-268.
7. Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J R Soc Interface*. 2007;4:413-437.
8. Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg*. 2008;206:731-741.
9. Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, et al. Phase I trial of pirfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol*. 2007;36:293-300.
10. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1061-1069.
11. Macias-Barragan J, Sandoval-Rodriguez A, Navarro-Partida J, et al. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010;3:16.
12. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, et al. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesth Plast Surg*. 2008;32:32-40.
13. Hirano A, Kenehiro A, Ono K, et al. Pirfenidone modulates airway responsiveness, inflammation, and remodeling after repeated challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:366-377.
14. Shimizu T, Kuroda T, Hata S, et al. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int*. 1998;54:99-109.
15. Byung-Seok L, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:219-223.
16. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor- β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:367-373.
17. Nathan SD. Therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based approach. *Clin Chest Med*. 2006;27:S27-S35.

18. Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, et al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut*. 2005;55:1663–1665.
19. Nguyen DT, Ding C, Wilson E, et al. Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2010;7:1438–1445.
20. Sullivan T, Smith J, Kermode J, et al. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11:256–260.
21. 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;21:205–212.
22. Lye I, Edgar DW, Wood FM, et al. Tissue tonometry is a simple, objective measure for pliability of burn scar: is it reliable? *J Burn Care Res*. 2006;27:82–85.
23. Duncan JA, Bond JS, Mason T, et al. Visual analogue scale scoring and ranking: a suitable and sensitive method for assessing scar quality? *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:909–918.
24. Durani P, McGrouther DA, Ferguson MW. Current scales for assessing human scarring: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:713–720.
25. Micomonaco DC, Fung K, Mount G, et al. Development of a new visual analogue scale for the assessment of area scars. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38:77–89.
26. Daniel T, Thobe BM, Chaudhry IH, et al. Regulation of the postburn wound inflammatory response by $\gamma\delta$ T-cells. *Shock*. 2007;28:278–283.
27. Rawlins JM, Lam WL, Karoo RO, et al. Quantifying collagen type in mature burn scars: a novel approach using histology and digital image analysis. *J Burn Care Res*. 2006;27:60–65.
28. Harte D, Gordon J, Shaw M, et al. The use of pressure and silicone in hypertrophic scar management in burns patients: a pilot randomized controlled trial. *J Burn Care Res*. 2009;30:632–642.
29. Groce A, Herndon DN, McCauley RL, et al. The effects of pressure versus no pressure garments in the control of hypertrophic scarring in children with small burns: a preliminary 6 months report. *J Burn Care Rehabil*. 2000;2:178.
30. Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clinical studies. *J Am Coll Surg*. 2008;206:719–730.
31. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1024–1031.
32. Guix B, Henriquez I, Andres A, et al. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: a seven-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:167–172.
33. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet*. 2009;373:1264–1274.
34. Stewart CE IV, Kim JY. Application of mitomycin-C for head and neck keloids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:946–950.
35. Simman R, Alani H, Williams F. Effect of mitomycin C on keloid fibroblasts: an in vivo study. *Ann Plast Surg*. 2003;50:71–76.
36. Gragani A, Warde M, Furtado F, et al. Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars and keloids in burns. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:1–4.
37. Onwukwe MF. Treating keloids by surgery and methotrexate. *Arch Dermatol*. 1980;116:158.
38. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:S209–S211.
39. Cação FM, Tanaka V, Messina MC. Failure of imiquimod 5% cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids. *Dermatol Surg*. 2009;35:629–633.
40. Panabiere-Castaings MH. Retinoic acid in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14:1275–1276.
41. Ong CT, Khoo YT, Mukhopadhyay A, et al. mTOR as a potential therapeutic target for treatment of keloids and excessive scars. *Exp Dermatol*. 2007;16:394–404.
42. D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, et al. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology*. 2002;204:60–62.
43. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:275e–277e.
44. Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33:409–412.
45. Zhang GY, Yi CG, Li X, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in keloid fibroblasts by vector-mediated vascular endothelial growth factor shRNA: a therapeutic potential strategy for keloid. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:177–184.
46. Ono I, Akasaka Y, Kikuchi R, et al. Basic fibroblast growth factor reduces scar formation in acute incisional wounds. *Wound Repair Regen*. 2007;15:617–623.
47. Ono I, Yamashita T, Hida T, et al. Local administration of hepatocyte growth factor gene enhances the regeneration of dermis in acute incisional wounds. *J Surg Res*. 2004;120:47–55.
48. A double blind, placebo controlled trial to investigate the efficacy and safety of two concentrations of Juvéder (mannose-6-phosphate) in accelerating the healing of split thickness skin graft donor sites using different dosing regimens. *ClinicalTrials.gov*. Identifier: NCT00664352. Available at: <http://clinicaltrials.gov/NCT00664352>. Accessed February 18, 2010.
49. Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1852–1860.
50. Robson MC. Proliferative scarring. *Surg Clin North Am*. 2003;83:557–569.
51. Topol BM, Lewis VL Jr, Benveniste K. The use of antihistamine to retard the growth of fibroblasts derived from human skin, scar, and keloid. *Plast Reconstr Surg*. 1981;68:227–232.
52. Sandulache VC, Parekh A, Li-Korotky H, et al. Prostaglandin E2 inhibition of keloid fibroblast migration, contraction, and transforming growth factor (TGF)- β 1-induced collagen synthesis. *Wound Repair Regen*. 2007;15:122–133.

