

Verapamilo en conjunto con prendas de compresión en el tratamiento de cicatriz patológica causada por quemadura

Guillermo Ramos-Gallardo,^a Ariel Miranda-Altamirano,^a
Rebeca Valdes López,^a Sandra Figueroa-Jimenez,^a
Leonel García-Benavides^a

Verapamil in conjunction with pressure therapy in the treatment of pathologic scar due burn injury

Background: Keloids and hypertrophic scars are dermal fibro-proliferative disorders unique to humans. Their treatment is a true challenge with multiple options, but not all the time with good results. Unfortunately this problem is not uncommon in patients with history of burn injury. The aim of this article is to evaluate the use of verapamil and pressure garments in patients with hypertrophic or keloid scar caused by burn injury.

Methods: We included patients with a hypertrophic or keloid scar caused by burn injury candidate to treatment with pressure garment. The pathologic scars were evaluated by serial photographic records, Vancouver and Posas scales. The scales of Vancouver and Posas were compared with *t* Student.

Results: We included 13 scars in 11 patients. Four scars were located in the legs, 4 in the arms, 4 in the face-neck and 1 in the abdomen. The dose of verapamil was calculated .03mg per kg. Injections were scheduled every 7 to 10 days until complete 6 sessions. Taking in count Posas scale, patients referred improvement in pigmentation (.01), thickness (.005), pliability (.01) and surface area (.004). In the Vancouver scale the observers mentioned improvement in elevation (.008), pigmentation (.014), vascularity (.022), flexibility (.014) and pruritus (.003). No adverse effects were found in verapamil injection.

Conclusions: Verapamil was useful in conjunction with pressure garment to improve the condition of the keloid and hypertrophic scar caused by burn.

Keywords Palabras clave

Keloid	Queloides
Burns	Quemaduras
Verapamil	Verapamilo
Cicatrix, hypertrophic	Cicatriz hipertrófica

El proceso patológico que incluye las cicatrices hipertróficas o queloides son un problema de difícil manejo en pacientes con antecedentes de quemaduras. Extensas áreas se ven afectadas causando limitación en el movimiento y la función. Una opción útil de tratamiento es la terapia de presión, especialmente la utilizada con prendas, herramientas con un amplio uso en América del Norte y Europa.¹⁻³ Los pacientes con secuelas por quemaduras deben ser seguidos por un equipo multidisciplinario, donde muchos especialistas están involucrados con el fin de iniciar la rehabilitación e identificar alguna limitación en la función o el movimiento.

Por desgracia, durante el proceso de maduración de la cicatriz, además de las diversas medidas y esfuerzos, el problema continúa limitando la calidad del vida de los pacientes.^{2,3} Proponemos en estos paciente utilizar verapamilo intralesional en combinación con terapia de presión, prendas. Ya que el verapamilo ha demostrado ser una herramienta útil en el tratamiento de la cicatrización patológica, se han reportado en la literatura cambios en la forma de los fibroblastos y la disminución de interleucina 6, así como de otros marcadores.⁴⁻⁶ No existen informes en población mexicana acerca de este medicamento en pacientes con problemas de cicatrización por secuela de quemadura.

Métodos

Realizamos un estudio prospectivo que se llevó a cabo en pacientes con cicatriz queloides o hipertrófica a partir de enero de 2014 a junio de 2014.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de lesión por quemadura (menos de 12 meses) con cicatrización patológica (hipertrófica o queloides) candidatos a manejo con prendas de compresión.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca" (número: 1376-14).

Los casos fueron documentados con imágenes de la cicatriz patológica (hipertrófica o queloides) antes y al final del tratamiento. Las escalas Posas y Vancouver fueron evaluados antes y después del tratamiento. Se inyectó verapamilo intralesional como tratamiento adicional a las cicatrices. La medicación se administró cada 7 a 10 días hasta completar 6 sesiones. Las dosis

^aUnidad de Atención al Niño Quemado, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Guillermo Ramos-Gallardo
Teléfono: (33) 3632 1077
Correo electrónico: guiyermoramos@hotmail.com

Resumen

Introducción: la cicatriz queloide y la hipertrófica son desordenes fibro-proliferativos únicos de los humanos, su tratamiento representa un reto en con pocas opciones. El uso de prendas de compresión resulta útil, sin embargo el proceso de maduración no es tan rápido; decidimos usar verapamilo para facilitar este proceso y poder mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar el uso del verapamilo y las prendas de compresión en pacientes con cicatrización patológica como consecuencia de quemadura.

Métodos: incluimos pacientes con cicatrización patológica, ya sea queloide o hipertrófica, causada por quemadura. La cicatriz fue evaluada con fotografías seriadas, escala de Vancouver y Posas. Los resultados fueron comparados con la prueba de *t* de Student.

Resultados: incluimos 13 cicatrices en 11 pacientes. La localización de las cicatrices fue en: brazos 4, piernas 4, cara y cuello 1, y abdomen 1. La dosis de verapamilo se calculó a .03 mg por kg de peso. Las inyecciones se aplicaron de manera intralesional y se administraron cada 7 a 10 días, hasta completar 6 sesiones. Encontramos mejoría en los siguientes parámetros de la escala de Posas: pigmentación, pliability, endurecimiento y superficie. En la escala de Vancouver: elevación, pigmentación, vascularidad, flexibilidad y prurito. No encontramos efectos adversos con la administración de verapamilo.

Conclusiones: el verapamilo fue útil en conjunto con las prendas de compresión para mejorar las condiciones de la cicatriz queloide e hipertrófica causadas por lesiones por quemadura.

se calcularon en base a 0.03 mg por kg. Los resultados de las escalas Posas y Vancouver se compararon con la prueba *t* de Student.

Resultados

Se evaluaron 126 pacientes con historia reciente de lesiones por quemaduras en seis meses a partir de enero de 2014 y junio de 2014. De ellos 45 pacientes (35 %) fueron candidatos a la terapia de presión (prendas con el nombre comercial Cicamed). De los cuales incluimos 11 pacientes (8.5 %) que aceptaron, tanto ellos como sus padres, participar en el estudio. La presión que proporcionaron las prendas sobre las cicatrices fue de 25 mm/Hg. Se administró verapamilo intralesional en 13 cicatrices.

El cuadro I muestra al paciente, la ubicación y el tipo de cicatriz evaluados. La figura 1 muestra el ejemplo de la cicatriz en la cara y el cuello, antes y después del tratamiento con verapamilo.

El medicamento se administró cada 7 a 10 días hasta completar 6 sesiones. No observamos efectos secundarios o colaterales con la administración del fármaco.

Los cuadros II y III muestran los resultados que comparan antes y después del tratamiento con escalas Posas y Vancouver.

Discusión

El uso temprano de las prendas de compresión se recomienda de forma rutinaria en diferentes centros

Cuadro I Pacientes, localización, tamaño de la cicatriz, causa y tiempo de evolución

Paciente	Localización	Tamaño de la cicatriz	Causa	Tiempo de evolución
Masculino, 7 años	Cara	6 cm por 1.5 cm	Quemadura, fuego	8 meses
Masculino, 7 años	Cara	3 cm por 2 cm	Quemadura, fuego	8 meses
Masculino, 15 años	Cuello	5 cm por 1 cm	Quemadura, fuego	10 meses
Femenino, 1 año	Brazo derecho	8 cm por 2 cm	Escaldadura	3 meses
Femenino, 1 año	Brazo izquierdo	12 cm por 4 cm	Escaldadura	3 meses
Femenino, 6 años	Brazo derecho	2 cm por .5 cm	Escaldadura	10 meses
Femenino, 6 años	Abdomen	8 cm por 1 cm	Escaldadura	10 meses
Femenino, 6 años	Pierna derecha	7 cm por 1.5 cm	Escaldadura	10 meses
Femenino, 6 años	Pierna izquierda	7 cm por 2 cm	Escaldadura	10 meses
Masculino, 12 años	Pierna izquierda	9 cm por 5 cm	Quemadura, fuego	11 meses
Femenino, 12 años	Hombro izquierdo	15 cm por 12 cm	Quemadura, fuego	6 meses
Masculino, 16 años	Nariz	1 cm por 1 cm	Quemadura, fuego	11 meses
Masculino, 16 años	Cara y cuello	12 cm por 7 cm	Quemadura, fuego	11 meses



Figura 1 A. Cicatriz patológica antes del tratamiento; B. Cicatriz patológica después del tratamiento

alrededor del mundo, aunque no es perjudicial para los pacientes, los informes y las pruebas muestran resultados diferentes. La terapia de presión fue popularizada por primera vez en el Shriners Burn Hospital de Galvestone. En 1971, Larson, del mismo grupo, informó que la terapia de presión disminuyó la cicatrización hipertrófica después de la lesión térmica,¹ muchos informes fueron seguidos sin evidencia de estudios controlados. En los últimos años se han publicado diferentes trabajos, los resultados de estos estudios suelen variar entre sí. Anzarut *et al.* publicaron en 2009 un metaanálisis que incluye diferentes ensayos que reportan el uso de las prendas de compresión, y llegaron a la conclusión de que no hay pruebas suficientes para apoyar el uso habitual de estas mismas.²

Las prendas de compresión pueden mejorar el proceso de maduración mediante la restricción del flujo de sangre a la zona de la cicatriz, y la compresión constante que inhibe el crecimiento de tejido hipertrófico. La presión facilita el control de la síntesis de colágeno por la reducción del suministro de sangre, oxígeno y nutrientes, lo que se puede notar por la disminución del enrojecimiento de la cicatriz y el edema.^{1,2}

Engrav y su grupo, en Seattle, hicieron un estudio bien diseñado donde proponen un uso racional de las prendas de compresión. El tamaño de la cicatriz, la ubicación y el grado de profundidad de la quemadura

fueron analizados. Presentaron un estudio retrospectivo durante 12 años con un seguimiento de un año en el que se incluyeron 54 pacientes. Llegaron a la conclusión de que el beneficio de esta terapia puede sugerirse en cicatrices por quemaduras de segundo grado profundo y tercer grado en las que se usó injerto de piel, cicatrices que han curado espontáneamente en cuestión de varias semanas, niños y adultos jóvenes, personas de color y lugares del cuerpo donde la compresión se puede aplicar.³

En nuestro centro, como en muchos centros de todo el mundo, diferentes especialistas están involucrados en el seguimiento de los pacientes. Se promueve el movimiento precoz y la fisioterapia. El ultrasonido y la estimulación eléctrica se utilizan de manera habitual cuando la ubicación de la cicatriz lo permite.

El departamento de psicología evalúa a cada paciente y propone el tratamiento de acuerdo a diferentes factores, donde la percepción de la cicatriz y la función son el foco principal. El apoyo familiar es importante en el cuidado de nuestros pacientes, con el fin de tener un buen cumplimiento del tratamiento, principalmente en el caso de la terapia de presión, debido a la edad de nuestros pacientes, se hace difícil seguir las instrucciones sin la ayuda de los padres. Además de nuestros esfuerzos, en algunos casos no se encuentra mejoría de las cicatrices, lo cual repercute en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Teniendo en cuenta la evidencia reciente con el uso de verapamilo propusimos el uso temprano de este medicamento; asimismo, estamos convencidos de que la terapia de presión es una herramienta útil en el tratamiento de la cicatriz después de una lesión por quemadura.

El verapamilo tiene diferentes beneficios sobre el crecimiento queloide del fibroblasto. Hay informes que mostraron el efecto sobre la interleucina 6 (IL-6) y la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular, así como en el crecimiento celular en cultivo primario de fibroblastos derivados de la parte central del queloide.^{5,6} También tiene efecto en la modulación de la biosíntesis de colágeno, cambia la morfología de los fibroblastos, y la reorganización de filamentos de actina, tal como se revela por la tinción con isotiocianato de fluoresceína FITC en el microscopio.^{7,8}

El verapamilo, solo o en combinación con la cirugía, ha mostrado eficacia en el tratamiento de la cicatrización queloide.^{9,10}

Recientemente se informó de estudios que comparan verapamilo y triamcinolona. Margaret Shanti y Ernest Dhanraj reportaron un estudio aleatorio, simple ciego donde incluyeron a 54 pacientes en los que se encontró la reducción de la vascularización, flexibilidad, altura y anchura de la cicatriz después de 3 semanas de tratamiento. Sin embargo, el resultado fue más

Cuadro II Escala de Posas antes y después del tratamiento, se consideró estadísticamente significativo una *p* igual o menor a 0.05

Parámetro	<i>p</i> igual o menor a 0.05
Vascularidad	0.01
Pigmentación	0.01
Grosor	0.005
Alivio síntomas	0.003
Pliabilidad	0.01
Superficie	0.004

Cuadro III Escala de Vancouver antes y después de tratamiento, se consideró estadísticamente significativa una *p* menor o igual a 0.05

Parámetro	<i>p</i> igual o menor a .05
Pigmentación	0.01
Pliabilidad	0.01
Vascularidad	0.02
Altura	0.008

rápido en el grupo de triamcinolona; sin embargo, más efectos adversos fueron encontrados con este grupo, como hipocromías y fragilidad de la piel.¹¹

En otro estudio también llevado a cabo en la India, Rajeev B. Ahuja y Pallab Charterjee compararon en cicatrices hipertróficas y queloides el uso de verapamilo y triamcinolona. Ellos mostraron en un estudio ciego aleatorio los efectos de ambos medicamentos. Se incluyeron cuarenta pacientes. En 22 cicatrices se usó triamcinolona y en 26 verapamilo. Encontraron mejoría en la vascularización de la cicatriz, la flexibilidad y la altura. Propusieron el uso de verapamilo porque el costo es menor, así como los efectos adversos.¹² En este estudio se administraron los medicamentos cada 3 semanas, la ventaja del verapamilo es que puede ser administrado cada 7 a 10 semanas, dando las posibilidades para completar en menos tiempo el esquema de tratamiento.

Sabemos que más estudios bien diseñados son necesarios para responder a las preguntas como los referentes a la dosis y posibles efectos secundarios,

lo que probablemente, es una debilidad importante de nuestro informe, sin embargo, estamos llevando a cabo un estudio aleatorio que puede ayudar a aclarar estas preguntas. La mayor parte de la evidencia muestra beneficio con el uso de verapamilo sin embargo el tamaño de la cicatriz tratada no fue tan grande.¹³ Con este reporte nosotros proponemos el uso de verapamilo para ayudar la adherencia al tratamiento con las prendas con compresión en la cicatriz patológica causada por la quemadura en la que, inicialmente, no se observa mejoría alguna.

Conclusiones

El verapamilo en combinación con terapia de presión mejora las escalas Posas y Vancouver en cicatrices patológicas (queloide y la cicatriz hipertrófica) con antecedente de lesiones por quemaduras. Nuestros pacientes y familiares (padres) refieren mejoría en el prurito, pigmentación, espesor y flexibilidad. Asimismo, observamos mejoría en la pigmentación, la flexibilidad, la vascularización y la altura de la cicatriz. Más estudios son necesarios para determinar la dosis ideal de este medicamento en el tratamiento de la cicatriz patológica en pacientes con quemaduras.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Atiyeh BS, El Khatib AM, Dibo SA. Pressure garment therapy of Burn Scars Evidence Based Efficacy. *Annals of Burns and Fire Disaster* 2013;26(4): 205-212.
- Anzarut A, Olson J, Singh P. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*, 2009;62:77-84.
- Engrav L.H., Heimbach D.M., Rivara F.P. 12 years within wound study of the effectiveness of custom pressure garment therapy. *Burns* 2010;36:975-983.
- Boggio R.F., Freitas V M, Cassiola FM. Effect of a calcium-channel blocker (verapamil) on the morphology, cytoskeleton and collagenase activity of human skin fibroblasts. *Burns* 2011;37:616-625.
- Lee, R. C., and Ping, J. A. Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. *J. Surg. Res.* 49:463,1990.
- Doong H, Dissanayake S, Gowrishankar TR. Calcium antagonist alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and normal human dermal fibroblasts. *J Burn Care Rehabil* 1996;17(6pt 1):497-514.
- Giugliano G, Pasquali D, Notaro A. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblast. *Br J Plast Surg* 2003;56(8):804-809.
- Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25(1):1-17.
- D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology* 2002;204(1):60-62.
- Lawrence, W. T. Treatment of earlobe keloids with surgery plus, adjuvant intralesional verapamil and pressure earrings. *Ann. Plast. Surg.* 37:167,1996.
- Ahuja RB, Chatterjee P. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids. *Burns* 2014;40:583-588.
- Shanti M, 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):343-348.
- Ledon JA, Savas J, Franca K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg* 2013;39(12):1745-1757.