

Efectividad y seguridad de la braquiterapia de alta tasa en el tratamiento de queloides: revisión sistemática

CT 2018/03

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Efectividad y seguridad de la braquiterapia de alta tasa en el tratamiento de queloides: revisión sistemática

CT2018/03

Santiago de Compostela, 9 de julio de 2018

Autores

Leonor Varela Lema

Miguel Servia Dopazo

Dirección avalia-t

María José Faraldo Vallés

Documentalista

Beatriz Casal Acción

Teresa Mejuto Martí

XUNTA DE GALICIA

Consellería de Sanidad – Servicio Gallego de Salud

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t

Para citar este documento:

Varela Lema L, Servia Dopazo M. **Efectividad y seguridad de la braquiterapia de alta tasa en el tratamiento de queloides: revisión sistemática**. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2018. Informe N°.: CT2018/03.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico (avalia-t) agradece al **Dr. Iván Henríquez López, médico adjunto, Oncología Radioterápica. Hospital Universitario, Sant Joan, Reus, Tarragona** y la **Dr. María Eugenia López Suso, presidenta de la Sociedad Española de Cirugía Plástica Reparadora y Estética**, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t
Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)
Consellería de Sanidad - Servicio Gallego de Salud

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 **Fax:** 881 542854

Página web: <http://avalia-t.sergas.es>

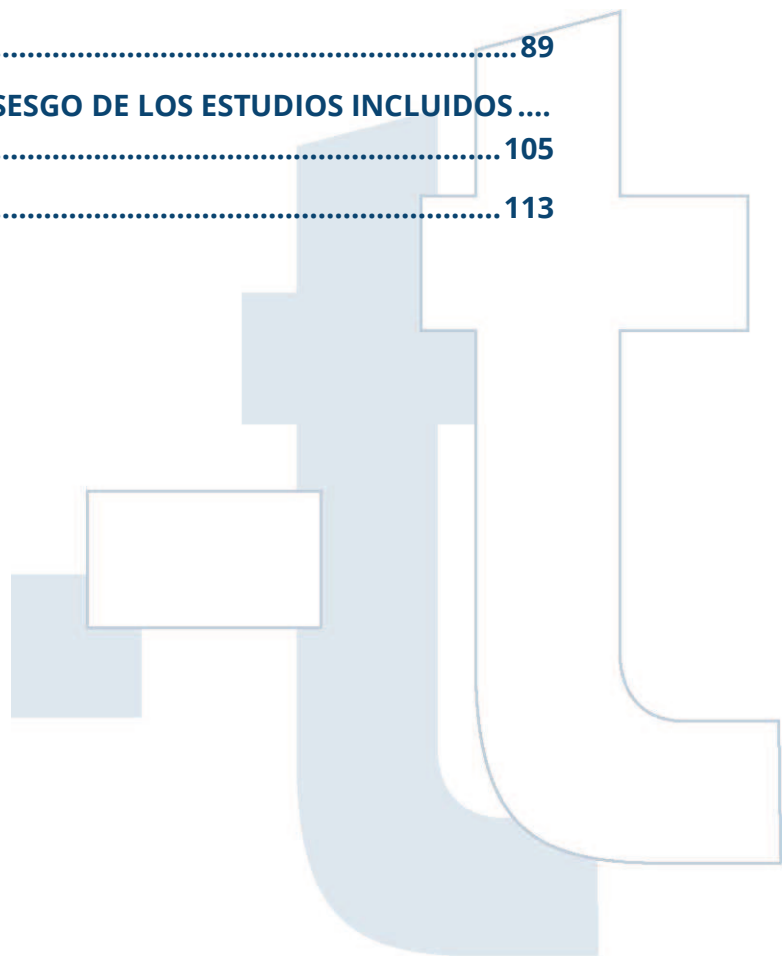
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

DL: C 2293 -2018

INDICE

INDICE	3
LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
JUSTIFICACIÓN	11
RESUMEN	13
SUMMARY	17
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 La patología	19
1.2 Diagnóstico diferencial cicatriz hipertrófica versus queloide	19
1.3 Epidemiología	21
1.4 Genética	22
1.5 Fisiopatología	22
1.6 Prevención	23
1.7 Tratamiento	23
1.8 La braquiterapia	29
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo general	33
2.2 Objetivos específicos	33
3 MÉTODOS	35
3.1 Búsqueda bibliográfica	35
3.2 Selección de artículos	35
3.3 Síntesis de la evaluación evidencia	36
3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia y síntesis de la información.	37
4 RESULTADOS	39
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	39
4.2 Características generales de los estudios seleccionados.	39
4.3 Características de los pacientes	41
4.4 Características de la intervención	41

4.5	Resultados de efectividad.....	51
4.5.1	<i>Recurrencia</i>	51
4.5.2	<i>Apariencia estética y resultados clínicos</i>	52
4.6	Seguridad	56
4.6.1	<i>Complicaciones generales</i>	56
4.6.2	<i>Complicaciones agudas</i>	56
4.6.3	<i>Complicaciones tardías</i>	56
4.6.4	<i>Mortalidad</i>	58
4.7	Calidad de la evidencia.....	63
5	DISCUSIÓN	65
6	CONCLUSIONES	73
7	RECOMENDACIONES	75
8	BIBLIOGRAFÍA	77
9	ANEXOS	83
	ANEXO A. BASES DE DATOS CONSULTADAS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.	83
	ANEXO B. ESCALAS DE EVIDENCIA	85
	ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA.	89
	ANEXO D. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	
	105
	ANEXO E. NIVEL DE CALIDAD	113



LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

BED: dosis biológicamente efectiva

Bq: bequerelios

BT: braquiterapia

Cs: cesio

Co: cobalto

EBRT: radioterapia de haz externo

ECA: ensayo clínico aleatorizado

Er:YAG: ergio dopado con itrio-aluminio-granate

5-FU: 5-fluorouracilo

GRADE: sistema de graduación de la fuerza de las recomendaciones y evaluación de la calidad de la evidencia

Gy: grays

HDR_BT: braquiterapia de alta tasa de dosis

I: iodo

IMAP: colgajo de perforante de arteria mamaria interna

Ir: iridio

LDR_BT: braquiterapia de baja tasa de dosis

MDT-BT: braquiterapia de media tasa de dosis

PDL: láser de colorante pulsado

PDR_BT: braquiterapia de tasa pulsada

RR: riesgo relativo

SERGAS: Servizo Galego de Saúde

SEOR: Sociedad Española de Oncología Radioterápica

TAC: triamcinolona

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características diferenciales entre las cicatrices hipertróficas y los queloides	20
Tabla 2. Principales ventajas e inconvenientes de la HDR-BT frente a la LDR-BT... 31	
Tabla 3. Criterios de inclusión/exclusión de los artículos seleccionados	36
Tabla 4. Descripción de las principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática	43
Tabla 5. Resultados de efectividad de los estudios incluidos en la revisión sistemática	53
Tabla 6. Resultados de seguridad de los estudios incluidos en la revisión sistemática	59
Tabla 7: Herramienta revisada de la Cochrane para la valoración de riesgos de sesgos en ensayos aleatorizados (RoB 2.0)	85
Tabla 8: Herramienta ROBI NS-I para la valoración de estudios de intervención no aleatorizados con grupo de comparación	86
Tabla 9: Estudios sin grupo comparador: Herramienta para serie de casos del IHE	87
Tabla 10: Resumen de las principales características y resultados de los estudios incluidos.	89
Tabla 11: Evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico realizado por Bijlard et al (2018) (48) mediante la escala RoB.2	105
Tabla 12: Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de intervención con grupo de comparación utilizando la herramienta ROBINS-I	106
Tabla 13: Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de intervención sin grupo de comparación utilizando la herramienta RoBANS	108
Tabla 14: Perfil de evidencia GRADE del ensayo clínico	113
Tabla 15: Perfil de evidencia de los estudios que comparan solo HDR_BT con la HDR_BT en combinación con cirugía	115
Tabla 16: Perfil de evidencia de los estudios que comparan la HDR_BT con la LDR_BT	115
Tabla 17: Perfil de evidencia de los estudios de intervención que comparan la HDR-BT en combinación con cirugía con EBRT	117
Tabla 18: Perfil de evidencia de los estudios de intervención sin grupo de comparación.....	118

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática	39
--	----

JUSTIFICACIÓN

El actual informe fue solicitado por la “Subdirección de Planificación Sanitaria e Aseguramento” como respuesta a una petición de la “Xerencia de Xestión Integrada de Santiago” para la autorización de la “braquiterapia de alta tasa en queloides” en cartera de servicios del “Servizo Galego de Saúde” (SERGAS).”

La propuesta se justifica por la falta de terapias efectivas para el tratamiento de este tipo de tumoraciones benignas. Las terapias convencionales no siempre consiguen controlar el crecimiento y la cirugía sola no se recomienda debido a la alta tasa de recidivas. La administración de radioterapia tras la cirugía se estima que podría mejorar considerablemente estos resultados, pero su uso no está extendido debido al riesgo inherente a la radiación. El tratamiento con radiaciones ionizantes puede administrarse mediante distintas modalidades de radioterapia. El principal beneficio de la braquiterapia de alta tasa reside en que se irradia menor cantidad de tejido sano, y a diferencia de la de baja tasa, puede administrarse de forma ambulatoria, sin requerir una inmovilización o aislamiento del paciente. Actualmente este procedimiento no está autorizado en los hospitales del SERGAS para esta indicación.

RESUMEN

Introducción: los queloides son tumores benignos, que surgen por una alteración en el proceso normal de cicatrización, generalmente secundaria a una lesión quirúrgica o un trauma tisular. Aunque algunos solo tienen consecuencias estéticas, pueden provocar sintomatología e importantes limitaciones funcionales. Cuando son graves pueden ocasionar un trauma psicológico, con importantes repercusiones sobre la calidad de vida del paciente. El tratamiento suele ser complejo debido a su gran tendencia a recaer. Entre las terapias más utilizadas destacan las infiltraciones intralesionales con corticoides, la presoterapia, la crioterapia, el láser, el gel de silicona, los agentes citostáticos y la cirugía combinada con radioterapia u otros procedimientos, ya que la cirugía sola no se considera efectiva. El tratamiento radioterápico puede administrarse mediante radioterapia externa (RTE), braquiterapia de alta tasa (HDR-BT) o braquiterapia de baja tasa (LDR-BT), siendo la HDR-BT adyuvante una de las técnicas más recomendadas cuando los queloides no responden a tratamientos convencionales.

Objetivos: evaluar la seguridad y efectividad de la HDR-BT adyuvante en el tratamiento de los queloides en comparación a otras alternativas terapéuticas.

Métodos: se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica hasta marzo de 2018 en las principales bases de datos médicas, incluyendo Medline, Embase, CRD, Prospero y Cochrane, entre otras. La selección de los artículos se realizó atendiendo a unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos. Los datos relevantes fueron recogidos en tablas de evidencia y se realizó una síntesis de la evidencia mediante el sistema GRADE. Se consideraron variables críticas la recurrencia y la toxicidad cutánea grado 3 y 4. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizaron herramientas específicas según el tipo de estudio. Tanto la selección de los estudios, como la extracción de datos y valoración de la evidencia fue realizada por dos investigadores de forma independiente y ciega.

Resultados: se seleccionaron 19 estudios que evaluaron 1474 pacientes tratados con cirugía y HDR-BT adyuvante. La tasa de recurrencia en dichos estudios varió entre el 0% y el 46% (media ponderada: 14,84% \pm 9,5%). La tasa de recurrencia fue significativamente mayor en el área preesternal (86%) que en otras localizaciones ($p < 0,05$). El tamaño del queloide, las quemaduras como etiología y el tratamiento previo se asoció significativamente con el riesgo de recidiva en algunos estudios, aunque no en otros. El paciente puntuó el estado de la cicatriz entre 12,5 y 24,3, equivaliendo el 6 a piel normal y el 60 al peor estado posible (Escala POSAS). La puntuación otorgada por los clínicos osciló entre el 4,7 y 17. En el único ensayo clínico realizado, el estado de la cicatriz mejoró significativamente tras la intervención (67,2 a 22,3 ($p < 0,001$)). Se consideraron satisfechos con los resultados cosméticos entre el 51% y el 71% de los intervenidos. En unos pocos estudios se

observó que el prurito mejoró/desapareció en el 78,6%-95,3% de los casos, el dolor en el 80% al 88,9% y la quemazón en el 69%-83%. Un pequeño porcentaje de pacientes sufrieron estas afectaciones por primera vez tras el tratamiento.

En cuanto a seguridad, se encontró que tres estudios refirieron toxicidad cutánea \geq grado 3 (Media ponderada \pm DE=6,66 \pm 3,4). La frecuencia de infecciones varió entre el 0% y el 20% (media ponderada \pm DE=6,66 \pm 3,4) y las dehiscencias entre el 0% y el 23,3% (media ponderada \pm DE=12,99 \pm 8,39). De forma general, las complicaciones crónicas más comúnmente descritas fueron las telangiectasias (media ponderada \pm DE=15,4 \pm 3,3) y las alteraciones de pigmentación (media ponderada \pm DE=24,37 \pm 28,16). También se notificaron casos aislados de fibrosis, heridas crónicas, dermatitis, úlceras y eritema. Solo uno de los estudios refiere casos de neoplasia.

Discusión: los estudios incluidos en la actual revisión sistemática son de muy baja calidad metodológica. En su mayoría son series retrospectivas que presentan un elevado riesgo de sesgo al estar basados en información que ha sido derivada en su mayoría de bases de datos clínicas o historias médicas. Dos de los estudios de cohortes comparadas son también de carácter retrospectivo y los otros dos presentan sesgos importantes. Solo existe un ensayo clínico aleatorizado y este solo incluye 7 pacientes tratados con HDR-BT adyuvante, al haber sido abortado precozmente debido a los malos resultados obtenidos con la crioterapia intralesional, que fue la técnica que se estaba evaluando.

Conclusiones: los resultados apuntan a que la aplicación de HDR-BT en combinación con cirugía podría ser más efectiva que otras terapias convencionales para prevenir las recurrencias en individuos con queloides recalcitrantes o recidivas, aunque no se prevé que existan diferencias con respecto a otras modalidades de radioterapia. Se estima que se trata de una técnica relativamente segura y bien tolerada, aunque no se descarta la posibilidad de que aparezcan casos de toxicidad grave. A día de hoy, no está demostrado que disminuya el riesgo de complicaciones u carcinogénesis respecto a otras técnicas radioterápicas. El principal beneficio de la HDR-BT frente a la LDR-BT reside en el hecho de que se puede realizar de forma ambulatoria, sin requerir una inmovilización o aislamiento del paciente. Se plantean dudas importantes al respecto de las dosis y pautas de tratamiento óptimas. Los estudios existentes no son adecuados para evaluar cómo se compara la HDR-adyuvante en relación a otras terapias que se podrían aplicar tras la escisión quirúrgica, como la triamcinolona/5-fluouracilo. En ausencia de estos estudios, no es posible extraer conclusiones sólidas respecto al papel que podría jugar la HDR-BT en el manejo terapéutico de los queloides.

Recomendaciones: La puesta en marcha de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que comparen la efectividad y seguridad frente a otras modalidades terapéuticas es esencial para establecer un algoritmo de tratamiento. A la vista de la incertidumbre que existe al respecto a la toxicidad y riesgo de carcinogénesis, así

como las pautas de dosis, sería recomendable establecer un procedimiento para el seguimiento de los casos con el fin de evaluar los resultados cosméticos, las recurrencias y eventos adversos graves.

SUMMARY

Introduction: Keloids are benign tumours that originate because of an alteration in the normal healing process commonly after surgical injury or tissue trauma. Although frequently they only have aesthetic consequences, they can lead to symptomatology and important functional limitations. When they are severe, they can cause psychological trauma, with important repercussions on the patient's quality of life. Treatment is usually complex because of the high recurrent rate. The most commonly used therapies include intralesional corticosteroid infiltrations, pressotherapy, cryotherapy, laser, silicone gel, antichemotherapy and surgery combined with radiotherapy or other procedures, as surgery alone is not considered effective. Radiation therapy may be administered by external beam therapy (EBT), high dose-rate brachytherapy (HDR-BT) or low dose-rate brachytherapy (LDR-BT), with adjuvant HDR-BT being one of the most recommended techniques when the keloids do not respond to conventional treatments.

Aims: to evaluate the safety and effectiveness of adjuvant HDR-BT in the treatment of keloids compared to other therapeutic alternatives.

Methods: an exhaustive search of the scientific literature was carried out until March 2018 in the main medical databases, including Medline, Embase, CRD, Prospero and Cochrane. The selection of articles was made according to previously established inclusion/exclusion criteria. Relevant data were collected in evidence tables, and a summary of the evidence was carried out using the GRADE system. Recurrence and cutaneous toxicity grade 3 and 4 were considered critical variables. In order to evaluate the risk of bias of the studies, specific tools were used according to the type of study. Both the selection of the studies, as well as the extraction of data and evaluation of the evidence was carried out by two researchers independently and blindly.

Results: Nineteen studies were selected that evaluated 1474 patients treated with surgery and adjuvant HDR-BT. The recurrence rate in these studies ranged from 0% to 46% (weighted mean: 14.84% \pm 9.5%). The recurrence rate was significantly higher in the sternum (86%) than in other locations ($p < 0.05$). Keloid size, burns as aetiology and pretreatment were significantly associated with the risk of recurrence in some studies but not in others. The patient scored the scar condition between 12.5 and 24.3, with 6 corresponding to normal skin and 60 to the worst possible condition (POSAS Scale). The score given by clinicians ranged from 4.7 to 17. In the only clinical trial performed, the scar condition improved significantly after the intervention. (67.2 to 22.3 ($p < 0.001$)). Between 51% and 71% of the intervened patients were satisfied with the cosmetic results. In a few studies it was observed that pruritus improved/disappeared in 78.6%-95.3% of cases, pain in 80% to 88.9% and burning

in 69%-83%. A small percentage of patients suffered these conditions for the first time after treatment.

In terms of safety, three studies were found to report skin toxicity \geq grade 3 (weighted mean \pm SD=6.66 \pm 3.4). The frequency of infections ranged from 0% to 20% (weighted mean \pm SD=6.66 \pm 3.4) and dehiscences from 0% to 23.3% (weighted mean \pm SD=12.99 \pm 8.39). In general, the most commonly described chronic complications were telangiectasias (weighted mean \pm DE=15.4 \pm 3.3) and pigment alterations (weighted mean \pm DE=24.37 \pm 28.16). Isolated cases of fibrosis, chronic wounds, dermatitis, ulcers and erythema were also reported. Only one of the studies refers to cases of neoplasia.

Discussion: The studies included in the current systematic review are of very low methodological quality. They are mostly retrospective series with a high risk of bias, as they are based on information that has mostly been derived from clinical databases or medical histories. Two of the compared cohort studies are also retrospective, and the other two have significant biases. There is only one randomized clinical trial, and this only includes 7 patients treated with adjuvant HDR-BT, having been aborted prematurely due to the poor results obtained with intralesional cryotherapy, which was the technique being evaluated.

Conclusions: The results suggest that the application of HDR-BT in combination with surgery may be more effective than other conventional therapies in preventing recurrences in individuals with recalcitrant or recurrent keloids, although there are no expected differences from other types of radiotherapy. It is considered to be a relatively safe and well tolerated technique, although the possibility of severe toxicity is not ruled out. At present, it has not been demonstrated that the risk of complications or carcinogenesis is reduced in comparison with other radiotherapy techniques. The main benefit of HDR-BT over LDR-BT lies in the fact that it can be performed on an outpatient basis, without requiring the patient to be immobilized or isolated. There are important questions remaining regarding optimal dosage and treatment guidelines. Existing studies are not adequate to evaluate how adjuvant HDR compares to other therapies that could be applied after surgical excision, such as triamcinolone/5-fluouracil. In the absence of these studies, it is not possible to draw firm conclusions regarding the role that HDR-BT could play in the therapeutic management of keloids.

Recommendations: HDR-BT is not recommended as a first-choice test. In view of the uncertainty regarding toxicity and risk of carcinogenesis, as well as dosage patterns, if applied, it would be advisable to establish a procedure for case follow-up in order to assess cosmetic outcomes, recurrences and serious adverse events. The implementation of well-designed randomised clinical trials comparing effectiveness and safety against other therapeutic modalities is essential to establish a treatment algorithm.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La patología

El queloide es un tumor benigno cutáneo, que surge por una alteración en el proceso normal de cicatrización, generalmente secundario a una lesión quirúrgica o un trauma tisular. Este tipo cicatrización se caracteriza por una proliferación anormal de tejido conjuntivo, que se extiende más allá de los bordes de la herida original, con baja capacidad de regresión espontánea y con una alta tasa de recurrencia después del tratamiento, hechos que lo diferencian de otros procesos de cicatrización patológica, como son las cicatrices hipertróficas (1).

Morfológicamente se caracteriza por ser un tumor duro, de epidermis fina y lisa, de color rojo o púrpura y que puede presentar zonas de ulceración focalizadas. Desde el punto de vista histológico, en los queloides se observa una epidermis sin cambios, la dermis papilar muestra signos de atrofia y el límite con la dermis reticular está poco definido. Al microscopio electrónico se pueden observar formaciones nodulares compuestas por colágeno compacto. Los vasos sanguíneos presentan su lumen parcial o totalmente ocluido y la lámina basal se encuentra engrosada. Existen numerosas células plasmáticas perivasculares con gránulos intracelulares (1, 2).

Aunque se han descrito queloides de aparición espontánea o como consecuencia de traumas cutáneos mínimos, como pequeñas infecciones o arañazos en la piel, fundamentalmente se presentan de forma secundaria a lesiones cutáneas por traumatismo, infección o cirugía. Existen factores predisponentes para la aparición del queloide como: herencia, determinadas localizaciones anatómicas, sufrir quemaduras y tener la piel negra.

Los queloides causan problemas de quemazón, prurito, dolor y en ciertos casos pueden originar una importante limitación e incapacidad funcional, además de ocasionar un trauma psicológico, disminuyendo la calidad de vida de la persona que los sufre.

1.2 Diagnóstico diferencial cicatriz hipertrófica versus queloide

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con la cicatriz hipertrófica, ya que una identificación incorrecta de la lesión puede provocar un manejo inadecuado de la misma (3). En la tabla 1 se destacan las principales diferencias entre ambas lesiones.

La cicatrización hipertrófica se desarrolla frecuentemente entre las 4-8 semanas siguientes al estímulo, tiene una fase de crecimiento rápido de hasta 6 meses y luego suele desaparecer espontáneamente, aunque sea de forma parcial. El origen

puede ser una infección, el cierre inadecuado de una herida o un trauma cutáneo. Los queloides, por el contrario, pueden desarrollarse hasta varios años después del estímulo inicial y persisten por lo general durante largos períodos de tiempo, sin remitir. Se manifiestan como una tumoración de consistencia dura, que normalmente presenta protuberancias y una superficie brillante, a veces con telangiectasias. El epitelio está adelgazado y puede haber áreas focales de ulceración. Los bordes del tumor están bien definidos, pero son irregulares. Una cicatriz hipertrófica tiene un aspecto similar, pero puede ser lineal si aparece después de una cicatriz quirúrgica o un nódulo que se origina como consecuencia de lesiones inflamatorias o ulcerosas. Ambas lesiones suelen manifestarse con prurito, pero los queloides pueden provocar hiperestesia y dolor (4, 5).

En la mayoría de los casos, las cicatrices hipertróficas y los queloides se localizan en zonas de alta tensión cutánea, como hombros, cuello, región pre-esternal, rodillas y tobillos. Los queloides pueden presentarse además en los lóbulos de las orejas, los brazos y las mejillas, y raramente se ven afectados los párpados, las palmas de las manos, las membranas mucosas, los genitales y las plantas de los pies.

Histológicamente, ambos tipos de cicatrices presentan un exceso de colágeno dérmico. Las cicatrices hipertróficas contienen principalmente colágeno tipo III bien organizado, orientado paralelamente a la superficie epidérmica con abundantes nódulos que contienen fibroblastos, grandes filamentos de colágeno extracelular y abundantes ácidos mucopolisacáridos. El tejido que loide, por el contrario, se compone mayormente de colágeno desorganizado de tipo I y III. Ambos tipos de cicatriz demuestran la sobreproducción de diferentes mediadores que sugieren la persistencia patológica de las señales de cicatrización y un fallo en la adecuada desregulación de las células implicadas en la cicatrización de las heridas (4, 5).

Tabla 1. Características diferenciales entre las cicatrices hipertróficas y los queloides

	Cicatriz Hipertrófica	Queloide
Incidencia	40% al 70% después de cirugía, más del 90 % después de una quemadura.	6 % al 16 % en la poblaciones Africanas.
Epidemiología	No diferencia entre sexos, mayor incidencia en la segunda y tercera década de la vida	Idem
Localización	Hombros, cuello, región pre-esternal, rodillas y tobillos	Pared anterior del tronco, hombros, lóbulo de la oreja, extremidades superiores y mejillas

	Cicatriz Hipertrófica	Queloides
Secuencia Temporal	Inicio dentro de las 4-8 semanas siguientes al evento que lo produce, fase de crecimiento rápido de 6 meses y desaparición en pocos años	Meses o años después del evento, pudiendo surgir también de manera espontánea. Persiste largos periodos de tiempo. No desaparece espontáneamente.
Recurrencia después de escisión	Baja	Alta
Apariencia	No se extiende más allá de los límites de la cicatriz original	Se proyecta más allá de los márgenes de la lesión original
Anatomía patológica	Haces de colágeno de tipo III, finos, bien organizados, ordenados de manera paralela a la superficie de la epidermis con abundantes nódulos que contienen ácidos mucopolisacáridos y miofibroblastos.	Haces de colágeno hipocelular del tipo I y III, desorganizados, grandes y gruesos, sin exceso de miofibroblastos. Vascularización deficiente, con vasos sanguíneos dilatados, muy dispersos

Fuente: Gauglitz G-G, Korting HC, Pavicic T et al. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *MolMed* 2011; 17: 113-125.

1.3 Epidemiología

Los pocos estudios poblacionales que existen a nivel mundial sugieren que la incidencia puede ser muy variable. Aunque se pueden presentar en cualquier grupo étnico, se ha planteado que los individuos con pigmentación oscura de la piel podrían presentar una mayor susceptibilidad de padecer este tipo de lesiones. Según un estudio realizado en el sudeste de Londres, se trata de la quinta patología de piel en los británicos de raza negra y la más común entre la etnia china (6). Otros estudios muestran que la incidencia de queloides en población africana e hispana con piercings ascendió al 5%-16% (7), aunque se situó en el 0,8% en otro sobre cabeza y cuello (8), sugiriendo que podrían existir múltiples factores de predisposición.

Se desconoce la incidencia y prevalencia de los queloides en Galicia. Según datos proporcionados por el centro solicitante de este informe, se estiman que podrían ser tratados entre 8-10 pacientes/año en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

1.4 Genética

A pesar de que la etiología de los queloides no se ha descifrado por completo, se considera que existe una predisposición genética de cara a padecerlos, lo que se intuye por el mayor número en las poblaciones con fototipos de piel oscura, una mayor concordancia entre gemelos idénticos y el incremento de su incidencia en ciertas familias. En la mayor parte de los trabajos no se ha encontrado una predisposición en base al sexo. Numerosos estudios basados en el análisis de familias han profundizado en su origen hereditario, sin que se haya podido todavía definir con claridad el modelo de herencia concreto (9).

En los últimos años el desarrollo del proyecto del genoma humano nos ha ayudado a comprender el origen de muchas enfermedades, sin embargo, la búsqueda de genes implicados en la cicatrización patológica solamente ha generado unos pocos candidatos. Diferentes estudios han identificado la implicación de varios alelos HLA (HLA-DRB1 * 15, HLA-DQA1 * 0104, DQ-B1 * 0503 y DQB1 * 0503), además de alteraciones en la regulación identificadas en hasta 25 genes, incluyendo genes implicados en la regulación de la apoptosis, la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), el factor de crecimiento transformante (TGF) β , la interleucina (IL) -6, y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) -1 (9).

1.5 Fisiopatología

Una herida es una condición fisiopatológica que está regulada por diversos factores de crecimiento celular y por un equilibrio entre diferentes enzimas degradadores de la matriz tisular y sus inhibidores. Durante el proceso de cicatrización normal, tiene lugar una respuesta celular altamente coordinada tendente a restaurar la función y anatomía del tejido dañado. Tanto en los queloides como en las cicatrices hipertróficas, se ven alteradas la secuencia y la respuesta celular normal que conducen al proceso de cicatrización normal de las heridas. Un desbalance entre la síntesis y en la degradación de la matriz extracelular, una alteración en las citoquinas, una proliferación persistente o una resistencia anormal en la apoptosis de fibroblastos y miofibroblastos; podrían alterar el proceso normal de cicatrización y dar como resultado una cicatriz patológica. (9).

Además de estas alteraciones en las vías de señalización, también podrían intervenir otros factores como la inflamación. La naturaleza de la respuesta inflamatoria temprana parece ejercer un papel importante en la cicatriz final, de manera que una respuesta prolongada o anormal puede provocar una cicatrización excesiva.

Asimismo, existe la teoría de que las líneas de tensión cutánea también podrían influir en su formación. En primer lugar, porque adoptan normalmente formas específicas en los diferentes sitios, por ejemplo, forma de mariposa en el hombro o las tenazas de cangrejo en el pecho, que junto con el análisis visual de los cirujanos

sugiere que los queloides están determinados en gran medida por la dirección de las líneas de tensión que se manifiestan en cada región en concreto. En segundo lugar, debido a que los queloides muestran una marcada preferencia por determinados lugares del cuerpo, como señalamos en el apartado de patología. Una excepción podrían ser los queloides del lóbulo de la oreja ya que no es una zona que soporte gran tensión cutánea, pero la alta frecuencia de personas que se perforan el lóbulo y el posterior uso constante de piercings y pendientes, que además al ponerlos y retirarlos a diario pueden provocar pequeñas heridas e infecciones, podría explicar la alta frecuencia de queloides en esta zona, a pesar de no ser una zona de gran tensión cutánea, al existir unos factores mecánicos que la favorecen (10).

1.6 Prevención

Todos los médicos deberían conocer la predisposición de un paciente a la cicatrización anormal, en particular tras los procedimientos quirúrgicos. Las heridas deberían cerrarse bajo la mínima tensión, esforzándose en promover la cicatrización, ya que la epitelización retardada favorece la formación de queloides (9, 10). Para los individuos considerados de alto riesgo (es decir, los que tienen una historia de cicatrización queloide o hipertrófica, historia familiar positiva, o cirugía en una zona de riesgo) se recomiendan los productos a base de silicona como medida preventiva. Otras consideraciones incluyen la limitación de la exposición de la cicatriz a la luz solar. Se debe tener en cuenta que aún que la prevención sea óptima, no siempre se impide la formación de queloides.

1.7 Tratamiento

El tratamiento es difícil, no existiendo actualmente una terapia universalmente aceptada, ni una guía basada en la evidencia que aborde el manejo de estas lesiones (11). Entre las terapias más utilizadas destacan las infiltraciones intralesionales con corticoides, la presoterapia, la crioterapia, el láser, el gel de silicona, los agentes citostáticos y la cirugía combinada con radioterapia u otros procedimientos, ya que la cirugía sola no se considera efectiva.

A pesar de existir una amplia gama de opciones terapéuticas y distintos algoritmos de tratamiento, como por ejemplo los que se exponen en la guía alemana para el tratamiento de las cicatrices patológicas (12), no existe ningún estándar internacional para el tratamiento de queloides. A continuación, se presentan las opciones terapéuticas más comúnmente descritas en la literatura.

✓ Corticoides

Las inyecciones de corticoides son una de las modalidades terapéuticas más empleadas y probablemente se consideran la primera línea de tratamiento en

muchos centros de atención primaria. Los corticoides presentan un efecto antiinflamatorio y contribuyen a reducir el excesivo crecimiento de las cicatrices. La forma más habitual de administrarlos es a través de inyecciones intralesionales, habitualmente con triamcinolona (TAC).

La información existente muestra que los corticoides logran buenos resultados en cuanto a tasa de recurrencia y alivio sintomático, sobre todo cuando se combinan con otras modalidades de tratamiento, como el 5-fluorouracilo (5-FU) (13). La tasa de respuesta objetivada en los estudios referenciados en la guía alemana varía entre el 50%-100% y la recurrencia entre el 9%-50% (12).

Como terapia se le otorgan grandes ventajas, como son el coste, la baja morbilidad, y no necesitar de un equipamiento especial. El principal inconveniente es que la inyección es considerablemente dolorosa y algunos estudios han evidenciado que hasta un tercio de los pacientes abandonan el tratamiento por este dolor (14). En los últimos años, se están observando resultados prometedores con los *steroid tapes/ plasters*, que pueden combinarse con las inyecciones de triamcinolona y potenciar su efecto (10). No se recomienda el uso de corticoides tópicos en forma de crema o ungüentos.

Con respecto a los efectos secundarios, se ha documentado la aparición de atrofia de la piel circundante a la zona de inyección, así como teleangiectasias y problemas de pigmentación, aunque con poca frecuencia. Su uso está contraindicado en glaucoma, embarazo y enfermedad de Cushing. Un grupo japonés resalta que el uso de dosis inferiores a 5 mg minimiza el riesgo de hipopigmentación, atrofia cutánea o alteraciones menstruales, sin perder efectividad (10).

✓ Verapamilo

El verapamilo, que es un medicamento bloqueador de canales de calcio tipo L, se ha recomendado debido a su habilidad para inhibir la producción de matriz celular pero su efectividad es dudosa. Los estudios muestran diferentes resultados en el uso del verapamilo frente a otras técnicas obteniendo una efectividad en torno al 50 % en algunos estudios (15). Se ha planteado que su efectividad podría aumentar si se combina con corticoides u 5-FU pero actualmente existe poca evidencia al respecto (16, 17).

✓ Crioterapia

Los efectos de la crioterapia se basan sobre todo en los cambios producidos en la microcirculación derivados del frío que provocan fenómenos trombóticos locales y cambios isquémicos. Es una técnica poca invasiva y con pocas contraindicaciones. La eficacia de esta técnica en la reducción del volumen de los queloides puede variar entre el 51 y el 74 % (9, 18), con reducciones del 100% solo ocasionalmente. Las tasas de recurrencia también varían desde el 0% hasta el 24 %.

Puede provocar efectos adversos tales como disestesia, hiperpigmentación, hipopigmentación, alopecia, atrofia y necrosis y normalmente es necesario repetir el procedimiento con intervalos de 4-6 semanas. Puede ser utilizada sola o en combinación con corticoides intralesionales y en casos puntuales se puede aplicar después de la escisión quirúrgica (9, 12, 18).

✓ Terapia de presión

El tratamiento con presión es uno de los más antiguos y se ha utilizado con frecuencia para la prevención y para el control de la cicatrización patológica debido a quemaduras y otros daños térmicos. Se han desarrollado múltiples dispositivos para poder aplicar esta terapia en las diferentes partes del cuerpo, pero la técnica está muy limitada por la localización anatómica. Teniendo en cuenta que el tiempo de aplicación de la presión está estrechamente ligado al éxito de la terapia, es fundamental que el dispositivo se adapte perfectamente al queloide para evitar la incomodidad y consecuente abandono de la terapia. La comparación entre dispositivos es complicada, pero los estudios apuntan a que no todos los dispositivos aplicados son igual de eficaces. La guía alemana solo recomienda esta terapia para queloides extensos o en localizaciones concretas como la oreja. Plantea que puede ser utilizada también después de la escisión quirúrgica cuando el paciente tiene predisposición a desarrollar queloides y disminuir así el riesgo de recurrencia (12).

✓ Terapia láser y otras formas de fototerapia

Los tratamientos con terapias láser u otras formas de fototerapia constituyen otra opción de tratamiento no invasivo. Actualmente, se utilizan varios dispositivos para el tratamiento de queloides, que se dividen fundamentalmente en 3 categorías: láseres ablativos, láseres no ablativos y fuentes de luz no coherentes.

- Los láseres ablativos como el láser de CO₂ de 10.600 y el láser Er:YAG, que es un láser de erbio de 2940 nm, dopado con itrio-aluminio-granate, ejercen su acción destruyendo el tejido a través de haces que se absorben a nivel del agua de la piel. Aunque muy utilizados en cosmética su efecto es dudoso, con tasas de recurrencia a los 2 años entre el 73,9% y el 88,8% (19).
- Entre los láseres no ablativos destacan el láser Nd-YAG (neodimio dopado con itrio-aluminio-granate) y el láser de colorante pulsado (PDL) de 585-nm. El primero actúa inhibiendo el metabolismo del colágeno y el segundo sobre el componente vascular del queloide. Es el tratamiento estándar para las lesiones vasculares y algunos estudios sugieren que también podría ser efectivo para el tratamiento de queloides y cicatrices hipertróficas, logrando tasas de respuesta que varían entre el 57% y el 83 % cuando se evalúan conjuntamente (19).

La evidencia existente sobre las terapias de luz no coherente, como la luz pulsada intensa o la fototerapia con diodo emisor de luz también es escasa, aunque varios estudios apuntan a resultados prometedores (19).

Entre los efectos adversos de los láseres destacan el eritema y el calor local, que ocurren en la práctica totalidad de los pacientes tratados con láser. También son frecuentes la hiper o hipopigmentación transitoria (9). Algunos láseres con el de luz pulsada intensa podrían causar quemaduras, sobretodo en sujetos con tipos de piel IV o V.

✓ Terapias con gel de silicona

El gel de silicona, compuesto por un polímero de polidimetilsiloxona, se aplica en forma de apósito. La evidencia de al menos ocho ensayos controlados aleatorios y una revisión Cochrane de más de 15 ensayos clínicos apoyan su eficacia como terapia adyuvante. La calidad de estos estudios es muy baja.

Dada su facilidad de uso y el leve perfil de eventos adversos, que se limita a la irritación local, se percibe como una modalidad ideal para los niños y pacientes incapaces de tolerar otras terapias (19).

✓ Terapia con agentes citostáticos

5-fluoracilo

El 5-FU es un potente antimetabolito que se utiliza habitualmente para el tratamiento del cáncer. Desde 1989 también se ha empleado, particularmente en los Estados Unidos, para el tratamiento de los queloides por su capacidad para inhibir la proliferación de fibroblastos. La tasa de respuesta varía entre el 45%-80% (20, 21), aunque varios estudios apuntan a que la efectividad podría aumentar si se combina con TAC (20, 22), llegando hasta el 96% (20).

Los efectos adversos que se citan con frecuencia son dolor, prurito, hiperpigmentación, dehiscencia y necrosis superficial. En algunos estudios se refiere que el 95% experimentaron dolor extremo y 65% ulceraciones (20). Debido al riesgo de diversos efectos sistémicos, como anemia, leucopenia y trombocitopenia, el 5-FU está contraindicado en mujeres embarazadas y en pacientes inmunodeprimidos. La guía alemana no lo recomienda, aunque sí plantea que podría ser una opción a considerar cuando se trata de queloides refractarios (12).

Bleomicina

La bleomicina es un antibiótico citostático capaz de inhibir la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Según algunos pocos estudios la tasa de remisión obtenida con la bleomicina intralesional podría alcanzar el 80%-86% cuando se utiliza de tres a cinco veces durante un período de un mes, con una recurrencia del 14%-15% al año de

seguimiento (21). Se han observado resultados alentadores en el tratamiento de lesiones recalcitrantes y en lesiones resistentes, en este caso administrada en combinación con impulsos eléctricos (23).

Se puede administrar mediante inyección intralesional o depósitos de punción múltiples. En general, la aplicación cutánea de bleomicina es generalmente bien tolerada, siendo los efectos secundarios más frecuentes la hiperpigmentación local (14%-29%), la ulceración (16%-100%), el dolor (30%-50%) y la atrofia local (21%) (9, 21).

Imiquimod

El imiquimod es una amina imidazoquinolina sintética inmunomoduladora eficaz para el tratamiento tópico de algunas enfermedades dermatológicas. Su eficacia en el tratamiento de los queloides parece variar dependiendo de la localización anatómica. Varios estudios informan que el uso postquirúrgico de imiquimod 5% crema reduce efectivamente la recurrencia de los queloides de la oreja, mientras que otros no observan un efecto duradero en la recurrencia de queloides extirpados en el tronco. Es importante señalar que, al igual que en el caso de otras terapias inmunoterápicas, la mayoría de estos datos se extraen de series de casos relativamente pequeños (24)

✓ Otras terapias no invasivas

Existen otras modalidades de tratamiento que se han usado con más o menos eficacia.

- El extracto de cebolla se aprovecha de sus efectos antiinflamatorios, bactericidas e inhibidores de la proliferación de fibroblastos, sin apenas efectos secundarios, se considera que puede ser de utilidad tras la cirugía para evitar el desarrollo de queloides tanto en la cirugía propia de queloides, como en otras intervenciones en personas presdispuestas.
- El interferón alfa y gamma también han mostrado reducir la sobreproducción de la síntesis de colágeno tipo I/III así como la producción de glicosaminoglicanos en los fibroblastos formados en la cicatriz. El tratamiento con interferón combinado con triamcinolona ha mostrado una tasa de respuesta que puede alcanzar el 80 % y podría ser considerado en ciertos individuos en los que otras opciones de tratamiento hayan fracasado (12).

✓ Cirugía

Las técnicas quirúrgicas difieren según las áreas anatómicas a abordar (10). Como técnica en monoterapia no ofrece buenos resultados, con tasas de recurrencia que oscilan entre el 45% y el 100% (24). La evidencia actual sugiere que la cirugía podría

ser una opción eficaz cuando se utiliza en combinación con corticoides intralesionales, radioterapia u otras terapias coadyuvantes, aunque al igual que en otros casos, existe gran incertidumbre al respecto (25).

Además de los riesgos asociados a cualquier cirugía, en el caso de los queloides, la infección de la herida quirúrgica, la necrosis de los bordes o el rechazo del injerto, puede propiciar la aparición de un nuevo queloide. Sobre todo, cuando existe predisposición del paciente (26).

Atendiendo a las anteriores consideraciones, la guía alemana solo recomienda la cirugía como tratamiento primario para queloides pequeños que generan tensión o gran angustia al paciente o para queloides grandes con una base pequeña. En los demás casos, la cirugía se recomienda únicamente cuando fracasan otras terapias menos invasivas o estas no pueden aplicarse. En caso de aplicarse, se estima que los mejores resultados se obtendrían al combinarse con otras terapias postquirúrgicas (radioterapia, corticoides intralesionales, terapia de presión etc), aunque no se posicionan respecto a ninguna de las opciones (12).

✓ Radioterapia

La radioterapia actúa sobre los queloides fundamentalmente por medio de dos procesos, un efecto antiproliferativo que limita la formación de células nuevas al inhibir la mitosis y un efecto antiinflamatorio debido a la apoptosis de los linfocitos, aunque también tiene efectos a nivel de la membrana celular, los mastocitos o la adhesión de los leucocitos. El efecto es dosis dependiente, pero también influye el fraccionamiento de la dosis y la dosis biológica efectiva (BED, en sus siglas en inglés) de las diferentes modalidades.

Inicialmente, la radiación ionizante se aplicaba externamente por medio de varios tipos de dispositivos. Se alcanzaban buenos resultados, pero se necesitaban dosis de radiación relativamente altas para salvar la distancia entre la fuente radioactiva y la cicatriz. Con la introducción en los años 70 de la braquiterapia (también llamada radiación intersticial), se consiguió dirigir la fuente radiactiva para tratar solamente la lesión y respetar el tejido circundante. Actualmente se utilizan ambas terapias, existiendo varias modalidades de radioterapia externa (RTE), como los rayos X o la radioterapia de haz externo (EBRT). Las indicaciones para la braquiterapia son similares a las de la EBRT, salvo que se extiende a superficies desiguales y curvas y cicatrices largas (27).

La radioterapia se puede utilizar en monoterapia o como terapia adyuvante preoperatoria o postoperatoria. Debido al potencial riesgo de carcinogénesis y a las posibles complicaciones derivadas de cualquier intervención quirúrgica, algunos grupos recomiendan la cirugía con radioterapia adyuvante sólo para aquellos casos que han resultado resistentes a otras modalidades de tratamiento menos invasivas o para aquellas personas que sabemos que son susceptibles a desarrollar recidivas

(1, 28). Como regla general, los niños y las mujeres embarazadas no deben ser tratados con terapia radiactiva.

En el siguiente informe nos ocuparemos de la braquiterapia, que describiremos en detalle en el punto siguiente.

1.8 La braquiterapia

La braquiterapia (BT) es un tipo de terapia de radiación, que consiste en la colocación de una fuente radiactiva directamente dentro o en la proximidad del tumor, a través de la inserción de agujas vectoras, sondas, hilos radioactivos o la implantación de semillas. A diferencia de la radioterapia externa, la BT permite al médico administrar una dosis total más alta al tumor, en un tiempo reducido y a un volumen bien delimitado alrededor del mismo, con exposición reducida de las estructuras o tejidos circundantes (27).

En función de la colocación de la fuente radiactiva la BT puede ser de tipo:

- Intersticial: las fuentes se colocan directamente en el tejido diana de la zona afectada.
- De contacto/superficial: la fuente de radiación se coloca en un espacio junto al tejido diana. Para el tratamiento de queloides se suele utilizar un aplicador externo que se pega a la piel utilizando cinta adhesiva.

La tasa de dosis se refiere al nivel o la 'intensidad' con que la radiación es liberada al medio circundante, y se expresa en Grays por hora (Gy/h). Según la tasa de dosis liberada, la BT se define como (29):

- Braquiterapia de baja tasa (LDR-BT): 0,4-2 Gray.h⁻¹ .
 - Braquiterapia de media tasa (MDR-BT): 2-12 Gray.h⁻¹ .
 - Braquiterapia de alta tasa (HDR-BT): > 12 Gray. h⁻¹ .
- Braquiterapia de tasa pulsada (PDR-BT): pulsos cortos de radiación, en general una vez por hora, para simular la tasa general y la eficacia del tratamiento de LDR-BT.

El implante puede ser:

- Temporal: implica la colocación de las fuentes de la radiación durante un tiempo determinado y la retirada de las mismas. La braquiterapia temporal se puede administrar a baja o alta tasa de dosis.
- Permanente: implica la colocación de implantes permanentes, también conocidos como semillas radiactivas de baja tasa o pellets, donde se quedan permanentemente hasta su decadencia gradual.

La fuentes radioactivas comúnmente empleadas son:

- Iridio 192 (Ir 192): la energía media de emisión de radiación gamma es de 0,38 Mev y el periodo de semidesintegración es de 74,02 días.
 - LDR-BT: diámetro total entre 0,3-0,6 mm, funda de platino de 0,1 mm. Los hilos tienen una longitud de 14-50 cm.
 - HDR-BT: diámetro total entre 1,0-0,9 mm, funda de acero inoxidable de 0,1 mm. Longitud de la fuente 10-3,5 mm
- Yodo 125 (I 125): emite radiación gamma con una energía de 35,5 Kev y una vida media de 60,1 días. Se administra en semillas de entre 4,5- 0,8 mm.
- Cesio 137 (Cs 137): emite radiación gamma con una energía media de 0,662 Mev y radiación beta. Presenta una vida media de 30,18 años.
- Cobalto 60 (Co60): fuentes de radiación están disponibles en forma de gránulos con una actividad típica de 18,5 GBq (0,5 Ci) por gránulo.

✓ Características diferenciales de la HDR-BT y la LDR-BT

En ambas técnicas de BT intersticial, la fuente radiactiva se introduce a través de un catéter que se coloca en el lecho quirúrgico después de la escisión. Con la LDR-BT, se aplica la fuente radioactiva y se retira generalmente entre 20-72 horas después, siendo necesario el ingreso del paciente durante ese periodo, en cambio con la HDR-BT, la fuente de radiación se aplica en pequeñas dosis, normalmente en uno o más episodios que duran menos de 10 minutos, pudiendo ser administrada de manera ambulatoria; debido a esto la HDR-BT es más cómoda para los pacientes (27).

Las principales ventajas de la HDR-BT frente a la LDR-BT son:

- Debido a que el tratamiento se realiza con una fuente única y está unida a la unidad por un cable, la fuente retorna a la unidad al finalizar el tratamiento, lo que hace que el paciente no lleve ninguna fuente de radiación y por tanto no puede irradiar a otras personas, evitando así los controles y las precauciones que son necesarios con los implantes permanentes.
- Como el tratamiento se realiza en una habitación plomada y con el paciente aislado, el personal sanitario no se ve expuesto a la radiación.
- El tratamiento es ambulatorio, por lo cual se reducen los costes por hospitalización, y el paciente puede volver a su rutina rápidamente.
- Las sesiones duran pocos minutos, y el número de sesiones suelen ser pocas.
- No siempre es necesario anestesia, existen muchos tipos de aplicación donde no se utiliza.

Desde finales del 2008, tanto en España como en Europa, se han cerrado multitud de unidades de baja tasa de dosis y se han sustituido por alta (30). Aunque se sabe

que cada localización tumoral y tipo de BT supone una dedicación de tiempo y coste diferente, se ha demostrado que lo que genera mayores costes es la hospitalización, por lo que el gasto se estima menor con la HDR-BT que con la LDR-BT, ya que la mayoría de tratamientos se realizan de forma ambulatoria. La carga de trabajo, representada por el personal y el tiempo que emplea en cada parte del proceso de preparación y tratamiento, sin embargo, es mayor con alta tasa. Según este estudio los costes se reducen significativamente a medida que se incrementa el número de pacientes tratados. El informe de la SEOR, basándose en un informe de 2007 del Colegio de Radiólogos del Reino Unido, recomienda un mínimo de 50 pacientes por año en cada servicio para garantizar entre otros motivos, el coste-eficacia y el mantener el buen nivel de práctica de los profesionales.

A diferencia de la LDR-BT o PDR-BT, una instalación de HDR-BT no requiere habitaciones blindadas, pues los pacientes reciben la radiación en sesiones de tiempo breve, similares a las de radioterapia externa. Sin embargo, se necesita un búnker donde efectuar los tratamientos, bien en la misma unidad de RT, bien en un búnker independiente, o en una unidad integrada de BT, que incluye el quirófano y los medios de imagen para localización de las fuentes y aplicadores junto a la unidad de tratamiento. Para muchos especialistas en oncología radioterápica, la evolución lógica es la desaparición de las unidades que utilizan baja tasa de dosis (LDR) y su sustitución por alta tasa (HDR), por criterios de dosimetría y radioprotección (30).

El Informe del Comité de Radioterapia de *la American Association of Physicists in Medicine* (31) del 1998, establece en un documento las principales ventajas e inconvenientes la HDR-BT frente a la LDR-BT. En la tabla 2 se ofrece un resumen de las principales diferencias entre las dos técnicas.

Tabla 2. Principales ventajas e inconvenientes de la HDR-BT frente a la LDR-BT

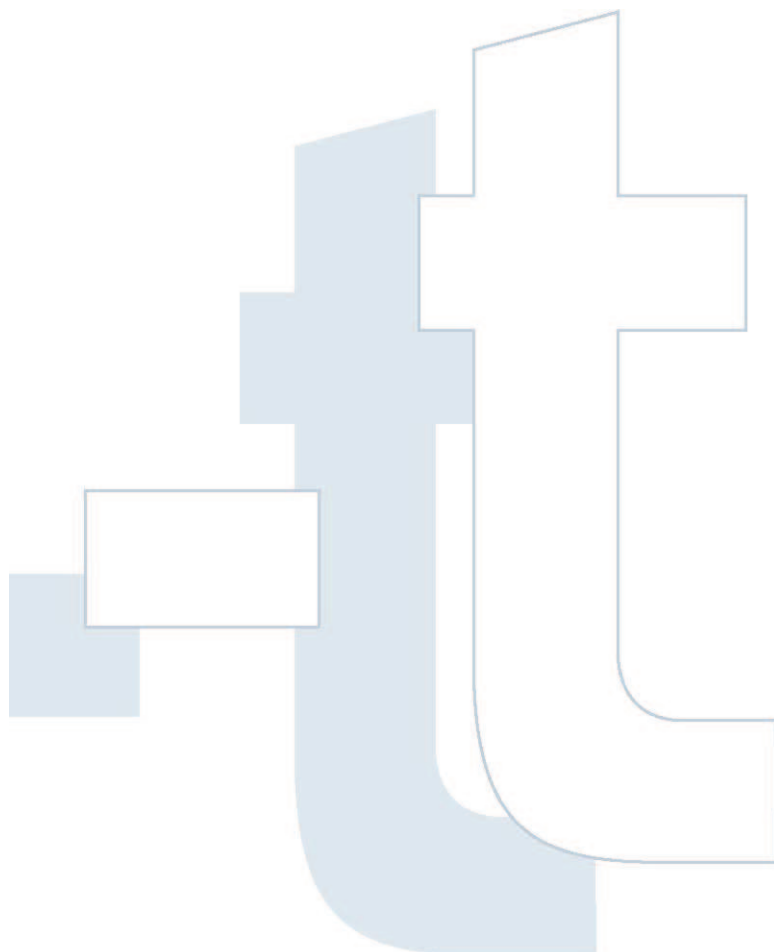
VENTAJAS	INCONVENIENTES
Mayor facilidad de conseguir una distribución de dosis optimizada	Sistemas más complicados de operar. Para un radiofísico experimentado se estiman entre 1-3 semanas de entrenamiento. Se recomienda que el dosimetrista tenga al menos 2 años de experiencia en braquiterapia.
Tratamiento ambulatorio en la mayoría de los casos	Problemas de seguridad. Dado que las dosis son altas el procedimiento debe realizarse rápidamente para prevenir el movimiento del paciente.
Evita la inmovilización prolongada del paciente y el aislamiento entre sesiones	Dedicación importante del radiofísico. Se estima que el procedimiento entero (planeación, colocación, supervisión) puede durar 1 hora o más y cada paciente puede recibir varios tratamientos separados durante una o varias sesiones

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Menor dolor al utilizar aplicadores de pequeño tamaño	Mayor toxicidad que los tratamientos LDR y mayor riesgo de complicaciones
Puede evitar la anestesia general	Para mantener las dosis por debajo de los niveles que pueden comprometer a los tejidos sanos se requiere una información anatómica y geométrica exacta
Ofrece mayor radio-protección del personal y los familiares al utilizar un equipo de carga diferida	-Elevada exposición a radiación en caso de fallos en el sistema retráctil.

Fuente: Kubo HD, Glasgow GP, Pethel TD, Thomadsen BR, Williamson JF. High dose rate brachytherapy treatment delivery: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. Med Phys. 1998;24(4):375-403.

De acorde a la información proporcionada por el solicitante, se estimarían 5 horas/paciente.

.



2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Evaluación de la seguridad y efectividad de la braquiterapia de alta tasa (HDR-BT) en el tratamiento de los queloides en comparación a otras modalidades terapéuticas.

2.2 Objetivos específicos

- Valorar la seguridad mediante el estudio de la toxicidad, complicaciones y/o efectos secundarios
- Valorar la efectividad en base a los resultados de recurrencia.
- Valorar otros resultados, como la satisfacción de los pacientes, los resultados estéticos o la resolución sintomática.

3 MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática de la literatura científica, se ha llevado a cabo una búsqueda de los estudios publicados hasta marzo de 2018, en las siguientes bases de datos biomédicas:

- Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas: CRD databases (HTA, DARE, NEED), INAHTA, Prospero y Cochrane.
- Bases de datos generales: Medline, Embase, Scopus y en ISI Web of Science.
- Proyectos de investigación en marcha: Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (ClinicalTrials.gov) y Base de datos Cochrane.

Se emplearon los correspondientes descriptores (MeSH, Thesaurus, etc) agregando términos libres para suplir posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. Se combinaron términos que hacen referencia a los queloides, como "keloid" OR "scar" OR "cicatrix", con términos relativos a la técnica, tales como: "brachytherapy". El proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como Google académico, páginas web de organizaciones y agencias de evaluación nacionales e internacionales con el fin de buscar otra información relevante no localizada en las bases de datos anteriormente citadas. Asimismo, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

En el Anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos y los resultados obtenidos.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

Los artículos potencialmente relevantes fueron seleccionados a través de la lectura de los resúmenes disponibles electrónicamente. En caso de no existir información suficiente para evaluar la relevancia, se examinaron los artículos completos.

3.2 Selección de artículos

La selección se realizó en base a unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos y los artículos seleccionados fueron leídos a texto completo para valorar su inclusión definitiva en la revisión sistemática. Los criterios de inclusión/exclusión se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios de inclusión/exclusión de los artículos seleccionados

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Lengua	Incluidos: estudios en castellano, francés, inglés, italiano y portugués
Tipo de estudio	Incluidos: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos Excluidos: revisiones narrativas
Tipo de publicación	Incluidos: estudios publicados en revistas con revisión por pares Excluidos: cartas al director, editoriales, comentarios y actas de congresos
Población	Incluidos: estudios que evalúan queloides Excluidos: estudios que evalúan otro tipo de cicatrices patológicas
Tipo de intervención	Incluidos: estudios que evalúan las diferentes técnicas de braquiterapia de alta tasa Excluidos: estudios sobre LDR-BT, radioterapia externa, así como estudios que analizan conjuntamente diferentes técnicas de braquiterapia y no proporcionan análisis por subgrupos
Tamaño muestral	Incluidos: cualquier tamaño muestral Excluidos: series de un único caso
Medición de resultados	Incluidos: estudios que evalúan la toxicidad, complicaciones y/o efectos secundarios, así como la recurrencia del queloide, y la satisfacción del paciente. Excluidos: Los que no aportan este dato

3.3 Síntesis de la evaluación evidencia

Los datos de los estudios publicados fueron recogidos en tablas de evidencia diseñadas para cubrir todos los aspectos relevantes relacionados con las características generales de los estudios, la población, la intervención y los resultados.

Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia ya que, debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, no se consideró metodológicamente factible el análisis agregado de las variables evaluadas. La síntesis de la evidencia disponible fue realizada por variables de resultado mediante el sistema GRADE. Se consideraron variables críticas la recurrencia y la toxicidad cutánea grado 3 y 4. Se definieron como importantes los resultados estéticos, el alivio sintomático, la satisfacción del paciente, así como el alivio de cualquier signo o síntoma. También se consideraron importantes todas las complicaciones, incluyendo tanto las agudas, como las crónicas.

3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia y síntesis de la información.

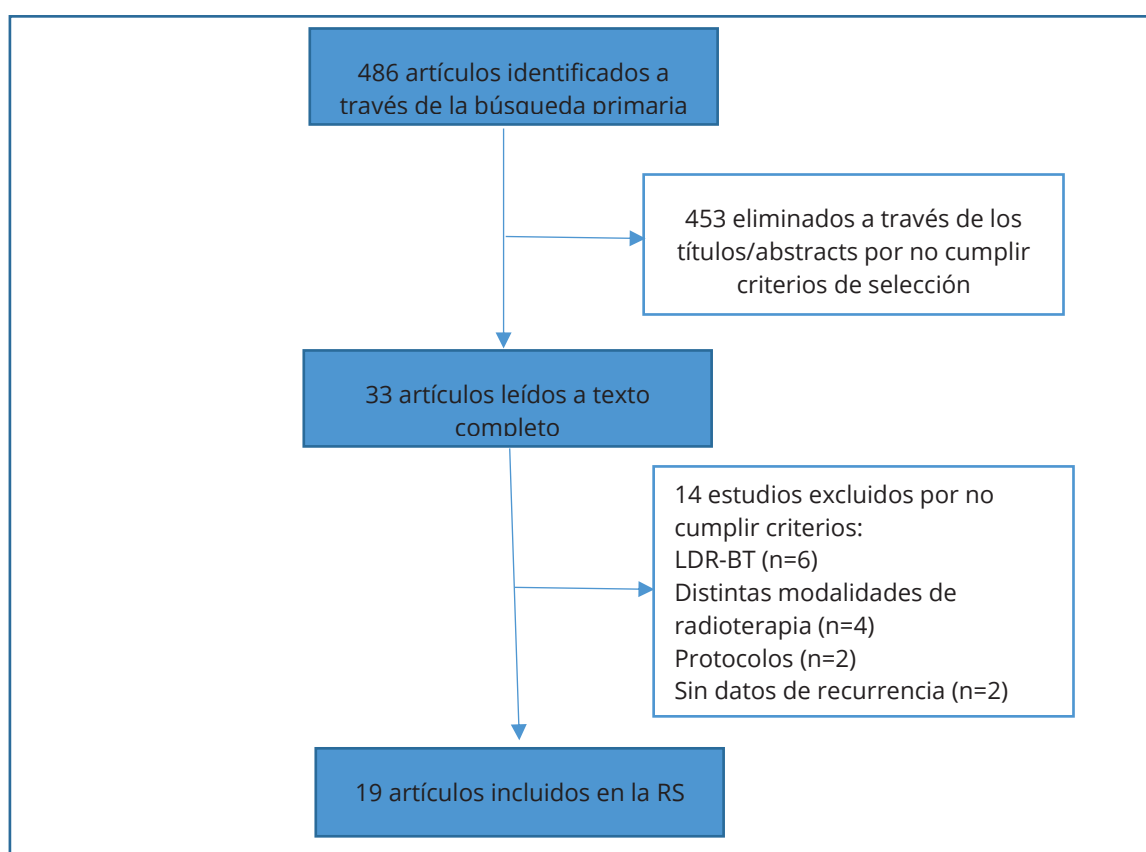
La valoración de la calidad de evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (32), la herramienta "Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) para estudios comparativos no aleatorizados (33) y la escala para series de casos desarrollada por el Institute of Health Economics (IHE) para estudios no controlados (34). La valoración de la calidad de la evidencia fue realizada por dos revisores de forma independiente y ciega. En caso de discrepancias, se resolvieron mediante consenso. En el anexo B se proporcionan las escalas y herramientas correspondientes.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Después de eliminar duplicados, la búsqueda primaria en las bases de datos proporcionó un total de 486 referencias bibliográficas. Tras examinar los resúmenes se seleccionaron 31 artículos para su lectura a texto completo. De estos, fueron incluidos 19 que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión. No se localizaron publicaciones adicionales a través de la búsqueda de las citas de los estudios originales. En la figura 1 se muestra un resumen del proceso de identificación y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática



Las tablas de evidencia de los estudios incluidos figuran en el anexo C.

4.2 Características generales de los estudios seleccionados.

De los 19 estudios que cumplieron criterios de inclusión/exclusión, 13 fueron de naturaleza retrospectiva. Todos evaluaron series históricas de pacientes que habían sido tratados mediante resección quirúrgica y HDR-BT adyuvante, aunque en tres

de estos estudios se proporcionó un análisis comparado con respecto a terapias alternativas. El estudio de Hoang et al., (35) presentó los resultados de pacientes que habían sido tratados únicamente con cirugía, o que habían recibido radioterapia de haz externo (EBRT) o HDR-BT tras la misma. En el estudio de Duan et al., (36) se describieron los resultados obtenidos en diferentes periodos de tiempo utilizando distintos regímenes de HDR-BT o EBRT. De Cicco et al., (37) también proporcionaron datos de cohortes históricas tratadas con HDR-BT y LDR-BT en distintos periodos de tiempo y Bijlard et al. (38), de tres centros que administraron distintas pautas de HDR-BT. Los resultados de los pacientes de uno de los centros posiblemente estén duplicados en el estudio de Van Leuven et al., (39).

Observamos que, en la mayor parte de los trabajos de carácter retrospectivo, no se documentaron los criterios de inclusión/exclusión, o el método utilizado para la recogida de información. En los seis estudios que sí ofrecen información al respecto (24, 36, 38, 40-42), los datos se extraen fundamentalmente de la historia clínica, siendo completada esta información en ciertos casos con información derivada de una consulta médica, una entrevista telefónica o un cuestionario.

En cuanto a los estudios prospectivos, seis son de tipo observacional (39, 43-47) y uno es un ensayo clínico aleatorizado que compara la HDR-BT con la crioterapia (38). Todos los estudios observacionales, excepto uno, son no comparativos. En el estudio comparativo se ofrecen resultados de seguimiento de pacientes tratados solo con HDR-BT y pacientes sometidos a resección quirúrgica más HDR-BT (43). La publicación más reciente de Jiang et al., (46) consiste en una actualización del anterior estudio publicado por este grupo (45).

Los trabajos derivan de distintos centros hospitalarios, sin que se pueda diferenciar si se tratan de hospitales de sistemas públicos de salud, de sistemas privados o concertados. Hay trabajos localizados en Asia, Europa y América, no hubo ningún trabajo localizado en África ni en Oceanía que cumpliera los criterios de inclusión.

Globalmente, los estudios incluyen un total de 1474 pacientes que han recibido tratamiento con HDR-BT adyuvante. El tamaño de muestra de los estudios varía entre los 5 y los 612 pacientes (media \pm DE= 78,47 \pm 137,93) con un rango de queloides evaluados por trabajo que varía de los 16 a los 892 (media \pm DE= 138,18 \pm 254,17). El ensayo clínico aleatorizado solo incluye 7 pacientes tratados con HDR-BT y 9 con crioterapia ya que este ensayo fue detenido por inferioridad de la crioterapia frente a las terapias alternativas (48).

El tiempo medio de seguimiento tras haber recibido la última dosis de radiación varía entre los 12 y los 61 meses, siendo la media de seguimiento de los 19 trabajos de 32,86 meses. Uno de los estudios de carácter prospectivo no aportó el tiempo de seguimiento (47). El ensayo clínico se abortó al año de seguimiento.

Todos los trabajos incluidos en esta revisión, pertenecen a los últimos quince años, lo que resulta lógico, ya que es en los últimos años cuando la HDR-BT se ha ido asentando como terapia habitual en los servicios de oncología radioterápica y medicina nuclear y por lo tanto es en los últimos años cuando los distintos grupos han podido realizar una valoración de la aplicación de esta tecnología en queloides.

Las principales características de los estudios incluidos se detallan en la tabla 4

4.3 Características de los pacientes

La población diana de los trabajos seleccionados fueron pacientes que tenían uno o más queloides, de ambos géneros y diferentes rangos de edad. Con la excepción de tres estudios (40, 41, 49), que evalúan exclusivamente queloides del lóbulo de la oreja (40, 49) y tórax anterior (41), todos refieren haber incluido pacientes con lesiones en múltiples localizaciones, aunque sólo tres hacen mención a la confirmación mediante anatomía patológica (36, 42, 50). Los queloides derivaban mayoritariamente de intervenciones quirúrgicas, lesiones traumáticas, escisiones de ateroma, quemaduras, piercings o acné. En 10 de los estudios se incluyen únicamente pacientes con queloides resistentes o recidivantes que ya habían recibido uno o más tratamientos previos y otros dos estudios, entre ellos el de tórax (41), restringen la inclusión a pacientes graves (tabla 4). Guix et al (43) son los únicos en evaluar exclusivamente queloides primarios.

El origen étnico de los pacientes incluidos fue descrito en solo seis de los 19 trabajos, y otros cinco, entre ellos uno de los anteriores, proporcionaron la clasificación del fototipo de piel según la escala de Fitzpatrick (tabla 4). Varios de estos trabajos incluyeron pacientes de diferentes étnicas y/o fototipos de piel (35, 38-40, 48, 51). Algunos incluyeron a pacientes mayoritariamente de fototipo claro u origen caucásico (37, 43) y otros solo a pacientes asiáticos (41, 50).

4.4 Características de la intervención

Tal y como ya se ha expuesto, todos los estudios evalúan pacientes que han sido tratados mediante resección quirúrgica y HDR-BT adyuvante. La mayor parte utilizan una técnica de escisión extralesional, aunque algunos emplean otros abordajes como la escisión con colgajos, o no especifican la técnica quirúrgica utilizada.

En la mayoría de los estudios la HDR-BT se aplicó utilizando fuentes de Iridio 192. Dos grupos emplearon el estroncio-90 (24, 42) y otro, además del iridio utilizó el cobalto-60 (36). La HDR-BT fue de tipo intersticial salvo en tres estudios, en los que se aplicó HDR-BT de contacto superficial (39, 42, 50).

La dosis total de radiación administrada en los diferentes trabajos varió entre los 8 y los 20 Gy, empleándose diferentes pautas y regímenes de fraccionamiento (tabla

4). Con respecto al número de fracciones, el rango varió desde una fracción hasta diez, aunque en catorce trabajos el número de fracciones aplicadas fue de 3 o 4. Dos estudios evalúan el uso de diferentes esquemas de tratamiento, proporcionando un análisis de los resultados comparados (36, 44).

En la mayoría de los trabajos seleccionados el intervalo entre la escisión y la HDR-BT fue inferior a 24 horas, administrándose la HDR-BT en un tiempo inferior a las 4-6 h en alrededor de la mitad de los casos (tabla 4). En el trabajo de Viani y colaboradores (42) se hizo una comparación entre los pacientes que habían recibido la primera dosis en menos de 24 horas tras la queloidectomía con los que la habían recibido pasadas las 24 horas.

Tabla 4. Descripción de las principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
Guix et al (43), (2001) (Barcelona, España)	1991-1998	Estudio observacional de cohortes prospectivas, comparativo.	169/ 169	37.3 (13-85)	Sexo: 35H/134M Edad media (años): 42 (16-78) Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): 1-2 Síntomas: tumoración (100%), prurito (86%), rojez (85%), quemazón (74%), Impotencia funcional (46%), Telangiectasias (0%)	Queloides primarios Localización: cara (n=77); tórax (n=42); abdomen (n=31); piernas (n=12); brazos (n= 7) Etiología: NC Tratamiento previo: NC Duración media queuloide: NC Longitud media (cm): 4,2 (2-22) Anchura media (cm): 1,8 (1-2,8)	Cirugía+ HDR-BT (30 min. después de la cirugía): n=147 Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 4 fracc 300cGy/4h (1.200 cGy) administrada en las 24 h.siguientes Solo HDR_BT: n= 22 sujetos que rechazaron la cirugía (gran tamaño o múltiples recidivas) Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 6 fracc 300cGy (1.800 Gy) durante los próximos 2 días
Garg et al (26) (2004) (Nueva York, Estados Unidos)	1997-2002	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	12/17	26 (12-71)	Sexo: 5H/7M Edad diagnóstica (años):26 (15-44) Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas: NC	Queloides recurrentes tratados con resección + EBRT Localización: lóbulo de la oreja (n=7), pecho (n=5), región inguinal (n=1), periné (n=1), mejilla (n=1), cuero cabelludo (n=1) Etiología: NC Tratamiento previo: 1-4 cirugías previas; tº medio entre EBRT y HDR-BT: 5,5 años Duración media queuloide: NC Longitud media (cm): NC Anchura media (cm): NC	Cirugía de rescate+ HDR-BT (< 24 horas después de la cirugía Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 3 fracc de 5 Gy durante 3 días consecutivos (15 Gy)
Fraunholz et al (24) (2005) (Frankfurt, Alemania)	1990-1999	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	Grupo 1*: 41/ 53 Grupo 2*: 24	Grupo 1: 71 (4-109) Grupo 2: 31 (4-107)	Sexo: 14H/27M Grupo 1* Edad media (años): 30 (10-71) Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas: dolor (41%), prurito (54%), problemas de movilidad (27%), trastorno psicológico (41%)	Grupo 1*: Queloides con síntomas severos Localización: cuello (n=10); extremidades: (n=5), esternón (n=7), oreja (n=12), tronco (n=22) Etiología: NC Duración media queuloide: NC Tratamiento previo: NC Longitud media (cm): NC Anchura media (cm): NC	Cirugía+ HDR-BT (mismo día (75%), día siguiente (15%), durante los 5 días (10%) Fuente: ⁹⁰ Sr Pauta de tto.: 4 fracc/ 5Gy al día (15 Gy)

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
Arneja et al (40) (2006) (Manitoba, Canadá)	1999-2003	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	25/25	35 (24-57)	Grupo 2*: NC Sexo: 56%H/44%M Edad media (años): 27,8 (15-59) Raza: 72% europeos, 20% asiáticos, 8% africanos Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas: dolor (28%), prurito (68%)	Grupo 2*: NC Queloides recurrentes Localización: lóbulo de la oreja Etiología: NC Tratamientos previos: corticoesteroides (36%), excisión quirúrgica (64%) Duración media queloide: 26 meses Longitud media (cm): NC Anchura media (cm): NC	Cirugía excisión+ HDR-BT (inmediatamente después) Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 3 fracc postoperatorias de 500cGy (inmediatamente después, día 1 y 2 post-op.)
Narkwong et al (49) (2006) (Bangkok, Tailandia)	1999-2003	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	15/ 16 con seguimiento	14.8 (6-36)	Sexo: 8H/14M Edad media (años): 20,7 (14-43) Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas: NC	Queloides del lóbulo de la oreja Etiología: piercing (n=2); trauma (n=2) Tratamientos previos (n=8; no radioterapia) Duración media queloide: NC Longitud media (cm): 1-4,3 cm Anchura media (cm): NC	Cirugía escisión + HDR-BT (< 24 tras la cirugía) Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 3 fracc. de 5 Gy en 3 días consecutivos (15 Gy)
Veen & Kal (44) (2007) Utrecht, Holanda	1998-2004	Estudio observacional prospectivo de una sola cohorte	35/ 54 Pérdidas de seg.: 2,8%; (n=1)	Seg. mínimo 12 (NA)	Sexo: 18H/17M Edad media (años): 31,1 (14-71) Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas: NC	Localización: oreja (n=23), esternón (n=17), occipucio (n=5); otros (n=9) Etiología: mayoría derivados de cirugía, escisión de ateroma, origen traumático, piercing y acné Tratamientos previos: NC Duración media queloide: NC Longitud media (cm): 5,1 ± 3,1 Anchura media (cm): NC	Cirugía escisión + HDR-BT (< 6 h tras la cirugía) Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 1 dosis 6 Gy + 1 dosis de 4 Gy (n=38); 1 dosis de 4Gy + 2 de 3 Gy (n=9); 3 dosis de 6 Gy (n=7); 1 única dosis de 16Gy (n=1)
Viani et al (42) (2009) Sao Paulo, Brasil	1992-2006	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	612/ 892	61 (6-130) 89% examinadas al menos 1 vez	186 lesiones H/706 lesiones M Edad media (años): 25 (15-45) Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas: NC	Queloides confirmados histológicamente Localización: tórax (n=369), otras (n=523) Etiología: intervención quirúrgica (39,6%), origen traumático (27%), quemaduras (16,7%), desconocida (16,3%) Tratamientos previos: NC	Cirugía escisión + HDR-BQT de contacto (< 24 horas tras la cirugía (36,4%) Fuente: Sr 90 Pauta de tto.: 20 Gy administrados en 10 fracciones diarias

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
						Duración media queuloide (mediana): 5,5 años (2-11) Longitud mediana (cm): 5 (2-22) Anchura media (cm): NC	
Kuribayashi (50) (2011) Tokyo, Japón	2008-2009	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	21/ 36	18 (9-29)	Sexo: 5H/16M Edad media (años): 41 (18-69) Raza: asiáticos (100%) Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas: NC	Queloides confirmados histológicamente Localización: escapula: (n=11); mandíbula: (n=6); pared anterior del pecho: (n=16), región supra púbrica (n=4), otros: (n=3) Etiología: NC Tratamientos previos: NC Duración media queuloide: NC Longitud media (cm): 8,5 (3,2-28,8) Anchura media (cm): NC	Cirugía escisión + SB-HDR Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 20 Gy administradas en 4 fracciones diarias para pecho, escapula, mandíbula y región suprapúbica; 15 Gy en 3 fracciones diarias para otras localizaciones
Van Leeuwen (39) (2014) Amsterdam, Holanda	2003-2009	Estudio observacional prospectivo de una sola cohorte	43/ 67 Pérdidas de seg. 34,8% (n=15)	33.6 (24-96)	Sexo: 34,3%H/66%M Edad media (años): 36,3 (18-68) Raza/color piel (escala Fitzpatrick) caucásico/I-II (34,3%); mediterráneo_asiático/III-IV (14,3%), afro-americano/V-VI (51,3%) Síntomas: NC	Queloides resistentes a al menos 1 tto previo (recalcitrantes) Localización: esternón (20 %), oreja (37 %), otras (43 %) Sin radicación previa Duración queloides (mediana): 6 años (2-21) Longitud media (cm): NC Anchura media (cm): NC	Cirugía escisión + HDR-BT de contacto (\leq 4 horas tras la cirugía) Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 1º dosis de 6Gy seguida de una 2º dosis de 6 Gy (12 Gy en 2 días)
De Cicco et al (37) Milán, Italia	1999-2008	Estudio observacional de cohortes prospectivas, comparativo, pacientes consecutivos	<i>LDR-BT</i> (1999-2004): 38/61 (Pérdidas seg.: 7) <i>HDR-BT</i> (2004-2008): 41/ 53	28 (3-108)	<i>Grupo LDR_BT</i> : Sexo: NC Edad media (años): 43 Raza: 96% caucásicos Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas iniciales: 58,7% <i>Grupo HDR_BT</i> :	<i>Grupo LDR_BT</i> : Localización: mama (67,4%), área esternón (10,9%), abdomen (6,5%), otros (15,2%) Etiología: cirugía (80,4%), otros (19,6%)	<i>Grupo LDR_BT</i> cirugía escisión + LDR-BT (4 a 6 horas después) Fuente: Ir-192 Dosis media 16 Gy (12-18 Gy) DBE:17,3 Gy <i>Grupo HDR_BT</i> :

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
			(Pérdidas seg.: 2)		Sexo: NC Edad media (años): 45 Raza: NC Color piel según escala Fitzpatrick: NC Síntomas iniciales: 74%	Tratamientos previos: 37% (LDR_BQT 0%) Duración media queuloide: NC Longitud media (cm): 8 (1-42) Anchura media (cm) NC <i>Grupo HDR:</i> Localización: mama (40%), área esternón (18%), abdomen (20%), otros (22%) Tratamiento previo: 34% (LDR_BQT 2%) Etiología: cirugía (86%), otros (14%) Longitud media (cm): 8,75 (1,25-32)	Tratamiento: cirugía escisión + HDR-BQT (4 a 6 horas después) Fuente: Ir-192 4 fracciones de 3 Gy (12 Gy) DBE: 9,1 Gy
Duan et al (36) (2015) Hubei, China	2002-2005	Estudio observacional de cohortes retrospectivas, comparativo	116 -44 recibieron ¹⁹² Ir HDR-BT (2002-2005), 34 ⁶⁰ Co HDR-BT (2005-2009) y 38 radioterapia externa con haz de electrones (2009-2012)	46.5 (10-120)	Sexo: 32H/84M Edad media (años): 10-60 Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas iniciales: NC	Localización: esternón (n=26), hombro (n=21), espalda/escapula (n=n=24), cuello (n=18), región de pelo occipital (n=15), otros (n=12) Etiología: NC Tratamientos previos: NC Duración media queuloide: NC Longitud media (cm): NC Anchura media (cm) NC	Cirugía escisión + radioterapia (< 12 h tras la cirugía) <i>Grupo de ¹⁹²Ir HDR-BT:</i> 8 Gy/ 10 fracc. + 9 Gy/ 3 fracc (BED: 26,1) . (n=22), 20 Gy/4 fracc. (BED: 30,0) (n=22) <i>Grupo de ⁶⁰Co HDR-BT:</i> 20 Gy/4 fracc. (BED:30,0) (n=17), 18 Gy/6 fracc. (BED:23,4) (n=17) <i>Grupo de radioterapia con haz de electrones:</i> 26 Gy/13 fracc. (BED: 31,2), 30 Gy/15F (BED: 36,0)
Hafkamp CJH et al (51) (2017) Amsterdam, Holanda	2007-2015	Estudio observacional retrospectivo	24/ 29	53 (19-95)	Sexo: 12H/12M Edad mediana (años): 31 (15-64) Raza: NC	Localización de queloides: oreja (n=14), pre-esternal (n=5), abdomen (n=5), otros (n=5) Etiología: NC	Cirugía escisión + HDR-BQT (2 horas tras la resección) Fuente: Ir-192

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
		de una sola cohorte			Color piel (escala Fitzpatrick): II (n=3), III (n=1), IV (n=7), V (n=12), VI (n=6) Síntomas iniciales: NC	Tratamientos previos: 91,7% (inyecciones corticoides (n=21), cirugía (n=12), radioterapia externa (n=3), terapia de presión (n=3), crioterapia (n=3) Duración media queleide: NC Longitud media (cm): NC Anchura media (cm) NC	Pauta de tto.: dosis única de 13 Gy
Ogawa et al (41) (2016) Tokio, Japón	Abril 2010-marzo 2012	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	10/ 10	28.7 (18-42)	Sexo: 9H/1M Edad media (años): 37,9 (22-55) Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas iniciales: NC	Localización de queloides: tórax anterior (n=10) Etiología: acné y foliculitis Tratamientos previos: NC Duración media queleide: NC Longitud media (cm): > 40 Anchura media (cm) NC	IMAP + HDR-BT (después 3-4 días tras la cirugía) Fuente: Ir-192 Pauta de tto.: 20 Gy/ 4 fracciones diarias
Hoang et al (35) (2016) Los Ángeles, EEUU	2004-2014	Estudio observacional de cohortes retrospectivas, comparativo	128/ 264 solo cirugía de escisión (n=28), cirugía de escisión + EBRT (n=197), cirugía escisión + HDR-BT intersticial (n=39)	16.5 (8-70)	Sexo: 30H/98M Edad media (años): solo cirugía (50), EBRT (43) HDR-BT (49) Raza: afro-americano (56%), caucásico (25%), asiático (13%), hispano (11%) Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas iniciales: NC	Localización de los queloides: -Solo cirugía de escisión: abdomen (28%), mama/pecho/espalda (54%), extremidades superiores (8%), cabeza y cuello (10%), desconocido (0%) -EBRT: abdomen (20%), mama/pecho/espalda (30%), extremidades superiores (20%), cabeza y cuello (27%), desconocido (3%) HDR-BT. Abdomen (11%), mama/pecho/espalda (79%), extremidades superiores (4%), cabeza y cuello (7%), desconocido (0%) Etiología: -Solo cirugía escisión: cirugía (69%), trauma (10%), desconocido (21%) -EBRT: cirugía (51%), trauma (18%), desconocido (31%)	<i>Grupo 1:</i> Solo cirugía de escisión <i>Grupo 2</i> cirugía de escisión +HDR-BT intersticial (intraoperatoria) Fuente de radiación: Ir-192 Pauta de tto.: 8-12 Gy/1 sola fracción <i>Grupo 3</i> Tratamiento: cirugía de escisión + EBRT (< 36 horas desde la cirugía salvo 1 caso) Pauta de tto.: 6-9 MeV

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
						-HDR-BT: cirugía (96%), trauma (4%) Escisiones previas: solo cirugía (46%), EBRT (45%), HDR-BT (11%) Tratamientos previos: NC Duración media de queloides: NC Longitud de queloides > 8 cm: solo cirugía escisión (54%), EBRT (34%), HDR-BT (49%) Anchura media (cm) NC	
Jiang P et al (45)(2016) Kiel, Alemania y Copenhagen, Dinamarca	2009-2014	Estudio observacional prospectivo de una sola cohorte	24/ 35	29.4 (7.9-72.4)	Sexo: 9H/15M Edad media (años): 44±18,3 Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): NC Síntomas iniciales: NC	Localización de queloides: esternón (n=11), oreja (n=10), otros (n=3) Etiología: mayoría resultantes de intervenciones quirúrgicas, lesiones, piercings, escisión de ateromas o acné. Tratamiento previo: todos los pacientes habían sido tratados con 1 o más tratamientos (3 con EBRT) Duración media de queloides: NC Longitud media (cm): NC Anchura media (cm) NC	Cirugía escisión + HDR-BQT (< 36 horas tras la resección) Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tto. 6 Gy/3 fracc.
Bijlard E et al¹ (38)(2017) Amsterdam, Holanda	Centro 1: 2010-2014 Centro 2: 2009-2014 Centro 3*: 2003-2009	Estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte	146/238	Centro 1: 30,9 ±17 Centro 2: 43,7 ± 34,9 Centro 3: 40,6±30,5 (p<0,001)	Centro 1: Sexo: 24 H/19M Edad media (años): 36,4 ±14,3 Raza: NC Color piel (escala Fitzpatrick): I o II (9,3%), III o IV (26,7%). V o VI (64%) Síntomas: dolor (67,2%), prurito (80%) Centro 2: Sexo: 26 H/28M Edad media (años): 32,9 ±15	Centro 1 Localización: tronco superior (52,3%), oreja (25,6%), otros (22,1%) Etiología: NC Tratamiento previo: cirugía 61,6% cirugía; otros 14% Duración media de los queloides: 14,7 ±9,4 años Longitud media (cm): 5,3 (1-26) Anchura media (cm): 2,2 (0,5-8) Centro 2 Localización: tronco superior (41,4%), oreja (32,2%), otros (26,4%)	Cirugía escisión + HDR-BT Fuente de radiación: Ir-192 Centro 1: Pauta de tto.: 9 Gy/2 fracciones (después de la optimización del implante) Centro 2: Pauta de tto.: 1º dosis de 6 Gy en las siguientes 3h + 2 fracc. adicionales de 6 Gy el siguiente día Centro 3: Pauta de tto.: 1º dosis de 6 Gy en las siguientes 3h + a fracc.

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
					<p>Color piel (escala Fitzpatrick): I o II (40,2%), III o IV (32,2%). V o VI (13,8%)</p> <p>Síntomas previos: dolor (58,1%), prurito (68,9%)</p> <p>Centro 3:</p> <p>Sexo: 19 H/30M</p> <p>Edad media (años): 34,4 ±14,7</p> <p>Color piel (escala Fitzpatrick): I o II (20%), III o IV (10,8%). V o VI (40%)</p> <p>Síntomas: dolor (66,2), prurito (61,5%)</p>	<p>Etiología: NC</p> <p>Tratamiento previo: cirugía 45,9% cirugía; otros 45,9%</p> <p>Duración media de los queloides: 7,3 ±6,3 años</p> <p>Longitud media (cm): 4,3 (0,7-21)</p> <p>Anchura media (cm): 1,8 (0,5-7)</p> <p>Centro 3</p> <p>Localización: tronco superior (38,5%), oreja (43,1%), otros (18,5%)</p> <p>Etiología: NC</p> <p>Tratamiento previo: cirugía 46,2% cirugía; otros 35,4%</p> <p>Duración media de los queloides: 7,0 ± 6,6 años</p> <p>Tamaño medio (cm): 5,4 (1-26)</p> <p>Anchura media (cm): 2,4 (0,5-8)</p>	adicional de 6 Gy el siguiente día
Taheri et al (47)(2017) Teherán, Irán	2009-2013	Estudio observacional prospectivo de una sola cohorte	5/10		<p>Sexo: 2H/3M</p> <p>Edad media (años): 38,3±6,4</p> <p>Raza: NC</p> <p>Color piel (escala Fitzpatrick): NC</p> <p>Síntomas previos :NC</p>	<p>Queloides recurrentes</p> <p>Localización: región inguinal (n=3), cuello (n=1), glúteo (n=1), pecho y clavícula (n=2), muslo (n=1), lumbar (n=1) espalda (n=1)</p> <p>Etiología: intervenciones quirúrgicas (40%), abrasiones (30%), quemaduras (n=30%)</p> <p>Tratamiento previo: Si</p> <p>Duración media de los queloides: NC</p> <p>Longitud media (mm²): 325,18±426,16</p> <p>Anchura media (cm): NC</p>	<p>Cirugía escisión + HDR-BQT (<30 min tras la resección)</p> <p>Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192</p> <p>Pauta de tto.</p> <p>Dosis total de 12 Gy/3 fracc.</p>
Jiang P et al² (46) (2018) Kiel, Alemania y Copenhagen, Dinamarca	2009-2016	Estudio observacional prospectivo de una sola cohorte	29/37	49,7 meses (7,9-91,98)	<p>Sexo: 11M/18H</p> <p>Edad media (años): 47 (20-80)</p> <p>Raza: NC</p> <p>Color piel (escala Fitzpatrick): NC</p>	<p>Localización: NC</p> <p>Etiología: mayoría resultantes de intervenciones quirúrgicas, lesiones, piercings, escisión de ateromas o acné.</p> <p>Tratamiento previo: todos los pacientes habían sido tratados</p>	<p>Cirugía escisión + HDR-BQT (< 36 horas tras la resección)</p> <p>Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192</p> <p>Pauta de tto.</p> <p>6 Gy/3 fracc. (18 Gy)</p>

Autor	Periodo reclutamiento	Tipo de estudio	n (pacientes/ lesiones)	Seg. medio (meses)	Características de los pacientes	Características de los queloides	Características de la intervención
					Síntomas previos como dolor o prurito: 93,1%	con 2 o más tratamientos previos (3 con EBRT) Duración media de los queloides: NC Tamaño medio (cm): NC Anchura media (cm): NC	
Bijlard et al (2018) (48) Holada (multicéntrico)	2012-2014	Ensayo clínico aleatorizado (no ciego)	Grupo HDR-BT: 7 Grupo crioterapia: 9	1 año	Sexo: 3H/4M (grupo HDR-BT); 5H/4M (grupo crioterapia intralesional) Edad media (años): 35,0±11,0 (grupo HDR-BT); 32,7±7,9 (grupo crioterapia intralesional) Color piel (escala Fitzpatrick): NC I-II (12,5%), III-IV (25%), V-VI (62,5%)	Localización queloides resistentes: <i>Grupo HDR-BT</i> : oreja (29%), tórax (0%), otros (71%) <i>Crioterapia intralesional</i> : tórax (33%), oreja (22%), otros (44%) Etiología: NC Tratamiento previo: mayoría tratados con inyecciones corticoesteroides Duración de media de queloides: 6,4±3,7 años (grupo HDR-BT); 9,6±9,8 (grupo crioterapia intralesional) Volumen de queloides: 5,7±7,7 ml (grupo HDR-BT); 8,1±10,4 (grupo crioterapia intralesional)	<i>Grupo HDR-BT</i> : cirugía escisión + HDR-BQT Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tto.: 9Gy/2 fracc administradas el mismo día de la intervención) <i>Grupo crioterapia intralesional</i> : aguja "crioshape"

BED: dosis biológicamente efectiva; cm.: centímetro; Co.: cobalto; DBE: dosis biológicamente efectiva; EBRT: radioterapia de haz externo; Gy: gray; H.: hombre; fracc.: fracciones; h.: hora; HDR-BQT: braquiterapia de alta tasa de dosis; HDR-SB: braquiterapia superficial de alta tasa; Ir.: iridio; LDR-BT: braquiterapia de baja tasa de dosis; M.: mujer; Mev: megaelectronvoltio; min.: minutos; mm.: milímetro; n.: número; NC: no consta; Seg.: seguimiento; Sr.: estroncio; tto.: tratamiento; Grupo 1: grupo encuestado; grupo 2: grupo con examen clínico;

¹Pacientes del centro 3 posiblemente duplicados del estudio de Van Leuven et al; ²Actualización del estudio de Jiang et al (2016)

4.5 Resultados de efectividad

4.5.1 Recurrencia

Todos los estudios incluidos describen la proporción de recurrencias entre los queloides tratados, proporcionando la mayoría (72%) una definición de lo que consideran como recurrencia (tabla 4; anexo C). Comúnmente se define como la presencia de una nueva cicatriz queلوide en la misma localización o zona tratada, sin documentar cómo se lleva a cabo la determinación. Dos estudios (35, 39) realizan una determinación clínica atendiendo a los criterios de *Cosman and Wolff* (crecimiento pruriginoso y nodular) (52). En el estudio retrospectivo realizado por el grupo de Bijlard et al. (38) se diferencia entre recurrencia completa y parcial atendiendo a si el tamaño de queلوide recidivante es igual o inferior al original.

La tasa media de recurrencias fue del 14,84% \pm 9,5%. La tasa más baja se objetivó en el estudio de Ogawa et al. (41) donde no recurrió ninguno de los queloides, pero hay que tener en cuenta que en este estudio de carácter retrospectivo se incluyeron solo diez pacientes. En el otro extremo, se encuentra el trabajo de Fraunholz et al. (24) que registró una proporción de recurrencias del 36% en el grupo de encuestados y del 46% en los pacientes examinados clínicamente. La tasa de recurrencia fue significativamente mayor en área preesternal (86%) que en otras localizaciones ($p < 0,05$). No encontraron una asociación estadísticamente significativa respecto a ninguna otra de las variables estudiadas (edad, sexo, fototipo de piel, predisposición genética, etiología o longitud de queloides), al contrario de lo que sucedió en el estudio de Viani et al. (42) en donde el tamaño del queلوide ≥ 5 cm, las quemaduras como etiología y el tratamiento previo se asociaron significativamente con el riesgo de recidiva. No se encontró ventaja para el tratamiento antes de las 24 horas.

En el estudio de carácter prospectivo realizado por Veen & Kal (44), la tasa de recurrencia disminuyó significativamente a medida que aumentó la dosis biológicamente efectiva (BED), variando esta desde el 44% (BED=13,4), hasta el 3% (BED=20,8) y 0% (BED=28,8). Por el contrario, Bijlard et al. (38) mostraron tasas de recurrencia en torno al 22%-25% con independencia de la dosis y régimen de fraccionamiento (2x9 Gy, 3x6 Gy y 2x 6 Gy). Los investigadores del grupo Duan et al. (36) encontraron que el control local mejoraba cuando se aumentaba la BED pero en este caso las diferencias entre pacientes que recibieron una BED > 30 o < 30 Gy no fueron significativas (4,5% versus 13,6%; $p=0,104$). Tampoco observaron una asociación con respecto al tipo de radiación recibida (EBRT o la HDR-BT), el régimen de fraccionamiento o la fuente de radiación (^{192}Ir o ^{60}Co). De forma general, las recurrencias y los malos resultados fueron más predominantes en la espalda y esternón.

En la misma línea, Hoang et al. (35) no objetivaron diferencias entre la EBRT y la HDR-BT como terapia adyuvante (19% versus 23%), aunque el tiempo hasta la

recidiva fue significativamente menor con la HDR-BT que con la EBRT. Tanto en este estudio como en el de Guix et al. (43) el tratamiento con radioterapia adyuvante redujo las recurrencias con respecto a la cirugía aislada.

El único ensayo aleatorizado refirió una mayor tasa de recurrencia en los pacientes tratados con crioterapia intralesional (22%) en comparación a los tratados con HDR-BT adyuvante pero se desconoce la significación de esta diferencia dado que se incluyeron únicamente 16 pacientes y el ensayo se finalizó prematuramente por los malos resultados de la crioterapia (48).

4.5.2 Apariencia estética y resultados clínicos

En alrededor de la mitad de los trabajos, además de la proporción de recurrencias, se evaluó de algún modo la apariencia estética y el resultado clínico, aunque con información selectiva de resultados. Únicamente en cuatro se utilizaron escalas de evaluación estandarizadas (39, 47, 48, 51). Estos grupos utilizaron la Escala del Observador y Paciente para Evaluación de Cicatrices (Patient and Observer Scar Assessment Scale/POSAS). El paciente puntúa del 1 al 10 los síntomas relativos a dolor, picor, color, rigidez, espesor e irregularidad y el observador la vascularización, pigmentación, grosor, alivio, flexibilidad y área de superficie. La puntuación total para el paciente y el observador va desde los 6 los 60 puntos, siendo 6 la piel normal y 60 la peor cicatriz posible. La puntuación media del paciente varió entre 12,5 y 24,3 (media ponderada \pm DE: 20,5 \pm 3,24) y la del observador entre 4,7 y 17 (media ponderada \pm DE: 12,7 \pm 5,4). En el ensayo clínico realizado por Bidjard et al. (48) el POSAS disminuyó de 67,2 a 22,3 ($p < 0,001$). El POSAS no varió significativamente con la crioterapia (74,6 versus 68,1).

En el resto de los estudios la determinación se realizó en base a una valoración de carácter subjetiva realizada por el evaluador o paciente. El grupo de Guix et al. (43) valoró que los resultados fueron buenos/excelentes en el 96,3% de los pacientes tratados, utilizando en este estudio dosis de 12 Gy. Viani et al. (42) refirieron buenos resultados en el 70,6% de casos tratados con 20 Gy y Veen & Kal (44) observaron que los resultados estéticos mejoraban significativamente con el aumento de dosis (11,1% (BED=13,4), 63% (BED=20,8) y 100% (BED=28,8). La valoración de los pacientes fue relativamente peor que la de los clínicos, considerándose satisfechos con los resultados cosméticos entre el 51% y el 71% de los intervenidos. En el estudio de Arneja et al. (40) los resultados se definieron como aceptables. (ver tabla 7).

En varios de los trabajos se valoró el alivio/mejora sintomática, sobretudo en cuanto al prurito, dolor y/o quemazón. Según estos estudios el prurito mejora/desaparece en el 78,6%-95,3% de los casos, el dolor en el 80% al 88,9% y la quemazón en el 69%-83%. En el estudio de Hafkamp et al. (51) el prurito mejora en 11 de los 14 pacientes, pero 6 sufren esta afectación por primera vez tras el tratamiento. Se objetivan 6 nuevos casos de dolor frente a los 8 que se recuperan.

Tabla 5. Resultados de efectividad de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Recurrencia (% pacientes)	Resultados Estéticos	Alivio sintomático (% pacientes)	Satisfacción con tto. (% pacientes)	POSAS ² pacientes	POSAS ² observador	Efectividad sobre signos y síntomas específicos				
							Prurito (% pacientes)	Enrojecimiento (%pacientes)	Impotencia Funcional (% pacientes)	Dolor (% pacientes)	Quemazón
Guix et al. (43), (2001) (Barcelona, España)	Cirugía + HDR-BT: 3,5% Solo HDR: 13,6%	Cirugía + HDR-BT: Buenos/excelentes: 96.3% (130/135) Solo HDR : 77,3% (17/22)	-	-	-	-	Global: 86% pre tto. A 4,7 % post-tto (Reducción del 81,1%)	Global: 85% pre tto. a 3,5 % post-tto (Reducción del 81,5%)	Global: 46% pre tto. a 0 % post-tto (Reducción del 46%)	-	Global: 74% pre tto. a 0 % post-tto (Reducción del 74%)
Garg et al. (26) (2004) (Nueva York, Estados Unidos)	16,6 %	Buenos	-	-	-	-	Mejoría (%)	-	-	Mejoría (%)	Mejoría (%)
Fraunholz et al. (24) (2005) (Frankfurt, Alemania)	Grupo 1* (2 años): 44 % -esternón: 86% Grupo 2* (2 años): 46%	Grupo 1*: extremadamente satisfechos (15%), bastante (36%), poco (27%) o nada (22%)	Grupo 1*: Alivio completo (32%); mejoría (47%), sin cambios (9%), empeoramiento (12%)	Grupo 1*: extremadamente satisfechos (29%), bastante (32%), poco o nada (20%)	-	-	-	-	-	-	-
Arneja et al. (40) (2006) (Manitoba, Canadá)	8 %	Aceptables	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Narkwong et al. (49) (2006) (Bangkok, Tailandia)	12.5 %		-	-	-	-					
Veen & Kal (44) (2007) Utrecht, Holanda	Grupo 1**: 44 % Grupo 2**: 3% Grupo 3**: 0%	Grupo 1**: buenos ¹ (11,1%) Grupo 2**: buenos (63 %) Mejoría (n=26%) Grupo 3**: buenos (100%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Viani et al. (42) (2009) Sao Paulo, Brasil	12.7 %	Buenos 70.6 % (51,5% tórax; 84,1% otras localizaciones)	Todos los signos y síntomas mejoraron	-	-	-	83 % pre tto. a 3.2% post tto.. (reducción del 79,8%)	81 % pre tto a 4.8 % post tto. (reducción del 76,2%)	-	-	69 % pre tto a 0 % post tto. (reducción del 69%)
Kuribayashi et al. (50) (2011) Tokyo, Japón	9.7 % (pared abdominal)	Buenos*	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Estudio	Recurrencia (% pacientes)	Resultados Estéticos	Alivio sintomático (% pacientes)	Satisfacción con tto. (% pacientes)	POSAS ² pacientes	POSAS ² observador	Efectividad sobre signos y síntomas específicos				
							Prurito (% pacientes)	Enrojecimiento (%pacientes)	Impotencia Funcional (% pacientes)	Dolor (% pacientes)	Quemazón
Van Leeuwen et al. (39) (2014) Amsterdam, Holanda	3.1 % (67% en pacientes que no completaron tto.)	-	77% satisfechos	86 %	19,69±2,4	POSAS ² observadores: 16,71±1,1	87 % Mejora*	-	90.5 % Mejora*	82 % Mejora*	83 % Mejora*
De Cicco et al. (37) Milán, Italia	Global: 38 % (19/50) LDR_BT: 30,4% HDR_BT: 38%	LDR_BT Buenos: 60% HDR_BT Buenos: 56% (p=0,27)	LDR_BT 67,9% de los sintomáticos HDR_BT 91,7% de los sintomáticos (P=0,03)	-	-	-	-	-	-	-	-
Duan et al (36) (2015) Hubei, China	¹⁹² Irpauta1: 13,6% ¹⁹² Irpauta2: 4,5% ⁶⁰ Copauta1: 11,7% ⁶⁰ Copauta2: 17,6% EBRTpauta1: 33,3% EBRTpauta2:15%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hafkamp CJH et al. (51) (2017) Amsterdam, Holanda	24 %	-	-	-	24,3	POSAS ² observadores: 4,7	78,6% mejora (11/14) Nueva aparición: (25% (6/24)) Puntuación POSAS ² : 2,7	Puntuación POSAS: 4,7	-	Desaparición dolor: 88,9% (8/9) Nueva aparición: 25% (6/24) Puntuación POSAS ² : 2	-
Ogawa et al. (41) (2016) Tokio, Japón	0 %	-	-	-	-	-	Alivio en el 80 % de los casos	-	-	Alivio en el 80 % de los casos	-
Hoang et al. (35) (2016) Los Ángeles, EEUU	23 % Solo cirugía: 54% EBRT: 19% HDR-BT: 23%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jiang P et al. (45)(2016) Kiel, Alemania y Copenhagen, Dinamarca	8,3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Estudio	Recurrencia (% pacientes)	Resultados Estéticos	Alivio sintomático (% pacientes)	Satisfacción con tto. (% pacientes)	POSAS ² pacientes	POSAS ² observador	Efectividad sobre signos y síntomas específicos				
							Prurito (% pacientes)	Enrojecimiento (%pacientes)	Impotencia Funcional (% pacientes)	Dolor (% pacientes)	Quemazón
Bijlard E et al. (38) (2017) Amsterdam, Holanda	Centro 1: Total ³ : 9,1% Parcial ³ : 13% Centro 2: Total ³ : 3,1% Parcial ³ : 20,3% Centro 3: Total ³ : 13,5% Parcial ³ : 11,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taheri et al. (47)(2017) Teherán, Irán	20% de las lesiones	-	POSAS observadores: 17,1±3	-	20,8 ±11,5	-	-	-	-	-	-
Jiang P et al.² (46) (2018) Alemania y Dinamarca	8,1%	-	Mejoría síntomas en todos los pacientes	-	-	-	-	-	-	-	-
Bijlard et al. (2018) (48)Holada (multicéntrico)	Grupo escisión + HDR-BT: 0% Grupo crioterapia: 22%	-	-	-	Grupo escisión + HDR-BT: 37,3 pre-tto. a 12,5 post-tto. (p<0,001) Grupo crioterapia: 44,1 pre-tto. a 40,6 post-tto. (p>0,001)	Grupo escisión + HDR-BT: 29,9 pre-tto. a 10,9 post-tto. (p<0,001) Grupo crioterapia: 30,5 pre-tto. a 27,3 post-tto. (p>0,001)	POSAS: Grupo escisión + HDR-BT: 6,2 pre-tto. a 1,9 post-tto. (p<0,001) Grupo crioterapia: 6,9 pre-tto. a 6,2 post-tto. (p>0,001)	-	-	POSAS: Grupo escisión + HDR-BT: 4,3 pre-tto. a 1,3 post-tto. (p>0,001) Grupo crioterapia: 6,9 pre-tto. a 6,2 post-tto. (p>0,001)	-

EBRT: radioterapia de haz externo; HDR-BQT: braquiterapia de alta tasa de dosis; LDR-BT: braquiterapia de baja tasa de dosis; tto.: tratamiento

Grupo 1*: grupo encuestado; grupo 2*: grupo con examen clínico; Grupo 1**: 1 dosis de 4Gy + 2 dosis de 3 Gy (Dosis biológica efectiva=13,4 Gy); Grupo 2**: 1 dosis de 6Gy + 2 dosis de 4 Gy (Dosis biológica efectiva=20,8 Gy); Grupo 3**: 3 dosis de 6 Gy (Dosis biológica efectiva=28,8) Gy)

1Clasificación según escala de Enhamre y Hammer (cita en estudio de Viani et al)

2Clasificación según escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale): paciente puntúa del 1 al 10 el dolor, prurito, rigidez, variación de color, grosor e irregularidad y el observador la vascularización, pigmentación, grosor, alivio, flexibilidad y área de superficie; puntuación total del paciente y observador varía entre 6 (normal) y 60 (peor estado)

3Se define como “no recurrencia” una cicatriz que no se eleva, no crece, no presenta prurito ni dolor, “recurrencia parcial” cuando la cicatriz crece, pero es menor a la original y todavía presenta prurito y dolor y “recurrencia completa” cuando no existe mejoría.

4.6 Seguridad

La descripción de las complicaciones/efectos adversos derivados del tratamiento fue muy desigual en los estudios incluidos, observando que la mayoría solo informan sobre complicaciones específicas. De los 18 estudios que proporcionan datos al respecto, solo seis utilizan sistemas estandarizados para medir la toxicidad tardía en el tejido sano. Tres emplean los criterios CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (35, 36, 50) y tres clasifican los mismos según la escala SOMA/LENT (*Subjective, Objective, Management and Analytic/ The Late Effects on Normal Tissues*) (24, 43, 49). Bijlard et al. (38) aplican una clasificación propia, aunque similar a la escala SOMA/LENT. A continuación, se describen los principales resultados presentados en las publicaciones seleccionadas, que se presentan con más detalle en la tabla 6.

4.6.1 Complicaciones generales

Solo dos de los estudios incluidos hacen referencia al total de complicaciones, indicando la gravedad de la mismas. Fraunholz et al. (24) refieren un 17% de alteraciones leves, un 33% de alteraciones moderadas y un 37% de graves. Bijlard et al. muestran que después de ajustar por las variables confusoras las complicaciones fueron significativamente inferiores con la pauta de 12 Gy respecto a la de 18 Gy. El porcentaje de complicaciones graves varió desde el 3,3% al 13,8% y 18,6%.

4.6.2 Complicaciones agudas

Ocho estudios proporcionaron información acerca de las infecciones de la cicatriz y siete sobre dehiscencias, variando las frecuencias de infección en estos estudios entre el 0% y el 20% (media ponderada \pm DE=6,66 \pm 3,4) y las dehiscencias entre el 0% y el 23,3% (media ponderada \pm DE=12,99 \pm 8,39) (tabla 6). En el estudio de Hoang et al. (35) se observó infección/dehiscencia en el 8% de los sujetos tratados con HDR-BT frente al 0% de los tratados con EBRT. Bijlard et al. (38) encontraron que la proporción de casos con infección o dehiscencia fue inferior en aquellos centros que emplearon menores dosis de radiación, presentando solo el centro que aplica fracciones de 9 Gy infecciones y dehiscencias de carácter grave (4,7% y 1,2%, respectivamente).

4.6.3 Complicaciones tardías

✓ Toxicidad cutánea

De los 7 estudios que evalúan objetivamente el grado de toxicidad cutánea solo tres refieren toxicidad cutánea \geq grado 3 (tabla 6). El porcentaje de pacientes afectados varió entre el 8,3% y el 25% (Media ponderada \pm DE=6,66 \pm 3,4) (24, 26, 38). En el estudio de Bijlard et al. (38) las complicaciones graves fueron más frecuentes en los

centros que utilizaron dosis de 12 Gy, aunque se desconoce si estas diferencias fueron significativas.

✓ *Otras complicaciones tardías*

De forma general, las complicaciones crónicas más comúnmente descritas fueron las telangiectasias y las alteraciones de pigmentación (tabla 6), variando la frecuencia de las primeras entre el 0% y el 48% (Media ponderada \pm DE=15,4 \pm 3,3) y las segundas entre el 6% y el 25% (Media ponderada \pm DE=24,37 \pm 28,16). De Cicco et al. (37) refieren un 0% de telangiectasias en el grupo tratado con HDR-BT frente al 15,2% en el grupo tratado con LDR-BT. La hipopigmentación fue más frecuente con HDR-BT (22% versus 10,8%) y la hiperpigmentación con LDR_BT (32,6 versus 22%). En el estudio de Hoang et al. (35) un 5% de los sujetos a los que se les aplicó HDR-BT sufrieron hiperpigmentación frente al 1% de los tratados con EBRT. Bijlard et al. (38) observaron que las alteraciones de pigmentación fueron menos comunes en los centros que aplicaron dosis de 12 Gy respecto al centro que aplicó 16 Gy, no observando ningún caso de hiper o hiperpigmentación grave en este último centro.

Dos de los estudios incluidos notificaron sobre la aparición de heridas crónicas (Media ponderada \pm DE= 9,6 \pm 4,47) (38, 51). En el estudio de Bijlard et al. (38) la frecuencia de heridas crónicas graves fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron una pauta de 18 Gy frente a los que recibieron 12 Gy (14% versus 3,3%). En este estudio también se objetivó dermatitis de grado 2, variando la frecuencia entre el 0% y 26,7% según la dosis. Otros dos estudios no refieren casos de dermatitis (39, 40).

También se notificaron casos de retraso en la cicatrización en dos de los cuatro estudios que hacen mención expresa a esta complicación. Las tasas variaron entre el 0% y el 25% (Media ponderada \pm DE=15,4 \pm 3,3). Asimismo, también se hace referencia a fibrosis en dos de los cuatro estudios que proporcionan datos al respecto (Media ponderada \pm DE= 4,37% \pm 8,59) (37, 43, 45, 49).

Algunos estudios aislados refirieron úlceras crónicas (17%) (26), dermatitis (0%-26,7% dependiendo de la dosis) (38) y eritema (3%) (35). No se notificó ningún caso de neuritis. Dos expresaron no haber observado ninguna complicación de tipo tardío (39, 42).

Solo uno de los estudios seleccionados refiere neoplasia (36). En este estudio se identificaron dos casos de cáncer de esófago a los 5 y 6 años de tratamiento de los queloides de cuello, que los autores desconocen si pudiesen haber sido ocasionados o no por el tratamiento.

4.6.4 Mortalidad

La mortalidad en los únicos dos estudios que constatan haber sufrido muertes fue del 1,7% y 2,6% (42, 44). Las causas se desconocen.

Tabla 6. Resultados de seguridad de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor, año, lugar del estudio	Complicaciones generales (caract. y % pac.)	Toxicidad cutánea Grado 3 o 4 (% pac./ lesiones.)	Complicaciones agudas		Complicaciones tardías								Mortalidad (% pac.)
			Infección (% pac./ lesiones)	Dehiscencia (% Pac./ lesiones)	Telang. (% pac./ lesiones)	Cambios pigm. (% pac./ lesiones)	Hipo pigm. (% pac./ lesiones)	Hiper pigm. (% pac./ lesiones)	Fibrosis (% pac./ lesiones)	Tumores (% pac./ lesiones)	Retraso cicatrización/herida crónica	Otros	
Guix et al. (43), (2001) (Barcelona, España)	-	0 (SOMA-LENT)	-	-	15.4 % (26/169)	6 % (10/169)	-	-	0	-	-	-	-
Garg et al. (26) (2004) (Nueva York, Estados Unidos)	-	8,3% (1/12)	-	-	-	25% (3/12)	-	-	-	-	-	-	Ulceras: 16,7% (2/12) Tox. Grado 2: 15,7% (2/12)
Fraunholz et al. (24) (2005) (Frankfurt, Alemania)	Grupo 2* Leves: 17 % Moderadas: 33% Severas: 37 % Sin alteraciones (13%)	Grupo 2*: 25 % (6/24) (SOMA-LENT)	-	-	Grupo 2*: 48% no recidiva Total: NC	Si (%ND)	Grupo 2*: 63% no recidivas Total: NC	Grupo 2*: 42% no recidivas Total: NC	-	-	-	-	Grupo 2*: Enrojecimiento leve: 21% de no recidivas
Arneja et al. (40) (2006) (Manitoba, Canadá)	Total complicaciones: 32% (8/25)	-	8% (2/25)	0	-	-	-	-	-	0	-	-	Deformidad: 4% (1/25) Dermatitis: 0 Neuritis: 0
Narkwong et al. (49) (2006) (Bangkok, Tailandia)	-	0 (SOMA-LENT)	-	-	-	6,6% (1/15)	-	-	6,6% (1/15)	-	-	-	-
Veen & Kal (44) (2007) Utrecht, Holanda	No complicaciones tardías	-	-	Si	-	-	-	-	-	-	0	-	2,6%
Viani et al. (42) (2009) Sao Paulo, Brasil	No complicaciones tardías	-	-	-	10.4 % (93/892)	-	-	-	-	-	0	-	1,7%
Kuribayashi et al. (50) (2011) Tokyo, Japón	-	0 (Escala CTCAE)	-	-	0	0	0	0	-	-	-	-	Eritema transitorio: aprox. 100% Disrafia: 4,8% (1/21)

Autor, año, lugar del estudio	Complicaciones generales (caract. y % pac.)	Toxicidad cutánea Grado 3 o 4 (% pac./ lesiones.)	Complicaciones agudas		Complicaciones tardías								Mortalidad (% pac.)
			Infección (% pac./ lesiones)	Dehiscencia (% Pac./ lesiones)	Telang. (% pac./ lesiones)	Cambios pigm. (% pac./ lesiones)	Hipo pigm. (% pac./ lesiones)	Hiper pigm. (% pac./ lesiones)	Fibrosis (% pac./ lesiones)	Tumores (% pac./ lesiones)	Retraso cicatrización/herida crónica	Otros	
Van Leeuwen et al. (39) (2014) Amsterdam, Holanda	-	-	5.7 %	0		21.4 % (6/35)	NC	NC		0	-	Dermatitis: 0 Neuritis: 0	-
De Cicco et al (37) Milán, Italia	-	-	-	-	LDR_BT: 15,2% (7/46) HDR_BT: 0	-	-	LDR_BT:10,8% (5/46) HDR_BT: 22% (11/46)	LDR_BT:32,6% (15/46) HDR_BT: 22% (11/46)	-	-	-	-
Duan et al. (36) (2015) Hubei, China	-	0 (Escala CTCAE)	-	-	-	-	-	-	-	1,7% (2/116)	-	-	-
Hafkamp CJH et al. (51) (2017) Amsterdam, Holanda	-	-	4,2% (n=1)	4,2% (n=1)	-	4,2% (n=1)	4,2% (n=1)	0		-	H. crónica: 4,2% (n=1)	Úlceras=0	-
Ogawa et al. (41) (2016) Tokio, Japón	No complicaciones quirúrgicas	-	-	-		20% (2/10)	-	-	-	-	-	-	-
Hoang et al. (35) (2016) Los Ángeles, EEUU	Efectos 2º EBRT:2% (4/197) HDR-BT: 15% (6/39)	0 (Escala CTACE)	EBRT: 0% HBR-BT: 8% (3/39)	-	-	EBRT: 1% (2/197) HDR-BT: 5% (2/39)	0	EBRT: 1% (2/197) HDR-BT: 5% (2/39)	-	0		Eritema solo EBRT: 1% (2/197) HDR-BT: 3% (1/39)	-
Jiang et al. (2016) Dinamarca y Alemania	-	-	0	-	0	12,5 (3/24)	8,3% (2/24)	4,1% (1/24)	0	-	R. cicatr.: 25% (6/24)	-	-
Bijlard E et al. (2017) Amsterdam, Holanda	Centro 1 ¹ : Complicaciones graves ² : 18,6% (16/86) Complicaciones leves ² : 57% (49/86)	-	Centro 1 ¹ : l. grave: 4,7% (4/86) l. leve: 5,8% (5/86)	Centro 1 ¹ : D. grave: 1,2% (1/86) D. leve: 22,1% (19/86)	-	Centro 1 ¹ : Grave: 2,3% (2/86) Leve: 79,1% (68/86)	Centro 1 ¹ : Hipo. grave: 1,2% (1/86) Hipo. leve:	Centro 1 ¹ : Hiper. grave: 1,2% (1/86) Hiper. leve: 40,7% (35/86) Centro 2 ¹ :	-	-	Centro 1 ¹ : H. crónica. grave: 14% (12/86) Centro 2 ¹ : H. crónica grave: 11,3% (9/80) Centro 3 ¹ :	Centro 1 ¹ : Dermatitis grado 2: 26,7% (23/86) Centro 2 ¹ :	-

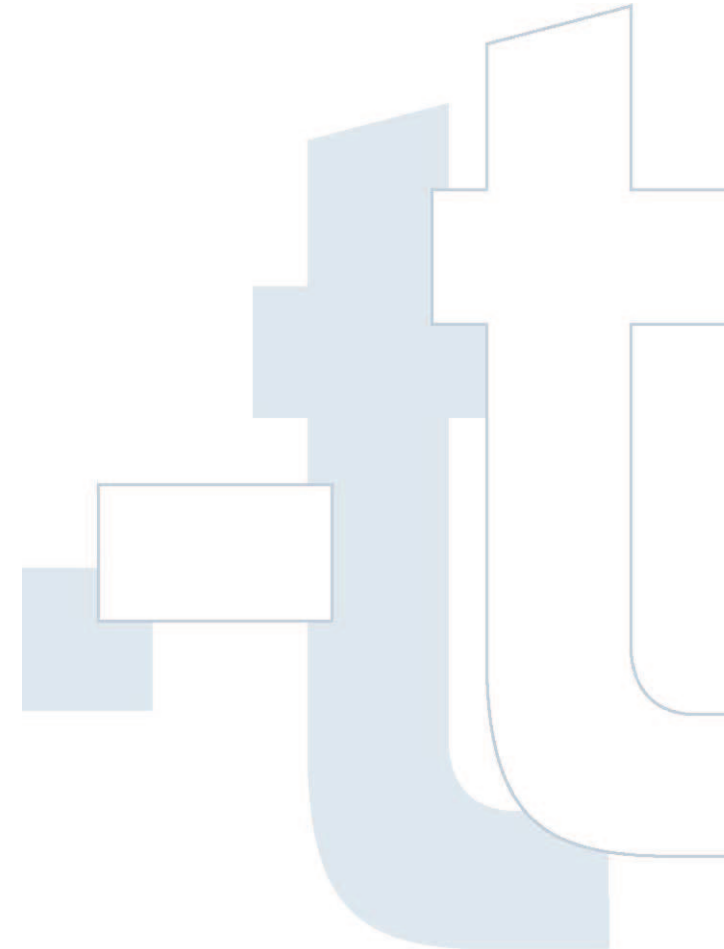
Autor, año, lugar del estudio	Complicaciones generales (caract. y % pac.)	Toxicidad cutánea Grado 3 o 4 (% pac./ lesiones.)	Complicaciones agudas		Complicaciones tardías								Mortalidad (% pac.)	
			Infección (% pac./ lesiones)	Dehiscencia (% Pac./ lesiones)	Telang. (% pac./ lesiones)	Cambios pigm. (% pac./ lesiones)	Hipo pigm. (% pac./ lesiones)	Hiper pigm. (% pac./ lesiones)	Fibrosis (% pac./ lesiones)	Tumores (% pac./ lesiones)	Retraso cicatrización/herida crónica	Otros		
	Centro 2 ¹ : Complicaciones graves ² : 13,8% (11/64) Complicaciones leves ² :40% (32/80) Centro 3 ¹ : Complicaciones graves ² : 3,3% (2/52) Complicaciones leves ² :33,7% (2/52)		Centro 2 ¹ : I. grave: 0% I. leve: 7,5% (6/80) Centro 3 ¹ : I. grave: 0% I. leve:6,7% (4/60)	Centro 2 ¹ : D. grave: 0% D. leve: 10% (8/80) Centro 3 ¹ : D. grave: 0% D. leve: 18,3% (10/60)		Total: 81,4% (70/86) Centro 2 ¹ : Grave: 6,3% (5/80) Leve: 35% (36/80) Total: 51,2% (41/80) Centro 3 ¹ : Grave: 0% Hipo leve: 5% (3/60) Total: 5% (3/60)	38,4% (33/86) Centro 2 ¹ : Hipo. grave: 5% (4/80) Hipo. leve: 32,5% (25/80) Centro 3 ¹ : Hipo. grave: 0% Hipo leve: 5% (3/60)	Hiper. grave: 1,3% (1/80) Hiper. leve: 14,2% (11/80) Centro 3 ¹ : Hiper. grave: 0% Hiper. leve: 13,3% (8/60)			H. crónica grave: 3,3% (2/60)	Dermatitis grado 2: 7,5% (6/90) Centro 3 ¹ : Dermatitis grado 2: 0%		
Taheri et al (47)(2017) Teherán, Irán	Solo 1 caso	-	20% (1/5)	20% (1/5)										
Jiang P et al²¹ 24 (2018) Kiel, Alemania y Copenhagen, Dinamarca	Sin complicaciones agudas	-	0	-	5,4% (2/37)	8,1% (3/37)	-	-	-	-	-	18,9% (7/37)	Eritema: 0% Sangrado: 0%	
Bijlard et al (2018) (48)Holada (multicéntrico)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Caract.: características; Cicatr.: cicatrización; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm); D.: dehiscencia; EBRT: radioterapia de haz externo; I.: infección; H.: herida; HDR_BT: braquiterapia de alta tasa; Hiper.: hiperpigmentación; Hipo.: hipopigmentación; LDR_BT: braquiterapia de baja tasa; Pac.: pacientes; Pigm.: pigmentación; SOMA-LENT:

Autor, año, lugar del estudio	Complicaciones generales (caract. y % pac.)	Toxicidad cutánea Grado 3 o 4 (% pac./ lesiones.)	Complicaciones agudas		Complicaciones tardías								Mortalidad (% pac.)
			Infección (% pac./ lesiones)	Dehiscencia (% Pac./ lesiones)	Telang. (% pac./ lesiones)	Cambios pigm. (% pac./ lesiones)	Hipo pigm. (% pac./ lesiones)	Hiper pigm. (% pac./ lesiones)	Fibrosis (% pac./ lesiones)	Tumores (% pac./ lesiones)	Retraso cicatrización/herida crónica	Otros	

Subjetive, Objective, Management and Analytic_The Late Effects on Normal Tissues (el grado 1 se equivale con síntomas menores, el grado 2 con síntomas moderados, el 3 con síntomas severos que tienen un impacto significativo en la actividad diaria, el 4 con daño irreversible que requiere una intervención terapéutica mayor y 5 la muerte o pérdida del órgano relacionado con la radioactividad); Telang.: telangiectasias; Tox. toxicidad

¹ La pauta de HDR-BT en el centro 1 es de 2 fracciones/9Gy, en el centro 2 de 3 fracciones/6 Gy y en el centro 3 de 2 fracciones de 6 Gy; ²Se definen las complicaciones como leves cuando requieren tratamientos conservadores (dehiscencia, infección tratadas con antibióticos orales, dermatitis grado 2, diferencias de pigmentación), y graves en caso de precisar intervención quirúrgica, readmisión o con un gran impacto sobre la calidad de vida (dermatitis de grado 3 o 4, heridas crónicas de más de 3 meses de duración o diferencias de pigmentación que precisan tatuar o tratamiento láser)



4.7 Calidad de la evidencia

Los estudios incluidos en la actual revisión sistemática son de muy baja calidad metodológica. Se trata en su mayoría de estudios de una cohorte retrospectiva de pacientes que presentan un elevado riesgo de sesgo al estar basados en información que ha sido derivada fundamentalmente de bases de datos clínicas o historias médicas. Tres de los cuatro estudios de cohortes comparativas son también de carácter retrospectivo y el único de origen prospectivo presenta importantes incertidumbres respecto a la asignación de pacientes a cada brazo. Solo existe un ensayo clínico aleatorizado y este solo incluye 7 pacientes tratados con HDR-BT adyuvante, al haber sido abortado precozmente debido a los malos resultados obtenidos con la crioterapia intralesional, que fue la técnica que se estaba evaluando.

La mayoría de los trabajos no proporcionan información al respecto de la selección de pacientes, terapias concomitantes, datos incompletos, diferencia de seguimiento entre los grupos o pérdidas, y en algunos que sí lo hacen, las pérdidas objetivas fueron altas, disminuyendo la validez interna.

Los sesgos de los estudios incluidos se detallan en las tablas del anexo D. En las tablas del anexo E se proporcionan las tablas de los perfiles de evidencia GRADE.

5 DISCUSIÓN

El tratamiento de los queloides constituye un importante reto para los profesionales sanitarios debido a la limitada efectividad de los tratamientos convencionales para erradicar la totalidad de la cicatriz y evitar las recurrencias. Aunque no existe un esquema terapéutico aceptado por las diferentes sociedades científicas implicadas, algunos grupos consideran que la escisión quirúrgica acompañada de radioterapia postoperatoria adyuvante podría constituir una opción efectiva para el tratamiento de queloides (53, 54). La radioterapia se puede aplicar como radioterapia externa o como braquiterapia de alta o baja tasa, sin que tampoco exista un protocolo estandarizado sobre la modalidad más adecuada. Nuestro trabajo es la primera revisión sistemática que ha evaluado de manera exclusiva el papel de la HDR-BT como terapia adyuvante a la cirugía en queloides.

De forma general, observamos que la media de recurrencias en los estudios incluidos es relativamente baja ($15\% \pm 13,9\%$), si se compara con las tasas descritas para otras técnicas menos invasivas, aunque estos resultados deben ser analizados con cautela dadas las limitaciones metodológicas y la gran variabilidad en las tasas de recurrencia observadas a nivel de los estudios individuales, con variaciones del 0% y un 46%. Opinamos que en parte esta heterogeneidad podría venir explicada por las diferencias existentes en cuanto a la selección de pacientes, la población diana (localización y gravedad de los queloides), tiempo de seguimiento o esquema terapéutico. Es importante señalar que los estudios incluidos difieren considerablemente en cuanto a estas características. Además, la definición de recurrencia varía de unos trabajos a otros, y en algunos no se aclara (26, 36, 40). Por ejemplo, en el trabajo de van Leeuwen et al., (39) citan la definición de Cosman y Wolff (52), un crecimiento de la cicatriz nodular y prurítico, mientras que Hafkamp y colaboradores (51) considera como recurrencia cualquier elevación de la lesión no confinada al área de cicatriz original, incluyendo así a aquellas que no se presenten con prurito. Por este motivo, es necesario que, en investigaciones futuras, se utilice una definición estandarizada de recurrencia, así como escalas validadas para poder comparar la eficacia de las diferentes modalidades de radioterapia de una manera más objetiva.

En alrededor de la mitad de los trabajos, además de la proporción de recurrencias, se evaluó de algún modo el resultado clínico. Globalmente, se objetivaron reducciones importantes en los signos y síntomas, aunque un porcentaje pequeño de pacientes continuó experimentando dolor o prurito al final del seguimiento (39, 41-43, 51). Algunos estudios también proporcionaron información al respecto de los resultados estéticos, el alivio sintomático o la satisfacción del paciente. La mayoría valoró positivamente estos aspectos, aunque al ser presentados casi siempre los resultados de manera cualitativa y sin instrumentos validados, es difícil sacar

inferencias claras al respecto. Cuatro trabajos utilizaron el cuestionario POSAS para evaluar el resultado estético tras el tratamiento (39, 47, 48, 51). Según estos estudios el POSAS medio de pacientes tras la intervención fue de $20,5 \pm 3,24$, mientras que el de observador es de $12,57 \pm 5,48$, respectivamente. Es importante tener en cuenta que en estos estudios no se realizó el test previamente a la administración del tratamiento para valorar la cicatriz en ese momento y por lo tanto no es posible hacer una adecuada valoración de la mejora de la cicatriz. En el estudio de Fraunholtz et al., (24) se objetivó que solo un 29% de los pacientes se mostraron extremadamente satisfechos con los resultados. Esta preocupación por los resultados estéticos, pone en relieve la necesidad de evaluar adecuadamente la satisfacción de los pacientes en todos los estudios y unificar los criterios de evaluación para poder compararlos con mayor objetividad.

Varios trabajos identificados son consistentes en cuanto a que la localización de los queloides podría ser un factor importante de cara al éxito del tratamiento. Estos estudios apuntan a que los queloides localizados en la cara anterior del tórax o espalda tienen mayor probabilidad de recidiva en relación a otras localizaciones (24, 37, 42, 50), observándose en uno de ellos (24) que el 86% de las recidivas se produjeron a nivel preesternal. En un meta-análisis realizado por el grupo de Mankowsky et al. (53), en el que se evalúa la relación entre localización de queloides y la tasa de recurrencia de distintas modalidades de radioterapia (haz de electrones, rayos X y braquiterapia de alta y baja tasa), se encuentra igualmente que los queloides del tórax y del tronco superior presentan mayor tasa de recurrencia (34%) que el resto de los grupos de comparación (extremidad superior, extremidad inferior, cabeza y cuello u orejas), aunque la diferencia en este caso solo fue significativa para los queloides localizados en la oreja (12%, $P = 0,0025$). Se ha sugerido que los queloides localizados en la oreja recurren menos que los de otras localizaciones, debido a la baja tensión superficial cutánea de la zona, lo que implicaría que podrían ser tratados con dosis menores que los de otras zonas o incluso podrían ser candidatas a otras terapias (53, 55). Según los resultados de un metanálisis realizado en el 2016, la tasa de recurrencia de los queloides de oreja no difiere significativamente cuando se aplica radioterapia o inyecciones intralesionales de corticoides tras la cirugía, situándose en ambos casos en torno a los 15,4 % (25). En un ensayo clínico aleatorizado que compara el uso de 5-FU en combinación con TAC versus la excisión seguida de radioterapia la eficacia es significativamente mayor en el grupo tratado con 5-FU+TAC (73,3% versus 43,3%).

Es importante resaltar que estas hipótesis no se confirman en todos los trabajos incluidos. Por ejemplo, en el análisis multivariante realizado por Hoang y colaboradores, ninguna localización resultó significativa a la hora de presentar mayor o menor tendencia a recurrir, mostrando este estudio tasas de recurrencias en torno al 10% con dosis de 8-12 Gy (35). Tampoco se encontraron diferencias en el trabajo de De Lorenzi y Ogawa, que obtuvieron una recurrencia del 0% en

queloides del tórax anterior con dosis de 20 Gy (56). En el análisis logístico multivariante realizado por De Cicco et al. (37) se observó una asociación significativa tanto para los queloides localizados en el tórax, como para los localizados a nivel del cuello y brazos. La menor edad, el sexo masculino y la gravedad también se asociaron con una mayor tasa de recurrencia. Viani y colaboradores (42), tras ajustar por las distintas variables de confusión (localización, tamaño lesión ≥ 5 cm, existencia de tratamientos previos y etiología) objetivaron diferencias significativas solo para las quemaduras como etiología, el tamaño de los queloides y la existencia de tratamientos previos.

En relación a la dosis, se ha argumentado que la dosis de radiación debe ser de al menos 12 Gy para conseguir buenos resultados, con necesidad de dosis mayores en aquellas zonas con mayor tensión superficial (45, 50). El grupo japonés liderado por Ogawa, con numerosas publicaciones sobre el tema, considera que, para garantizar la máxima eficacia y seguridad, la radiación postoperatoria para los queloides en adultos debe oscilar entre 10-20 Gy (10, 41, 57, 58). Proponen una dosis BED aproximada de 30 Gy, sin excederla, para reducir el riesgo de carcinogénesis (10). Este grupo sugiere además diferentes dosis según la localización anatómica del queloide: 20 Gy en cuatro fracciones durante 4 días (BED = 30 Gy) para la pared torácica anterior, región hombro-escapular y región suprapúbica; 10 Gy en dos fracciones durante 2 días para el lóbulo de la oreja (BED = 15 Gy); y 15 Gy en tres fracciones durante 3 días para otros sitios (BED = 22,5 Gy). En la misma línea, Kal y Veen (59) también indican una asociación para la tasa de recurrencia de queloides en función de la BED, y sugirieron que el régimen óptimo es aquel que libere una BED de por lo menos 30 Gy, y hasta 40 Gy, debiéndose aplicar dentro de 1-2 días tras la cirugía. En un análisis posterior, Flickinger muestran tasas de control del 90% con dosis BED de entre 21.5 y 22.5 Gy liberadas en tres fracciones o más (55). En un metanálisis reciente se propuso que una BED de 15 a 22.5 Gy podría ser suficiente para manejar los queloides del lóbulo de oreja con un riesgo mínimo de efectos secundarios perniciosos (53).

La revisión actual parecen apoyar esta hipótesis al observarse que varios estudios que emplean dosis inferiores a 12-13 Gy presentan recurrencias en torno al 24%-44% (35, 37, 44, 51). No obstante, tres estudios que analizan específicamente el efecto de la dosis ofrecen resultados contradictorios. Mientras que Veen Kal et al., (44), sí observan una relación dosis respuesta, variando las recurrencias del 44% hasta el 3% y 0% cuando se aumentan las BED de 13,4 (10 Gy) a 20,8 (14 Gy) y 28,8 (18 Gy), Bijlard et al., (38) muestran tasas de recurrencia en torno al 22%-25% con independencia de la dosis y régimen de fraccionamiento (2x 9 Gy, 3 x 6 Gy, 2 x 6 Gy). Duan y colaboradores (36) tampoco encontraron diferencias entre los pacientes que recibieron una BED > 30 o < 30 , aunque en este estudio sí se observó que el control local fue superior en los pacientes que recibieron regímenes hipofraccionados (> 2 Gy/1 fracción) en relación a los que se le aplicaron fraccionamientos convencionales (2Gy/1fracción). Los regímenes hipofraccionados de una o dos fracciones

presentarían la ventaja de ser más cómodos para los pacientes, permitiendo también, ahorrar costes para el sistema sanitario al solo tener que acudir al centro en una o dos ocasiones (39, 45, 51). No obstante, dado la poca evidencia que existe en relación a este tipo de regímenes, los resultados deben ser analizados con cautela. En nuestra revisión, en dos de los trabajos en los que se aplicó una sola fracción, que no superó los 13 Gy, la tasa de recurrencia fue del 23% y el 24 % (35, 51).

A la hora de valorar la aplicación de la HDR-BT es crucial tener en cuenta que, al tratarse de una terapia ionizante, la HDR-BT siempre lleva implícita una serie de riesgos que deben ser tenidos en cuenta. Según los datos publicados, los efectos adversos más frecuentes fueron las telangiectasias y las alteraciones en la pigmentación cutánea, apenas hubo toxicidad de grado 3-4 en la escala SOMA/ LENT y se notificaron pocos casos de complicaciones graves como infección o dehiscencia de la herida. No obstante, estos datos deben ser interpretados una vez más con máxima precaución dada la notificación selectiva de los eventos adversos en los estudios incluidos. El estudio de Fraunholtz et al., (24) que es uno de los pocos en evaluar prospectivamente los eventos adversos a través de un examen clínico, refiere un 25% de toxicidad cutánea grado 3 o 4. En este estudio, se indica que con el análisis retrospectivo se hubiesen detectado solo un 13% de casos recurrentes frente al 46% objetivado en el examen de seguimiento, hecho que hace pensar que los efectos adversos también podrían estar infravalorados en los estudios identificados. A priori, el riesgo de carcinogénesis parece muy bajo, pero uno de los estudios sí objetivó dos casos de cáncer de esófago a los 5 y 6 años de seguimiento en pacientes que habían sido tratados de queloides de cuello. Bijlard et al., (38) encontraron que el riesgo era significativamente superior con pautas de 18 Gy respecto a las de 12 Gy, resaltando la necesidad de estudios adicionales que permitan esclarecer las pautas y protocolo de actuación, ya que la seguridad cobra especial relevancia tratándose de una patología de carácter benigno.

Tal y como ya se ha expuesto, actualmente no existe un esquema terapéutico estándar para el tratamiento de los queloides, aunque posiblemente debido al potencial riesgo de carcinogénesis y a las complicaciones derivadas de cualquier complicación quirúrgica, algunos grupos recomiendan la cirugía con radioterapia adyuvante sólo para aquellos queloides que han resultado resistentes a otras modalidades de tratamiento menos invasivas (1) o para aquellas personas que sabemos que son susceptibles a desarrollar queloides recidivantes (28, 60). Este hecho se refleja en que más de la mitad de los estudios se restringen a pacientes con queloides recidivantes, recalcitrantes o con sintomatología grave.

En cuanto a la radioterapia, no queda claro que modalidad de tratamiento podría proporcionar mayor efectividad y seguridad. Solo se ha identificado un estudio de que compara directamente la HDR-BT con la LDR-BT y este no encuentra diferencias significativas en el control local, resultados cosméticos o alivio sintomático (37). Los únicos dos estudios que comparan HDR-BT y EBRT adyuvante, tampoco objetivan

diferencia entre las dos técnicas (35, 36). Es necesario tener en cuenta que estos estudios son de carácter retrospectivo y en uno de ellos las dosis empleada de HDR-BT es más baja de lo recomendado (8-12 Gy) (35).

Algunos autores han intentado comparar las distintas modalidades realizando un meta-análisis de cada una de las técnicas. Van Leuwen y colaboradores, en el 2015, incluyendo tres trabajos con HDR-BT, cinco trabajos de LDR-BT y 25 trabajos concluyeron que la radioterapia externa obtenía mayores tasas de recurrencia que la braquiterapia (54). La recurrencia en los queloides tratados con HDR-BT fue del $10.5\% \pm 15\%$, frente al $21.3\% \pm 2.1\%$ con LDR-BT. En el meta-análisis realizado por Mankowski et al., (53) donde se compararon dos modalidades de radioterapia externa y la braquiterapia, los resultados obtenidos mostraron una tasa de recurrencia del 15% para la braquiterapia, del 23% para la radioterapia con haz de electrones y un 23% para la radioterapia con rayos X. La comparación de la tasa de recurrencia entre los rayos X y la braquiterapia fue estadísticamente significativa (OR, 1,94; P = 0,04) pero no entre el haz de electrones y la braquiterapia (OR, 1,81; P = 0,10). No obstante, estas revisiones y metanálisis que comparan la radioterapia externa, HDR-BT, LDR-BT, presentan alta probabilidad de sesgos, ya que además de las diferencias metodológicas, la mayor parte de los trabajos incluidos en ellos son análisis retrospectivos, muchas veces con poco tamaño muestral. Por todo esto, la validez de estos análisis es limitada.

Actualmente parece existir un consenso entre los diferentes grupos de trabajo en cuanto al beneficio y comodidad que ofrece la HDR-BT frente a la LDR-BT. La ventaja de esta alternativa vendría determinada por la duración del tratamiento. Así, mientras los tratamientos con LDR-BT se realizan de forma continua a lo largo del día, requiriendo de una hospitalización en una habitación con un blindaje adecuado, y una vigilancia continua; los tratamientos con HDR-BT duran unos pocos minutos, se aplican una o varias sesiones a la semana y su administración no precisa que el paciente esté inmovilizado y aislado durante largos períodos de tiempo, lo que supone un estrés psicológico para muchos de los pacientes (30). Además, otra de las ventajas de la HDR-BT sobre la LDR-BT es evitar la irradiación del personal sanitario durante la introducción de los isótopos radioactivos y una mejor optimización de la dosis (26, 37, 49). Son varios los grupos además que mencionan el ahorro económico que supone la HDR-BT frente a la LDR-BT (37, 43, 45), ya que no precisaría la hospitalización del paciente. Por último, frente a la radioterapia externa, la HDR-BT se estima que permitiría liberar la radiación con una mayor precisión, optimizando la liberación y distribución de la dosis, disminuyendo el volumen de tejido normal irradiado, como se demuestra en las curvas de distribución de dosis respuesta (43). Esto contribuiría a un menor riesgo de carcinogénesis y de otros posibles efectos indeseables en el tejido sano circundante, aunque este hecho está todavía por demostrar en la clínica. Observamos en contra de lo expuesto, que los pocos estudios que existen (35, 37) objetivan una mayor proporción de casos con hiperpigmentación e infección/dehiscencia entre los

tratados con HDR-BT adyuvante aunque estos están altamente sesgados y carecen de validez interna.

Con vistas a la implantación, es importante resaltar que la aplicación de la HDR-BT se considera más compleja y, por lo tanto, todo el personal debe estar entrenado. La SEOR considera imprescindible que se realice un mínimo de implantes para superar la curva de aprendizaje (aproximadamente 10 implantes junto a un braquiterapeuta formado para cada una de la localización a tratar), y plantean igualmente un número mínimo de implantes al año para mantener la destreza (43). Según la publicación de esta sociedad, la evolución lógica es la desaparición de las unidades de LDR-BT y su sustitución por HDR-BT, por criterios de dosimetría y radioprotección. Sin embargo, tal y como ya se ha expuesto, a pesar de ser una técnica que se implementó a principios de los 90, no existen suficientes estudios de calidad publicados que avalen su superioridad frente a otras opciones radioterápicas. Tampoco existen estudios adecuados para evaluar cómo se compara la HDR-BT adyuvante en relación a otras terapias combinadas. Por ejemplo, en un meta-análisis reciente se apunta a que la recurrencia de queloides de oreja no difiere significativamente cuando la cirugía se complementa con triamcinolona o radioterapia (25).

En cuanto a la actual revisión sistemática, es necesario tener en cuenta que la evidencia es también de muy baja calidad metodológica. La principal limitación se debe a que la mayor parte de los trabajos están basados en datos extraídos de bases de datos clínicas o historias médicas. De forma general, los estudios presentan falta de información respecto a la selección de pacientes, la aplicación de terapias concomitantes o pérdidas de seguimiento. El hecho de que la mayoría de los estudios hayan incluido pacientes con queloides de diferentes localizaciones, tamaños y etiología, sin evaluar los resultados por subgrupos, también pudo haber introducido un factor de confusión, al existir evidencias que apuntan a que los resultados pueden variar en función de estas y otras características de los pacientes.

En conclusión, el tratamiento de los queloides continúa siendo un reto para los equipos médicos. Basándonos en los datos extraídos de esta revisión sistemática se postula que el uso de HDR-BT tras la escisión quirúrgica del queloide podría conllevar una baja tasa de recurrencia, buenos resultados estéticos y un adecuado alivio sintomático. Los resultados sugieren a priori, que se trata de una técnica segura y bien tolerada, con pocas complicaciones y sin apenas efectos secundarios nocivos a largo plazo. No obstante, la disparidad metodológica entre los diferentes trabajos analizados y el hecho de que la mayor parte son estudios retrospectivos, hace que estos resultados tengan poca validez clínica, siendo necesario en un futuro llevar a cabo ensayos aleatorizados bien diseñados, para ayudar a determinar la modalidad óptima de tratamiento con RT adyuvante y la estrategia general de tratamiento queloide. En ausencia de tales estudios, se recomienda ser prudente y restringir el uso a pacientes con queloides recalcitrantes o recidivantes. También

sería importante hacer un seguimiento del paciente durante un tiempo medio del paciente, advirtiéndolo de los potenciales beneficios y riesgos, así como de las incertidumbres existentes.

6 CONCLUSIONES

1. La evidencia disponible respecto a la HDR-BT es de muy baja calidad metodológica al estar basada fundamentalmente en series de casos de carácter retrospectivo que presentan un elevado riesgo de sesgo.
2. Los resultados de los estudios existentes apuntan a que la aplicación de HDR-BT en combinación con cirugía podría ser más efectiva que otras terapias convencionales para prevenir las recurrencias en individuos con recidivas o queloides recalcitrantes, aunque a priori, se estima que su efectividad para controlar las recidivas y síntomas podría ser similar a la de otras modalidades de radioterapia (EBRT, LDR-BT).
3. Atendiendo a la información proporcionada, se estima que se trata de una técnica relativamente segura y bien tolerada, aunque no se descarta la posibilidad de que aparezcan casos de toxicidad grave. A día de hoy, no está demostrado que disminuya el riesgo de complicaciones o carcinogénesis respecto a otras técnicas radioterápicas.
4. El principal beneficio de la HDR-BT frente a la LDR-BT reside en el hecho de que se puede realizar de forma ambulatoria, sin requerir una inmovilización o aislamiento del paciente, y en que elimina el riesgo de irradiación del personal sanitario responsable de aplicar el tratamiento. Al evitar la hospitalización, el gasto sanitario se estima menor que con la LDR-BT.
5. Los estudios ponen de manifiesto que, a pesar de la experiencia con esta técnica, todavía existen dudas importantes al respecto de las dosis y pautas de tratamiento óptimas. Algunos estudios sugieren que sería importante ajustar las dosis según la localización anatómica de los queloides, pero la evidencia existente es insuficiente para extraer conclusiones sólidas al respecto.
6. A día de hoy, no existen estudios adecuados para evaluar cómo se compara la HDR-adyuvante en relación a otras terapias que se podrían aplicar tras la escisión quirúrgica, como la triamcinolona/5-FU. En ausencia de estos estudios, no es posible extraer conclusiones sólidas respecto al papel que podría jugar la HDR-BT en el manejo terapéutico de los queloides.

7 RECOMENDACIONES

1. De valorar la utilización de la HDR-BT, se recomienda restringir su uso a pacientes altamente seleccionados. Para estandarizar la práctica clínica sería recomendable que:
 - Se desarrolle un protocolo de trabajo dirigido a establecer las pautas de actuación de los profesionales implicados.
 - La valoración de los pacientes y la prescripción de los esquemas de tratamiento se realice de manera individualizada por un equipo multidisciplinar (cirujano plástico, oncólogo radioterápico, etc.)
 - Dada la baja frecuencia de los casos, se centralice la técnica. De esta forma, se conseguiría minimizar la curva de aprendizaje y mantener la destreza de los profesionales.
 - A la vista de la incertidumbre que existe al respecto a la toxicidad y riesgo de carcinogénesis, así como las pautas de dosis, se establezca, dentro del protocolo de trabajo, un procedimiento para el seguimiento de los casos con el fin de evaluar los resultados cosméticos, las recurrencias y eventos adversos graves. El seguimiento deberá realizarse a largo plazo, dado el riesgo de carcinogénesis.
 - Los pacientes sean advertidos de los potenciales beneficios y riesgos, así como de las incertidumbres existentes.
2. La puesta en marcha de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que comparen la efectividad y seguridad frente a otras modalidades terapéuticas es esencial para establecer un algoritmo de tratamiento.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):26-32. PubMed PMID: 17276198.
2. Robles DT, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):9. PubMed PMID: 18328203.
3. Ehrlich HP, Desmouliere A, Diegelmann RF, Cohen IK, Compton CC, Garner WL, et al. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol*. 1994;145(1):105-13. PubMed PMID: 8030742.
4. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17(1-2):113-25. PubMed PMID: 20927486.
5. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(1):286-300. PubMed PMID: 16404281.
6. Halim AS, Emami A, Salahshourifar I, Kannan TP. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances and prospects. *Arch Plast Surg*. 2012;39:184-9.
7. Akoz T, Gideroglu K, Akan M. Combination of different techniques for the treatment of earlobe keloids. *Aesthetic Plast Surg*. 2002;26(3):184-8. PubMed PMID: 12140696.
8. Young WG, Worsham MJ, Joseph CLM, Divine GW, Jones LRD. Incidence of keloid and risk factors following head and neck surgery. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2014;5(5):379-80.
9. Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Keloids and Hypertrophic Scars: A Spectrum of Clinical Challenges. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):201-23.
10. Ogawa R, Akaishi S, Kuribayashi S, Miyashita T. Keloids and hypertrophic scars can now be cured completely: Recent progress in our understanding of the pathogenesis of keloids and hypertrophic scars and the most promising current therapeutic strategy. *Journal of Nippon Medical School*. 2016;83(2):46-53.
11. 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(6):362-8. PubMed PMID: 17116782.
12. Nast A, Eming S, Fluhr J, Fritz K, Gauglitz G, Hohenleutner S, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(10):747-62. PubMed PMID: 22937806.
13. Ren Y, Zhou X, Wei Z, Lin W, Fan B, Feng S. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2017;14(3):480-7. PubMed PMID: 27427423.

14. Muneuchi G, Suzuki S, Onodera M, Ito O, Hata Y, Igawa HH. Long-term outcome of intralesional injection of triamcinolone acetonide for the treatment of keloid scars in Asian patients. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2006;40(2):111-6. PubMed PMID: 16537259.
15. Wang R, Mao Y, Zhang Z, Li Z, Chen J, Cen Y. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids. *Int Wound J.* 2016;13(4):461-8. PubMed PMID: 25968157.
16. Kant SB, van den Kerckhove E, Colla C, Tuinder S, van der Hulst R, Piatkowski de Grzymala AA. A new treatment of hypertrophic and keloid scars with combined triamcinolone and verapamil: a retrospective study. *Eur J Plast Surg.* 2018;41(1):69-80. PubMed PMID: 29398785.
17. Alexandrescu D, Fabi S, Yeh LC, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Comparative Results in Treatment of Keloids With Intralesional 5-FU/Kenalog, 5-FU/Verapamil, Enalapril Alone, Verapamil Alone, and Laser: A Case Report and Review of the Literature. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(11):1442-7. PubMed PMID: 28095559.
18. O'Boyle CP, Shayan-Arani H, Hamada MW. Intralesional cryotherapy for hypertrophic scars and keloids: a review. *Scars Burn Heal.* 2017;3:2059513117702162. PubMed PMID: 29799581.
19. Mamalis AD, Lev-Tov H, Nguyen DH, Jagdeo JR. Laser and light-based treatment of Keloids--a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2014;28(6):689-99. PubMed PMID: 24033440.
20. Shah VV, Aldahan AS, Mlacker S, Alsaidan M, Samarkandy S, Nouri K. 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):169-83. PubMed PMID: 27105629.
21. Trisliana Perdanasari A, Torresetti M, Grassetti L, Nicoli F, Zhang YX, Dashti T, et al. Intralesional injection treatment of hypertrophic scars and keloids: a systematic review regarding outcomes. *Burns Trauma.* 2015;3:14. PubMed PMID: 27574660.
22. Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clinical and experimental dermatology.* 2009;34(2):219-23. PubMed PMID: 19018794.
23. 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-30e. PubMed PMID: 24076710.
24. Fraunholz IB, Gerstenhauer A, Bottcher HD. Results of postoperative (90)Sr radiotherapy of keloids in view of patients' subjective assessment. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al].* 2005;181(11):724-9. PubMed PMID: 16254708.
25. Shin JY, Lee JW, Roh SG, Lee NH, Yang KM. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;137(6):1718-25.

26. Garg MK, Weiss P, Sharma AK, Gorla GR, Jaggernaut W, Yaparpalvi R, et al. Adjuvant high dose rate brachytherapy (Ir-192) in the management of keloids which have recurred after surgical excision and external radiation. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):233-6. PubMed PMID: 15542171.

27. Goutos I, Ogawa R. Brachytherapy in the adjuvant management of keloid scars: literature review. *Scars Burn Heal*. 2017;3:2059513117735483. PubMed PMID: 29799578.

28. Arnault JP, Peiffert D, Latarche C, Chassagne JF, Barbaud A, Schmutz JL. Keloids treated with postoperative Iridium 192* brachytherapy: a retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(7):807-13. PubMed PMID: 19470053.

29. Guinot Rodríguez JL, Lanzós González E, Muñoz Garzón V, Polo Rubio A, Ramos Aguerri A. Guía de Braquiterapia [CD-Rom]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Radioterápica; 2008. [consultado 19 abr 2018].

30. Guinot JL, Bilbao Zulaica PB, Guedea Edo F, Herruzo Cabrera I, Hervás Morón A, Muñoz Garzón V, et al. Análisis de la práctica clínica. Braquiterapia. En: Sociedad Española de Oncología Radioterápica, editor. Análisis de situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. Madrid: Sociedad Española de Oncología Radioterápica; 2008. p. 131-41.

31. Kubo HD, Glasgow GP, Pethel TD, Thomadsen BR, Williamson JF. High dose-rate brachytherapy treatment delivery: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. *Med Phys*. 1998;25(4):375-403. PubMed PMID: 9571605.

32. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 (10):Suppl. 1.

33. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. PubMed PMID: 27733354.

34. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2012. [consultado 19 abr 2018]. Disponible en: <https://www.ihe.ca/publications/ihe-quality-appraisal-checklist-for-case-series-studies>.

35. Hoang D, Reznik R, Orgel M, Li Q, Mirhadi A, Kulber DA. Surgical Excision and Adjuvant Brachytherapy vs External Beam Radiation for the Effective Treatment of Keloids: 10-Year Institutional Retrospective Analysis. *Aesthetic surgery journal*. 2017;37(2):212-25. PubMed PMID: 27553611.

36. Duan Q, Liu J, Luo Z, Hu C. Postoperative brachytherapy and electron beam irradiation for keloids: A single institution retrospective analysis. *Molecular and clinical oncology*. 2015;3(3):550-4. PubMed PMID: 26137265.
37. De Cicco L, Vischioni B, Vavassori A, Gherardi F, Jereczek-Fossa BA, Lazzari R, et al. Postoperative management of keloids: low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2014;13(5):508-13. PubMed PMID: 24556345.
38. Bijlard E, Verduijn GM, Harmeling JX, Dehnad H, Niessen FB, Meijer OWM, et al. Optimal High-Dose-Rate Brachytherapy Fractionation Scheme After Keloid Excision: A Retrospective Multicenter Comparison of Recurrence Rates and Complications. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;100(3):679-86. PubMed PMID: 29249529.
39. van Leeuwen MC, Stokmans SC, Bulstra AE, Meijer OW, van Leeuwen PA, Niessen FB. High-dose-rate brachytherapy for the treatment of recalcitrant keloids: a unique, effective treatment protocol. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(3):527-34. PubMed PMID: 25158710.
40. Arneja JS, Singh GB, Dolynchuk KN, Murray KA, Rozzelle AA, Jones KD. Treatment of recurrent earlobe keloids with surgery and high-dose-rate brachytherapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(1):95-9. PubMed PMID: 18176210.
41. Ogawa R, Ono S, Akaishi S, Dohi T, Iimura T, Nakao J. Reconstruction after Anterior Chest Wall Keloid Resection Using Internal Mammary Artery Perforator Propeller Flaps. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2016;4(9):e1049. PubMed PMID: 27757357.
42. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI. Postoperative strontium-90 brachytherapy in the prevention of keloids: results and prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(5):1510-6. PubMed PMID: 19101094.
43. Guix B, Henriquez I, Andres A, Finestres F, Tello JI, Martinez A. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: A seven-year study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;50(1):167-72. PubMed PMID: 11316560.
44. Veen RE, Kal HB. Postoperative high-dose-rate brachytherapy in the prevention of keloids. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(4):1205-8. PubMed PMID: 17967309.
45. Jiang P, Baumann R, Dunst J, Geenen M, Siebert FA, Niehoff P, et al. Perioperative Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy for the Treatment of Recurrent Keloids: Feasibility and Early Results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;94(3):532-6. PubMed PMID: 26867882.
46. Jiang P, Geenen M, Siebert FA, Bertolini J, Poppe B, Luetzen U, et al. Efficacy and the toxicity of the interstitial high-dose-rate brachytherapy in the management of recurrent keloids: 5-year outcomes. *Brachytherapy*. 2018.

47. Taheri A, Molaei H, Aghili M, Rahmanpanah N, Mirmohseni A. Outcomes of Surgical Excision and Brachytherapy in Intractable Keloids. *World journal of plastic surgery*. 2017;6(3):280-4. PubMed PMID: 29218275.
48. Bijlard E, Timman R, Verduijn GM, Niessen FB, Hovius SER, Mureau MAM. Intralesional cryotherapy versus excision with corticosteroid injections or brachytherapy for keloid treatment: Randomised controlled trials. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2018;71(6):847-56. PubMed PMID: 29426811.
49. Narkwong L, Thirakhupt P. Postoperative radiotherapy with high dose rate iridium 192 mould for prevention of earlobe keloids. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(4):428-33. PubMed PMID: 16696385.
50. Kuribayashi S, Miyashita T, Ozawa Y, Iwano M, Ogawa R, Akaishi S, et al. Post-keloidectomy irradiation using high-dose-rate superficial brachytherapy. *Journal of radiation research*. 2011;52(3):365-8. PubMed PMID: 21490411.
51. Hafkamp CJ, Lapid O, Davila Fajardo R, van de Kar AL, Koedooder C, Stalpers LJ, et al. Postoperative single-dose interstitial high-dose-rate brachytherapy in therapy-resistant keloids. *Brachytherapy*. 2017;16(2):415-20. PubMed PMID: 28139418.
52. Cosman B, Wolff M. Bilateral earlobe keloids. *Plastic and reconstructive surgery*. 1974;53(5):540-3. PubMed PMID: 4821203.
53. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, Dyachenko A, Luc M. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. *Annals of plastic surgery*. 2017;78(4):403-11. PubMed PMID: 28177974.
54. van Leeuwen MC, Stokmans SC, Bulstra AE, Meijer OW, Heymans MW, Ket JC, et al. Surgical Excision with Adjuvant Irradiation for Treatment of Keloid Scars: A Systematic Review. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2015;3(7):e440. PubMed PMID: 26301129.
55. Flickinger JC. A radiological analysis of multicenter data for postoperative keloid radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(4):1164-70.
56. De Lorenzi F, Tielemans HJ, van der Hulst RR, Rhemrev R, Nieman FH, Lutgens LC, et al. Is the treatment of keloid scars still a challenge in 2006? *Annals of plastic surgery*. 2007;58(2):186-92. PubMed PMID: 17245147.
57. Ogawa R, Yoshitatsu S, Yoshida K, Miyashita T. Is Radiation Therapy for Keloids Acceptable? The Risk of Radiation-Induced Carcinogenesis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(4):1196-201.
58. Ogawa R, Huang CY, Akaishi S, Dohi T, Sugimoto A, Kuribayashi S, et al. Analysis of Surgical Treatments for Earlobe Keloids: Analysis of 174 Lesions in 145 Patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(5):818E-25E.

59. Kal HB, Veen RE, Jurgenliemk-Schulz IM. Dose-effect relationships for recurrence of keloid and pterygium after surgery and radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(1):245-51. PubMed PMID: 19362243.
60. Ahuja RB, Chatterjee P, Deraje V. A critical appraisal of nonsurgical modalities for managing hypertrophic scars and keloids. *Formosan Journal of Surgery*. 2015;48(2):49-56.

9 ANEXOS

ANEXO A. BASES DE DATOS CONSULTADAS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

HTA (CRD databases)

#1 Brachytherapy. All

#2 Keloid OR Keloids OR Scars OR Scar OR Cicatrix All

#3 #1 AND #2

Cochrane Central (Wiley)

#1 Brachytherapy. ti, ab, kw

#2 Keloid OR Keloids OR Scars OR Scar OR Cicatrix ti, ab, kw

#3 #1 AND #2

Medline (PubMed)

#1 "Brachytherapy" [TW]

#2 "Keloid" [TW] OR "Keloids" [TW] OR "Scars" [TW] OR "Scar" [TW] OR "Cicatrix" [TW]

#3 #1 AND #2

Embase (Ovid SP)

1. Brachytherapy ab,hw,kw,sh,ti,tw

2. (Keloid OR Keloids OR Scar OR Scars OR Cicatrix) ab,hw,kw,sh,ti,tw

3. 1 AND 2

ISI Web of Science

1. TS=Brachytherapy OR TI=Brachytherapy

2. TS=(Keloid OR Keloids OR Scar OR Scars OR Cicatrix)

3. TI=(Keloid OR Keloids OR Scar OR Scars OR Cicatrix)

4. 2 OR 3

5. 1 AND 4

Scopus (SciVerse)

#1 Brachytherapy [ti, ab, kw]

#2 Keloid [ti, ab, kw] OR Keloids [ti, ab, kw] OR Scar OR Scars OR Cicatrix

#3 #1 AND #2

ANEXO B. ESCALAS DE EVIDENCIA

Tabla 7: Herramienta revisada de la Cochrane para la valoración de riesgos de sesgos en ensayos aleatorizados (RoB 2.0)

Dominio	Preguntas de señalización
Sesgo asociado al proceso de aleatorización	<p>¿La secuencia de aleatorización fue aleatoria?</p> <p>¿La secuencia de asignación se ocultó hasta que el reclutamiento y asignación de los participantes?</p> <p>Existen desajustes que sugieren un problema en el proceso de aleatorización</p>
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	<p>Si el objetivo del estudio es evaluar el efecto de la asignación de la intervención:</p> <p>¿Los participantes tenían conocimiento de la intervención asignada durante el ensayo?</p> <p>¿Los cuidadores y el personal estaban al tanto de la asignación de los participantes durante el ensayo?</p> <p>¿Las desviaciones de la intervención prevista fueron desiguales entre los grupos y es probable que hubiesen afectado a los resultados?</p> <p>¿Algún participante se analizó en un grupo diferente del que fue asignado?</p> <p>¿Existe potencial para un impacto significativo (en el efecto estimado de la intervención) si los participantes se analizan en el grupo incorrecto?</p> <p>Si el objetivo del estudio es evaluar el efecto de comenzar y adherirse a la intervención:</p> <p>¿Los participantes tenían conocimiento de la intervención asignada durante el ensayo?</p> <p>¿Los cuidadores y el personal estaban al tanto de la asignación de los participantes durante el ensayo?</p> <p>¿Las co-intervenciones importantes fueron equilibradas entre los grupos de intervención?</p> <p>¿La intervención se implementó exitosamente?</p> <p>¿Los participantes se adhirieron al régimen de intervención asignado?</p> <p>Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de empezar y adherirse a la intervención?</p>
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	<p>¿Existen datos de resultado para todos, o casi todos, los pacientes aleatorizados?</p> <p>¿Las proporciones de datos perdidos y razones de pérdidas son similares entre los grupos de intervención?</p> <p>¿Existe evidencia de que los datos son robustos a pesar de los datos perdidos?</p>
Sesgo en la medición de resultado	<p>¿Los evaluadores de resultados tenían conocimiento de la intervención recibida por los resultados?</p> <p>¿La evaluación de los resultados podría haber sido influida por el conocimiento de la intervención recibida?</p>

Dominio	Preguntas de señalización
Sesgo en la selección del resultado notificado	<p>Es probable que los resultados notificados pudiesen haber sido seleccionados en base a:</p> <ul style="list-style-type: none"> -las mediciones de múltiples variables (escalas, definiciones, puntos temporales) del dominio de resultados o -múltiples análisis de datos

Tabla 8: Herramienta ROBI NS-I para la valoración de estudios de intervención no aleatorizados con grupo de comparación

Dominio	Explicación
Pre-intervención	La evaluación del riesgo de sesgo difiere de la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados
Sesgo de confusión	El sesgo de confusión ocurre cuando una o más variables pronosticas (factores que predicen el resultado de interés) también predicen la intervención que se recibe de base.
Sesgo en la selección de los participantes	Cuando se excluyen participantes elegibles o el tiempo de seguimiento de algunos participantes o algunas variables de resultado están relacionadas tanto con la intervención como con el resultado
Intervención	La evaluación del riesgo de sesgo difiere de la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados
Sesgo en la clasificación de las intervenciones	<p>Sesgo introducido por la misclasificación diferencial o no diferencial del estado de intervención.</p> <p>La misclasificación no-diferencial no se relaciona con el evento y suele sesgar el efecto estimado de la intervención hacia el nulo.</p> <p>La misclasificación diferencial sucede cuando la misclasificación del estado de la intervención se relaciona con el resultado o el riesgo y es probable que conlleve un sesgo.</p>
Post-intervención	La evaluación del riesgo de sesgo se solapa sustancialmente con la evaluación de ensayos clínicos aleatorizados
Sesgo debido a desviaciones en las intervenciones previstas	<p>Sesgo aparece cuando existen diferencias sistemáticas entre la intervención experimental y el grupo comparador en cuanto a los cuidados, que representa una desviación de las intervenciones previstas.</p> <p>La evaluación del sesgo en este dominio dependerá del tipo de efecto de interés (bien el efecto de la asignación de la intervención o el efecto de empezar y adherirse a una intervención)</p>
Pérdida de información (sesgo de atribución o correspondencia)	Sesgo que aparece cuando existen pérdidas de seguimiento de individuos inicialmente incluidos en el estudio (como pérdidas diferenciales que están influidas por factores pronósticos); sesgo debido a la exclusión de individuos con falta de información sobre el estado de exposición u otras variables de confusión
Sesgo en la medición de resultados	Sesgo originado por errores diferenciales o no diferenciales en la medicación de resultados. Este tipo de sesgos pueden ocurrir cuando los evaluadores conocen el estado de la intervención, si se

Dominio	Explicación
	utilizan distintos métodos para evaluar resultados en los distintos grupos o si la medición de los errores se relaciona con el estado de intervención o efectos.
Sesgo en la selección de las variables de resultado	Notificación selectiva de resultados de forma que dependan de los hallazgos y no posibilite incluir la estimación en el meta-análisis o síntesis

Tabla 9: Estudios sin grupo comparador: Herramienta para serie de casos del IHE

Item
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?
2. ¿Se describen las características de los participantes?
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?
9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?
10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?
11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?
12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?
13. ¿Se describe la duración del seguimiento?
14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?
15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?
16. ¿Se describen los efectos adversos?
17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?
18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?
PUNTUACIÓN TOTAL*

ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA.

Tabla 10: Resumen de las principales características y resultados de los estudios incluidos.

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
<p>Guix et al (43) (2001), Barcelona, España</p>	<p>Describir la técnica y presentar los resultados de un grupo prospectivo de pacientes tratados con HDR-BT</p>	<p>Tipo de estudio: estudio observacional de cohortes prospectivas, comparativo Criterios inclusión: Queloides causados por procedimientos quirúrgicos o trauma. Pacientes que dan consentimiento informado y acceden al seguimiento Criterios de exclusión: embarazo, lactancia o queloides resultantes de quemaduras Periodo de reclutamiento: dic. 1991-dic. 1998 Periodo de seguimiento (medio): 37,3 meses (13-85) Medición de las variables de estudio: tolerancia, complicaciones tempranas y tardías y control local. Pacientes evaluados mediante la escala SOMA-LENT y EORTC. Los resultados estéticos se puntuaron del 1 al 10. Se define recurrencia como la presencia de una nueva cicatriz que loide en la misma localización</p>	<p>Nº pacientes reclutados: 169 (169 queloides) Pérdidas de seguimiento: 0 (pacientes que no acudieron fueron contactados telefónicamente o se les dio una nueva cita) Características de los pacientes: Sexo: 35H/134M Edad media: 42 años (16-78) Raza: caucásicos (n=168), afro-americano (n=1) Color piel según escala Fitzpatrick: 1-2 Síntomas: tumoración (100%), prurito (86%), Rojez (85%), quemazón (74%), Impotencia funcional (46%), Telangiectasias (0) Características de los queloides: Queloides primarios Localización: cara (n=77); tórax (n=42); abdomen (n=31); piernas (n=12); brazos (n= 7) Longitud media: 4,2 cm (2-22) Anchura media: 1,8 cm (1-2,8)</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión + HDR-BT (n=147) Solo HDR-BT (n=22 pacientes que rechazaron la cirugía debido al gran tamaño del que loide o a múltiples recurrencias previas) Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tto. cirugía + HDR-BT: Cirugía+ HDR_BT: 4 fracc. 300cGy/4h (1.200 cGy), 30-90 min. después de la cirugía Solo HDR-BT: 6 fracc. 300cGy (1.800 cGy) (durante 2 días)</p>	<p>Efectividad: Recurrencia: -Cirugía + HDR-BT: 3,4% (n=5/147) -Solo HDR-BT: 13,6% (n=3/22) Resultados cosméticos: -Cirugía + HDR-BT: excelentes o buenos (96,3%; n=130/135) -Solo HDR-BT: excelentes o buenos (77,3%; 17/22) Síntomas: Tumoración: reducción del 100% al 4,7% (2 años de seguimiento) Prurito: reducción del 86% al 4,7% (2 años de seguimiento) Enrojecimiento: reducción del 85% al 3,5% (2 años de seguimiento) Quemazón: reducción del 74% al 0% (2 años de seguimiento) Impotencia funcional: reducción del 46% al 0% (2 años de seguimiento) Seguridad Telangiectasias: 15,4% (n=26) Cambios en la pigmentación de la piel (grado 1 o 2): 5,9% (n=10) Sin complicaciones de grado 3 o 4 o efectos secundarios tales como atrofia, alopecia o fibrosis</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
Garg et al (26) (2004) Nueva York, Estados Unidos	Describir la experiencia con la HDR-BT en pacientes con queloides que recurren tras la cirugía + EBRT con o sin inyecciones de esteroides	Tipo de estudio: estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte Criterios inclusión: NC Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: 1997-2002 Periodo de seguimiento: 26 meses (12-71)) Medición de las variables de estudio: NC	Nº pacientes incluidos: 12 (17 queloides) Características de los pacientes: Sexo: 5H/7M Edad media: 26 años (15-44) Raza: NC Color piel según escala Fitzpatrick: NC Síntomas: NC Características de los queloides: Queloides que recurren tras la cirugía con EBRT adyuvante (12-15 Gy en 3 fracciones) Cirugías previas (mediana): 2 (1-4) Tiempo transcurrido entre EBRT y HDR-BT (mediana): 5,5 años (2-122) Localización: lóbulo oreja (n=7), pecho (n=5), otros (n=5)	Tipo de intervención: Cirugía de rescate+ HDR-BQT Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: < 24 horas Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tto.: 3 fracc de 5 Gy durante 3 días consecutivos (15 Gy)	Efectividad: Tasa de recurrencia: 16,6% (n=2; 1 paciente no completó el tratamiento) Se observó mejoría en el prurito, quemazón, dolor y otros síntomas en todos los pacientes Seguridad Ningún efecto adverso ≥ grado 2 Cáncer de esófago en 2 pacientes (5y 6 años) irradiados en el cuello (no se puede confirmar asociación)
Fraunholz et al (24) (2005), Frankfurt, Alemania	Investigar la tasa de recurrencia y satisfacción de los pacientes tratados con ⁹⁰ Sr	Tipo de estudio: estudio observacional retrospectiva de una sola cohorte -Actualización de datos mediante un cuestionario (Grupo 1) o consulta (Grupo 2) Criterios inclusión: Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: 1990-1999 Periodo de seguimiento: Grupo 1: 71 meses (4-109) Grupo 2: 31 (4-107) Medición de las variables de estudio: Recurrencia (extensión y relación con la cicatriz y efectos adversos. Se utilizó la escala LENT-SOMA (4 grados) y se definió	Nº pacientes incluidos: grupo 1 (n=41; 53 queloides), grupo 2 (n=24) Características de los pacientes: <i>Grupo 1:</i> Sexo: 14H/27M Edad media: 30 años (10-71) Síntomas: dolor (41%), prurito (54%), problemas de movilidad (27%), trastorno psicológico (41%) <i>Grupo 2:</i> ND Características de los queloides: <i>Grupo 1:</i> Queloides con síntomas severos Localización: cuello (n=10); extremidades: (n=5), esternón (n=7), oreja (n=12), tronco (n=22) <i>Grupo 2:</i> ND	Tipo de intervención: Cirugía de resección + HDR-BQT de superficie Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: mismo día (75%), días siguiente (15%, durante los 5 días (10%) Fuente de radiación HDR-BT: ⁹⁰ Sr Pauta de tto.: 4 fracc diarias de 5 Gy (20 Gy)	Efectividad: <i>Grupo 1:</i> Recurrencia: 44% pacientes (36% queloides) A nivel de esternón: 86% No se encontró relación con sexo, edad, disposición genética, tipo de piel, etiología o longitud del queleide <i>Incomodidad</i> Resolución completa de síntomas (32%), mejoría (47%), sin cambios (9%), empeoramiento (12%) El 93% se sintió más desfigurado antes del tratamiento Efectividad <i>Grupo 2</i> Recurrencia: 46% pacientes (39% queloides)

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
		recurrencia como cualquier crecimiento de tipo queloide			<p>Seguridad <i>Grupo 1:</i> NC <i>Grupo 2</i> Se observaron alteraciones en la piel de carácter leve (17%), moderado (33%) y graves (37%) Toxicidad grado 3: 25% (16% pacientes sin recidiva y 25% en pacientes recidivantes) En pacientes sin recidivas: hipopigmentación: 63%, telangiectasias (48%) y enrojecimiento leve (21%) Satisfacción 20% extremadamente satisfechos, 32% bastante satisfechos y 20% poco o nada</p>
<p>Arneja et al (40) (2006) Manitoba, Canadá</p>	<p>Revisión de los resultados de los primeros 25 pacientes tratados con cirugía escisión + HDR-BT</p>	<p>Tipo de estudio: estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte -Revisión de historia y evaluación de pacientes Criterios de inclusión: queloides recurrentes del lóbulo de la oreja, escisión quirúrgica, cierre del colgajo, tratamiento con HDR-BT. Seguimiento mínimo de 2 años Criterios de exclusión: mujeres embarazadas y lactantes Periodo de reclutamiento: enero 1999-diciembre 2003 Periodo de seguimiento (mediana): 35 meses (24-57) Medición de las variables de estudio: NC</p>	<p>Nº pacientes incluidos: 25 (25 queloides) Nº pacientes sin seguimiento: 7 Características de los pacientes: Sexo: 56% H/44%M Edad media: 27,8 años (15-59) Raza: europeos (72%), asiáticos (20%), africanos (8%) Color piel según escala Fitzpatrick: NC Síntomas: dolor (28%), prurito (68%) Características de los queloides: Queloides recurrentes del lóbulo de la oreja Tratamientos previos: corticoesteroides (36%), escisión quirúrgica (64%) Duración media queloide: 26 meses</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión + HDR-BQT Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: inmediatamente después Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tto.: 3 fracc postoperatorias de 500cGy (inmediatamente después, día 1 y 2 post-operatoria)</p>	<p>Efectividad Recurrencia: 8% Seguridad Tasa de complicaciones: 12% (infecciones (n=2), deformación (n=1)) No se observaron casos de dehiscencia, dermatitis, neuritis o malignidad.</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
<p>Narkwong et al (49) (2006) Bangkok, Tailandia</p>	<p>Describir la experiencia con HDR-BT en el tratamiento de queloides del lóbulo oreja</p>	<p>Tipo de estudio: estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte Criterios de inclusión: NC Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: marzo 1999-marzo 2003 Periodo de seguimiento (mediana): 14,8 meses (6-36) Medición de las variables de estudio: Se define recurrencia como la presencia de una masa o recidiva del queleide. Efectos adversos determinados mediante SOMALENT y EORTC.</p>	<p>Nº pacientes reclutados: 22 (24 queloides) Nº pacientes sin seguimiento: 7 (8 queloides) Nº pacientes incluidos: 15 (16 queloides) Características de los pacientes: Sexo: 8H/14M Edad media: 20,7 años (14-43) Raza: Color piel según escala Fitzpatrick: NC Síntomas: NC Características de los queloides: Queloides del lóbulo de la oreja Tratamientos previos (n=8): con escisión (9,1%), escisión + inyección de corticoesteroides (9,1%), inyección esteroides (18,2%) Etiología: piercing (90,9%), trauma (9,1%) Duración media queleide: NC Tamaño queleide: 1-4,3 cm</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión + HDR-BQT Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: < 24 h tras la cirugía Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tto.: 3 fracc. de 5 Gy en 3 días consecutivos (15 Gy)</p>	<p>Efectividad Recurrencia: 12,5% (n=2) Queloides residual: 6,7% (n=1) Seguridad Hipopigmentación grado 1 (6,7%), fibrosis grado 1 (6,7%) No se produjo toxicidad de grado 3 o 4</p>
<p>Veen RE et al (44) (2007) Utrecht, Holanda</p>	<p>Describir la experiencia en el tratamiento de queloides con escisión quirúrgica + HDR-BT</p>	<p>Tipo de estudio: estudio observacional prospectivo de una sola cohorte Criterios de inclusión: NC Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: 1998-2004 Periodo de seguimiento (mediana): mínimo de 12 meses Medición de las variables de estudio: clasificación de resultados según la escala de</p>	<p>Nº pacientes reclutados: 35 (54 queloides) Nº pacientes sin seguimiento: 1 Nº pacientes incluidos: 34 Características de los pacientes: Sexo: 18H/17M Edad media: 31,1 años (14-71) Raza: NC Color piel según escala Fitzpatrick: NC Síntomas: NC Características de los queloides:</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión + HDR-BQT Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: < 6h tras la cirugía Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tto.: Grupo A: 1 dosis de 6 Gy + 2 dosis de 4 Gy; BED 20,8 Gy (n=38) Grupo B: 1 dosis de 4 Gy + 2 de 3 Gy; BED 13,4 Gy (n=9), Grupo C: 3 dosis de 6 Gy (n=7)</p>	<p>Efectividad: Grupo A: Recurrencia: 2,6% (1/38) Buenos resultados cosméticos (68%), mejoría (26%) Grupo B: Recurrencia: 44% (4/9) Buenos resultados cosméticos (11,1%), mejoría (44,4%), fallo (2,6%), desconocidos (2,6%) Grupo C: Recurrencia: 0%</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
		Enhamre et al (buenos, mejoría, fallo). Se define recurrencia como la presencia de una nueva cicatriz queloide en la misma localización. Especial dedicación a recurrencia, dehiscencia, complicaciones agudas o severas (infecciones y retraso cicatrización) y resultados cosméticos	Localización: oreja (n=23), esternón (n=17), occipucio (n=5), otros (n=9) Tratamientos previos: NC Etiología: mayoría derivados de intervención quirúrgica, escisión de ateroma, lesión, piercing y acné Duración media queloides: NC Tamaño queloides (mediana): 4 cm (1-12,5)	Grupo D: 1 única dosis de 16 Gy (n=1)	Buenos resultados cosméticos en todos los pacientes (100%) Grupo D: Sin recurrencia y buenos resultados (n=1) De forma general, las recurrencias y malos resultados fueron más predominantes en la espalda y esternón Seguridad No se observó retraso en la cicatrización o complicaciones tardías
Viani et al (42) (2009) Sao Paulo, Brasil	Describir la técnica de HDR-BT de contacto (⁹⁰ Sr) y presentar el control local y los factores pronósticos de los queloides tratados en este centro	Tipo de estudio: estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte -Información de historia clínica o consulta telefónica a pacientes/familiares Criterios inclusión: NC Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: 1992-2006 Periodo de seguimiento: 61 meses (6-130) Medición de variables de estudio: clasificación de resultados según la escala de Enhamre et al (buenos, mejoría, fallo). Se define recurrencia como la presencia de una nueva cicatriz queloide en la misma localización	Nº pacientes incluidos: 612 pacientes (892 queloides) Nº pacientes sin seguimiento: 3% Características de los pacientes: Sexo: 706H/186 M (lesiones) Edad media: 25 años (15-45) Raza: NC Color piel según escala Fitzpatrick: NC Síntomas: NC Características de los queloides: Queloides confirmados histológicamente Localización: tórax (n=369), otros (n=523) Cirugía previa: 13,6% Etiología: intervención quirúrgica (39,6%), origen traumático (27%), quemaduras (16,7%), desconocida (16,3%) Duración queloide (mediana): 5,5 años (2-11) Tamaño queloide (mediana): 5 (2-22)	Tipo de intervención: Cirugía de escisión + HDR-BQT de contacto Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: 2-168 h (mediana 44 h) Fuente de radiación HDR-BT: ⁹⁰ Sr Pauta de tto.: 20 Gy administrados en 10 fracciones diarias	Efectividad Recurrencia: 12,7% (113/892) Buenos resultados cosméticos en 70,6% casos (51,5% de los localizados en tórax versus 84,1% en resto; 46,2% en queloides resultantes de quemaduras versus 75,2% en restantes) El tamaño del queloide (≥ 5 cm), la localización (tórax), la quemadura como etiología y el tratamiento previo se asociaron significativamente con el riesgo de recidiva Seguridad No se produjo ninguna complicación asociadas con el tratamiento o retraso en la cicatrización. El prurito, el enrojecimiento y el quemazón fueron los síntomas más típicos (todos remitieron con el tratamiento). Se produjeron

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
Kuribayashi et al (50) (2011) Tokyo, Japón	Evaluar los resultados de un grupo de pacientes tratados con HDR-SB después de la escisión quirúrgica	<p>Tipo de estudio: estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte</p> <p>Criterios inclusión: NC</p> <p>Criterios de exclusión: NC</p> <p>Periodo de reclutamiento: abril 2008-abril 2009</p> <p>Periodo de seguimiento: 18 meses (9-29)</p> <p>Medición de variables de estudio: Recurrencia y efectos adversos. Se definió como recurrencia cualquier elevación de la piel, aunque pequeña. Los ítems evaluados como complicaciones agudas fueron: dermatitis (eritema, prurito), complicación de la herida, y desordenes de pigmentación. Los pacientes fueron evaluados mediante la escala CTCAE</p>	<p>Nº pacientes incluidos: 21 pacientes (36 queloides)</p> <p>Nº pacientes sin seguimiento: NC</p> <p>Características de los pacientes: Sexo: 5H/16M Edad media: 41 años (18-69) Raza: asiática Color piel según escala Fitzpatrick: NC Síntomas: NC</p> <p>Características de los queloides: Queloides confirmados histológicamente Localización: escapula (n=11), mandíbula (n=6), pared pectoral (n=16), región supra púbrica (n=4), otros (n=3) Cirugía previa: NC Etiología: NC Duración queleide (mediana): Tamaño queleide (mediana): 8,5 cm (3,2-28,8)</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión + HDR-BQT de contacto</p> <p>Tiempo desde la cirugía a la radioterapia:</p> <p>Fuente de radiación HDR-BT: Ir-195</p> <p>Pauta de tto.: 20 Gy administrados en 4 fracc. diarias en pecho, escapula, mandíbula y región supra-púbrica y 15 Gy en 3 fracciones diarias en otras localizaciones</p>	<p>talangiectasias en el 10,4% de los pacientes que resolvieron en todos los casos</p> <p>Efectividad Recurrencia: 9,7% (n=3, todas en la pared pectoral) Se consiguieron resultados cosméticos aceptables</p> <p>Seguridad Se observó eritema transitorio en la mayoría de los pacientes pero no se observó toxicidad > grado 2 o cambios en la pigmentación.</p>
Van Leeuwen et al (39) (2014) Amsterdam, Holanda	Evaluar la efectividad de la HDR-BT en pacientes con todo tipo de color de piel	<p>Tipo de estudio: estudio observacional prospectivo de una sola cohorte</p> <p>Criterios inclusión: Todos los pacientes que presentan queloides que no responden a tratamientos previos</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes < 10 años o no candidatos a cirugía debido al tamaño,</p>	<p>Nº reclutados: 43 pacientes (67 queloides)</p> <p>Nº pacientes sin seguimiento: 15 (34,9%)</p> <p>Nº pacientes con seguimiento a largo plazo: 28</p> <p>Características de los pacientes: Sexo: 34,3%H/66%M Edad media: 36,3 años (18-68) Raza/color piel (escala Fitzpatrick) caucásico/I-II (34,3%);</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión + HDR-BQT de contacto</p> <p>Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: < 4 horas</p> <p>Fuente de radiación HDR-BT: Ir-195</p> <p>Pauta de tto.: 1º dosis de 6Gy seguida de una 2º dosis de 6 Gy (12 Gy en 2 días)</p>	<p>Efectividad Recurrencia: 3,1% (pacientes que completaron protocolo) 66,6% pacientes que no completaron el protocolo Reducción de la superficie de los queloides del 56,7% Evaluación POSAS (evaluador): 16,71±1,1 Evaluación POSAS (paciente): 19,69±2,4</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
		<p>localización anatómica, embarazo o lactancia</p> <p>Periodo de reclutamiento: 2003-2009</p> <p>Periodo de seguimiento: 33,6 (24-96)</p> <p>Medición de variables de estudio: Recurrencia y resultados cosméticos evaluados con la escala POSAS. Se definió recurrencia como crecimiento pruriginoso nodular (criterios Cosman)</p>	<p>mediterráneo_asiático/III-IV (14,3%), afroamericano/V-VI (51,3%)</p> <p>Síntomas: NC</p> <p>Características de los queloides:</p> <p>Queloides resistentes a al menos 1 tto previo (reclacitrantes)</p> <p>Localización: esternón (20%), oreja (37%), otras (43%)</p> <p>Tratamientos previos: Sin radiación previa</p> <p>Etiología: cirugía (n=10), piercing oreja (n=7), traumas (n=6), otros (n=12)</p> <p>Duración queloides (mediana): 6 años (2-21)</p> <p>Tamaño queloides (mediana):</p>		<p>De media, el dolor se redujo en un 82,9%, el prurito en 87,2%, las restricciones de movimiento en un 90,5%, la sensación de quemazón en un 83,2%, la carga física en un 79,2%, la incomodidad funcional en un 79,7% y la disestesia en un 77,2%</p> <p>El 88% de los pacientes estaba satisfecho con el tratamiento, el 77% con los resultados cosméticos y el 88,6% repetiría</p> <p>Seguridad</p> <p>Infección post-operatoria que precisó de antibióticos: 5,7%</p> <p>Problemas de pigmentación: 21,4% (5 afroamericanos y 1 mediterráneo/asiático)</p> <p>No se observaron casos de dehiscencia, dermatitis, neuritis o malignidad</p>
<p>De Cicco et al (37) (2014) Milán, Italia</p>	<p>Informar sobre los resultados de los queloides tratados con LDR-BT y HDR-BT tras la escisión quirúrgica</p>	<p>Tipo de estudio: estudio observacional de cohortes retrospectivas, comparativo</p> <p>Criterios inclusión: NC</p> <p>Criterios de exclusión: NC</p> <p>Periodo de reclutamiento: LDR_BT: 1999-2004 HDR-BT: 2004-2008</p> <p>Periodo de seguimiento (mediana): 28 meses (3-108)</p> <p>Medición de variables de estudio: tasa de control local, resultados estéticos y alivio</p>	<p>Nº reclutados:</p> <p>LDR_BT: 38 pacientes (61 queloides) HDR-BT: 41 pacientes (53 queloides)</p> <p>Nº pacientes sin seguimiento:</p> <p>LDR_BT: 7 pacientes HDR-BT: 2 pacientes)</p> <p>Nº pacientes con seguimiento a largo plazo:</p> <p>LDR_BT: 31 pacientes (46 queloides) HDR-BT: 39 pacientes (50 queloides)</p> <p>Características de los pacientes:</p> <p>Raza: 96,4% caucásicos</p> <p>LDR-BT: Sexo: NC Edad media: 43 años</p>	<p>Tipo de intervención:</p> <p>Cirugía de escisión + BT <i>LDR-BT</i></p> <p>Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: 4-6 horas tras la cirugía</p> <p>Fuente de radiación LDR-BT: Ir-195</p> <p>Pauta de tto.: 16 Gy (12-18 Gy) <i>HDR-BT</i></p> <p>Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: 4-6 horas tras la cirugía</p> <p>Fuente de radiación HDR-BT: Ir-195</p>	<p>Efectividad</p> <p><i>LDR-BT</i></p> <p>Recurrencia: 30,4%</p> <p>Buenos resultados cosméticos: 60%</p> <p>Alivio sintomático: 67,9%</p> <p><i>HDR-BT</i></p> <p>Recurrencia: 38%</p> <p>Buenos resultados cosméticos: 56%</p> <p>Alivio sintomático: 91,7%</p> <p>La recurrencia se asoció significativamente con el sexo masculino, la edad (< 44 años), la presencia de síntomas en el diagnóstico y la localización (cuello, pared abdominal y brazos) (p<0,005)</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
		<p>sintomático. Se define recurrencia como la presencia de una nueva cicatriz queloide en la zona tratada. No existe información respecto a escalas.</p>	<p>Síntomas iniciales: 58,7% <i>HDR-BT</i>: Sexo: NC Edad media: 45 años Síntomas iniciales: 74% Características de los queloides: <i>LDR-BT</i>: Localización: mama (67,4%), área esternón (10,9%), abdomen (6,5%), cuello (8,7%), otros (6,5%) Tratamientos previos: 35% (cirugía (23,9%), láser ((13%), corticoesteroides inyectables (8,7%), corticoesteroides tópicos (4,3%) Etiología: cirugía (80,4%), trauma (4,3%), acné (n=1), desconocido (13%) Duración queloides (mediana): NC Tamaño queloides (mediana): 8 (1-42) <i>HDR-BT</i>: Localización: mama (40%), abdomen (20%), área esternón (18%), lóbulo oreja (8%), brazos (8%), otros (6%) Tratamientos previos: 34% (cirugía (22%), láser (2%), inyección de corticoesteroides (8%), corticoesteroides tópicos (6%), cremas de no corticoesteroides (4%) Etiología: cirugía (86%), piercing (4%) Duración queloides (mediana): NC Tamaño queloides (mediana): 8,75 (1,25-32)</p>	<p>Pauta de tto.: 4 fracc. de 3 Gy (9-12Gy)</p>	<p>Seguridad <i>LDR-BT</i> Telangiectasias (15,2%), hiperpigmentación (10,8%), fibrosis (32,6%) <i>HDR-BT</i> Telangiectasias (0%), hiperpigmentación (22%), fibrosis (22%)</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
<p>Duan et al (36) (2015) Hubei, China</p>	<p>Evaluar la eficacia y toxicidad de la radioterapia (braquiterapia y EBRT)</p>	<p>Tipo de estudio: estudio observacional de cohortes retrospectivas, comparativo -Revisión de la base de datos de tumores y registros de radioterapia del Departamento de Oncología del Hospital Taihle) Criterios inclusión: Pacientes de 15-60 años, estado funcional de 0 a 2 en escala ECOG, confirmación patológica de queloides tratados con escisión quirúrgica y radioterapia. Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: enero 2002-junio 2012 Periodo de seguimiento: 46,5 meses (10-120) Medición de variables de estudio: toxicidad evaluada mediante terminología común (CTCAE v3.0). No consta la definición de recurrencia.</p>	<p>Nº pacientes incluidos: 116 pacientes; 44 recibieron ¹⁹²Ir HDR-BQT (2002-2005), 34 ⁶⁰Co HDR-BQT (2005-2009) y 38 EBRT (2009-2012) Características de los pacientes: Sexo: 32H/84M Edad (años): 10-60 Localización de queloides: esternón (n=26), hombro (n=21), espalda/escapula (n=n=24), cuello (n=18), región de pelo occipital (n=15), otros (n=12)</p>	<p>Tipo de intervención: Escisión quirúrgica + radioterapia Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: < 12 horas Pauta de tratamiento: ¹⁹²Ir HDR-BQ: 8 Gy/ 10 fracc. + 9 Gy/ 3 fracc (BED: 26,1) . (n=22), 20 Gy/4 fracc. (BED: 30,0) (n=22) ⁶⁰Co HDR-BQ: 20 Gy/4 fracc. (BED:30,0) (n=17), 18 Gy/6 fracc. (BED:23,4) (n=17) EBRT: 26 Gy/13 fracc. (BED: 31,2), 30 Gy/15F (BED: 36,0)</p>	<p>Efectividad: Tasa de recurrencia: 15,5% ¹⁹²Ir HDR-BQ (BED: 26,1): 13,6% ¹⁹²Ir HDR-BQ (BED: 30): 4,5% ⁶⁰Co HDR-BQ (BED: 30): 11,7% ⁶⁰Co HDR-BQ (BED: 23,4): 17,6% EBRT (BED 31,2): 33,3% EBRT (BED 36): 15% La tasa de control local fue superior en pacientes que recibieron regímenes hipofraccionados (> 2Gy/1F) en relación al fraccionamiento convencional (2Gy/1F (88,5% versus 76,3%)) (no se observaron diferencias significativas respecto a dosis) Seguridad Ningún efecto adverso ≥ grado 2 Cáncer de esófago en 2 pacientes (5y 6 años) irradiados en el cuello (no se puede confirmar asociación)</p>
<p>Hafkamp CJH et al (51) (2017) Amsterdam, Holanda</p>	<p>Describir los resultados de los pacientes tratados con HDR-BT en el Centro Médico Académico de Amsterdam</p>	<p>Tipo de estudio: estudio observacional transversal de una sola cohorte Criterios inclusión: NC Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: NC Periodo de seguimiento (mediana): 53 meses (19-95) Medición de variables de estudio: recurrencia determinada por un cirujano</p>	<p>Nº pacientes reclutados: 61 Nº pacientes incluidos: 24 pacientes (29 queloides) Características de los pacientes: Sexo: 12H/12M Edad mediana: 31 años (15-64) Color piel (escala Fitzpatrick): II (n=3), III (n=1), IV (n=7), V (n=12), VI (n=6) Características de los queloides:</p>	<p>Tipo de intervención: Escisión quirúrgica + HDR-BT Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tratamiento: Dosis única de 13 Gy a las 2 horas de la resección</p>	<p>Efectividad: Tasa de recurrencia: 29,2% El dolor persistió en 2 de los 9 pacientes que manifestaron dolor antes del tratamiento, 6 desarrollaron dolor por primera vez después del tratamiento. 11 de los 14 pacientes que se quejaron de prurito mejoraron sustancialmente; 9 pacientes</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
		plástico. Se define recurrencia como elevación de la herida que se extiende más allá de la cicatriz. Resultados cosméticos determinados utilizando la escala POSAS*	Localización de queloides: oreja (n=14), preesternal (n=5), abdomen (n=5), otros (n=5) Tratamiento previo: 23 (inyecciones corticoides (n=21), cirugía (n=12), radioterapia externa (n=3), terapia de presión (n=3), crioterapia (n=3))		desarrollaron prurito después del tratamiento Puntuación media del paciente con escala POSAS: 24,3 (13-36) Puntuación media del observador con escala POSAS: 14,6 (10-16) Seguridad Complicaciones: infección (n=1), herida crónica (n=1), dehiscencia (1), hipopigmentación P
Ogawa R et al (41) (2016) Tokio, Japón	Describir los resultados de pacientes con queloides en el tórax anterior tratados con HDR-BT tras la reconstrucción con IMAP	Tipo de estudio: estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte -Información extraída de la historia clínica Criterios inclusión: todos los pacientes con queloides graves sometidos a esta intervención Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: abril 2010-marzo 2012 Periodo de seguimiento (media): 28,7 meses (22-55) Medición de variables estudio:: complicaciones y recurrencia. La recurrencia se determina a través de la historia clínica. No consta definición.	Nº pacientes incluidos: 10 pacientes (10 queloides) Características de los pacientes: Sexo: 9H/1M Edad media: 37,9 años (22-55) Características de los queloides: Localización de queloides: tórax anterior (n=10) Etiología: acné y foliculitis Longitud de queloides: > 40 cm	Tipo de intervención: IMAP + HDR-BT (después de 3-4 días tras la intervención) Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tratamiento: 20 Gy/ 4 fracciones diarias	Efectividad: Recurrencia: 0% Todos los pacientes manifestaron mejorías aunque 2 siguieron quejándose de dolor y prurito Seguridad Ninguna complicación quirúrgica
Hoang et al (35) (2016) Los Ángeles, EEUU	Evaluar el control de queloides tras la escisión quirúrgica	Tipo de estudio: estudio observacional de cohortes retrospectivas, comparativo	Nº pacientes incluidos: 128 pacientes (264 queloides) Características de los pacientes: Sexo: 30H/98M	Tipo de intervención: solo cirugía de escisión (n=28), cirugía de escisión + EBRT o cirugía de escisión (n=197) + HDR-BT	Efectividad Recurrencia:

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
	seguida o no de EBRT o HDR-BQT (intersticial)	<p>Criterios inclusión: pacientes consecutivos tratados con cirugía (adultos y niños)</p> <p>Criterios de exclusión: embarazo, sensibilidad a la radioterapia documentada o sospecha de síndrome/condición</p> <p>Periodo de reclutamiento: 2004-2014</p> <p>Periodo de seguimiento (media): Solo cirugía: 12,8 meses (6-32) EBRT: 53,4 meses (10-136) HDR-BT: 16,5 meses (8-70)</p> <p>Medición de variables de estudio: recurrencia y complicaciones determinadas por cirujano plástico y oncólogo en reunión de seguimiento. Recurrencia determinada clínicamente utilizando criterios de Cosman. Complicaciones clasificadas como agudas y largo plazo según terminología CTCAE</p>	<p>Edad media: solo cirugía (50 años), EBRT (43 años) HDR-BT (49 años)</p> <p>Raza: afro-americano (56%), caucásico (25%), asiático (13%), hispano (11%)</p> <p>Características de los queloides: Localización de los queloides: -Solo cirugía de escisión. Abdomen (28%), mama/pecho/espalda (54%), extremidades superiores (8%), cabeza y cuello (10%), desconocido (0%) -EBRT. Abdomen (20%), mama/pecho/espalda (30%), extremidades superiores (20%), cabeza y cuello (27%), desconocido (3%) HDR-BT. Abdomen (11%), mama/pecho/espalda (79%), extremidades superiores (4%), cabeza y cuello (7%), desconocido (0%)</p> <p>Etiología: -Solo cirugía escisión: cirugía (69%), trauma (10%), desconocido (21%) -EBRT: cirugía (51%), trauma (18%), desconocido (31%) -HDR-BT: cirugía (96%), trauma (4%)</p> <p>Escisiones previas: solo cirugía (46%), EBRT (45%), HDR-BT (11%)</p> <p>Tamaño de queloides > 8 cm: solo cirugía escisión (54%), EBRT (34%), HDR-BT (49%)</p>	<p>intersticial (n=39) (decisión basada en la opinión conjunta del cirujano plástico y radioterapeuta, teniendo en cuenta las caract. del queloide, la posibilidad de aplicar la BT intersticial y la preferencia del paciente)</p> <p>Tiempo desde la cirugía a la radioterapia: < 36 horas (salvo 1 paciente)</p> <p>Tiempo desde la cirugía a la HDR-BT: 0 (periodo intraoperatorio)</p> <p>Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192</p> <p>Pauta de tratamiento: Radioterapia de haz externo: 6-9 MeV HDR-BT: 8-12 Gy/1 sola fracción</p>	<p>-Solo cirugía; 54% (87% corresponden a tumores de mama/pecho/espalda, 13% a localizaciones restantes)</p> <p>-EBRT: 19% (35% tumores de abdomen, 30% de cabeza y cuello, 19% de extremidades superiores y 16% de mama/pecho/espalda)</p> <p>-HDR-BT: 23% (44% tumores de abdomen, 33% mama/pecho/espalda y 22% cabeza y cuello)</p> <p>El único factor que disminuyó significativamente la recurrencia fue el uso de radioterapia adyuvante (EBRT o HDR-BT). El tiempo hasta la recidiva fue significativamente menor con la HDR-BT que con la EBRT</p> <p>Seguridad Complicaciones: Ninguna complicación ≥ grado 2 (CTCAE)</p> <p>Solo cirugía: eritema (1%), hiperpigmentación (2%), infección/dehiscencia (1%) EBRT: eritema (1%), hiperpigmentación (1%), infección lugar herida/dehiscencia (0%) HDR-BT: eritema (3%), hiperpigmentación (5%), infección lugar herida/dehiscencia (8%)</p>
Jiang et al (45) (2016) Kiel, Alemania y Copenhague, Dinamarca	Evaluar la factibilidad y los resultados a corto plazo del tratamiento de queloides	<p>Tipo de estudio: estudio observacional prospectivo de una sola cohorte</p> <p>Criterios inclusión: NC</p> <p>Criterios de exclusión: NC</p>	<p>Nº pacientes incluidos: 24 pacientes (35 queloides)</p> <p>Características de los pacientes: Sexo: 9H/15M Edad media: 44±18,3 años</p> <p>Características de los queloides</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión+ HDR-BT</p> <p>Tiempo desde la cirugía a la HDR-BT: < 36 horas después cirugía</p>	<p>Efectividad: Recurrencia: 8,3%</p> <p>Seguridad Ninguna infección Ligero retraso en la cicatrización (25%)</p>

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
	resistentes con HDR-BT	Periodo de reclutamiento: 2009-2014 Periodo de seguimiento (mediana): 29,4 meses (7,9-72,4) Medición de variables de estudio: Se define recurrencia como la presencia de una nueva cicatriz queloide en la misma localización. No se proporciona información respecto a otras variables.	Localización de queloides: esternón (n=11), oreja (n=10), otros (n=3) Tratamiento previo: todos los pacientes habían sido tratados con 1 o más tratamientos (3 previos (3 con EBRT) Etiología: mayoría resultantes de intervenciones quirúrgicas, lesiones, piercings, escisión de ateromas o acné. Longitud de queloides: NC	Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tratamiento: 6 Gy/ 3 fracciones	Leve alteración en la pigmentación (12,5%); hiperpigmentación (4,1%), hipopigmentación (8,3%) No se observó atrofia, telangiectasia, o fibrosis
Bijlard et al (38)(2018) Amsterdam, Holanda	Comparación de los resultados de tres pautas de tratamiento de HDR-BT (3 centros diferentes)	Tipo de estudio: estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte -Información de historia clínica + entrevistas telefónicas Criterios inclusión: NC Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: centro 1 (2010-2014); centro 2 (2009-2014); centro 3 (2003-2009) Periodo de seguimiento (mediana): centro 1 (30,9 ±15,7 meses); centro 2 (43,7 ±34,9 meses); centro 3 (40,6 ±30,5 meses) Medición de variables de estudio: primaria (recurrencia ¹); secundaria (complicaciones ²)	Nº pacientes incluidos: 146 pacientes (238 queloides) Características de los pacientes: Centro 1: Nº pacientes: 43 Sexo: 24 H/19M Edad media: 36,4 ±14,3 años Tratamiento previo: cirugía 61,6% cirugía; otros 14% Tipo piel: I o II (9,3%), III o IV (26,7%). V o VI (64%) Síntomas: dolor (67,2%), prurito (80%) Centro 2: Nº pacientes: 54 Sexo: 26 H/28M Edad media: 32,9 ±15 años Tratamiento previo: cirugía 45,9% cirugía; otros 45,9% Tipo piel: I o II (40,2%), III o IV (32,2%). V o VI (13,8%) Síntomas: dolor (58,1%), prurito (68,9%) Centro 3: Nº pacientes: 49 ³	Tipo de intervención: cirugía escisión+HDR-BT Fuente de radiación: Ir-192 Centro 1: Pauta de tto.: 9 Gy/2 fracciones (después de la optimización del implante) Centro 2: Pauta de tto.: 1º dosis de 6 Gy en las siguientes 3h + 2 fracc. adicionales de 6 Gy el siguiente día Centro 3: Pauta de tto.: 1º dosis de 6 Gy en las siguientes 3h + a fracc. adicional de 6 Gy el siguiente día	Efectividad Recurrencia: <i>Centro 1:</i> recurrencia total (9,1%) recurrencia parcial (13%) <i>Centro 2:</i> recurrencia total (3,1%), recurrencia parcial (20,3%) <i>Centro 3:</i> recurrencia total (13,5%), recurrencia parcial (11,5%) Dif. no significativas tras ajustar por variables de confusión Seguridad <i>Centro 1</i> complicaciones graves (18,6%) complicaciones leves (57%) <i>Centro 2</i> Complicaciones graves (13,8%) Complicaciones leves (40%) <i>Centro 3</i> Complicaciones graves (3,3%), complicaciones leves (3,3%) Después de ajustar por variables confusoras las complicaciones fueron significativamente inferiores con la pauta de 2x6 Gy respecto a las de 2 x9 Gy

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
			Sexo: 19 H/30M Edad media: 34,4 ±14,7 años Tratamiento previo: cirugía 46,2% cirugía; otros 35,4% Tipo piel: I o II (20%), III o IV (10,8%). V o VI (40%) Síntomas: dolor (66,2), prurito (61,5%) Características de los queloides Centro 1 Localización: tronco superior (52,3%), oreja (25,6%), otros (22,1%) Tamaño medio: 5,3 cm (1-26) Anchura media: 2,2 cm (0,5-8) Duración media de los queloides: 14,7 ±9,4 años Centro 2 Localización: tronco superior (41,4%), oreja (32,2%), otros (26,4%) Tamaño medio: 4,3 cm (0,7-21) Anchura media: 1,8 cm (0,5-7) Duración media de los queloides: 7,3 ±6,3 años Centro 3 Localización: tronco superior (38,5%), oreja (43,1%), otros (18,5%) Tamaño medio: 5,4 cm (1-26) Anchura media: 2,4 cm (0,5-8) Duración media de los queloides: 7,0 ± 6,6 años		Los queloides del tronco mostraron mayores complicaciones que los de oreja
Jiang P et al⁴ (46) (2017) Alemania Kiel, y	Actualización de los resultados a largo plazo del	Tipo de estudio: estudio observacional prospectivo de una sola cohorte Criterios inclusión: NC	Nº pacientes incluidos: 29 pacientes (37 queloides) Características de los pacientes: Sexo: 11H/18M	Tipo de intervención: Cirugía de escisión+ HDR-BT	Efectividad: Control local estimado a los 5 años: 92%

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
Copenhagen, Dinamarca	estudio de Jiang et al (2016)	Criterios de exclusión: NC Periodo de reclutamiento: 2009-2016 Periodo de seguimiento (mediana): 49,7 meses (7,9-91,9) Medición de variables de estudio: NC	Edad media: 47 años (20-80) Características de los queloides Tratamiento previo: todos los pacientes habían sido tratados con 2 o más tratamientos (3 previos (3 con EBRT) Etiología: mayoría resultantes de intervenciones quirúrgicas, lesiones, piercings, escisión de ateromas o acné. Longitud de queloides: NC	Tiempo desde la cirugía a la HDR-BT: < 36 horas después cirugía Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tratamiento: 6 Gy/ 3 fracciones (18 Gy)	Mejoría de los síntomas en todos los pacientes Seguridad No se presentaron complicaciones agudas tales como sangrado, infección o eritema Retraso en la cicatrización: 18,9% (n=7) Pigmentación anormal: 8,1% (n=3) Talengiectasias: 6,9% (n=2)
Taheri et al (47) (2017) Terán, Irán	Evaluar la eficacia de la escisión + HDR-BT en pacientes con queloides resistentes	Tipo de estudio: estudio observacional prospectivo de una sola cohorte Criterios inclusión: pacientes candidatos a resección, confirmación histológica, sin respuesta a tto. convencional durante al menos 1 año, respuesta después de la escisión quirúrgica (disminución del 50% o ganancia del 50% después de la cirugía), datos de tratamiento disponibles Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, contraindicación a HDR-BT, datos incompletos o falta de colaboración. Periodo de reclutamiento: 2009-2013 Periodo de seguimiento (mediana): Mediación de variables de estudio: Mejoría de la cicatriz evaluada mediante la escala	Nº pacientes incluidos: 5 (10 queloides) Características de los pacientes: Sexo: 2H/3M Edad (mediana): 38,3±6,4 Características de los queloides Queloides sin respuesta a tratamiento convencional Localización: región inguinal (n=3), cuello (n=1), glúteo (n=1), pecho y clavícula (n=2), muslo (n=1), lumbar (n=1) espalda (n=1) Etiología: intervenciones quirúrgicas (40%), abrasiones (30%), quemaduras (n=30%) Tratamiento previo: Si Longitud de queloides (media): 325,18±426,16 mm2	Tipo de intervención: Cirugía de escisión+ HDR-BT Tiempo desde la cirugía a la HDR-BT: < 30 después cirugía Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192 Pauta de tratamiento: 12 Gy administrados en 3 fracciones	Efectividad: Tasa de recurrencia: 20% de las lesiones Mejoría clínica de la cicatriz evaluada mediante la escala POSAS: Observador: 17,1±3,2 Paciente: 20,8±11,5 Tiempo medio de recurrencia: 26,3±0,9 días Seguridad Solo un paciente presentó eventos adversos. Este sufrió una infección y dehiscencia.

Autor, referencia, año, lugar	Objetivos	Caract. del estudio	Caract. de la población	Caract. de la intervención	Principales resultados
		POSAS*. No consta definición de recurrencia.			
Bijard et al (48)(2018), Rotterdam, Holanda	Presentar los resultados de un ensayo clínico no aleatorizado (no ciego) que fue detenido por inferioridad de la crioterapia frente a la escisión + inyecciones de corticoesteroides (queloides primarios) y escisión + braquiterapia (queloides recurrentes o refractarios a corticoesteroides)	<p>Tipo de estudio: ensayo clínico aleatorizado (no ciego)</p> <p>Criterios de inclusión: Cualquier paciente que no responde a tratamientos mínimamente invasivos y necesita escisión. Tamaño mínimo de 1 x1 cm y factible de cierre después de la escisión, 18-75 años</p> <p>Criterios de exclusión: Cicatrices hipertróficas, queloides derivados de quemaduras, duración < 1 año, embarazo, uso sistémico de quimioterapéuticos, corticoesteroides o inmunosupresores, no aptos para BT.</p> <p>Periodo de reclutamiento: 2012-2014</p> <p>Periodo de seguimiento: 1 año</p> <p>Medición de variables de estudio:</p> <p>Variables primarias: recurrencia y apariencia de la cicatriz (escala POSAS. Se define recurrencia como la presencia de una nueva cicatriz que loide en la misma localización</p> <p>Variables secundarias: Calidad de vida evaluada mediante los instrumentos Skindex-29, SF-36 y el EuroQuol 5D.</p>	<p>Nº pacientes reclutados: 179 pacientes consecutivos</p> <p>Nº pacientes excluidos: 153</p> <p>Nº pacientes con queloides recurrentes: 16</p> <p>Características de los pacientes con queloides resistentes:</p> <p>Sexo: 3H/4M (grupo HDR-BT); 5H/4M (grupo crioterapia intralesional)</p> <p>Edad (media): 35,0±11,0 (grupo HDR-BT); 32,7±7,9 (grupo crioterapia intralesional)</p> <p>Tipo de piel**:</p> <ul style="list-style-type: none"> I-II (12,5%), III-IV (25%), V-VI (62,5%) <p>Características de los queloides</p> <p>Localización queloides resistentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo HDR-BT: oreja (29%), tórax (0%), otros (71%) Crioterapia intralesional: tórax (33%), oreja (22%), otros (44%) <p>Tratamiento previo: mayoría tratados con inyecciones corticoesteroides</p> <p>Duración de queloides (media): 6,4±3,7 años (grupo HDR-BT); 9,6±9,8 (grupo crioterapia intralesional)</p> <p>Volumen de queloides: 5,7±7,7 ml (grupo HDR-BT); 8,1±10,4 (grupo crioterapia intralesional)</p>	<p>Tipo de intervención: Cirugía de escisión+ HDR-BT</p> <p>Tiempo desde la cirugía a la HDR-BT: NC</p> <p>Fuente de radiación HDR-BT: Ir-192</p> <p>Pauta de tratamiento: 9Gy/2 fracc. administradas el mismo día de la intervención</p>	<p>Efectividad:</p> <p><i>Grupo HDR-BT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> % volumen basal: 5±3 Aplanamiento total de la cicatriz: 86% Mejoría clínicamente significativa de la cicatriz: POSAS, d = -3,30 (P<0,001) Mejoría Sinkdex-29 (d=-0,8, p=0,006) Sin mejoría en otros aspectos de calidad de vida Recurrencia: 0% Crecimiento de queloides:0% Satisfacción del paciente:100% Tratamiento adicional: 14% <p><i>Grupo crioterapia intralesional:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> % volumen basal: 99±47 Aplanamiento total de la cicatriz: 22% Mejoría clínicamente significativa de la cicatriz: POSAS, d = -0,49, p=0,268) Sin mejoría en calidad de vida Recurrencia: 22% Crecimiento de queloides:44% Satisfacción del paciente:0% Tratamiento adicional: 67% <p>Seguridad</p> <p>-</p>

CTCA: terminología común para la clasificación de eventos adversos (<https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>); CTCAE: escala de terminología común de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; EBRT: Radioterapia de haz externo; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LENT-SOMA: Escala "Late Effects Normal Tissue/Subjective, Objective, Management, Analytic" que se emplea para evaluar los efectos de la radioterapia (depigmentación, hiperpigmentación, telangiectasias y enrojecimiento) en cuatro grados (ninguno, leve, medio, grave). *POSAS: Patient and Observer Scar Assessment Scale (paciente puntúa del 1 al 10 el dolor, prurito, rigidez, variación de color, grosor e irregularidad y el observador la vascularización, pigmentación, grosor, alivio, flexibilidad y área de superficie; puntuación total del paciente y observador varía entre 6 (normal) y 60 (peor estado); IMAP: colgajo de perforante de arteria mamaria interna; SF-36: cuestionario autocumplimentado que aborda 36 preguntas sobre 8 dimensiones de componente físico y mental (puntuación varía entre 0 (peor estado) y 100 (mejor estado); Skindex-29: cuestionario autocumplimentado de 29 ítems que miden síntomas, emociones y funcionamiento (escala Likert de 5 puntos). La puntuación total varía entre 0 (sin alteración en la calidad de vida) y 100 (peor calidad de vida); ** Escala Fitzpatrick

¹ Se define como "no recurrencia" una cicatriz que no se eleva, no crece, no presenta prurito ni dolor, "recurrencia parcial" cuando la cicatriz crece, pero es menor a la original y todavía presenta prurito y dolor y "recurrencia completa" cuando no existe mejoría. ² Se definen como menores cuando requieren tratamientos conservadores (dehiscencia, infección tratadas con antibióticos orales, dermatitis grado 2, diferencias de pigmentación), y graves en caso de precisar intervención quirúrgica, readmisión o con un gran impacto sobre la calidad de vida (dermatitis de grado 3 o 4, heridas crónicas de más de 3 meses de duración o diferencias de pigmentación que precisan tatuar o tratamiento láser); ³ Los pacientes del centro 3 están posiblemente duplicados en el estudio de Van Leuven; ⁴ Actualización del estudio del mismo autor publicado en el 2016

ANEXO D. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Tabla 11: Evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico realizado por Bijlard et al (2018) (48) mediante la escala RoB.2

Dominio	Riesgo de sesgo	Explicación
Sesgo asociado al proceso de aleatorización	Alto	El estudio no fue aleatorizado y se observó que el número de pacientes con queloides de tórax fue bastante superior en el grupo de crioterapia. La duración media de los queloides también fue superior en este grupo.
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Alto	Un número importante de sujetos se cambió al grupo de la braquiterapia o recurrió a otros tratamientos después de los 3 meses, hecho que justificó la paralización del estudio
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	No existen datos perdidos
Sesgo en la medición de resultado	Alto	Los evaluadores tenían conocimiento de la intervención y varias de las variables fueron evaluados de forma subjetiva
Sesgo en la selección del resultado notificado	Alto	No se proporcionan resultados de calidad de vida
Valoración final	Alto	El riesgo es alto en todos los dominios

Tabla 12: Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de intervención con grupo de comparación utilizando la herramienta ROBINS-I

Autor, año, lugar	Pre-intervención		Intervención	Post-intervención				Explicación
	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a las desviaciones en las intervenciones previstas	Pérdida de información	Sesgo en la medición de resultados	Sesgo en la selección de las variables de resultado	
Guix et al (43), (2001) (Barcelona, España)	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto	<p>Se desconoce si son pacientes consecutivos</p> <p>El grupo de HDR-BT está integrado por pacientes que rechazaron la cirugía debido al tamaño muestral o a múltiples recurrencias</p> <p>Se excluyeron pacientes con quemaduras, que a priori, podrían tener peor pronóstico</p> <p>No se realiza un análisis multivariante para evaluar el efecto de las potenciales variables de confusión (localización, síntomas, tto. previo, etc.)</p> <p>Información exhaustiva respecto a la intervención y tratamientos adyuvantes</p> <p>Se desconoce si existen diferencias en el tiempo de seguimiento entre los dos grupos</p> <p>No existen pérdidas de seguimiento</p> <p>Evaluación subjetiva de resultados; sin cegamento</p> <p>Notificación selectiva de resultados</p>
De Cicco et al (37) Milán, Italia	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Alto	<p>Estudio retrospectivo sin información respecto a los criterios de inclusión/exclusión</p> <p>Se realiza un análisis multivariante para evaluar el efecto de las potenciales variables de confusión (localización, síntomas, tto. previo, etc.)</p> <p>El uso de la HDR-BT y LDR-BT se produjo en diferentes periodos de tiempo</p> <p>Existen pocas pérdidas de seguimiento</p> <p>No existe información respecto a escalas de medición; evaluación subjetiva de resultados</p> <p>Notificación selectiva de los resultados estéticos y clínicos, así como de efectos adversos</p>

Duan et al (36) (2015) Hubei, China	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	<p>Análisis retrospectivo de historia clínica; sin información respecto a los criterios de exclusión</p> <p>Se realiza un metaanálisis para evaluar el efecto de las potenciales variables de confusión (localización, síntomas, tto. previo, etc.)</p> <p>El uso de las distintas técnicas se produjo en diferentes periodos de tiempo; poca información respecto a criterios específicos</p> <p>Falta de información respecto a tratamientos concomitantes, pérdidas de seguimiento o datos incompletos</p> <p>Evaluación subjetiva de resultados; sin cegamento</p> <p>Notificación selectiva de los resultados estéticos y clínicos, así como de efectos adversos</p>
Hoang et al (35) (2016) Los Ángeles, EEUU	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	<p>Análisis retrospectivo de historia clínica; sin información respecto a los criterios de inclusión</p> <p>Se realiza un metaanálisis para evaluar el efecto de las potenciales variables de confusión (localización, síntomas, tto. previo, etc.)</p> <p>La decisión respecto al uso de HDR-BT o EBRT se basa en la opinión del cirujano plástico y oncólogo sin que existan criterios explícitos al respecto</p> <p>Falta de información respecto a tratamientos concomitantes, pérdidas de seguimiento o datos incompletos</p> <p>Evaluación subjetiva de resultados; sin cegamento</p> <p>Notificación selectiva de los resultados estéticos y clínicos, así como de efectos adversos</p>

Tabla 13: Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de intervención sin grupo de comparación utilizando la herramienta RoBANS

Item	Garg et al (26) (2004)	Fraunholz et al (24)(2005)	Arneja et al (40) (2006)	Narkwong et al (49) (2006)	Veen & Kal (44) (2007)	Viani et al (42) (2009)	Kuribayashi (50) (2011)
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Parcialmente
2. ¿Se describen las características de los participantes?	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No	No	No	No	No	No	No
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	No	No	Sí	No	No	No	No
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	No	No	Sí	No	No	No	No
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Sí	No	Sí	No	No	No	No
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	No	No	No	No	No	No	No
9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí

10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	No	Parcialmente	No	Sí	No	No	Sí
11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	No	No	No	No	No	Sí	No
12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	No	No	No	No	No	Sí	No
13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No	No	No	No	No	Sí	No
16. ¿Se describen los efectos adversos?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Si	No
17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Parcialmente	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	No	No	Sí	No	No	Sí	No
Puntuación total	3/18	5/18	9/18	5/18	4/18	10/18	5/18
RIESGO DE SESGO	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto

Item	Van Leeuwen (39) (2014)	Hafkamp CJH et al (51) (2017)	Ogawa et al (41) (2016) Tokio, Japón	Jiang P et al (45)(2016)	Bijlard E et al (38) (2017)	Jiang P et al (2017)	Taheri et al (47)(2017)
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	No	Parcialmente	Sí
2. ¿Se describen las características de los participantes?	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No	No	No	Sí	Sí	No	No
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Sí	No	No	No	No	No	Sí
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	No	No	No	No	No	No	No
9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí
10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Parcialmente	Parcialmente	No	No	Sí	No	Parcialmente

11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	Sí	Sí	No	No	No	No	No
12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	No	No	No	No	Si	No	No
13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Sí	No	No	No	No	No	Sí
15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No	No	No	No	No	No	No
16. ¿Se describen los efectos adversos?	Parcialmente	Parcialmente	No	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	No
17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí
18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Puntuación total*	12/18	7/18	5/18	5/18	10/18	4/18	9/18
	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto

ANEXO E. NIVEL DE CALIDAD

Tabla 14: Perfil de evidencia GRADE del ensayo clínico

Nº estudios, referencias	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Recurrencia								
1 (48)	Ensayo clínico	Muy serio ¹	No aplica ²	No seria	Muy seria ³	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
POSAS pacientes								
1 (48)	Ensayo clínico	Muy serio ¹	No aplica ²	No seria	Muy seria ³	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
POSAS observador								
1 (48)	Ensayo clínico	Muy serio ¹	No aplica ²	No seria	Muy seria ³	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Reducción de prurito								
1 (48)	Ensayo clínico	Muy serio ¹	No aplica ²	No seria	Muy seria ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Reducción de dolor								
1 (48)	Ensayo clínico	Muy serio ¹	No aplica ²	No seria	Muy seria ³	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Importante

¹ Riesgo muy serio de sesgo debido a una aleatorización incorrecta, transvase de pacientes de un grupo a otro y medición subjetiva de las ; ² Solo existe un ensayo clínico; ³ El tamaño de muestra es muy bajo, que predispone a una gran heterogeneidad.

Tabla 15: Perfil de evidencia de los estudios que comparan solo HDR_BT con la HDR_BT en combinación con cirugía

N° estudios (citas)	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Recurrencia								
1 (43)	Estudio observacional, prospectivo	Muy serio ¹	No aplica ²	Muy seria ³	Muy seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Toxicidad cutánea grado 3 o 4								
1 (43)	Estudio observacional, prospectivo	No serio ⁵	No aplica ²	Seria ⁶	Muy seria ⁷	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica

¹Los pacientes que recibieron solo HDR presentaban a priori un mayor riesgo de recidivas (recurrencias previas) y mayor tamaño que loide y no se controla por el efecto de las posibles variables de confusión; ² Solo existe un estudio; ³La selección de la intervención se realiza sin que existan ensayos de comparación directa y se excluyeron pacientes con quemaduras, que a priori podrían tener peor pronóstico; ⁴El número de pacientes en el grupo tratado con solo HDR_BT fue muy bajo; ⁵Evaluación de la toxicidad en todos los pacientes evaluados, ⁶Inclusión de pacientes muy heterogéneos, ⁷El número de pacientes es insuficiente dada la baja probabilidad de toxicidad

Tabla 16: Perfil de evidencia de los estudios que comparan la HDR_BT con la LDR_BT

N° estudios	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Recurrencia								
1 (37)	Estudios observacional, retrospectivo	Muy serio ¹	No aplica ²	Muy seria ³	Muy seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Resultados estéticos								
1 (37)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ²	Muy seria ^{3,5}	Muy seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante

N° estudios	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Alivio sintomático								
1 (37)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ²	Muy seria ^{3,5}	Muy seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Telangiectasias								
1 (37)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ²	Muy seria ^{3,6}	Muy seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Hiperpigmentación								
1 (37)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ²	Muy seria ^{3,6}	Muy seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Fibrosis								
1 (37)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ²	Muy seria ^{3,6}	Muy seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante

¹Importante riesgo de sesgo debido a la falta de información respecto a la selección de pacientes, seguimiento y datos incompletos, ²Solo existe un estudio, ³La selección de la intervención se realiza sin que existan ensayos de comparación directa y se desconoce cómo se seleccionaron los pacientes; gran variabilidad respecto a la población y pautas de tratamiento, ⁴El número de pacientes se considera insuficiente dado el número de eventos estimados, ⁵Evaluación subjetiva de las variables, ⁶Falta de información respecto a la clasificación de las complicaciones

Tabla 17: Perfil de evidencia de los estudios de intervención que comparan la HDR-BT en combinación con cirugía con EBRT

N° estudios	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Recurrencia								
2 (35, 36)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	No seria ²	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Toxicidad cutánea grado 3 o 4								
2 (35, 36)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	No seria ⁸	Muy seria ³	Muy seria ⁸	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Mortalidad								
1 (36)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ⁵	Muy seria ^{3,9}	Muy seria ⁸	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Infección								
1 (35)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ⁵	Muy seria ^{3,10}	Muy seria ⁸	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Hipopigmentación								
1 (35)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ⁵	Muy seria ^{3,10}	Muy seria ⁸	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Hiperpigmentación								
1 (35)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ⁵	Muy seria ^{3,10}	Muy seria ⁸	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Eritema								
1 (36)	Estudio observacional	Muy serio ¹	No aplica ⁵	Muy seria ^{3,10}	Muy seria ⁸	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante

¹ Los estudios son análisis retrospectivos de historias clínicas y no existe información respecto a la comparabilidad de los grupos de intervención ² Todos los estudios son consistentes en cuanto a que no existe una diferencia significativa entre las distintas modalidades de radioterapia; ³ Los pacientes son muy heterogéneos, la selección de la intervención se realiza sin que existan ensayos de comparación directa y no existe información respecto a los criterios de inclusión/exclusión; ⁴Pequeño tamaño muestral y/o número pequeño de pacientes en el grupo de intervención; ⁵ Solo existe un estudio que proporcione resultados sobre esta variable; ⁶Evaluación subjetiva de la variable; ⁸Pequeño tamaño muestral insuficiente dado el número de eventos estimados, ⁹No está confirmado que los tumores sean consecuencia de la HDR-BT, ¹⁰Falta de información respecto a la evaluación y clasificación

Tabla 18:Perfil de evidencia de los estudios de intervención sin grupo de comparación

Nº estudios	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
EFFECTIVIDAD								
Recurrencia								
14 (24, 26, 38-42, 44-47, 49-51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ²	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Resultados estéticos								
6 (24, 26, 40, 42, 44, 50)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ^{4,6}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Alivio sintomático								
3 (24, 39, 42)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Muy seria ^{4,6}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
POSAS pacientes								
3 (39, 47, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	No seria ⁷	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
POSAS observadores								
3 (39, 47, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	No seria ⁷	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante

Nº estudios	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Mejora en el prurito								
5 (26, 39, 41, 42, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	No seria ⁷	Muy seria ³	Muy seria ^{4,6}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Mejora en el enrojecimiento								
2 (42, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁸	Muy seria ³	Muy seria ^{4,6}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Mejora en la impotencia funcional								
1 (39)	Estudio observacional	Muy serio ⁹	No aplica ¹⁰	Muy seria ³	Muy seria ^{4,6}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Mejora en el dolor								
3 (26, 39, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁸	Muy seria ³	Muy seria ^{4,6}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Mejora quemazón								
2 (39, 42)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁸	Muy seria ³	Muy seria ^{4,6}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
SEGURIDAD								
Toxicidad cutánea grado 3 o 4								
4 (24, 26, 49, 50)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Complicaciones graves/severas								
2 (24, 38)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica

Nº estudios	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Infección de la cicatriz								
7 (38-40, 45-47, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Dehiscencia								
6 (38-40, 44, 47, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Telangiectasias								
5 (24, 42, 45, 46, 50)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Cambios en la pigmentación								
10 (24, 26, 38, 39, 41, 45, 46, 49-51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Hipopigmentación								
5 (24, 38, 45, 50, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Hiperpigmentación								
5 (24, 38, 45, 50, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Fibrosis								
2 (45, 49)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
Retraso en la cicatrización/H. crónica								
5 (38, 42, 44, 45, 51)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Importante

Nº estudios	Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre respecto a que la evidencia sea directa	Imprecisión	Otras consideraciones		
Aparición de tumores								
2 (39, 40)	Estudios observacionales	Muy serio ¹	Muy seria ⁵	Muy seria ³	Seria ⁴	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
Mortalidad								
2 (42, 44)	Estudio observacionales	Muy serio ¹	No seria ⁹	Muy seria ³	Muy seria ^{4,11}	No detectadas	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica

¹ La mayoría son estudios retrospectivos que presentan múltiples sesgos y falta de información ² La tasa recurrencia objetivada en los distintos estudios es altamente variable (3,1% al 46%); ³ La evidencia es siempre indirecta al no existir grupo de comparación ⁴Pequeño tamaño muestral y/o número pequeño de pacientes en el grupo de intervención en la mayoría de los estudios; ⁵Los resultados varían extremadamente a nivel de los diferentes estudios ⁶Evaluación subjetiva de la variable; ⁷ Los resultados son muy similares a nivel de los estudios; ⁸La medición de los resultados difiere a nivel de los estudios; ⁹ Alto riesgo de sesgo de selección y pérdidas de seguimiento; ¹⁰Un solo estudio ¹¹No se observan muertes in ninguno de los estudios

galicia

Axencia de
Coñecemento en
Saúde



avalia-t

43

Análise e estudos

E