



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

“EMPLEO DE SALVIA MILTIORRHIZA EN
CICATRIZACION POSTQUEMADURA DE SEGUNDO
Y TERCER GRADO: REPORTE DE UN CASO”

TESIS DE POST GRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
CIRUGIA PLASTICA
Y RECONSTRUCTIVA
P R E S E N T A
DRA. VANESSA DAYANA
ALVAREZ Y PEREZ

ASESORES:

DR. RAMON CUENCA GUERRA
DR. IGNACIO LUGO BELTRAN



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

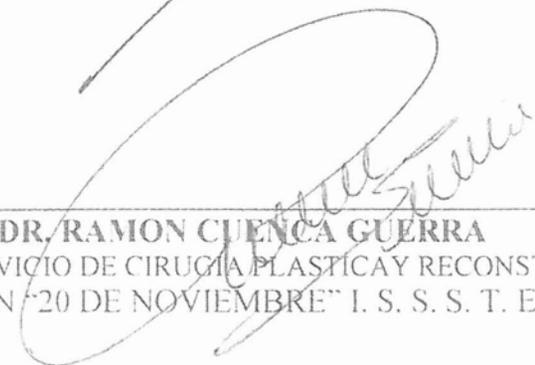
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CMN "20 DE NOVIEMBRE" I. S. S. S. T. E.



DR. RAMON CUENCA GUERRA
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA
CMN "20 DE NOVIEMBRE" I. S. S. S. T. E.



DR. IGNACIO LUGO BELTRAN
TUTOR DE TESIS / JEFE DE SECCION UNIDAD DE QUEMADOS
SERVICIO DE CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA
CMN "20 DE NOVIEMBRE" I. S. S. S. T. E.



DRA. VANESSA DAYANA ALVAREZ Y PEREZ
SUSTENTANTE

Índice General

Firmas.....	i
Índice General.....	ii
Marco Teórico.....	1
Antecedentes.....	4
Definición del problema.....	5
Justificación.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Metodología.....	9
Caso clínico.....	10
Criterios de exclusión.....	10
Criterios de eliminación.....	11
Cédula de recolección de datos.....	11
Descripción general del estudio.....	11
Calendario de actividades.....	12
Análisis de datos.....	12
Recursos Humanos.....	12
Recursos Físicos.....	13
Resultados.....	14
Conclusiones.....	18
Referencias bibliográficas.....	19
Hoja de consentimiento bajo información.....	22
Hoja de recolección de datos.....	23

Empleo de *Salvia miltiorrhiza* en cicatrización postquemadura de segundo y tercer grado: Reporte de un caso

MARCO TEÓRICO

Las quemaduras son lesiones que afectan a la integridad de la piel consistentes en pérdidas de substancia de la superficie corporal producidas por distintos agentes (calor, frío, productos químicos, electricidad o radiaciones como la solar, luz ultravioleta o infrarroja, etc), que ocasionan un desequilibrio bioquímico por desnaturalización proteica, edema y pérdida del volumen del líquido intravascular debido a un incremento de la permeabilidad vascular. El grado de la lesión (profundidad de la quemadura) es el resultado de la intensidad del efecto del agente y la duración de la exposición y puede variar desde una lesión relativamente menor y superficial hasta pérdida extensa y severa de piel.

Las quemaduras de orden térmico más comunes en adultos son aquellas ocasionadas por fuego (40-45%), mientras que en la edad pediátrica las lesiones evidenciadas con mayor frecuencia son las escaldaduras con líquidos calientes.

Aunque su pronóstico depende de la extensión y la profundidad de la lesión, hay ciertas zonas (manos, pies, cara, cuello y perineo) que por sí solas producen importantes incapacidades.

La evolución del paciente quemado depende de la fuente de calor, el tiempo de actuación y su intensidad, el tipo de paciente (edad y patologías previas), la calidad de tratamiento que se preste en la etapa aguda amén como el proceso cicatrizal desencadenado.

El proceso de cicatrización de una herida puede dividirse generalmente en tres etapas que se solapan. La primera etapa es la de inflamación, que se presenta en los tres primeros días de haberse herido el tejido; la lesión del tejido da lugar a la liberación de componentes de la sangre en la herida, que activan una cascada de formación de coágulos y proporcionan una matriz para la afluencia de células inflamatorias. La segunda etapa se inicia con la formación del tejido primario de cicatrización, que se presenta desde tres días después de haberse producido la herida a aproximadamente el décimosegundo día; se origina una población densa de fibroblastos, macrófagos, y neovascularización embebida en una matriz holgada de colágeno, fibronectina y ácido hialurónico, es decir de matriz extracelular (MEC). La formación de nuevos vasos (angiogénesis) sobreviene por la abundante proliferación de células endoteliales en la herida, fundamental para asegurar el suministro de nutrientes y oxígeno a la zona de la lesión. Esta aportación de nutrientes es esencial para la síntesis, el depósito y la organización de la MEC [Sato et al., Jpn. J. Pharmacol. 73: 59-71 (1997)]. La tercera etapa es la de remodelación de la MEC formada, que se extiende hasta aproximadamente seis meses después de producida la lesión; el tejido primario de cicatrización va siendo sustituido por tejido conectivo, con desvascularización y pérdida de

células, fibronectina y colágeno tipo III. El tejido conectivo consta de un armazón de colágeno y fibras de elastina, que proporcionan al nuevo tejido propiedades elásticas y resistencia mecánica. Este armazón llega a saturarse luego con proteoglicanos y glucoproteínas. La remodelación implica la síntesis de nuevo colágeno (tipo I) y la degradación del colágeno viejo. El producto final de la formación y remodelación de la matriz es el tejido de la cicatriz.

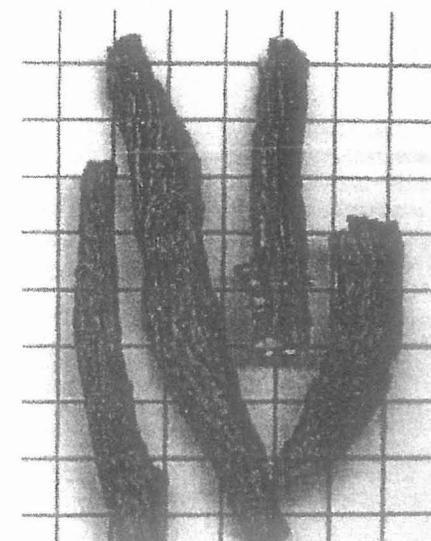
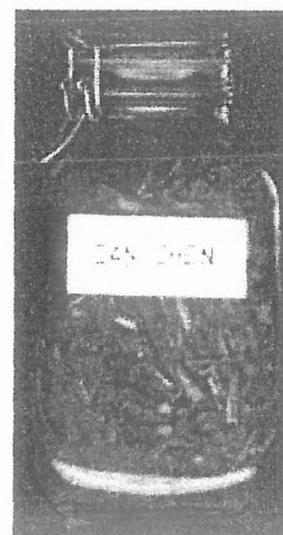
A nivel bioquímico los procesos que intervienen en la cicatrización de una herida se conocen tan sólo superficialmente, aunque es evidente que, sobre el componente celular, al menos *in vitro*, ejercen efectos factores de crecimiento tales como el transformante-beta (TGF- β), el derivado de plaquetas (PDGF), epidérmico (EGF), o fibroblástico (FGF). El papel de las enzimas de escape vgr fosfatasa alcalina no ha sido dilucidado con claridad a la fecha.

La raíz desecada de *Salvia miltiorrhiza* (denominada *danshen* en medicina tradicional china) ha sido empleada con éxito como modalidad terapéutica alternativa en cardiopatía isquémica, en específico en angina pectoris e infarto de miocardio (1,2). La composición química del *danshen* ha sido determinada en fecha reciente, estableciéndose la evidencia de altas concentraciones de diterpenoquinonas (3), mismas que tras haber sido aisladas o sintetizadas, demostraron efectos farmacológicos significativos en estudios preliminares en relación al fenómeno de isquemia-reperfusión. (4). Reportes alternos a las investigaciones llevadas a cabo en materia cardiológica indican un efecto protector del *danshen* en colgajos en isla, así como en extremidades sometidas también a lesión tipo isquemia-reperfusión (5,6).



FIG.1 *Salvia miltiorrhiza*

丹 参

FIG.2 Ideograma *danshen*FIG. 3 Raíz desecada de *Salvia miltiorrhiza*

Dado que en la fisiopatología de las quemaduras bien puede evocarse un fenómeno de isquemia-reperusión, los hallazgos clínicos asociados a la administración de tanshinonas — denominación genérica de los componentes de *Salvia miltiorrhiza* —, en pacientes cardiológicos así como portadores de dermatosis vgr. Psoriasis e ictiosis laminar, alientan al empleo de estos derivados herbales en la yugulación del proceso cicatrizal.

ANTECEDENTES

Dada la trascendencia de las secuelas asociadas a los diversos tipos de quemaduras se han implementado numerosos tratamientos a fin de lograr la consecución de un proceso cicatrizal de características funcionales y estéticas satisfactorias para el paciente portador.

Por este motivo se han probado múltiples tratamientos de tipo local y sistémico en modelos biológicos y humanos con resultados parciales.

El alto costo asociado al empleo de factores de crecimiento y de algunos moduladores del proceso de cicatrización dificulta aún más la aplicación de estas medidas en la población afectada.

La medicina tradicional china basada en fitoactivos ha empleado una amplia variedad de compuestos farmacológicos para la atención de diversas enfermedades. Desde 1994 en el Hospital de Shangai, en la República Popular de China, se han utilizado productos derivados de *Salvia miltiorrhiza* como inmunomoduladores del proceso cicatrizal, con disminución en la incidencia de presentación de patrones queiloide e hipertrófico, relacionados con la expresión genética del fibroblasto (9, 10, 11).

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Puede emplearse el polvo de raíz desecada de *Salvia miltiorrhiza* como modulador del fenómeno cicatrizal en pacientes quemados con lesiones de segundo y tercer grado?

¿Existen ventajas sobre otros coadyuvantes de la cicatrización en pacientes quemados con lesiones de segundo y tercer grado?

JUSTIFICACIÓN

Dado su carácter deformante las implicaciones sociales y psicológicas de la cicatrización de lesiones por quemadura de segundo y tercer grado se equiparan y / o exceden a las funcionales a corto, mediano y largo plazo. El empleo de los diversos componentes de *Salvia miltiorrhiza* en múltiples patologías han demostrado no sólo un efecto procicatrizante y hemorreológico, sino modulador de la respuesta fibroblástica. Estos efectos aunados además a un costo relativamente bajo, escasos efectos secundarios y a una pronta disponibilidad convierten al empleo de los derivados de raíz desecada de *Salvia miltiorrhiza* en una opción atractiva en el manejo de secuelas en pacientes quemados de cualquier grupo etario.

HIPÓTESIS

H0 La utilización de polvo de raíz desecada de *Salvia miltiorrhiza* no es significativa estadísticamente en la disminución de la formación de variantes patológicas del fenómeno cicatrizal en pacientes quemados –patrón hipertrófico o queloide-, ni más económico que las opciones actualmente empleadas, ni de mayor y pronta disponibilidad.

H1 La utilización de polvo de raíz desecada de *Salvia miltiorrhiza* es significativa estadísticamente en la disminución de la formación de variantes patológicas del fenómeno cicatrizal en pacientes quemados –patrón hipertrófico o queloide-, así como un recurso más económico que las opciones actualmente empleadas, y de mayor y pronta disponibilidad.

OBJETIVOS

Investigar los efectos de *Salvia miltiorrhiza* en la cicatrización de un paciente quemado con lesiones de segundo y tercer grado, independientemente del tipo de cobertura que éste haya recibido en el evento en agudo.

METODOLOGÍA

TIPO DE INVESTIGACIÓN

EXPERIMENTAL
LONGITUDINAL
PROSPECTIVA
ABIERTA

CASO CLÍNICO

A. S. C. Paciente del sexo femenino de 27 años de edad, policía de profesión, portadora de secuelas de quemadura de segundo y tercer grado por mecanismo de fuego directo. Sin más antecedentes de relevancia a la anamnesis. El evento lesivo en cuestión ocurrió con fecha 03 de febrero de 2001, a las 14 hs, en el interior de su domicilio, al intentar encender un piloto de estufa. La paciente a su ingreso al Servicio de Admisión Continua manifestó haber tropezado con un recipiente con alcohol al huir de la deflagración, incendiándose ipso facto. Ameritó por disfonía y estridor laríngeo apoyo respiratorio en el Servicio de Terapia Intensiva, durante 7 días, posteriormente se trasladó a la Unidad de Quemados para continuar el manejo hídrico y de tegumentos. La valoración inicial de la superficie quemada denotó una implicación del 31.5% por esquema de Lund y Browder, con compromiso de áreas especiales –cara, cuello, dorso de ambas manos-, estimándose una profundidad de acuerdo a las características macroscópicas de las lesiones de segundo grado profundo y tercer grado.

Con base a lo anteriormente enunciado, se practicó manejo conservador de las lesiones térmicas por dos semanas con aplicación de mezcla para desbridación química aunada a bacteriostático –sulfadiazina argéntica y óxido de zinc-, esto a nivel de cuello, tórax y abdomen anterior y miembros torácicos, así como ungüento antibiótico –neomicina con

polimixina B- a nivel de cara. Al obtener epitelización satisfactoria a los 21 días del 90% de la superficie corporal quemada, se decide practicar injerto de espesor total a nivel de dorso de ambas manos y de espesor parcial fino a nivel de flanco derecho.

La paciente se egresó tras alcanzar cobertura cutánea óptima, a las 4 semanas de estancia intrahospitalaria. Continuó seguimiento de caso a través de la Clínica de Quemados en la consulta externa, en la cual se detectó retracción cicatrizal condicionante de deformidad en cantos externos, comisuras labiales, columnela, labio inferior y cuello, con fecha abril de 2001. Las alteraciones en las primeras dos estructuras enunciadas requirieron de manejo quirúrgico. Esto pese al empleo de prendas de compresión prescritas desde su egreso del hospital (09 de marzo 2001).

Con base a los antecedentes antes comentados y la instalación precoz de secuelas por cicatrización patológica, se propuso a la paciente su inclusión en el protocolo de investigación a fin de modificar la historia natural de la quemadura, obteniendo tras exponer el marco teórico y los antecedentes del tratamiento en cuestión, su consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Patología hepática previa o subyacente de cualquier etiología
Trastornos de la coagulación
Tratamiento concurrente con cumarina o heparina
Tratamiento concurrente con vitamina E
Paciente sujetos a otro protocolo de investigación
Paciente de apego irregular a seguimiento de caso en la Consulta Externa del Servicio de Cirugía Plástica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Desarrollo de alteraciones en las pruebas de función hepática
 Desarrollo de trastornos de la coagulación
 Tratamiento necesario con anticoagulantes
 Diagnóstico de patología no relacionada a complicaciones del protocolo.
 Inclusión en otro protocolo de investigación.
 Muerte del paciente.

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Tarjeta en la que se recabó en forma escrita el patrón de cicatrización, las dimensiones – longitud, diámetro mayor y ancho- y morfología de las áreas afectadas, el grado previo de lesión, tipo de cobertura instaurada en el período agudo y subagudo de la quemadura, empleo de prendas de compresión (fecha de inicio, horas de utilización), antecedentes de otros manejos – tópicos, especificación de los mismos, posología, duración del tratamiento-, fecha de realización de toma de biopsia así como la región en la que se efectúa el procedimiento. Esta tarjeta se documentó en original y dos copias, el original fue anexado en el expediente clínico, y se otorgó una copia al investigador y otra a los médicos adscritos encargados del estudio, para su análisis ulterior.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa firma de la paciente de la hoja de consentimiento informado, con base al acuerdo de Helsinki y a los lineamientos del Comité de Bioética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, se procedió al registro de las características clínicas de las secuelas presentes en la paciente *a priori* a la administración del fármaco. Se efectuó el seguimiento de caso en la Consulta de Quemados del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, el cuarto jueves de cada mes. El fármaco se prescribió a razón de 1 gr de polvo

desechado de raíz de *Salvia miltiorrhiza* (500 mg BID) sin otros aditivos herbales en su composición, con determinación conjunta de pruebas de función hepática y tiempos de coagulación. El preparado vegetal fue suministrado exclusivamente por el Servicio de Cirugía Plástica. En cada revisión se llevó a cabo el llenado de la tarjeta de recolección de datos, así como toma de biopsia de piel de las áreas lesionadas al iniciar el estudio, al mes de tratamiento farmacológico, y a los tres y seis meses del mismo para comparar histológicamente los resultados.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

INICIO DEL ESTUDIO MAYO DE 2001.

DURACIÓN UN AÑO

FECHA TÉRMINO

FASE EXPERIMENTAL
MAYO-SEPTIEMBRE 2001.

FASE DE ANALISIS
OCTUBRE-DICIEMBRE 2001

ANÁLISIS DE DATOS

Área de lesión, aspecto clínico, histomorfología – patrón de distribución de colágena-

RECURSOS HUMANOS

Personal médico y paramédico adscrito a la Consulta Externa de Quemados, Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".
Personal médico y paramédico adscrito a la Unidad de Quemados Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".
Personal de la División de Investigación, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

RECURSOS FISICOS

500 Cápsulas de grenetina conteniendo polvo de raíz desecada de Salvia miltiorrhiza cbp 500 mg
(Costo aproximado por cada 100 unidades \$100 pesos más gastos de envío)
Xilocaína simple y con epinefrina al 2%
Jeringas para infiltración anestésica
Equipo de cirugía menor
Una caja de hojas para bisturí No. 15
(Costo aproximado \$ 1000.00 caja de 100)
Una caja de sutura 5-ceros absorbible monofilamento
Una caja de sutura 5-ceros no absorbible monofilamento
50 Frascos de vidrio
1 galón de formaldehído
100 tarjetas de cartulina blanca
50 bolígrafos
Tarjetero
Cartucho de tinta para impresora HP 840 -negro y color-
3 discos CD 700 MB
Reactivos y tinciones para inmunohistoquímica

RESULTADOS

Además de las acotaciones en la hoja de recolección de datos, se obtuvieron registros fotográficos concurrentes a la toma de biopsia. El espécimen histopatológico -obtenido de la misma región en cada toma (cuello)-, se sometió a corte y tinciones de hematoxilina y eosina, PAS y Vucetich, a fin de establecer cualquier modificación en la estructura tisular (8).

A las cuatro semanas de la administración del fármaco la paciente acudió a control (junio de 2001) refiriendo la aparición de eritema diseminado, no pruriginoso, circunscrito a las áreas quemadas -tanto las cicatrizadas por epitelización como las cubiertas con injertos-, el cual no se relacionó al consumo de ningún medicamento o alimento, ni tampoco a la aplicación de lubricante tópico inerte -aceite de almendras dulces-. Asimismo la paciente manifestó alteraciones en el patrón catamenial, en específico en la consistencia del sangrado menstrual, más seroso que lo habitual, esto aunado a poli-hipermenorrea (R 30 x 5 previo a la administración del fármaco versus 29 x 8 *a posteriori*).

Se solicitó al término de la menstruación la práctica de USG pélvico el cual no denotó alteraciones del endometrio, así como cultivo vaginal y tinción de Papanicolau que denotaron exclusivamente cambios compatibles con proceso inflamatorio leve.

Tanto las alteraciones en los tegumentos como las modificaciones del patrón catamenial, desaparecieron en forma espontánea, presentándose asintomática la paciente en el resto de las revisiones.

Macroscópicamente al término del tratamiento propuesto la paciente mostraba detención en el proceso de retracción cicatrizal, las bridas observadas a nivel de áreas especiales manifestaban consistencia suave, maleable en contraste con la textura fibrosa al inicio del estudio. Pese al involucro del cuello y la cicatrización por segunda intención de esta área, la paciente requirió exclusivamente de una zetaplastia 6 meses tras el término de la administración del preparado vegetal, a fin de modificar una brida cicatrizal a este nivel.

En lo que se refiere a la monitorización de la función hepática -tema de actualidad ante el auge de la herbolaria china-, la paciente registró dos elevaciones significativas de enzimas en relación a fosfatasa alcalina y no a transaminasas. El primer incremento se detectó mientras se encontraba internada en la Unidad de Quemados, documentándose los días 19 de febrero

y 03 de marzo una fosfatasa alcalina de 123.8 y 139.7 UI/L, respectivamente, con valores normales establecidos de 32-92 UI/L. El segundo incremento detectado ocurrió a los tres meses de iniciado el protocolo, estableciéndose cifras de 120 UI/L. Al final del tratamiento, las cifras de fosfatasa alcalina retornaron a cifras normales 75 UI/L, mismas que se mantuvieron a un año.

No se detectaron alteraciones en los tiempos de coagulación ni en el INR, contrario a lo reportado en la literatura consultada (12).

No se observaron asimismo modificaciones en pruebas de función hepática -transaminasas-, ni en cifras de bilirrubina, estos hallazgos en acuerdo con las diferentes series sobre hepatotoxicidad de *Salvia miltiorrhiza* como monoterapia.

La estructura histológica de las biopsias no denotó modificación en el patrón de depósito de colágena en relación a proceso cicatrizal por quemadura no tratado con fitoactivo, sin embargo, por inmunohistoquímica se apreció un incremento sostenido y sustancial de fosfatasa alcalina a nivel dérmico, de carácter reversible.



FIG. 4 Control fotográfico a las 5 semanas desde el evento lesivo



FIG. 5 Control fotográfico a las 4 semanas de inicio de toma de *Salvia miltiorrhiza*



FIG. 6 Control fotográfico al año de haber administrado el preparado vegetal

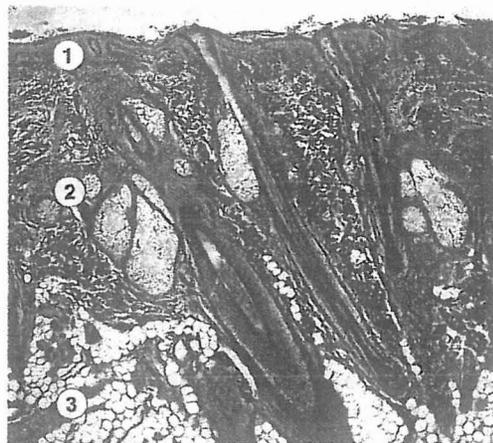


FIG. 7 Capas de la piel —especimen normal- 1) epidermis 2) dermis 3) hipodermis. Interesa la ausencia de fosfatasa alcalina en el corte.



FIG. 8 Biopsia basal —sin administración de fármaco- Ausencia de fosfatasa alcalina



FIG. 9 Biopsia a los 6 meses de la administración del preparado de *Salvia miltiorrhiza*, acúmulos de fosfatasa alcalina que prácticamente abarcan la totalidad de la dermis

CONCLUSIONES

Desde los estudios pioneros de Artuson en 1967, la fosfatasa alcalina se ha considerado una metaloenzima relacionada a membrana, y en cicatrización en específico, a la presencia de células endoteliales. La neovascularización es esencial para proveer suficiente oxígeno y nutrientes así como para retirar productos de desecho en los tejidos en regeneración (13, 14). Estudios en modelo animal han demostrado que la presencia de fosfatasa alcalina alcanza un pico significativo en el día 7 de la cicatrización y que esta reacción es más evidente en regiones en proceso de epitelización o granulación. Este patrón habitualmente es de tipo centripeto, y desaparece hacia el día 30, a expensas aparentemente de degradación o relocalización de la enzima(16).

Aún no se ha podido especificar con claridad si la fosfatasa alcalina constituye un factor de peso en la modificación de la colágena a formas más estables o de la matriz extracelular, o si es la mera consecuencia de los diversos procesos biológicos vigentes en la cicatrización (15).

Aparentemente además de los efectos documentados del preparado de raíz desecada de *Salvia miltiorrhiza* a nivel de fibroblastos, los niveles elevados de fosfatasa alcalina extracelular apuntan a la estimulación de células endoteliales o de polimorfonucleares localizados dentro o en los límites de las áreas lesionadas.

El caso clínico que nos ocupa denotó incremento en la respuesta clínica al manejo conservador con prendas de compresión, mejorando la apariencia y consistencia de las áreas afectadas, modificando el proceso de retracción, sin efectos secundarios de relevancia ni mucho menos irreversibles, convirtiendo al derivado de *Salvia miltiorrhiza* en una opción pausable – tras un ulterior estudio comparativo- como terapia adyuvante en procesos patológicos de cicatrización, a bajo costo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lo AC, Chan K, Yeung JH, Woo KS The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1992 Oct-Dec;17(4):257-62
2. Chang HM, But PPH. Danshen. In: Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*. Singapore: World Scientific Publishing Co, 1986:225-68.
3. Chang HM, Chen KP, Choang TF, et al. Structure elucidation and total synthesis of new tanshinones isolated from *salvia miltiorrhiza bunge* (danshen). *J Org Chem* 1990;55:3537-43.
4. Yagi A, Fujimoto K, Tanonaka K, Hirai K, Takeo S. Possible active components of tan-shen (*salvia miltiorrhiza*) for protection of the myocardium against ischemia-induced derangements. *Planta Med* 1989;55:51-4.
5. Takeo S, Tanonaka K, Hirai K, et al. Beneficial effect of tan-shen, an extract from the root of *salvia*, on posthypoxic recovery of cardiac contractile force. *Biochem Pharmacol* 1990;40:1137-43.
6. Yang DP. Prevention of reperfusion injury of an ischemic flap: an experimental study. *Chin J Plast Surg* 1992;8:216-7.
7. Yang DP. Experimental study of the ischemia reperfusion injury in limbs and its protection in rabbits. *Chin J Hand Surg* 1992;8:222-4.
8. McManus JFA, Mowry RW, eds. *Staining Methods*. New York: Hoeber Medical Division, Harper & Row, 1965:201.

9. Shang Q, Zhang D, Guan W. **The influence of *Salvia miltiorrhiza* and tetramethyl pyrazine on DNA content of cicatricial fibroblast and its cellular cycle.** Chinese Journal of Reparative & Reconstructive Surgery 12(6):325-8, 1998 Nov.
10. Shang Q, Zhang D, Guan W. **The inhibitory effect in vitro of *Salvia miltiorrhiza* and tetramethyl pyrazine on the growth of fibroblasts.** Chinese Journal of Reparative & Reconstructive Surgery 12(6):321-4, 1998 Nov.
11. Wang GD, Zhang YM, Xiong XY. **Clinical and experimental study of burns treated locally with Chinese herbs.** Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine 11(12):727-9, 709, 1991 Dec.
12. McLeod DMH. **Potential Hepatotoxicity in Patients receiving Herbal Medicine in a Clinical Setting – a preliminary report** Brisbane College of Natural Therapies, 1992.
13. Tyler MP, Watts AM. **Dermal cellular inflammation in burns: An insight into the function of dermal microvascular anatomy.** Burns 2002 Mar, 28(2): 206.
14. Watts AM, Tyler MP. **Burn depth and its histological measurement.** Burns 27(2): 154-60, 2001 Mar.
15. Mariani U, Gomez D de S. **The tegument resulting from the healing of burns.** Revista do hospital das Clinicas; Faculdade de Medicina Da Universidade de Sao Paulo 50 (3):140-6, 1995 May-Jun
16. Alpaslan G, Nakajima T. **Extracellular Alkaline Phosphatase Activity as a possible marker for Wound Healing: a preliminary report.** J Oral Maxillofac Surg 55:56-62, 1997.

17. Kumar R, Seth RK. Serum lipid peroxide and other enzyme levels of patients suffering from thermal injury. *Burns* 21(2):96-7, 1995 Mar.
18. Price GH, Dubois J. Alkaline phosphatase in the healing burn wound of the rat. *J Surg Res* 27(5):312-7, 1979 Nov.
19. Artuson G, Beckman L. Serum isozyme variations in clinical burns: alterations in naphthylamidase and alkaline phosphatase. *Scand J Plast Recons* 1(2):81-83, 1967.
20. Gallo RL, Dorschner RA. Endothelial cell surface alkaline phosphatase activity is induced by IL-6 released during wound repair. *J Inves Derm* 109(4):597-603, 1997 Oct.
21. Nyman MT. Clinical evaluation of fracture healing by serum osteocalcin and alkaline phosphatase. *Ann Chir Gyn* 80(3): 289-93, 1991.
22. Itoiz ME, Mayo J. Histochemical study of healing wounds: alkaline and acid phosphatase. *J Oral Surg* 27(8):641-4, 1969 Aug.

**CMN "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE
SERVICIO DE CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
HOJA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN**

Yo _____, con expediente No. _____, folio _____, en pleno uso de mis facultades mentales sin coherción de naturaleza alguna, autorizo mi participación, libre y plena, en el protocolo denominado " Empleo de *Salvia miltiorrhiza* en cicatrización de pacientes quemados", a desarrollarse por parte del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Centro Médico Nacional "20 de noviembre", a fin de que se me practique (n) el ó los procedimientos y estudios que se consideren para el mismo pertinentes.

Se me ha explicado la naturaleza del protocolo de investigación, el cual se encuentra apegado a los postulados de la Declaración de Ginebra así como la Conferencia de Helsinki, en el cual se me administrará por vía oral en forma de cápsulas, el polvo de la raíz de la planta *Salvia miltiorrhiza*, dos veces al día, durante 6 meses. Así como que se requerirá de cuatro tomas de tejido cicatrizal (biopsias) a lo largo del estudio para su análisis histopatológico. Se me ha informado asimismo el motivo de la toma de polvo de la raíz de *Salvia miltiorrhiza*, así como de sus efectos secundarios, y reacciones tempranas y tardías. También se me ha explicado los beneficios de su utilización.

Entiendo que durante la práctica de las diferentes fases del protocolo de investigación al cual consiento mi participación, pueden presentarse contingencias y urgencias que requieren tratamiento, por consiguiente, autorizo a que se me practique (n), cuanto examen o procedimiento diagnóstico y/o tratamiento sea menester.

También se me ha informado que puedo abandonar el protocolo en el momento en que yo así lo decida y por las causas que convengan a mi voluntad, sin que esto contravenga la calidad de atención que recibo en la Consulta de Quemados del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, con sede en el Centro Médico Nacional "20 de noviembre" ISSSTE.

México, D. F., a _____ de _____ de _____

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del familiar responsable

Testigos

Nombre y firma (investigador responsable)

Nombre y firma

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
SERVICIO DE CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA
CMN "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____ EDAD: _____
 SEXO: _____ NO. EXPEDIENTE: _____
 DOMICILIO: _____
 TELÉFONO: _____

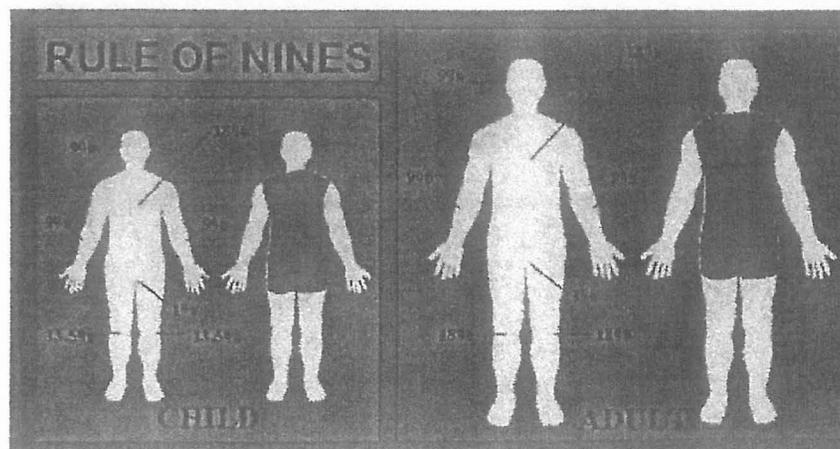
GRUPO	PROBLEMA _____	CONTROL _____
FECHA DE INICIO DE SUPLEMENTACIÓN _____		
POSOLOGÍA _____		
EXAMENES DE LABORATORIO		
PTH _____		
TPS _____		

FECHA DE LESIÓN _____

MECANISMO DE LESIÓN:

FUEGO DIRECTO () ELECTRICIDAD () QUÍMICOS () RADIACIÓN () OTRO ()
 ESPECIFIQUE: _____

ÁREAS AFECTADAS (Marque en el esquema localización y grado de la lesión)



PORCENTAJE DE QUEMADURA CALCULADO : _____

TIPO DE COBERTURA EN PERIODO AGUDO / SUBAGUDO:

SILVADENE-LASSAR () HIDROSORB () DUODERM ()
 APOSITOS BIOLÓGICOS () OTROS () ESPECIFIQUE _____

REQUIRIÓ DE INJERTOS? SI _____ NO _____

DE QUÉ NATURALEZA? PARCIAL _____ TOTAL _____

PORCENTAJE INJERTADO EN RELACION A AREA CRUENTA ORIGINAL

PATRÓN DE CICATRIZACIÓN

ATRÓFICO () HIPERTRÓFICO () QUELOIDE ()
 HIPERCROMICO () HIPOCRÓMICO ()

PRENDAS DE COMPRESIÓN

FECHA DE INICIO DE EMPLEO _____

ÁREAS SUJETAS A COMPRESIÓN: _____

No. DE HORAS DE UTILIZACIÓN: _____

OTROS MANEJOS TÓPICOS (ESPECIFIQUE NOMBRE COMERCIAL O GENÉRICO)

POSOLOGÍA

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

FECHA DE PRIMERA BIOPSIA -BASAL- _____ NO. REGISTRO _____

FECHA DE 2° BIOPSIA (4 SEMANAS) _____ NO. REGISTRO _____

FECHA DE 3° BIOPSIA (12 SEMANAS) _____ NO. REGISTRO _____

FECHA BIOPSIA FINAL (24 SEMANAS) _____ NO. REGISTRO _____

ANOTACIONES (Fechar comentarios, nombre y firma de recabante)

C.e.p. Expediente clínico

C.e.p. Investigadores responsables (Dra. Vanessa Alvarez / Dr. Ignacio Lugo / Dra. Fanny Herrán)