



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS COMO  
TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA REGENERACIÓN Y  
REPARACIÓN TISULAR EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. José Ramón García Lira

TUTOR:

M. EN C. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAENA  
DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA FERRER  
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILOS

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





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.

## HOJA DE FIRMAS

---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---



**M. EN C. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---



**DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---



**DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS**  
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*“Si buscas resultados distintos,  
no hagas siempre lo mismo”*

*Albert Einstein*

## DEDICATORIAS

---

***Al Hospital Infantil de México Federico Gómez***, por brindarme esta oportunidad y permitirme descubrir un nuevo mundo.

***A la Dirección General y a la Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico*** por creer en mí y hacerme confiar en que siempre se puede hacer mejor.

***A la Universidad Nacional Autónoma de México*** que, en su labor de fomentar la actividad científica, ha contribuido a la realización de esta tesis.

***Al Dr. Carlos Mena, la Dra. Adriana Valencia y la Dra. Mirna Toledo***, por inspirarme su pasión por la dermatología pediátrica, su humanismo, pero sobre todo guiarnos a través de este camino y transmitirnos ese amor a esta maravillosa ciencia y arte.

***A la Dra. Argelia Escobar y la Dra. Sonia Toussaint***, por permitirnos ver a través de ustedes, mi admiración y respeto.

***Al Biól. Ricardo Rangel***, sin tu creatividad y tus sueños, esto no sería posible. Gracias por compartirlos y el trabajo conjunto en aras de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

***Al Dr. Antonio Rizzoli***, amigo, agradezco tu apoyo invaluable a lo largo de estos años, tu confianza y por abrirme las puertas para descubrir innumerables experiencias de aprendizaje y vida.

***A la Dra. Rita Zapata †, al Dr. Ramón Esperón, al Dr. José Luis Torres y al Dr. Rodrigo Roldán***, por motivarme a seguir en este camino y compartir ese gran gusto por la investigación.

***A mis profesores en estos años***, les agradezco cada una de sus enseñanzas durante mi formación.

*A mis amigos, por su comprensión, ánimos y entusiasmo. Rodrigo, gracias por hacerme sentir que tengo una familia en esta ciudad. Norma De la O, una vez me dijiste que podríamos hacer cosas increíbles, tenías toda la razón. Julia, te agradezco todas tus invaluable enseñanzas.*

*A los niños y sus familias, que son parte fundamental para nuestro aprendizaje.*

*Finalmente, a mi familia,*

*A mi madre, Sara, por su constante esfuerzo por apoyarme en conseguir mis sueños, por todo su gran amor y cariño.*

*A mis hermanos, Guillermo y Andrés, por su incondicional apoyo.*

*A mi Tía Teresa García, gracias por creer en mí, por tus enseñanzas y el quererme como un hijo.*

*A mi padre †, Ramón, por haber confiado en mí y en mi capacidad de lograrlo. Estés donde estés, sé que siempre estarás conmigo.*

***¡Muchas Gracias!***

***José Ramón García Lira***

## ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
Introducción	2
Antecedentes	4
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	50
Pregunta de investigación	51
Justificación	52
Objetivos	54
– Objetivo General	54
- Objetivos Específicos	54
Material y Métodos	55
Resultados	66
Discusión	96
Conclusión	104
Limitaciones del estudio	105

Organización de la Investigación	106
- Cronograma de actividades	106
Referencias	109



## ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo 1. Consentimiento de informado para procedimiento	115
Anexo 2. Consentimiento informado para toma y uso de fotografías clínicas	116
Anexo 3. Hoja de recolección de la Información	117

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Fig. 1. Dermatitis al ingreso hospitalario de la paciente 1.	70
Fig. 2. Biopsia de piel de la paciente 1.	71
Fig. 3. Aplicación de los apósitos biológicos con exosomas de las zonas afectadas de la paciente 1.	72
Fig. 4. Resultados clínicos a las dos semanas de tratamiento de la paciente 1.	73
Fig. 5. Seguimiento clínico a los 6 meses del egreso hospitalario de la paciente 1.	74
Fig. 6. Seguimiento clínico de la región facial de la paciente 2.	75
Fig. 7. Imágenes clínicas de la terapéutica en región facial de la paciente 2.	77
Fig. 8. Seguimiento clínico de tórax posterior y región lumbar de la paciente 2.	78
Fig. 9. Afectación facial al inicio del tratamiento y al sexto día del uso de los apósitos biológicos con exosomas de la paciente 3.	80

Fig. 10. Modelo de la aplicación de los apósitos biológicos con exosomas de la paciente 3.	81
Fig. 11. Dermatitis que presentó a su ingreso hospitalario la paciente 4.	84
Fig. 12. Biopsia e inmunofluorescencia de la paciente 4.	85
Fig. 13. Aplicación de los apósitos biológicos con exosomas recubriendo la superficie corporal afectada de la paciente 4.	86
Fig. 14. Manchas post inflamatorias al sexto día del tratamiento de la paciente 4.	87
Fig. 15. Seguimiento clínico al mes del tratamiento de la paciente 4.	88
Fig. 16. Seguimiento clínico del paciente 5.	90
Fig. 17. Seguimiento clínico de la progresión hasta el sexto día de tratamiento de paciente 5.	91
Fig. 18. Progresión del HI del paciente 6.	94
Fig. 19. Biopsia de piel del paciente 6.	94
Fig. 20. Seguimiento clínico del paciente 6.	95

## ÍNDICE DE CUADROS

	<b>Pág.</b>
Cuadro 1. Componentes más frecuentes de los apósitos	37
Cuadro 2. Apósitos avanzados para el manejo de heridas complicadas	39
Cuadro 3. Identificación de variables y unidades de medida	58
Cuadro 4. Características clínicas y resultado de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento tópico con exosomas del Hospital Infantil de México Federico Gómez	67

## ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

cm = centímetros

CM = Células Mesenquimales

HI = Hemangioma Infantil

HIMFG = Hospital Infantil de México Federico Gómez

IL-1 = Interleucina 1

IL-6 = Interleucina 6

Lpm = Latidos por minuto

mL = mililitros

MMP = Metaloproteinasas de matriz

MXN = Pesos mexicanos

NET = Necrólisis Epidérmica Tóxica

PDFG = Factores de crecimiento derivados de plaquetas

SJS = Síndrome de Steven Johnson

TGF-  $\beta$  = Factor de crecimiento transformante Beta

TNF-  $\alpha$  = Factor de Necrosis Tumoral Alfa

UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

VEFG = Factor de crecimiento endotelial vascular

## RESUMEN

**Introducción.** Los exosomas derivados de células mesenquimales (CM) son nanopartículas con actividad biológica, que contienen ARNm, micro ARN, lípidos de señalización y que poseen potencial terapéutico para promover la regeneración y reparación tisular sobre todo en heridas complejas. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) ha sido pionero en el uso de los apósitos biológicos con exosomas para el manejo de heridas complejas de pacientes pediátricos.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y sus resultados en reparación y regeneración tisular en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas del HIMFG.

**Material y Métodos:** Serie de casos. Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Que incluyó a todos los pacientes pediátricos tratados con apósitos biológicos con exosomas derivados de CM en el HIMFG, de enero-2020 a enero-2023. Se obtuvo la información del expediente clínico, que contaran con el consentimiento informado de los padres y/o tutores. Se evaluó su seguimiento clínico y fotográfico con los días en los que se obtuvo un resultado satisfactorio.

**Resultados:** Se incluyeron 6 pacientes, con síndrome de Steven Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica fueron tres pacientes, uno con pénfigo foliáceo, uno con Lupus discoide y uno con Hemangioma Infantil centrofacial ulcerado. No se evidenciaron eventos adversos asociados al uso de apósitos biológicos con exosomas.

**Conclusión.** El tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas derivados de CM para la regeneración y reparación tisular resultó eficaz y seguro en pacientes pediátricos del HIMFG.

Es una alternativa terapéutica innovadora ante heridas complejas, aunque aún se requiere más evidencia para evaluar su costo - efectividad sobre otros tratamientos convencionales.

## **INTRODUCCIÓN**

Las heridas corporales son muy comunes y pueden ser lesiones devastadoras con periodos largos de recuperación, que dejan secuelas y que afectan gravemente la autoestima, autopercepción y calidad de vida de las personas que las padecen y sus familias [1-2].

Existen heridas o pérdidas de continuidad de la piel relacionadas a múltiples etiologías como son traumatismos, quemaduras, abrasiones, presión, insuficiencias arteriales y venosas, pero también existen lesiones difíciles relacionadas a procesos inmunológicas complejos y que realizan un desprendimiento de la piel a diferentes niveles como son el síndrome de Steven Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, dependiente de la extensión afectada, el pénfigo foliáceo o el lupus discoide; así como, las que se relacionan a neoplasias como la ulceración de los hemangiomas infantiles (HI) que son las neoplasias más frecuentes y su principal complicación en este grupo de edad.

Tanto las heridas relacionadas a proceso inmunológicos como en las neoplasias, requieren de un tratamiento sistémico asociado, aunado al coadyuvante para la protección, regeneración y recuperación de la piel, conocido como cicatrización. Actualmente, no hay una guía de manejo única con respecto al tratamiento de estas heridas asociadas a estos procesos. Es aceptado el uso de recubrimientos conocidos como apósitos, que apoyan en el proceso de cicatrización [3-4].



Dado el desarrollo de la biotecnología de tejidos, se han elaborado apósitos biológicos que contienen exosomas derivado de células mesenquimales que apoyan de manera activa en la regeneración y la recuperación de la piel.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) ha sido uno de los Institutos pioneros en México en el uso de este tipo de apósitos biológicos con exosomas para la regeneración y reparación tisular en pacientes pediátricos con heridas complicadas relacionadas a procesos inmunológicos y neoplásicos por lo que se expondrán las características clínicas y sus resultados en estos pacientes.

## **ANTECEDENTES**

Desde tiempos remotos, la humanidad se ha preocupado por el cuidado de las heridas. En 2200 a.C. se describió el primer procedimiento para el tratamiento de heridas, el cual incluía aseo previo, la utilización de ungüento de barro o arcilla, hierbas y plantas, lo que en la actualidad equivaldría a los apósitos para heridas y, el recubrimiento de la zona afectada con vendajes de lana de algodón, pelusas o gasas. Posteriormente, los egipcios fueron los primeros en utilizar vendajes adhesivos y principios activos como la miel para el control de infecciones y gasas que servían como barrera protectora y contra microorganismos [4-5].

De igual manera, otras civilizaciones antiguas como los sumerios, los griegos, indios, entre otros, marcaron los principios para el tratamiento de las heridas utilizando la investigación empírica. Estos principios fueron transmitidos de forma tradicional hasta el siglo XX, cuando mediante la investigación clínica se comenzó a describir el proceso de cicatrización. Uno de los primeros en hacerlo fue Arey entre otros, alrededor de 1936, quienes dijeron que la cicatrización de las heridas depende, principalmente de la migración celular desde la epidermis hasta el área dañada, mientras que la división celular en el área basal no es un factor determinante. Aunado a que para la migración es necesario que la dermis esté sana y libre de microorganismos, lo cual se logra con un apósito que permita el intercambio de vapor de agua de la herida con el ambiente [6].

En 1956, Scales y su grupo de colaboradores, publicaron las características de un apósito ideal y evaluaron un apósito microporoso de cloruro de polivinilo (PVC), siendo este el primer acercamiento hacia el desarrollo de apósitos elaborados con material diferente a los tratamientos (algodón, seda, etc.) denominándose como apósitos avanzados.

En 1962, George D. Winter publicó un estudio en cerdos, comparando el proceso de cicatrización de heridas sin ningún apósito y tratadas con polietileno para inducir una curación en ambiente húmedo (apósito oclusivo). Winter evidenció que las heridas húmedas se epitelizaron más rápido que las heridas secas y concluyó que la formación de epitelio fue dos veces más rápida en las heridas con polietileno en comparación con las heridas sin apósitos. Este estudio realizó un cambio en el manejo de las heridas, ya que al evidenciar que se podían realizar curaciones en ambientes húmedos, motivando el aumento en las investigaciones relacionadas con el desarrollo de apósitos de materiales diferentes a los tradicionales que ayudan a acelerar el proceso de cicatrización al promover una interacción entre la herida y los materiales [7].

Desde 1994, se han descritos conceptos básicos para el manejo de heridas, con el fin de estandarizar su manejo. La Sociedad de Cicatrización de Heridas definió una herida como “una alteración de estructuras anatómicas y funcionales normales”. Además, otros autores, han agregado que esta alteración se da como producto de una “ruptura simple o grave de la estructura de un órgano como a la

piel y puede extenderse a otros tejidos estructuras como tejido subcutáneo, músculos, tendones, vasos o huesos” [8].

En 2015, Dreifke definió como herida aguda aquella que sigue el proceso de cicatrización de forma ordenada, generalmente, en un periodo de 3 semanas o 21 días, aunque puede variar dependiendo de la fisiopatología y las condiciones de cada paciente y pueden ser superficiales (epidermis y dermis superficial) o profundas (tejido celular subcutáneo). Estas heridas están reguladas por citocinas y factores de crecimiento liberadas en las zonas proximales de las mismas.

La alteración en el proceso de cicatrización se debe a diferentes factores que pueden clasificarse en intrínsecos (o factores locales) y extrínsecos. Dentro de los primeros se encuentran condiciones propias del sitio de la herida como isquemia, infección, presencia de tejido necrótico o cuerpos extraños y, en los segundos, factores externos como enfermedades concomitantes, mal nutrición, desórdenes inmunológicos como el síndrome de Steven Johnson, NET, pénfigos, entre otras [5-6].

Con respecto a los exosomas, estas vesículas con membrana, se descubrieron por primera vez hace relativamente cinco décadas, en primera instancia se pensó que eran los desechos liberados a través del desprendimiento de la membrana citoplasmática. En 1987, los científicos acuñaron el término de exosoma, pero pronto fueron olvidados por los investigadores hasta años recientes.

En 1989, se reconocieron los exosomas porque la transferrina se perdió durante un estudio sobre el desarrollo de reticulocitos en glóbulos rojos.

En 2013, James E. Rothman, Randy W. Schekman y Thomas C. Südhof, de la Universidad de Yale, recibieron el premio Nobel de Medicina, por su contribución sobre los descubrimientos de la maquinaria que regula el tráfico de vesículas, un importante sistema de transporte celular [9].

## MARCO TEORICO

Las heridas son una pérdida de la continuidad tisular, piel y/o mucosas, producida por algún agente físico y/o químico. Producida una herida, acontece un conjunto de procesos biológicos que utiliza el organismo para recuperar su integridad y arquitectura, lo que equivaldría a la regeneración y recuperación de la piel, conocido como cicatrización. La gravedad de las heridas se encuentra directamente relacionada con la extensión y la profundidad. Todas las heridas, independientemente del evento relacionado o concomitante producen un riesgo aumentado relacionado con la ruptura de la barrera cutánea y la dificultad para su curación y reparación exitosa [5-6].

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA PIEL

La piel es la mayor barrera física, química e inmunológica del cuerpo humano, que se compone de la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. La capa más externa de la epidermis es el estado córneo de 10 a 20  $\mu\text{m}$  de espesor que contiene de 10 a 15 capas de células muertas entrelazadas. Por debajo de esta se encuentran de tres a cuatro capas (basal, espinoso y en algunas áreas el lúcido), compuestas de queratinocitos en diferentes etapas de diferenciación. Además de los queratinocitos, también se encuentran los melanocitos, las células de Langerhans y varios otros tipos de células [4-6].

Por debajo de la epidermis se encuentra la dermis, rica en matriz extracelular, proteínas y factores de crecimiento atribuidos a la presencia de varios fibroblastos dérmicos.

Por último, encontramos a la hipodermis o tejido celular subcutáneo, esta capa compuesta principalmente por adipocitos, células madre mesenquimales y tejido conectivo.

Los tipos de células importantes dentro de las capas de la piel, incluidos los queratinocitos, fibroblastos, macrófagos, adipocitos, tienen la capacidad de comunicarse recíprocamente en el entorno de la piel y pueden desencadenar respuestas complejas posterior a estímulos internos y externos.

Existen condiciones que permiten una pérdida de los constituyentes de la piel, su función fisiológica y el daño de la estructura normal como son las relacionadas con las enfermedades inmunológicas o las neoplasias. No existe hasta el momento un método ideal de tratamiento para estas condiciones. Por lo tanto, identificar la patogenia y establecer enfoques terapéuticos efectivos es trascendental para acelerar la regeneración cutánea y restaurar la función de la piel dañada [8].

## CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Cuando hay una pérdida de la continuidad de la piel por algún agente, el proceso de cicatrización inicia inmediatamente. Este proceso se constituye por una

secuencia de tres fases, conocidas como: fase de inflamación, proliferación y remodelación. Algunos autores mencionan una fase inicial, conocida como hemostasia [4].

- Fase 0: Hemostasis.

Se inicia al haber pérdida de la continuidad de la piel, por lo cual se sella el área afectada, temporalmente, por una aglomeración de plaquetas y un coágulo de sangre que se compone, principalmente por fibronectina derivada del plasma y fibrina reticulada. El tapón plaquetario y el coágulo liberan citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDFG) y factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), los cuales reclutan neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. Así mismo, el coágulo actúa como una matriz provisional para la migración de diferentes tipos de células.

- Fase 1. Inflamación

Inicia a las 24 horas posterior a la pérdida de continuidad de la piel y puede durar hasta 2 semanas. El objetivo principal de esta fase es la de proteger la herida de alguna infección. Los neutrófilos son las primeras células que llegan al sitio de la herida por medio un proceso llamado quimiotaxis y actúa como primera línea de defensa ya que realizan la fagocitosis de bacterias, restos matriz extracelular y otros cuerpos extraños. Al igual, inicia la primera etapa de la fase de proliferación



por medio de la liberación de interleucinas-1 (IL-1), y factores de necrosis tumoral (TNF-  $\alpha$ ) para la activación de fibroblastos y células epiteliales. Los neutrófilos se regulan por medio de la apoptosis celular o son fagocitados por los macrófagos [5-6].

Continúa con la activación de los macrófagos, que remueven cualquier residuo bacteriano, cuerpos extraños y restos de tejido necrótico. Adicionalmente regulan la destrucción proteolítica del tejido mediante la secreción de inhibidores de proteasas, median la progresión de la herida desde la fase inflamatoria hasta la proliferativa y sirven como reservorio de los factores de crecimiento y citocinas como PDGF, TGF-B, TNF-  $\alpha$ , factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina-1 e interleucina 6 (IL-6), los cuales regulan la respuesta inflamatoria, estimulan la angiogénesis y mejoran la formación de tejidos de granulación.

En las heridas crónicas la fase de inflamación no es un proceso autolimitado, sino que continúa por un periodo mayor al normal, con más afectación en el tejido, debido a los neutrófilos que deberían disminuir posterior a las 72 horas, aumentado el número de proteinasas y elastasas derivadas de los neutrófilos, lo cual induce la degradación de la matriz extracelular y daño adicional de los factores de crecimiento PDGF y TGF- $\beta$  [9].

- Fase 2. Proliferación.

Ocurren eventos como la re epitelización, angiogénesis, fibroplasia, contracción de la herida, entre otros. La re epitelización incluyen la migración de los queratinocitos epidérmicos, la diferenciación del nuevo epitelio en la epidermis estratificada y la restauración de la membrana basal. Las células madre que se encuentran en los bulbos de los folículos capilares y de las glándulas apocrinas empiezan a diferenciarse en queratinocitos y a formar nuevamente el estrato basal, para luego llegar a la matriz extracelular y así restablecer la membrana basal [6-8].

En este proceso, se da la angiogénesis, el cual es proceso por el cual crecen nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos pre existentes que se encuentran adyacentes a la herida. Este proceso inicia cuando se forma el tapón plaquetario y este liberan TGF- $\beta$ , PDGF y factor de crecimiento de fibroblastos. Como respuesta de la hipoxia generada por la lesión, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) es liberado y, en combinación con otras citocinas, induce células endoteliales a iniciar la neovascularización y a reparar los capilares dañados. La liberación de VEFG se da por la activación de MMP cuando al tejido hipóxico llegan los neutrófilos. Por último, la fibroplasia se da gracias a la proliferación de los fibroblastos y a la producción de nuevo colágeno y otras proteínas que conforman la matriz para empezar la formación de tejido de granulación [4-6].

La contracción de la herida comienza después de que se da el inicio de la herida y tiene un pico máximo de dos semanas. La velocidad de contracción

depende de la profundidad de la misma. En esta fase, los miofibroblastos son los mediadores celulares predominantes por su capacidad de extenderse y contraerse, los cuales se originan durante la formación de tejido de granulación donde los fibroblastos se modulan en miofibroblastos que se caracterizan por tener miofibroblastos que se caracterizan por tener microfilamentos de actina similares a los que tienen las células musculares lisas.

La contracción de la herida se da cuando la prolongación del citoplasma de los miofibroblastos se extiende y la actina del citoplasma se une a la fibronectina extracelular, se adhiere a las fibras de colágeno y se retrae, arrastrándolas a la célula. La velocidad de contracción, es proporcional al número de células e inversamente proporcional a la concentración de colágeno en la red [5-6].

- Fase 3: Remodelación

En esta fase se caracteriza en la deposición de MEC y el reemplazo del tapón de fibrina, formado durante la fase de hemostasia, por tejido de granulación rico en colágeno tipo III que luego es reemplazado por una cicatriz de colágeno tipo I con vasos sanguíneos maduros, que le proporciona a la dermis mayor resistencia a esfuerzos mecánicos. Esta fase dura más de un año, debido a que este es el tiempo que demora la dermis para regresar al fenotipo estable antes de la lesión, principalmente de colágeno tipo I [5-6].

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PROCESO DE CICATRIZACIÓN

Durante el proceso en el cual se lleva a cabo la cicatrización podemos identificar diferentes manifestaciones clínicas [4-5].

- Inflamatoria

Se lleva a cabo blanqueamiento circundante, formación de un coágulo, cese del sangrado. Así como dolor relacionado, calor, eritema y edema.

- Proliferativa

Ocurre posterior a los 4 días aproximadamente con formación de tejido de granulación y restablecimiento de la epidermis.

- 

- Remodelación

Puede llegar a durar un año o más, en el proceso de remodelación y alineación de las fibras de colágeno.

## CLASIFICACIÓN DE LAS HERIDAS

En la clasificación de las heridas se aceptan los términos de la Reunión del Consenso de 1994, en que se define herida como toda disrupción de estructuras anatómicas y funcionales normales. Se definió así mismo los conceptos de herida aguda y crónica, según si seguía o no un proceso de reparación ordenado dentro

de un tiempo adecuado, restaurando la anatomía y la funcionalidad, dando un plazo arbitrario de 30 días como límite entre una y otra [6-7].

Las heridas agudas tienen una amplia clasificación:

A. Según el aspecto de la herida

- Contusa sin bordes netos.
- Cortante con bordes netos.
- Contusos cortantes.
- Punzantes: arma blanca.
- Atrición: aplastamiento de un segmento corporal, habitualmente una extremidad.
- Avulsión, arrancamiento o amputación: extirpación de un segmento corporal como es el caso de la pérdida de una falange.
- A colgajo: tangencial a piel y unida a ésta sólo por su base.
- Abrasiva o erosiva: múltiples áreas sin epidermis, pero con conservación del resto de las capas de la piel.
- Quemaduras.

B. Según mecanismo de acción

- Por arma blanca
- Por arma de fuego
- Por objeto contuso.
- Por mordedura de animal.

- Por agentes químicos.
- Por agentes térmicos.

C. Según si compromete otras estructuras no cutáneas

- Simples (solo piel).
- Complicadas (Complejas): compromiso de vasos, cartílago y/o músculos.

D. Según pérdida de sustancia

- Sin pérdida de sustancia.
- Con pérdida de sustancia.

E. Según si penetra en alguna cavidad o compartimiento.

- No penetrante.
- Penetrante: cervical, torácica, abdominal, etcétera.

F. Según grado de contaminación

- Limpias: menos de 6 horas de evolución, con mínimo daño tisular y no penetrantes.
- Sucias: más de 6 horas de evolución, penetrantes o con mayor daño tisular.

## G. Crónicas

En el caso de las heridas crónicas como por ejemplo las úlceras por decúbito, pueden clasificarse según su profundidad y compromiso de estructuras óseas y músculos aponeuróticos:

I. Superficial: eritema de la piel.

II. Piel: pérdida de epidermis y dermis.

III. Necrosis cutánea con compromiso subcutáneo hasta aponeurosis, sin traspasarla.

IV. Compromiso muscular u óseo.

## HERIDAS ASOCIADAS A PROCESOS INMUNOLÓGICO Y NEOPLASIAS

Cabe señalar que hay enfermedades inmunológicas que pueden producir desprendimiento de la piel en diferentes estratos debido a la necrosis que produce y donde el comportamiento suele ser comparado con quemaduras. Entre estas se encuentran el síndrome de Steven Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo foliáceo, entre otras.

Así mismo, se encuentran las relacionadas con procesos neoplásicos angiogénicos, que al momento de ulcerarse tienden hacia la necrosis y a la hemorragia.

## SÍNDROME DE STEVEN JOHNSON / NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA.

### DEFINICIÓN

El SJS y la NET son reacciones mucocutáneas graves, más comúnmente desencadenadas por medicamentos, aunque también se ha relacionado con agentes infecciosos, caracterizada por necrosis extensa y desprendimiento de la epidermis. Las membranas mucosas se ven afectadas en más del 90% de los pacientes, generalmente en dos o más sitios distintos (ocular, oral y genital) [10].

De acuerdo con la clasificación ampliamente aceptada el SJS y la NET se consideran una enfermedad continua y se distinguen principalmente por la gravedad, según el porcentaje de superficie corporal afectada por ampollas y erosiones [10-11].

- El SJS es la afección menos grave, en la que el desprendimiento de piel es <10% de la superficie corporal.
- La NET implica el desprendimiento de >30% del área de superficie corporal.
- La superposición SJS / NET clasifica a los pacientes con desprendimiento de la piel del 10 al 30% de la superficie corporal.



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por ampollas y áreas de piel denudadas, Además, el 90% de los pacientes presenta los signos de Nikolsky y Asboe Hansen, con afectación de mucosas ocular, oral y genital con formación de pseudo membranas. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer entre 4 días a 8 semanas después de la exposición a fármacos u organismo [12].

## FISIOPATOLOGÍA

Es una reacción adversa cutánea de hipersensibilidad tipo IV mediada por un efecto inmunológico. Está relacionada con el modelo hapteno / pro hapteno, la interacción farmacológica y el modelo peptídico alterado, que aumentan los linfocitos T CD8+ citotóxicos, a través de la vía Fas – Fas Ligando de receptores solubles de IL-2 y granulosa en ampollas y epidermis y linfocitos T CD4+ en la dermis. Esto provoca una apoptosis masiva y, en etapas posteriores, un aumento de monocitos que dañan la epidermis [12-13]

## HISTOPATOLOGÍA

La característica distintiva del SSJ / NET es la necrosis de los queratinocitos, que varía desde la necrosis de espesor parcial a total de la epidermis. En las lesiones tempranas, los queratinocitos apoptóticos se encuentran dispersos en la capa basal de la epidermis, pero en las lesiones establecidas se pueden observar

necrosis epidérmica de espesor completo y ampollas subepidérmicas. En la dermis superficial hay un escaso infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular que contiene una cantidad variable de eosinófilos [12-13].

## TRATAMIENTO

El tratamiento hospitalario especializado precoz es fundamental para reducir la mortalidad. Lo principal es suspender el factor desencadenante de la reacción y cuidados intensivos de apoyo con la valoración diaria del grado de afectación cutánea y desprendimiento epidérmico. Con respecto al tratamiento de las lesiones cutáneas no hay una guía única de manejo [13].

## PÉNFIGO FOLIÁCEO

### DEFINICIÓN

El término pénfigo designa un grupo de enfermedades ampollares autoinmunitarias de piel y mucosas, que se caracterizan desde el punto de vista histológico por la formación de ampollas intraepidérmicas, secundario a acantolisis. Se distinguen tres tipos principalmente: pénfigo vulgar, pénfigo para neoplásico y pénfigo foliáceo [14]. El pénfigo foliáceo también llamado pénfigo superficial es una enfermedad frecuente, de curso crónico. Se clasifica en endémico, y no endémico o esporádico. Dentro de este último podemos encontrar una variedad

localizada conocida como pénfigo eritematoso o seborreico y una generalizada propiamente dicha.

## FISIOPATOLOGÍA

Se debe a la presencia de anticuerpos anti IgG contra el dominio amino terminal extracelular de la desmogleína 1, cadherina dermosomal 160 kDa, de los queratinocitos de la capa granulosa [15].

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por ampollar localizadas superficialmente sobre una base discretamente eritematosa, son frágiles y fugaces, por lo que rara vez se observan, siendo reemplazadas por erosiones exudativas y costrosas. Se localizan con mayor frecuencia en cara, cuello y tronco. No suele afectar mucosas, aun en casos de enfermedad generalizada. Las erosiones pueden diseminarse dando lugar a eritrodermia [14].

## HISTOPATOLOGÍA

El examen histológico de las ampollas revela acantólisis, por debajo del estrato córneo y en la capa granulosa. A menudo el estrato córneo desaparece de la superficie de estas lesiones. La epidermis más profunda, por debajo de la capa

granulosa, permanece intacta. Es frecuente observar pústulas subcórneas, con neutrófilos y células epidérmicas acantolíticas en la cavidad ampollar. El infiltrado inflamatorio observado es variable, dependiente del tiempo de la lesión, el tipo de lesión biopsiada y de la existencia de impétigo.

La piel perilesional a la inmunofluorescencia directa muestra auto anticuerpos IgG contra la superficie celular de los queratinocitos [14-15].

## TRATAMIENTO

El enfoque inicial del tratamiento deberá considerar dos puntos primordiales, el estado general del paciente y la extensión de las lesiones ampollares. La enfermedad localizada generalmente presenta poco riesgo; sin embargo, en la generalizada el riesgo es mayor, debido a la probabilidad de sepsis originada en la piel; así como alteraciones metabólicas. El objetivo para la fase inicial de la terapia es el control de la enfermedad, lo que significa prevenir la formación de nuevas ampollas y comenzar el proceso de curación de las existentes. Entre los tratamientos sistémicos se encuentran los corticoesteroides, la inmunoglobulina intravenosa, entre otros [15].

## LUPUS DISCOIDE

### DEFINICIÓN

El lupus discoide es una enfermedad crónica que afecta la piel y mucosas en zonas de exposición solar, sin la evidencia de daño sistémico. Las lesiones características se distinguen por medio de una tríada que consiste en eritema, escama y atrofia de la zona involucrada.

El lupus discoide localizado se limita a sitios por encima del cuello, mientras que el generalizado se refiere que ocurre tanto por encima como por debajo del cuello [16].

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clásicos son placas discretas, eritematosas y algo induradas, cubiertas por una escama adherente bien formada que se extiende hasta los folículos pilosos dilatados (taponamiento folicular). Las placas tienen a expandirse lentamente con inflamación activa en la periferia y luego curan, dejando cicatrices centrales deprimidas, atrofia, telangiectasias e hiperpigmentación y/o hipopigmentación. Afecta con mayor frecuencia la región facial, cuello y piel cabelluda, pero también puede ocurrir en las orejas y con menos frecuencia en la parte superior del torso [17].

## HISTOPATOLOGÍA

El examen histopatológico del Lupus Discoide generalmente revela hiperqueratosis, taponamiento folicular, cambios vasculares en la capa basal y un infiltrado de células mononucleares (predominantemente células T) cerca de la unión dermoepidérmica, vasos sanguíneos dérmicos y apéndices. La membrana basal suele estar engrosada, cambio que se aprecia mejor con una tinción de ácido peryódico de Schiff y hay mucinosis dérmica.

Aunque la microscopia por inmunofluorescencia puede ser positiva, su uso es limitado por resultados falsos positivos en piel expuesta al sol y por resultados negativos en lesiones crónicas de lupus eritematoso prolongado [16].

## TRATAMIENTO

Se utilizan durante periodos de tiempo y se basa en el uso de corticoides tópicos de mediana y alta potencial. Si los tratamientos locales no son suficientes se pueden emplear antipalúdicos orales, previo control oftalmológico que debe mantenerse durante el transcurso del tratamiento para descartar retinopatía cuando las dosis son altas. También los corticoides orales pueden administrarse por periodos de tiempo cortos [16-17].

## HEMANGIOMA INFANTIL

Los hemangiomas infantiles son los tumores de partes blandas más frecuente en la infancia. Son tumores de estirpe vascular que se caracteriza por presentar una primera fase de crecimiento de la lesión durante el primer año de vida como consecuencia de la proliferación de las células endoteliales. Tras esta fase comienza un período de involución espontánea de duración muy variable, que puede ocurrir durante años, en el que la característica fundamental es la progresiva sustitución de los vasos capilares neoformados por tejido fibroadiposo, con la consiguiente reducción del tamaño de la tumoración [18].

La ulceración es la complicación más frecuente que aparece entre un 5 – 10 % de los HI sobre todo en la fase de proliferación. Las zonas de mayor riesgo de ulceración son el área del pañal y los labios. Los HI ulcerados conllevan un riesgo secundario de infección, hemorragia y cicatrices; además se acompañan frecuentemente de dolor, en ocasiones tan intenso que a menudo los niños están irritables y presentan dificultades para la alimentación o el sueño. El dolor puede preceder a la ulceración y es, probablemente, el resultado de la isquemia y la necrosis en el hemangioma [19].

La causa de la ulceración de un HI es desconocida, aunque se han sugerido dos posibilidades. La primera postula que en la fase de proliferación rápida se podría distender la epidermis de tal manera que llegara a un punto límite de elasticidad que produjera su rotura y la consiguiente aparición de una úlcera. Si esta proliferación del hemangioma se prolongara a un ritmo más rápido que la re

epitelización, la úlcera persistiría. La otra posibilidad se fundamenta en la anatomía vascular de los hemangiomas. Dado que su aporte sanguíneo viene de una red periférica circunferencial de la que surgen vasos radiales hacia el interior del tumor su rápida proliferación podría comprometer el riego sanguíneo en su parte central y provocar la necrosis [18-19].

Los problemas asociados como son el dolor, el riesgo de infección secundaria y de hemorragia y las cicatrices residuales, requieren de un tratamiento que logre la re epitelización lo antes posible [20].

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de los HI se caracteriza por una rápida proliferación de vasos sanguíneos en el primer año de vida, seguida de una regresión gradual del componente vascular con reemplazo por tejido fibroadiposo. Múltiples líneas de evidencia sugieren que la hipoxia puede tener un papel clave en la patogenia de los hemangiomas. GLUT-1 y los antígenos vasculares asociados a la placenta (Fc-gamma-receptor II, merosina y antígeno Lewis Y) se expresan en gran medida en las células endoteliales de los HI durante la fase proliferativa y de involución. Estos marcadores no se expresan en capilares dérmicos o subcutáneos normales, ni se expresan en otros tipos de tumores vasculares [19].



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los hemangiomas no son clínicamente evidentes al nacimiento, pero se manifiestan en los primeros días o meses de vida. Algunos recién nacidos tienen una mancha premonitoria, como una mancha de teleangiectasias con palidez circundante (secundaria a la vasoconstricción) en el sitio del hemangioma. Las lesiones tempranas pueden ser tan sutiles que pasan desapercibidas y pueden confundirse con una laceración o hematoma. Con menos frecuencia, un hemangioma puede aparecer inicialmente como una mácula rojo brillante que se asemeja a una mancha de vino de Oporto. Los hemangiomas tienen predilección por la cabeza y el cuello, aunque pueden presentarse en cualquier parte de la piel, mucosas u órganos internos [19].

## TRATAMIENTO

El tratamiento clásico consiste en propranolol y analgesia. Así mismo, en la ulceración se pueden utilizar medidas generales, antibióticos tópicos y esteroides intralesionales o sistémicos. También se ha introducido el tratamiento con láser colorante pulsado y las curas locales con apósitos [18].

## SEGUIMIENTO GRÁFICO DE LA HERIDA

En la actualidad el seguimiento de evolución de una herida está basado en la observación desde su primera visita con el especialista hasta el cierre de la herida. Hay distintas herramientas para dar seguimiento a estas, en la mayoría de los casos los parámetros más importantes en la evolución de la herida son su tamaño por sus dimensiones, largo, ancho, superficie afectada y profundidad de la misma, acompaña de fotografías clínicas que muestren el avance de cicatrización de las heridas en un determinado tiempo [9].

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico es un proceso por el que se identifica una enfermedad o trastorno médico a partir de los signos y síntomas del paciente y de todas las pruebas realizadas [8].

Para un tratamiento eficaz de los pacientes con heridas, el proceso diagnóstico debe:

- Determinar la causa de la herida.
- Identificar la enfermedad concomitante o complicación que contribuya a la herida o al retraso en la cicatrización.
- Evaluar el estado de la herida.
- Elaborar el plan de tratamiento dirigido.

Posterior al inicio del plan de tratamiento, la repetición de algunos elementos del proceso de valoración y diagnóstico, como la exploración y algunas pruebas clínicas, ayuda a vigilar la evolución de la cicatrización y a detectar complicaciones tales como infecciones. La reevaluación también indica si es necesario hacer otras pruebas diferentes o ajustar el plan de tratamiento [8-9].

Los profesionales de la salud dedicados al cuidado de las heridas emplean una variedad de pruebas para comprobar y valorar la etiología de la herida, las enfermedades concomitantes y el estado de la herida. Sin embargo, el control de la cicatrización de una herida y el tratamiento de las heridas de cicatrización lenta se basan principalmente en pruebas y observaciones un tanto subjetivas.

- Pruebas y observaciones físicas:

El tamaño de la herida (dos o tres dimensiones), edema, eritema y calor en la herida y a su alrededor.

Lecho de la herida (tipo de tejido, exposición ósea y tendón, color, olor=

Bordes de la herida (socavado, bordes enrollados).

Características de los bordes de la herida y de la piel circundante (úlceras en sacabocados pueden ser arteriales, el edema, la pigmentación y la induración indican una úlcera venosa).

Localización de la herida (por ejemplo, las heridas sacras pueden ser úlceras por presión, las de las piernas pueden ser arteriales o venosas.

Color, olor, viscosidad y cantidad del exudado

Presencia, intensidad y tipo de dolor.

Temperatura (fiebre, infección)

Frecuencia cardíaca

Exploración neurológica (reflejos y sensibilidad)

- Pruebas biológicas

Cultivo microbiológico – cualitativo y cuantitativo (infección)

Examen histológico y citológico de la herida (enfermedades concomitantes como síndrome de Steven Johnson, pénfigos, vasculitis, entre otros).

Recuento de leucocitos (infección).

Velocidad de sedimentación globular (VSG) (Inflamación, infección).

- Análisis bioquímicos

Glucosa (diabetes o estados de hiperglucemia por trauma),

Hemoglobina (oxigenación),

Albúmina plasmática (desnutrición)

Lípidos (hipercolesterolemia)

Urea y electrolitos (función renal)

Proteína C reactiva (Inflamación, infección).

- Otros

Oxígeno (Oxígeno transcutáneo para valorar perfusión)

Estudios de imagen – Ecografías, tomografías simples y contrastadas.

Valoración nutricional y psicológica.

Estos ejemplos son por mencionar algunos relacionados por categorías, pero pueden identificarse muchos más.

## REGISTROS CLÍNICOS

Los registros clínicos forman primordial dentro del expediente de cualquier paciente: En ellos se registran las intervenciones que desarrolla el profesional de salud en su labor asistencial. Hacer registros clínicos garantiza la continuidad de la intervención y evalúa el desempeño ajustado a estándares concretos, en esta idea de búsqueda continua de calidad, eficacia y eficiencia [8].

En el caso específico de las heridas, el registro está orientado al manejo de la herida y sus características los parámetros a valorar son: antigüedad de la lesión, localización, estadío, dimensiones, cavitaciones, tipo de tejido del lecho de la herida, estado de la piel perilesional, cantidad y tipo de exudado, signos clínicos de infección, dolor, tipo de desbridamiento, cuidados locales y periodicidad de las curaciones o recambios de apósitos.

## PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN EN LAS HERIDAS

La preparación de la herida ofrece oportunidades en el tratamiento. Estas abarcan desde aspectos básicos, como el tratamiento de la infección, del tejido necrótico y del exudado, hasta aspectos más complejos, como cambios fenotípicos en las células de la herida. Esto se refiere cuando las células del interior y de los bordes

de la herida se vuelven senescentes, no responden a ciertos tratamientos y se precisa una reconstrucción de la herida mediante el empleo de tratamientos tales como agentes biológicos para reconstruir una nueva estructura dérmica [6-7].

Existen cuatro componentes en la preparación del lecho de la herida, cada uno de los mismo enfocados en las diferentes anomalías fisiopatológicas que subyacen a las heridas [8]:

- Control de tejido no viable

La presencia de tejido necrótico o comprometido es habitual en las heridas crónicas que no evolucionan hacia la cicatrización, y su eliminación tiene efectos benéficos. Se suprime el tejido no vascularizado, las bacterias y las células que impiden el proceso de cicatrización, obteniendo medio que estimula la formación de tejido sano.

De acuerdo con estudios sobre la senescencia de las células de la herida y su falta de respuesta a ciertas señales, es particularmente importante el hecho de que el desbridamiento elimine la carga celular y permita que se establezca un medio estimulante.

- Control de la inflamación y la infección.

A menudo que las heridas presentan colonización por parte de organismos bacterianos o fúngicos. Esto se debe, en parte, a alteración en el flujo sanguíneo, la hipoxia y el proceso de la enfermedad concomitante. No cabe duda de que hay que tratar de forma agresiva y rápida las infecciones

clínicas que provoquen que no se complete la cicatrización. La evidencia demuestra que una carga bacteriana de 10 organismo o más por gramo de tejido perjudica gravemente la cicatrización, aunque este esto no se encuentra completamente elucidado.

Una posible explicación ha sido la presencia de biopelícula en las heridas y su papel en el retraso de la cicatrización o en la recurrencia. Las biopelículas son colonias bacterianas rodeadas de un revestimiento protector a base de polisacáridos, estas colonias desarrollan una alta resistencia a los agentes antimicrobianos. Sin embargo, se requiere continuar realizando más investigación para determinar el papel de las biopelículas en el retraso de la cicatrización.

- Control de exudado.

Las pruebas experimentales que indican que el mantenimiento de la humedad de las heridas acelera la re epitelización y regeneración de la piel, son uno de los mayores logros de los últimos cincuenta años que han conducido al desarrollo de una amplia variedad de apósitos que conservan la humedad y que estimulan la cicatrización de heridas en un ambiente húmedo. La mayoría de las pruebas de la cicatrización de heridas en un ambiente húmedo se desarrolló mediante experimentos con heridas agudas, aunque sus resultados se extrapolaron rápidamente a las heridas crónicas. Al contrario de lo que se había comentado, mantener húmeda una herida no aumenta las tasas de infección [6-8].

No se encuentra evidenciado si los apósitos que conservan la humedad actúan, sobre todo, manteniendo el exudado en contacto con la herida. Una razón de esta duda es que el exudado parecer tener propiedades diferentes en heridas agudas y crónicas. Por ejemplo, el exudado obtenido de heridas agudas estimula la proliferación in vitro de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales. Por el contrario, el exudado procedente de heridas crónicas bloquea la proliferación celular y la angiogénesis y contiene cantidades excesivas de metaloproteinasas de matriz (MMP) capaces de escindir proteínas clave de la matriz extracelular, incluidas la fibronectina y vitronectina.

No cabe duda de que algunas MMP desempeñan un papel clave en la cicatrización de las heridas, la colagenasa intersticial (MMP-1), es importante para la migración de los queratinocitos. Sin embargo, se ha indicado que la actividad excesiva o mala distribución de otras enzimas dificulta la cicatrización.

Un exceso de exudado de la herida no tiene que contener MMPs activadas anómalas o inapropiadas para resultar perjudicial. Los componentes normales del plasma, si están presentes continuamente, pueden conducir a lo que se ha formulado como la hipótesis del “atrapamiento de factores de crecimiento”. En esta hipótesis, ciertas macromoléculas e incluso los factores de crecimiento están sujetos o atrapados en los tejidos, lo que podría conllevar una falta de disponibilidad o una mala distribución de mediadores críticos, incluidas las citocinas. El



atrapamiento de factores de crecimiento y citocinas, igual que el material de la matriz, aunque con límites puede provocar una cascada de anomalías patogénicas y los apósitos pueden desempeñar una función clave en la modulación de estos factores [5-6].

- Estimulación para el avance del borde

La cicatrización eficaz precisa del restablecimiento de un epitelio intacto y la recuperación de la funcionalidad de la piel. No obstante, el proceso de epitelización puede verse afectado de forma indirecta, como cuando los fallos en la matriz de la herida o la isquemia inhiben la migración de queratinocitos, o de forma directa debido a los defectos reguladores, la movilidad celular afectada o la adhesión dentro de los queratinocitos.

## CARACTERIZACIÓN DE LOS APÓSITOS

Los apósitos son biomateriales que imitan algunas funciones de la matriz extracelular de la piel. La función básica para lo que son diseñados es la de absorber el exudado y servir como barrea contra microorganismos patógenos y cuerpos extraños que puedan iniciar un proceso infeccioso y por tanto prologar la fase inflamatoria. Sin embargo, es posible mejorar su uso integrando funciones biológicas, como agentes desbridantes, antimicrobianos o en este caso exosomas derivado de CM [6-7].

El tratamiento tópico de cualquier herida debe fomentar la formación de tejido nuevo con las condiciones óptimas de humedad, temperatura, pH e intercambio gaseoso, al mismo tiempo que proviene el daño de la piel perilesional por exceso de exudado. Se propone no generalizar un apósito de acuerdo con una sola categoría sino detallar cada una de sus características en cuanto al material con el que son fabricados y sus funciones biológicas y terapéuticas para mejorar el proceso de cicatrización. En el cuadro 1, se exponen materiales que componen los apósitos [8].

La evidencia científica disponible demuestra la efectividad clínica y en cuanto el coste – beneficio (espaciamiento de las curaciones, menor manipulación de las lesiones, entre otras) de las técnicas de la curación de heridas en ambientes húmedos a la curación tradicional.

Cuadro 1. Componentes más frecuentes de los apósitos.

Tipo	Descripción	Características	Indicaciones
<b>Hidrogel</b>	Red tridimensional de polímeros hidrofílicos.	Hidratante, eliminación de tejido necrótico y seguimiento de la herida sin quitar el vendaje.	Úlceras por presión, heridas quirúrgicas, dermatitis por radiación
<b>Hidrocoloide</b>	Hidrogel mezclado con caucho sintético y materiales pegajosos	Propiedades excelentes para absorber el exudado.	Heridas exudativas graves
<b>Alginato</b>	Consiste en polisacáridos derivados de algas pardas	Excelente para la absorción de exudado y para la hemostasia.	Heridas infectadas o no infectadas con gran cantidad de exudado
<b>Espuma</b>	Se compone de poliuretano o es a base de silicona	Semipermeable, aislamiento térmico, actividad antimicrobiana.	Heridas infectadas
<b>Película</b>	Consiste en material adhesivo, poroso y poliuretano transparente fino.	Propiedades de desbridamiento autolítico, impermeable a líquidos y bacterias.	Heridas superficiales con exudado limitado.

Un apósito ideal debe ser biocompatible, proteger la herida de agresiones externas físicas, químicas y bacterianas, mantener del lecho continuamente húmedo y la piel circundante seca, eliminar y controlar exudados y tejido necrótico mediante su absorción, dejar la mínima cantidad de residuos de la lesión, ser adaptable a localizaciones difíciles, respetar la piel perilesional y ser de fácil aplicación y retirada [6-7].

Los apósitos con gasas no cumplen con la mayoría de los requisitos planteados. La selección de un apósito de cura en ambiente húmedo deberá de realizarse considerando las siguientes variables: la localización de la lesión, su estado, la gravedad, la cantidad de exudado, presencia de tunelización o cavitaciones, estado de la piel perilesional, signos de infección, estado general del paciente, nivel asistencial y disponibilidad de recursos, costo – efectividad, facilidad de aplicación [8].

Los apósitos avanzados son diseñados para cumplir una función biológica, ya sea por los materiales con los que están fabricados o porque tienen asociado algún principio activo. También se conocen como apósitos modernos y han sido fabricados, además de cumplir una función biológica, para mantener un ambiente húmedo en el sitio de la herida y acelerar el proceso de cicatrización, debido a que aumenta la migración de células epiteliales a los márgenes de la herida. En el **cuadro 2**, se describen características de apósitos avanzados que se han utilizado en grandes áreas de superficie corporal afectada [5].

Cuadro 2. Apósitos avanzados para el manejo de heridas complicadas.

Tipo de apósito	Composición	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas
<b>Simple</b>	Gasa de algodón	Transpirable y absorbente, elimina el exudado	Muy barato y disponibles fácilmente, versatilidad en que se puede utilizar con cualquier otro agente tópico disponible	Puede adherirse y macerar el lecho de la herida. Se requiere de recambio diariamente. Dolor asociado a los recambios.
<b>Sintéticos, Biosintéticos</b>	Membrana de silicón unido a malla de nailon, incorporado con colágeno porcino	Asume el papel de la epidermis, al mantener la humedad del entorno sin acumulación de exudado.	Una sola aplicación, transparente.	Muy costosa.
	Membrana fina microporosa	Estimula la angiogénesis y cicatrización de la herida. Acidificación que disminuye el crecimiento bacteriano.	Una sola aplicación, transparente.	Muy costosa.
<b>Fibras impregnadas de plata</b>	Hidrofibra incrustada con iones de plata	Apósito absorbente no adherible a la herida, que ayuda a mantener un ambiente húmedo en la superficie de la herida.	La plata disminuye el riesgo de infección, modula metaloproteinasas de la matriz, y promueve neovascularización, lo que puede resultar en una mayor rapidez de cicatrización de la herida, menos cambios de vendaje.	Evidencia contradictoria con respecto a la citotoxicidad de la plata in vivo y riesgo potencial de la absorción sistémica de la plata con implicación en grandes áreas afectadas. Costoso.

APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS COMO TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA REGENERACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

<b>Celulosa</b>	Microfibras de celulosa	No descrito	Disminuye el número de recambios.	Costoso.
<b>Fibras de alginato.</b>	Fibras no tejidas derivadas de algas	No descrito	Efecto refrescante, fácil disponibilidad, los iones de calcio pueden tener un papel en la hemostasia.	Se convierte en un gel que podría ser deordenado, funciona solo con heridas exudativas, no con heridas secas.
<b>Biológico porcino</b>	Epidermis porcina y dermis con colágeno y factores de crecimiento	Barrera natural para reemplazo de la piel dañada	Histológicamente similar a la piel humana	Causa hiperpigmentación, epidermis por debajo no se puede visualizar.
<b>Aloinjerto cadavérico</b>	Epidermis humana y dermis con colágeno y factores de crecimiento	No descrito	Proporciona factores de crecimiento humanos y citocinas.	Opaco, epidermis debajo no se puede visualizar, muy costoso y de disponibilidad limitada.

## CARACTERÍSTICAS DE LOS EXOSOMAS

La medicina regenerativa basada en la terapia celular y acelular con el uso de células mesenquimales / estromales; así como, como sus productos derivados como los exosomas, se han convertido en tema recurrente de investigación clínica. Siendo los efectos paracrinos de estas últimas, las que se han relacionado a las propiedad anti inflamatorias, de reprogramación inmunológica y de activación de vías regenerativas por diversos mecanismos [21].

Actualmente se reconoce que además de elementos solubles, las CM, liberan vesículas extracelulares que abarcan un grupo de estructuras muy heterogéneas tanto por su tamaño y forma, como por su contenido y las funciones que desempeñan [22].

Se distinguen tres tipos de vesículas según su diámetro y funciones: cuerpos apoptóticos (1-5  $\mu\text{m}$ ) micro vesículas (100 nm – 1  $\mu\text{m}$ ) y los exosomas (30 – 100 nm).

Los exosomas son secretados por los cuerpos multi vesiculares de las células a través de la fusión de ellos con la membrana celular. Estos se encuentran directamente implicados en la comunicación intercelular, e intervienen en todo tipo de procesos tanto fisiológicos como patológicos. Se caracterizan por contener una bicapa lipídica con un diámetro entre 40 – 120 nm, densidad entre 1.13 – 1,19 g/mL y pueden sedimentar a alta velocidad. Se detectan en la mayoría de los líquidos biológicos. Se reconoce también que son muy diversos en la composición de su bicapa lipídica y en su contenido, lo que les confiere una alta

selectividad de interacción con la célula diana y capacidad de modificación del metabolismo celular, por las proteínas, cadenas de ADN y micro ARN, que transportan, ya que son ricos en moléculas bioactivas como lípidos, proteínas, mRNAs, RNA de transferencia, RNA no codificado largo, micro ARNs y DNA mitocondrial [23].

La mayoría de los exosomas poseen un grupo de proteínas evolutivamente conservadas como las tetraspaninas (CD81, CD63 y CD9), proteínas de choque térmico (HSP60, HSP70 y HSP90), ALIX y el gen 101 tumor susceptible (TSG101), así como proteínas específicas y únicas de acuerdo con el tipo de tejido que refleja las células de su origen. Como resultado de su alta selectividad y su capacidad de llevar mensaje entre distintos tipos celulares, junto con su pequeño diámetro y su baja inmunogenicidad, se han convertido en objeto de estudio como agente terapéutico en múltiples áreas, entre ellas en dermatología [22-23].

Se obtienen a partir de células mesenquimales de diferentes tejidos como pueden ser médula ósea, tejido adiposo, endometrio, entre otras, en respuesta a condiciones de cultivo primario que mimetizan el nicho del microambiente celular in vivo, modulan el intercambio de señales intercelulares e incrementan de forma significativa la secreción de exosomas. La formación, liberación y función de exosomas a partir de células mesenquimales se ha identificado y aislado del cultivo de varios tipos de estas células que ya tienen potencial terapéutico [24].

El mecanismo de acción propuesto por el cual actúan, es que el abundante contenido sobre todo de proteínas de señalización, microRNAs, resultan efectores



en la alteración de varios tipos de actividades en las células diana por diferentes vías, ya que muchos miRNA se han encontrado involucrados en procesos fisiológicos, pero también patológicos. Interactúan con las células diana por adhesión a su superficie mediante los receptores que actúan como ligandos a lípidos, internalización vía captura endocítica o por fusión directa de estas vesículas con la membrana celular, lo que da lugar a la liberación del contenido o carga del exosoma dentro de la célula diana, y así modulan en la fisiología de la célula diana e influyen en la biología del tejido y del organismo como un todo. Estos exosomas pueden transportar material antigénico y expresar antígenos funcionales del sistema mayor de histocompatibilidad, lo que da como resultado que ellos tienen el potencial de mediar en la respuesta inmunológica [25-28].

## ROL DE LOS EXOSOMAS EN EL PROCESO DE CICATRIZACIÓN

La cicatrización de heridas en la piel se reduce parcialmente a la interacción intercelular a través de exosomas entre varias células de la piel, incluidos los queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, adipocitos, macrófagos, entre otra [29].

Estudios han evidenciado que exosomas derivados de macrófagos eran capaces de promover la cicatrización de heridas asociadas a diabetes con una intensa proliferación y promoción de la angiogénesis, así como, disminuir la secreción de citocinas y enzimas pro inflamatorias [29].

Otros estudios han encontrado, que administrar de manera subcutánea exosomas derivados de macrófagos en la herida de murinos podría disminuir y aumentar notablemente poblaciones locales de macrófagos. Esta reprogramación de macrófagos mejora la migración de fibroblastos, depósito de colágeno y formación de redes de células endoteliales en la cicatrización de heridas [29-30].

Los exosomas derivados de queratinocitos tratados con mesoglicanos, que contenían exosomas, podrían inducir una mayor expresión del VEGF y el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) en fibroblastos humanos y células endoteliales, mejorando así la angiogénesis y la formación de fibras de estrés in vitro. Esto reveló un bucle autocrino con una acción positiva de re epitelización para la cicatrización de heridas [31].

Además, los exosomas derivados de células endoteliales de la vena umbilical humana podría acelerar la cicatrización de heridas tanto in vitro como in vivo, y promover la proliferación y actividades de migración de queratinocitos y fibroblastos, que son células efectoras importantes para la regeneración de la piel. Posteriormente desarrollo un hidrogel de metacrilato de gelatina como andamio para proporcionar liberación de exosomas, que promovió la re epitelización, depósito de colágeno y angiogénesis para acelerar el proceso de cicatrización [30-31].

Los exosomas derivados de CM podrían ser una alternativa atractiva para la regeneración de la piel, ya que son más seguros y fáciles de manejar comparado con los productos basados en células [32].

Otros autores, han encontrado que los exosomas derivados de CM de médula ósea humana regulan a la baja el TGF- $\beta$ 1, Smad 2, Smad 3 y Smad4 y expresión de TGF- $\beta$ 3 y Smad7 regulada al alza para inhibir la vía de señalización de TGF- $\beta$ /Smad, promoviendo así la línea de queratinocitos humanos y la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos, lo que demuestra el potencial para acelerar la cicatrización en murinos [33].

Para un mejor efecto curativo, combinar exosomas con materiales biológicos avanzados es un método favorable para mantener la liberación de exosomas de forma continua para promover la cicatrización [32-33].

Shafei et al., reportaron que los exosomas derivados de CMM de tejido diposo en el hidrogel a base de alginato podrían funcionar como un andamio bioactivo para mantener a los exosomas constantemente liberándose en el sitio de la herida en el modelo animal. Este bioactivo ha promovido significativamente el cierre de heridas, síntesis de colágeno y angiogénesis en el área de la herida [46].

Los ARN reguladores enriquecidos en exosomas, como los microARN, pueden regular la angiogénesis, el transporte celular, la apoptosis, proteólisis, adipogénesis y formación de matriz extracelular [33].

## CARACTERÍSTICAS DE LOS APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS

Estos apósitos biológicos con exosomas son obtenidos mediante ingeniería tisular con un contenido de 3 billones de exosomas, estos obtenidos de mediante biotecnología de células madre mesenquimales o troncales humanas de tejido endometrial.

Estos apósitos están constituidos con moléculas biodegradables de alginato de calcio, colágeno, exosomas y micro vesículas, que contienen proteínas bioactivas, en la cual se ha integrado el principio activo natural, derivado de las células mesenquimales endometriales humanas.

- Almacenamiento

El producto debe almacenarse en congelación a una temperatura que puede oscilar entre los  $-14^{\circ}\text{C}$  a los  $-20^{\circ}\text{C}$ .

- Caducidad

El tiempo de caducidad de los apósitos es de 36 meses a la temperatura de almacenamiento.

- Costos estimados

Actualmente los apósitos biológicos no son de venta libre, su adquisición mediante distribución médica depende de la presentación del mismo.

Los apósitos biológicos con exosomas tienen un costo en pesos mexicanos (MXN) al año 2023 de acuerdo con su tamaño, siendo los de 10 x 10 cm de \$8,700 MXN, y los de 5 x 5 cm de \$3,132 MXN, en precios unitarios.

## PROCEDIMIENTOS DE APLICACIÓN DE LOS APÓSITOS BIOLÓGICO CON EXOSOMAS

Se les realiza valoración dermatológica para la identificación de los pacientes a recibir la terapéutica y se les solicita a los padres y/o tutores la firma de consentimiento informado de procedimiento y el consentimiento de fotografías clínicas.

Se realizan los principios básicos de asepsia, previo a la realización de la técnica de limpieza, entre los que se encuentran el lavado de manos y la utilización de las medidas de protección estándar (guantes, cubrebocas, lentes protectores).

Posteriormente, se procede a la aplicación de la terapéutica con el uso de apósitos biológicos con exosomas. Por parte del servicio tratante, se puede indicar analgesia (paracetamol, morfina, tramadol) según requerimiento.

Se realiza aseo del área afectada y adyacente con solución salina al 0.9% junto con jabón quirúrgico, se secan las zonas gentilmente con gasas simples.

Se procede a abrir los contenedores de los apósitos biológicos con exosomas y dejarlos a temperatura ambiente procurando que el congelamiento no

tenga contacto con el tejido. Se colocan en las áreas afectadas procurando cubrirlas por completo

Se realiza hidratación de los apósitos cada 24 horas con una jeringa de 20 ml con un catéter flexible de 0.9 mm para disminuir la desecación del apósito.

Los recambios se realizaron cada 72 horas, se humedecen el área afectada con solución salina al 0.9% antes de retirar el apósito, con el fin de disminuir el dolor, evitar la hemorragia y prevenir daño a la zona perilesional, retirando los apósitos previos gentilmente, se colocaron sobre la superficie nuevos apósitos.

Se realizan los registros junto con fotografías clínicas diariamente.

#### COSTO RELACIONADOS A LA TERAPÉUTICA.

En el mundo son millones de pesos los que se invierten en el manejo de heridas complicadas, las cuales tienen un impacto biopsicosocial importante. Por lo cual se incluyen los costos relacionados.

En cuanto al costo de los apósitos biológicos con exosomas, es importante tener en cuenta que esta tecnología aún se encuentra en una etapa relativamente temprana de desarrollo y su disponibilidad comercial puede ser limitada. Por lo tanto, los costos asociados pueden variar dependiendo de factores como las marcas, la fuente de obtención de exosomas y la región geográfica.

Además, los costos también pueden verse influenciados por otros factores como la cantidad de exosomas necesarios para tratar una herida específica, la duración del tratamiento y las indicaciones específicas del tratamiento. Sin

embargo, en los últimos reportes se tiene en consideración la importancia de distinguir entre regeneración y reparación sobre únicamente el de cicatrización, lo que requiere de propiedades para dicho efecto.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En dermatología pediátrica, el manejo de heridas es muy importante, dado que, hay algunas condiciones de los pacientes, que pueden poner en riesgo la vida y relacionarse en mortalidad, como son las relacionadas a fisiopatologías inmunológicas como el SJS, NET, pénfigos o también relacionadas a ulceración como en el caso de los HI.

Actualmente no existe una guía única para el manejo de la piel afectada por estas condiciones, es aceptable el uso de recubrimientos que actúan como apósitos, de los cuales hay muchos tipos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado apósitos biológicos, que actúan de manera activa en el proceso de reepitelización y son los que contienen exosomas derivados de CM.

Los exosomas son micro vesículas secretadas por las CM, los cuales contienen moléculas bioactivas como son proteínas, lípidos de señalización, ARNm, micro ARN, que actúan mediante la modulación de la respuesta inflamatoria, angiogénesis, que mejoraría el proceso de cicatrización de heridas.

Por lo anterior, nos preguntamos ¿Cuáles han sido las características clínicas y los resultados obtenidos de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas para la regeneración y reparación tisular del HIMFG?



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles fueron las características clínicas y los resultados del uso del tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas para la regeneración y reparación tisular en pacientes pediátricos del HIMFG?

## **JUSTIFICACIÓN**

Las lesiones cutáneas, como las heridas, asociadas a necrosis, enfermedades inflamatorias y/o inmunológicas, pueden inhibir la capacidad de regeneración y reparación de la piel.

El tratamiento coadyuvante de heridas asociadas a enfermedades inmunológicas y/o neoplasias, que requieren de tratamientos sistémicos agresivos, que en ocasiones pueden poner en riesgo la vida, necesitan de una terapéutica que le confiera características especiales para acelerar el proceso de regeneración y reparación de la piel, para disminuir el riesgo de sepsis y por ende de mortalidad asociada.

Entre las opciones de tratamiento se encuentra el uso de apósitos, existiendo actualmente muchas opciones de los mismos; sin embargo, no hay un estándar en el uso de los mismos, y las guías de manejo así lo reconocen.

Es por ello que el uso de apósitos biológicos con exosomas que son sustancias bioactivas emergentes que confieren proteínas, lípidos de señalización, ARNm, micro ARN, que promueven la reparación y regeneración de la piel, podría ser una alternativa al tratamiento convencional.

En México, el HIMFG ha sido un Instituto pionero en el uso de estos apósitos biológicos con exosomas para acelerar el proceso de regeneración y reparación tisular en heridas graves y extensas asociadas a procesos inmunológicos y

neoplásicos, por lo que es importante el presentar las características clínicas y los resultados obtenidos en estos pacientes pediátricos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas y sus resultados en reparación y regeneración tisular en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas del HIMFG.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos que fueron tratados con apósitos biológicos con exosomas.
2. Describir el tiempo de regeneración y reparación tisular de los pacientes con el tratamiento tópico.
3. Describir los resultados obtenidos del uso del tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas.
4. Estimar los costos relacionados con el tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas.
5. Comparar las imágenes clínicas de los pacientes pediátricos que recibieron el tratamiento tópico con exosomas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de una serie de casos. en el cual se incluyeron los pacientes que recibieron tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas para la regeneración y reparación tisular del HIMFG.

a) Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

b) Lugar de estudio

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ubicación: Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores. Delegación: Cuauhtémoc, México. C.P. 06720.

c) Definición del Universo (Población de estudio)

Pacientes pediátricos entre 1 a 17 años con heridas o pérdida de la continuidad de la piel de la piel en las cuales se utilizó tratamiento tópico con exosomas para la regeneración y reparación de la piel del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre enero de 2020 a enero de 2023.

d) Tamaño de muestra

Se incluyó una muestra no probabilística por conveniencia de los pacientes pediátricos que se ingresaron al HIMFG y que recibieron tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas para la regeneración y reparación tisular de enero de 2020 a enero de 2023.

e) Temporalidad

Enero de 2020 a enero de 2023.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión

Que fueran tratado con tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas.

Que contaran expediente clínico y fotográfico completo.

De uno u otro sexo.

Menores de 18 años de edad.

Que el padre y/o tutor firmaran el consentimiento de la aplicación del tratamiento con apósitos biológicos con exosomas y el de uso de fotografías clínicas.

- Criterios de exclusión

Enfermedades con afectación genética de la piel.

Que los padres y/o tutores decidan retirar al niño(a) del estudio.

Pacientes con factores de riesgo para muerte inminente.

(Inmunodeficiencias graves, estados de choque refractarios, etc.)

Que cuenten con alguna otra terapéutico para el manejo de heridas.

- Criterios de eliminación

Datos incompletos en el expediente clínico.

Que no completaran el tratamiento tópico con los apósitos biológicos con exosomas tópicos.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

En el cuadro 3, se exponen las variables del estudio con su escala y unidades de medida.

Cuadro 3. Identificación de variables por su escala y unidad.

<b>Variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad</b>
Sexo	Nominal	Masculino o Femenino
Edad	Discreta	Años / Meses
Enfermedad concomitante	Nominal	SJS, NET, HI ulcerado, Pénfigo foliáceo, Lupus discoide Entre otros.
Apósitos requeridos por aplicación	Intervalo	Número de apósitos
Número de aplicaciones	Intervalo	Número de veces
Tiempo de reparación	Intervalo	Días
Costo estimado del uso de apósitos biológicos con exosomas	Proporción	Pesos mexicanos (MXN)



## **Sexo**

- Definición conceptual

Condición orgánica, masculina o femenina.

- Definición operacional

Masculino o femenino.

## **Edad**

- Definición conceptual

Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

- Definición operacional

Pacientes entre el nacimiento y hasta los 17 años de edad.

## **Enfermedad concomitante**

- Definición conceptual

Enfermedad que ocurre durante el mismo periodo de tiempo.

- Definición operacional

Enfermedad que ocurre durante el mismo periodo en el cual hay pérdida de continuidad de la piel o heridas.

### **Apósitos requeridos por aplicación**

- Definición conceptual

Número de recubrimiento o parches para proteger y aislar una herida de factores externos perjudiciales al medio y que actúan de manera pasiva absorbiendo exudado, o de manera activa modificando el lecho de la herida e interviniendo en el proceso de cicatrización.

- Definición operacional

Número de productos o parches que se requieren para cubrir el área afectada del paciente.

### **Número de aplicaciones**

- Definición conceptual

Es la acción y el efecto de poner algo sobre otra cosa, emplear o ejecutar algo, atribuir.

- Definición operacional

Cantidad de veces que se realiza el cambio de apósitos biológicos con exosomas.

### **Tiempo de reparación**

- Definición conceptual

Periodo de tiempo en el que tarda la piel en renovarse.

- Definición operacional

Periodo de tiempo comprendido en la aplicación de los apósitos biológicos con exosomas y el retiro de la terapéutica.

### **Costo estimado del uso de apósitos biológicos con exosomas**

- Definición conceptual

Es el valor monetario de los recursos que se entregan o prometen entregar, a cambio de bienes o servicios que se adquieren.

- Definición operacional

Es el valor monetario de insumos propios de la intervención, es decir de los apósitos biológicos con exosomas, se consideró el costo de \$8,700 MXN a los de un tamaño de 10 x 10 cm y de \$3,132 MXN a los de 5 x 5 cm.

## PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se identificaron los expedientes de los pacientes que habían recibido el tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas para la regeneración y reparación tisular por el servicio de Dermatología Pediátrica del HIMFG.

Se solicitaron los expedientes clínicos y se revisaron los archivos fotográficos con los seguimientos clínicos de los pacientes.

Se corroboró que contaran con consentimiento de procedimiento (Anexo 1) y de fotografías clínicas (Anexo 2).

Se realizó la recolección de la información mediante el instrumento correspondiente (Anexo 3).

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la aplicación de los instrumentos se estandarizó a los profesionales de la salud en su aplicación.

Se diseñó un instrumento de recolección de información (Anexo 3) que incluyó las características de los pacientes como son sexo, edad, patología u enfermedad concomitante, el número de apósitos requeridos, los recambios realizados, eventos adversos durante la terapéutica. Este instrumento fue piloteado y validado para su uso.

## DISEÑO Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis estadístico descriptivo para las variables se reportaron en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para la estimación del costo estimado incremental del tratamiento, se obtuvo mediante el producto del número de apósitos biológicos con exosomas utilizados por aplicación por el número de aplicaciones realizadas y el costo unitario del tamaño de apósitos utilizados.

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 22 y los resultados se presentan en cuadros y fotografías clínicas.

## DIFUSIÓN

Los resultados los han evidenciado los padres y/o tutores, se han presentado resultados parciales en congresos de dermatología y pediatría nacionales e internacionales de manera de presentación oral y como carteles.

## CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Este estudio se considera sin riesgos porque se utilizan expedientes clínicos y archivos fotográficos

Se basa en las normas éticas de obligación universal para la investigación, adoptadas por la Secretaría de Salud e indicadas en el Título Quinto, Artículos del 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas a la ética de la investigación biomédica en humanos fijadas en la Declaración de Helsinki y modificadas en la Asamblea Médica Mundial de Hong Kong.

### Protección de animales

Se declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en animales.

### Confidencialidad de los datos, Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Se declara que en este protocolo no aparecen datos de pacientes y se ha solicitado el consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores para su uso.

## Financiamiento

En este proyecto los apósitos biológicos con exosomas fueron donado por ExomeLab al HIMFG, así mismo, contó con financiamiento por parte de los investigadores.

No conflicto de Intereses.

ExomeLab no participó en el reporte de resultados clínicos. Los profesionales de la salud que participaron en el estudio declararon no conflicto de intereses.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 6 pacientes pediátricos en los cuales se utilizó la terapéutica con apósitos biológicos con exosomas en HIMFG. En el cuadro 4, se describen las principales características clínicas y sus resultados de los pacientes.

Se excluyó un paciente de 8 meses con deficiencia de adhesión leucocitaria con dehiscencia de herida quirúrgica por cambio de terapéutica a las 24 horas de su inicio, sin relacionarse al uso de los apósitos biológicos con exosomas.

No se evidenciaron eventos adversos relacionados con el uso de los exosomas tópicos.



APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS COMO TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA REGENERACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Cuadro 4. Características clínicas y resultados de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas del HIMFG.

No.	Sexo	Edad	Patología	Apósitos requeridos por aplicación	Número de aplicaciones	Tiempo de regeneración	Costo estimado (MXN)
1	F	14 años	NET	30	3	14 días	\$783,000
2	F	9 años	NET	28	4	10 días	\$974,400
3	F	16 años	SJS	2	3	7 días	\$52,200
4	F	8 años	Pénfigo foliáceo	25	2	6 días	\$435,000
5	M	16 años	Lupus discoide	2	2	6 días	\$34,800
6	M	3 meses	HI Centro facial Ulcerado	1	3	7 días	\$9,396

F = Femenino M = Masculino NET= Necrólisis epidérmica tóxica SJS = Síndrome de Steven Johnson HI = Hemangioma Infantil

## CASO CLÍNICO 1

Femenina de 14 años, sin antecedentes patológicos de importancia, que presentó fiebre, tos, rinorrea y odinofagia una semana previa, por lo que se pautó tratamiento con trimetoprima/sulfametoxazol durante 7 días.

Ingresó con dermatosis diseminada en todos los segmentos que afectaba cara, cuello, tórax anterior, espalda y cuatro extremidades, caracterizada por ampollas flácidas, erosiones y áreas de piel desnudas; signos de Nikolsky y Asboe-Hansen positivos; y mucosa oral y genital con erosiones (Fig. 1). Ingresó en la unidad de cuidados intensivos y se realizó biopsia de piel (fig. 2). El diagnóstico de NET se integró con el 60% de la superficie corporal afectada.

Las investigaciones de laboratorio revelaron un hemograma completo normal, urea sérica de 1,96 mmol/l, glucosa sérica de 8,55 mmol/l, bicarbonato de 23 mmol/l y electrolitos séricos normales, así como una reacción en cadena de la polimerasa negativa para *Mycoplasma pneumoniae* y virus herpes.

Después de la hospitalización recibió tratamiento de soporte con soluciones intravenosas, inmunoglobulina intravenosa (1 mg/kg/día) durante 3 días, morfina para el control del dolor, suplemento de oxígeno y alimentación enteral. Sus ojos estaban cubiertos con membranas amnióticas y sus labios y área genital estaban cubiertos de vaselina.

Debido a la denudación de la piel, se inició tratamiento con apósitos biológicos que contenían exosomas derivados de CM. Para este novedoso tratamiento de reparación y regeneración de la piel se obtuvo el consentimiento

informado. Se aplicaron apósitos biológicos en las zonas con piel desnuda (fig. 3). Los apósitos se hidrataron con solución salina cada 24 h y se cambiaron cada 6 días durante 2 semanas. En 14 días, las lesiones del paciente se habían reepitelizado por completo (Fig. 4). A los 6 meses de seguimiento, presentó piel residual hiperpigmentada con manchas en el tronco y las extremidades (Fig. 5).



Fig. 1. Dermatitis al ingreso hospitalario de la Paciente 1. Ampollas tensas con signo de Nikolsky y signo de Asboe-Hansen. Tronco anterior y posterior con extensas áreas de piel desnuda.

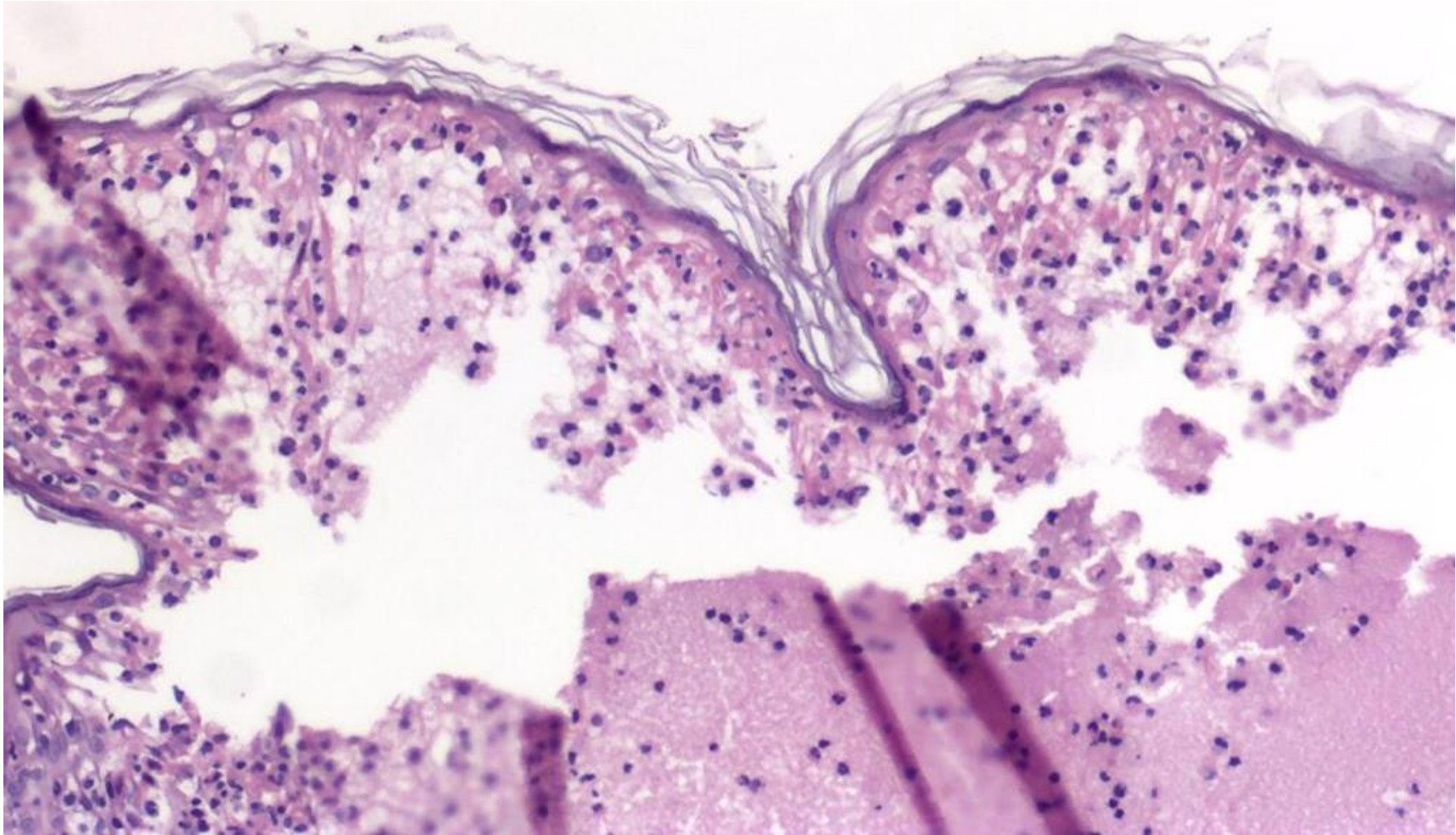


Fig. 2. Biopsia de piel de la Paciente 1. Vista panorámica que muestra múltiples queratinocitos apoptóticos, ampollas subepidérmicas y escaso infiltrado inflamatorio dérmico.



Fig. 3. Aplicación de los apósitos biológicos con exosomas en las zonas afectadas de la Paciente 1.



Fig. 4. Resultados clínicos a las dos semanas de tratamiento de la Paciente 1. Tronco anterior y posterior con manchas hipopigmentadas y eritema tras 14 días de aplicación de apósitos biológicos con exosomas.



Fig. 5. Seguimiento clínico a los 6 meses del egreso hospitalario de la Paciente 1. Múltiples manchas hiperpigmentadas post inflamatorias residuales.



## CASO CLÍNICO 2

Femenina de 9 años, sin antecedentes patológicos de importancia. Una semana previa con infección de vías urinarias tratada con cefalexina durante 5 días.

Una semana posterior al término del tratamiento acude a valoración clínica con dermatosis diseminada a todos los segmentos con afectación de mucosa oral que respetaba piel cabelluda, piernas y dorso de pies, caracterizada por múltiples máculas de color rojo – violáceas, confluentes, además de múltiples ampollas tensas y flácidas, áreas de exulceración, Nikolsky y Asboe Hansen positivos, de cuatro días de evolución, asociado a dolor. Se integró el diagnóstico de Necrólisis epidérmica tóxica con una afectación del 50% de la superficie corporal afectada.

Se ingresó a la UTIP, con frecuencia cardíaca de 99 lpm, urea de 18 mg/dl, glucosa de 126 mg/dl y bicarbonato de 24 mEq/L. Se le inició gammaglobulina intravenosa a 1 g/kg/día por tres días y prednisolona oftálmica.

Previo consentimiento informado, se inicia tratamiento con apósitos biológicos con exosomas, se colocan en las áreas denudas, se hidrataron cada 72 horas, con resultados satisfactorios a los 10 días de tratamiento.

Se egresó a sala general a los 10 días y se dio de alta hospitalaria a los 14 días.



**Fig. 6.** Seguimiento clínico de la región facial de la paciente 2. Del inicio del tratamiento a los 10 días del tratamiento tópico con apósitos biológicos con exosomas.



**Fig. 7. Imágenes clínicas de la terapéutica en región facial de la paciente 2.**



Fig. 8. Seguimiento clínico de tórax posterior y región lumbar de la paciente 2. Del inicio del tratamiento a la terapéutica al día 10 de evolución.

### CASO CLÍNICO 3

Femenina de 16 años, con antecedente de epilepsia generalizada en estudio que recibió tratamiento con Lamotrigina.

Una semana posterior a su inicio de tratamiento, comenzó con cuadro clínico caracterizado por áreas de piel denudadas con predominio facial y mucosa oral, integrándose diagnóstico de Síndrome de Steven Johnson con 9% del área corporal afectada.

Se ingresó a la UTIP por el riesgo de progresión, iniciándose tratamiento con ciclosporina (3 mg/kg/día), así como prednisolona oftálmica, se le cambió el anticonvulsivo a Levetiracetam controlando las crisis convulsivas.

Se egresó a sala general donde previo consentimiento informado, se le inició tratamiento con apósitos biológicos con exosomas en mejillas, con un recambio al tercer día. Resultados satisfactorios al sexto día del tratamiento.



Fig. 9. Afectación facial al inicio del tratamiento y al sexto día del uso de los apósitos biológicos con exosomas de la paciente 3.



**Fig. 10. Modelo de aplicación de los apósitos biológicos con exosomas de la paciente 3.**

#### CASO CLÍNICO 4

Femenina de 8 años presentó una dermatosis diseminada compuesta por placas eritematosas anulares con aclaramiento central y descamación periférica que persistió durante un mes (Fig. 11).

Inicialmente comenzó con una ampolla tensa en la cara, que se resolvió dejando eritema y descamación. Fue tratada con antibióticos sistémicos y corticoides tópicos sin mejoría.

La paciente fue remitida a urgencias, donde las lesiones progresaron rápidamente, cubriendo el 60% de su superficie corporal, acompañadas de dolor, malestar general y áreas de piel denudadas. Se notó una sola ampolla tensa en el dorso de su antebrazo derecho. Una biopsia de piel lesionada y perilesional confirmó la impresión clínica de FP, mostrando una bulla subcorneal con acantólisis epidérmica superior y un depósito intraepidérmico prominente de IgG y C3 en inmunofluorescencia directa (Fig. 12)

Fue admitida en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para cuidados de apoyo. Los estudios de laboratorio iniciales mostraron hiperglucemia y las funciones hepática y renal estaban dentro de los límites normales. Se inició tratamiento con ciclosporina A intravenosa (3 mg/kg/día), metilprednisolona (1 mg/kg/día) durante 3 días.

Previo consentimiento informado se aplicaron apósitos biológicos con exosomas derivados de células madre mesenquimales para la reparación y regeneración de la piel, se aplicaron un total de 25 apósitos de 10 x 10 cm,



hidratados cada 24 horas con solución fisiológica al 0.9%, con dos recambios, resultados satisfactorios al sexto día.

Fue dada de alta de la UCIP al sexto día y permaneció en sala general durante dos semanas. Se continuó tratamiento con ciclosporina (3 mg/kg/día) y prednisona (1 mg/kg/día) con suspensión gradual.

Se controló el estado clínico y la función renal sin presentar alteraciones. A los 2 meses se inició azatioprina (1,5 mg/kg/día) por su fenotipo heterocigoto tiopurina metiltransferasa, con reducción paulatina de ciclosporina durante 3 meses.

A los tres meses de seguimiento, la paciente refirió que presentaba pequeñas ampollas en las extremidades inferiores y se le indicó esteroides tópicos de alta potencia. Al sexto mes de seguimiento continúa con azatioprina y persiste la hiperpigmentación residual (Fig. 14). Su pronóstico es incierto. No se observaron efectos secundarios con el uso de azatioprina



Fig. 11. Dermatitis que presentó a su ingreso hospitalario la paciente 4. Dermatitis diseminada con placas eritemato – escamosas que progresaron a eritrodermia exfoliativa.

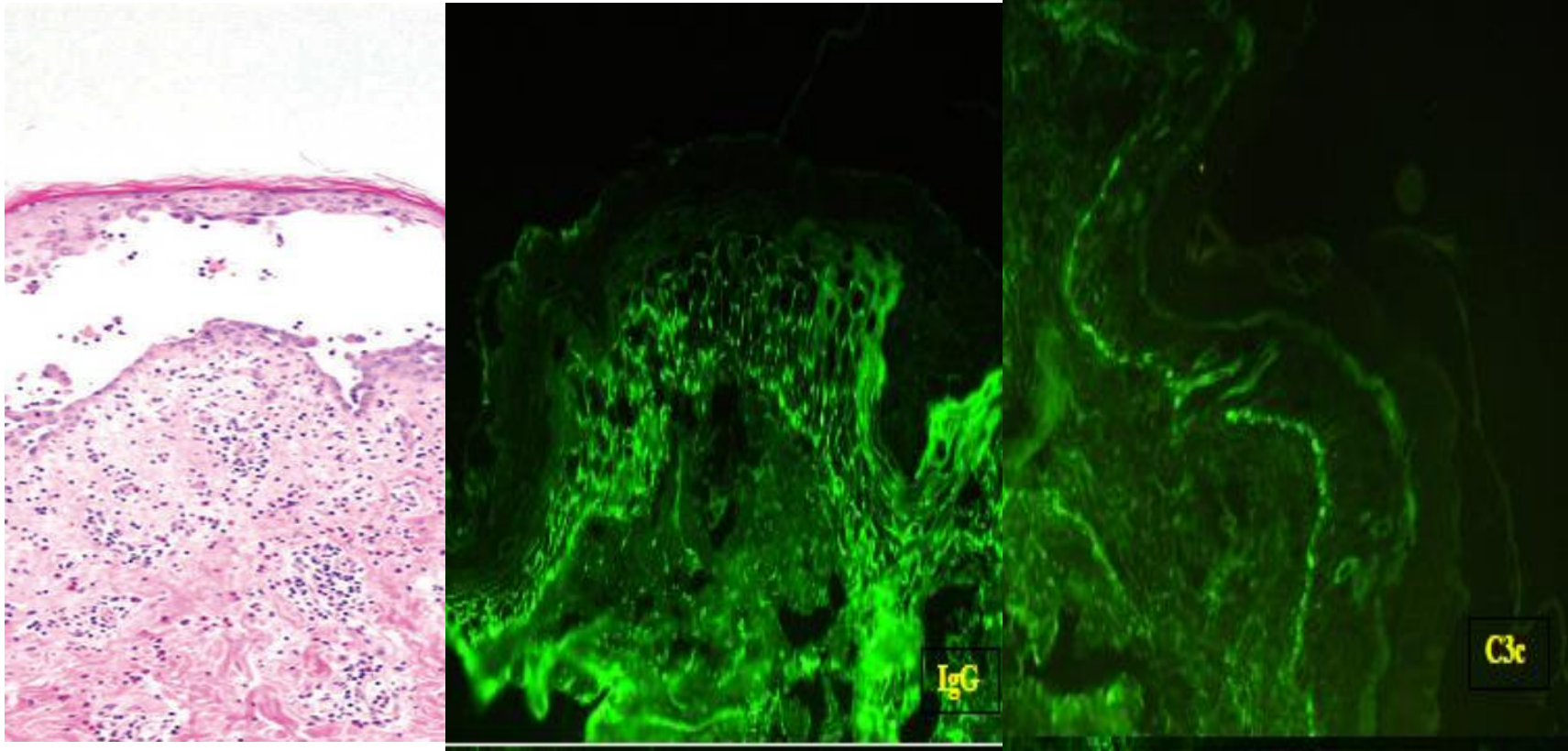


Fig. 12. A. Biopsia de piel con acantólisis subcórnea (H&E, 24x). B y C. Inmunofluorescencia directa con depósitos de IgG y C3c (IFD, 20x). Biopsia de piel en antebrazo, lesional y perilesional. Se solicitó tinción con hematoxilina – eosina (H&E), se observó separación de capa granular con células acantolíticas e inmunofluorescencia directa con IgG con depósitos entre los espacios intercelulares y C3c con patrón lineal en la membrana basal epidérmica.



Fig. 13. Aplicación de los apósitos biológicos con exosomas recubriendo la superficie corporal afectada de la paciente 4



Fig. 14. Manchas hiperpigmentadas post inflamatorias al sexto día del tratamiento de la paciente 4.



Fig. 15. Seguimiento clínico al mes del tratamiento de la paciente 4.

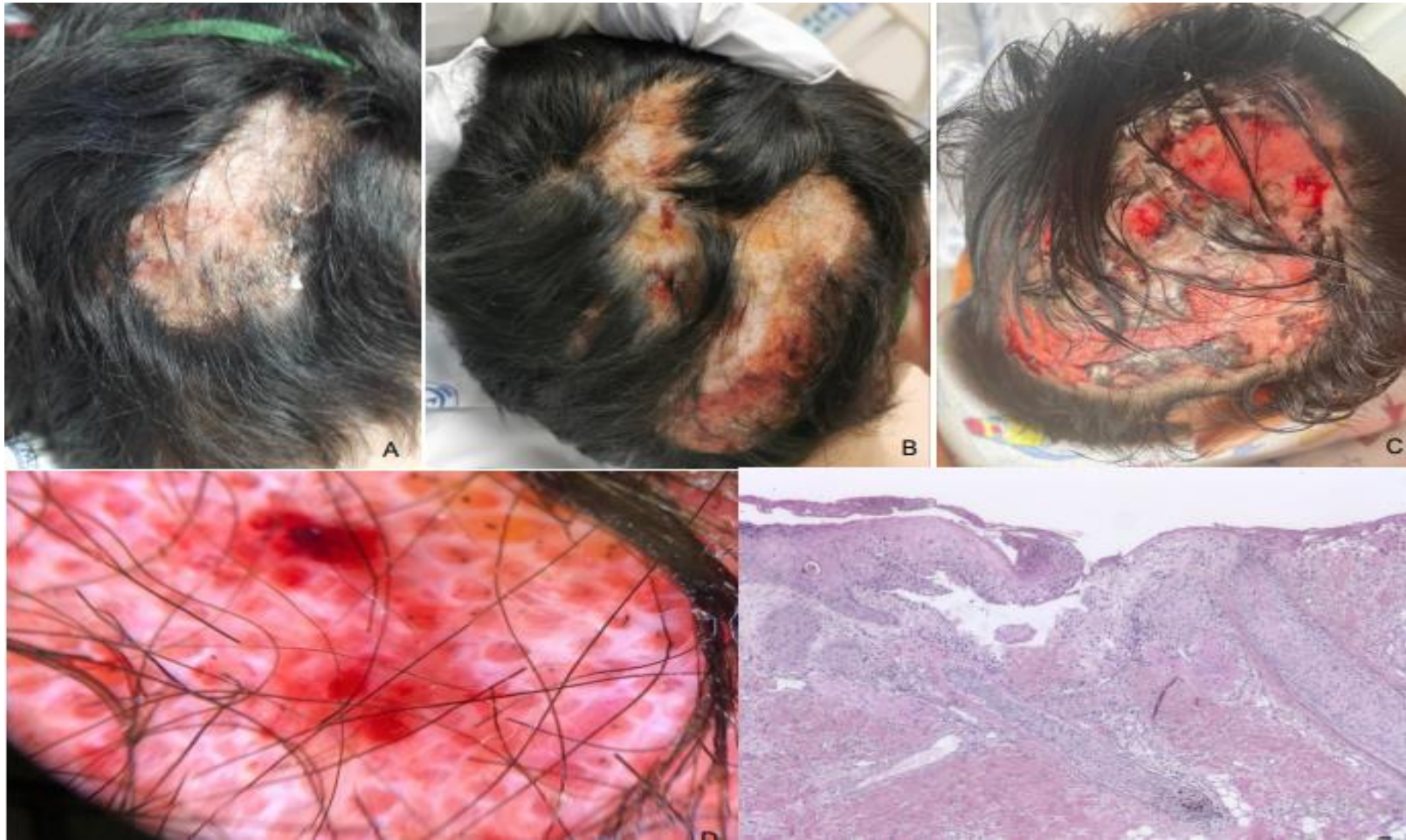
## CASO CLÍNICO 5

Masculino de 16 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico manejado con prednisona e hidroxicloroquina.

A su ingreso hospitalario con dermatosis localizada en piel cabelluda, caracterizada por placas pseudoalopécicas confluentes con exudado purulento, costras mielicéricas y sanguinolentas, pruriginosas; evolucionaron a placas alopecicas eritematosas con costras periféricas serohemáticas y exudado sanguinolento.

Se realizó biopsia de piel en la cual se observó dermis superficial con infiltrado linfocitario de predominio perivascular, extendido a anexos cutáneos concordante con lupus discoide.

Previo consentimiento informado, se colocaron apósitos de exosomas cada 72 horas, con resultados satisfactorios al sexto día.



**Fig. 16. Seguimiento clínico del paciente 5.** Dermatitis en piel cabelluda (A, B, C). Hallazgos dermatoscópicos (D). Histopatología en la cual se observó úlcera cutánea de piel cabelluda con atrofia dérmica y dermatitis perivascular e intersticial extendido a anexos cutáneos por histiocitos y linfocitos (E).





Fig. 17. Imágenes clínicas de la progresión hasta el sexto día de tratamiento del paciente 5.

## CASO CLÍNICO 6

Lactante masculino de 3 meses, con antecedente de mácula color salmón centrofacial al nacimiento (Fig. 18 A - C) que acude por dermatosis que afectaba región nasal, filtrum y labio superior caracterizada por ulceración de aproximadamente 20 mm x 10 mm y fístula a cavidad oral asociada a sangrado, dolor, irritabilidad y alteración en la mecánica de la deglución.

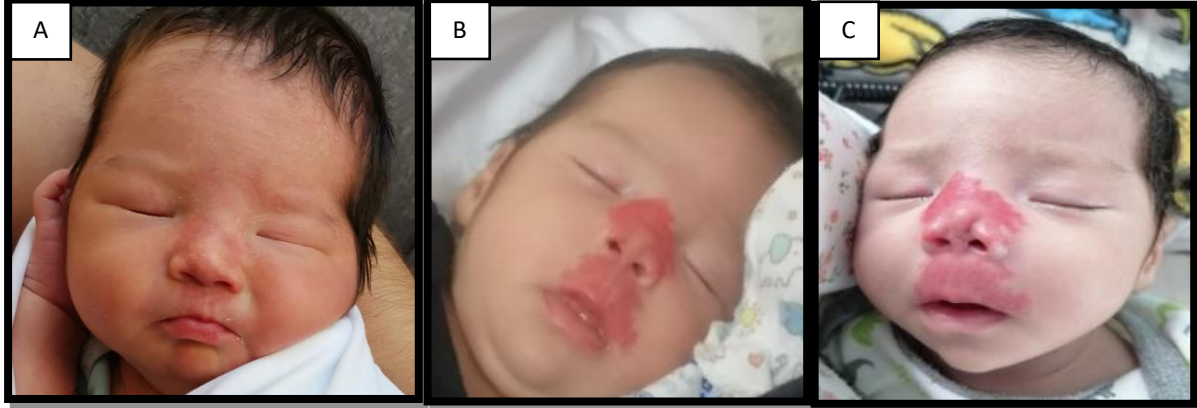
Antecedentes perinatales con resolución del embarazo vía abdominal por implantación baja de placenta a las 37.4 SDG, con peso al nacimiento de 2.95 kg y un Apgar 8-9.

Se integró el diagnóstico clínico de hemangioma congénito versus HI centrofacial ulcerado, por lo que se le realizó biopsia de piel. En el estudio histopatológico, se observó proliferación vascular capilar en dermis media y profunda e inmunomarcador GLUT-1 positivo (Fig. 19. A - D). Se integró el diagnóstico definitivo de HI centrofacial ulcerado con afectación de segmento S4.

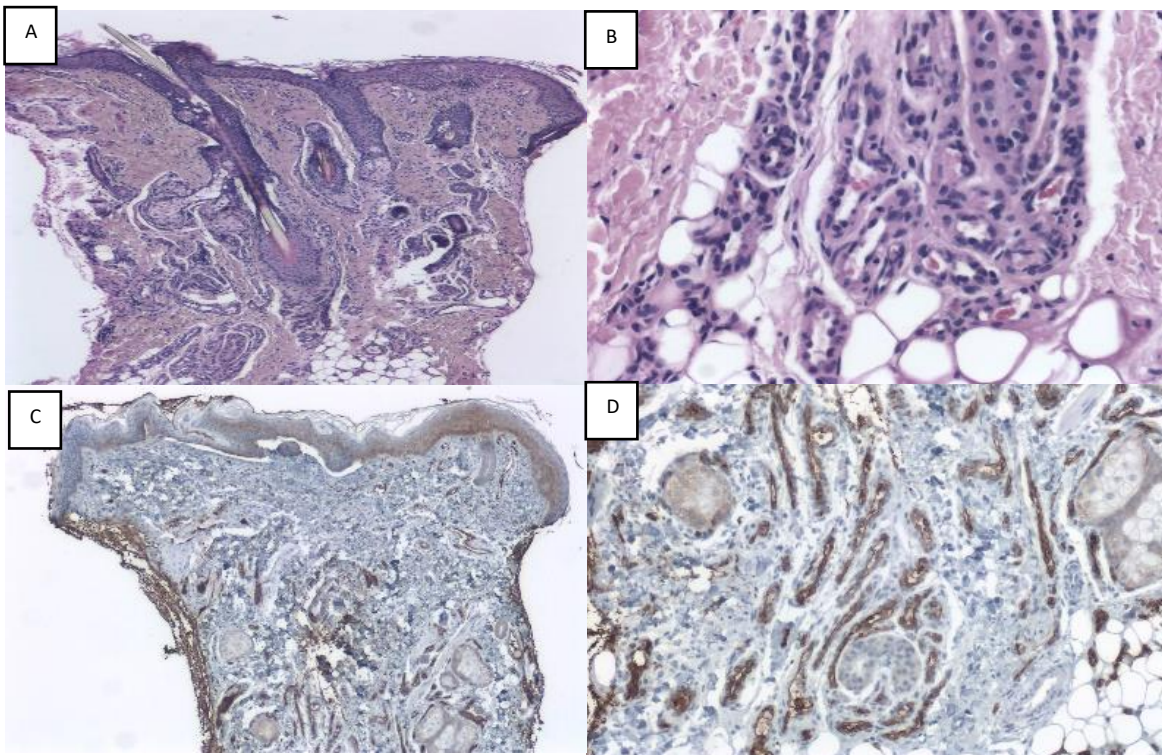
Continuó en tratamiento con propranolol (3mg/kg/día, dividido en dos dosis al día) y previo consentimiento informado se le aplicaron apósitos con exosomas (Fig. 20 A - D). Se aplicó el apósito con modelamiento del área, se hidrató con solución salina al 0.9% cada 24 h, y se recambió al tercer día.

Desde la primera aplicación, por su capacidad de modelamiento y adherencia, mejoró la succión. Con resultados satisfactorios en la regeneración y reparación en siete días. Mejoría en la ganancia ponderal y calidad de vida.

Al año de vida, HI con tendencia a la involución con buen pronóstico.



**Fig. 18. Progresión del HI del paciente 6:** A) Al nacimiento, B) Al mes de edad se le inicia propranolol (3 mg/kg/día, en dos dosis al día) C) A la semana con necrosis del cartílago nasal.



**Fig. 19. Biopsia de piel del paciente 6.** A - B) (40x, 100x, H&E) Dermis reticular con proliferación de capilares sanguíneos. C - D) (40x, 100x) GLUT-1 positivo en las células endoteliales con patrón membranoso



**Fig. 20. Seguimiento clínico del paciente 6.** A) Al momento del ingreso hospitalario. B) Posterior a la colocación de bioandamio con ExCM. C) Posterior a 7 días con el tratamiento coadyuvante con regeneración del cartílago nasal y cierre de fístula a cavidad oral. D) Al año de vida, en tratamiento actual con propranolol (3 mg/kg/día, dividido en dos dosis al día).

---

## **DISCUSIÓN**

En el presente estudio, se exponen casos clínicos con afectación cutánea y asociado a enfermedades sistémicas complejas con componentes inmunológicos como es el caso del SJS, la NET, el pénfigo foliáceo, el lupus discoide; pero también asociados a proceso tumorales o neoplásicos como el caso del HI con proliferación disregulada de capilares en los cuales se produce ulceración.

En todos los casos con retos en el tratamiento dermatológico e integral, con el objetivo de proveer una adecuada aceleración en la regeneración y la reparación de la piel, tanto para disminuir el riesgo de infecciones asociadas, como el de preservar una piel lo más sana posible [5-6].

Por lo anterior se discutirán las características clínicas y sus resultados relacionados a cada enfermedad concomitante.

El SJS y la NET, representan una reacción cutánea de hipersensibilidad grave de tipo IV mediada por un efecto inmunológico [10]. Si no se diagnostica y maneja de manera temprana y agresiva, puede convertirse en una enfermedad grave con una morbilidad y mortalidad significativas. También puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida a largo plazo [10-11].

El tratamiento consiste en suspender el fármaco responsable de la reacción y proporcionar cuidados intensivos de apoyo con evaluaciones diarias de desprendimiento epidérmico [10]. La principal complicación relacionada con la morbilidad y mortalidad es la sobreinfección de las áreas afectadas; los

procedimientos terapéuticos destinados a acelerar la cicatrización de heridas y controlar la inflamación local disminuyen este riesgo [11].

Las CM son células multipotentes y sus propiedades terapéuticas están mediadas principalmente por exosomas, que son nanopartículas que se generan dentro de cuerpos multivesiculares y modulan las comunicaciones de célula a célula [21-23]. Contienen moléculas bioactivas como citocinas y factores de crecimiento como TGF $\beta$ 1, interleucina-6, ARNm, microARN y ADN mitocondrial, todos los cuales son responsables de la inmunorregulación y la regeneración de tejidos [24-26].

Las CM pueden derivarse de una variedad de tejidos y órganos, incluido el tejido adiposo, la médula ósea, la pulpa dental, el líquido sinovial, el líquido amniótico, la placenta, el cordón umbilical, la sangre del cordón umbilical, la gelatina de Wharton y el endometrio [25].

Actualmente, es posible crear un apósito utilizando exosomas derivados de CM, que en este caso se derivaron del endometrio humano, que se procesaron biotecnológicamente con andamios de colágeno tipo I y II.

Los exosomas derivados de CM aumentan la proliferación de queratinocitos y células endoteliales, aumentan la matriz extracelular (promoviendo la regeneración y reparación tisular), aumentan la angiogénesis y tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias [26-28].

El tiempo de reepitelización es similar al de reportes de casos con otras alternativas terapéuticas como los apósitos biosintéticos [29]. Sin embargo, los beneficios potenciales de usar apósitos biológicos que contienen exosomas derivados de MSC son: funcionan como una barrera o membrana para reducir el riesgo de sepsis, el tiempo para cambiar los apósitos, reducen el dolor asociado con ellos, además que, según el mecanismo de acción de los exosomas, promoverían el proceso fisiológico de reparación y regeneración de la piel.

González et al. realizó un estudio comparando el uso de un apósito semioclusivo (Tegaderm®), un parche de queratinocitos cultivados (Epifast®, Bioskinco Mex.) y un apósito CM (Bioandamio®) para el tratamiento de quemaduras. Este último demostró una diferencia estadística significativa con respecto a los apósitos semioclusivos en todas las capas de la piel estudiadas y se reportaron diferencias a nivel de la dermis con el parche de queratinocitos. Esto evidencia que los apósitos biológicos promueven eficazmente la cicatrización [24].

En los pacientes se utilizaron apósitos biológicos que lograron una reepitelización adecuada proponiéndolo como una nueva alternativa para el tratamiento de la reparación tisular. Sin embargo, es fundamental desarrollar ensayos clínicos con un mayor tamaño muestral y que comparen los tiempos de reepitelización tanto con apósitos biosintéticos como biológicos.

Con respecto al caso de pénfigo foliáceo, esta es una enfermedad ampollar autoinmune que puede provocar morbilidad y mortalidad. Se caracteriza por vesículas y ampollas frágiles en una distribución seborreica que progresan a



erosiones costrosas escamosas bien delimitadas en ausencia de compromiso de la mucosa. Los diagnósticos diferenciales incluyen impétigo, dermatitis seborreica, psoriasis y síndrome de la piel escaldada por estafilococos.

Las investigaciones para dilucidar la patogenia han llevado a una amplia aceptación de la teoría de que la acantólisis inducida por la unión de autoanticuerpos a los antígenos de la superficie de las células epiteliales conduce a las manifestaciones clínicas. Los autoanticuerpos IgG contra la desmogleína-1 se han relacionado con pénfigo foliáceo. Se caracteriza por lesiones ampollares en la parte alta de la epidermis, ya sea en la capa granular (estrato granuloso) o justo debajo del estrato córneo [14].

El tratamiento sistémico se basa en el uso de corticosteroides siendo la terapia principal para el pénfigo. Sin embargo, a menudo necesitan administrarse en dosis altas y durante largos períodos de tiempo, lo que puede provocar múltiples efectos adversos. Los regímenes de tratamiento que incluyen ciclosporina pueden ser útiles para inducir la remisión y reducir la dependencia de los glucocorticoides sistémicos. El efecto beneficioso de la ciclosporina en pénfigo foliáceo probablemente esté relacionado con el efecto supresor del fármaco sobre los linfocitos B. Los efectos adversos de este fármaco citotóxico incluyen mielosupresión, infecciones sistémicas, toxicidad de la vejiga urinaria, aumento de las neoplasias malignas e insuficiencia gonadal prematura. Los pacientes que reciben ciclosporina deben ser monitoreados de cerca por cualquiera de los efectos adversos mencionados anteriormente. Los cambios en el nivel de

creatinina sérica y la hipertensión se controlan y son reversibles al disminuir la dosis [15].

En este caso, se cambió la ciclosporina por azatioprina porque tiene menos efectos adversos informados, comunes en personas con deficiencia de la enzima tiopurina s-metiltransferasa. Esta enzima es responsable de varios pasos de activación y desactivación en el mecanismo de acción de la azatioprina. La detección del fenotipo o la actividad de esta enzima es importante. La azatioprina inhibe la síntesis de purinas, produciendo menos ADN y ARN para la síntesis de células T y B, lo que provoca inmunosupresión. Los efectos terapéuticos de la azatioprina comienzan después de 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento, mientras que la ciclosporina muestra una mejoría del paciente en cuestión de días [14-15]. El tratamiento a corto plazo con la combinación de azatioprina y ciclosporina podría ser una opción de tratamiento en casos graves, continuando el tratamiento a largo plazo solo con azatioprina.

Adicionalmente se aplicaron apósitos biológicos con exosomas mejorando sus ampollas. Los beneficios potenciales incluyen la mejora de la proliferación y diferenciación de las células epidérmicas, la inhibición de la inflamación y la inmunomodulación. Esta inmunomodulación pudiera actuar a nivel local para disminuir las exacerbaciones o recaídas que caracterizan a esta entidad, dado que los exosomas contienen proteínas de señalización capaz de transmitir información para la reparación y regeneración tisular. Al igual, funciona como tratamiento

coadyuvante reduciendo el dolor o la sensación de ardor que acompañan a esta enfermedad.

Los dos últimos casos están relacionados a ulceración, éstas son lesiones que aparecen como consecuencia de un déficit de riesgo sanguíneo y procesos isquémicos, que conllevan a necrosis. En general se caracterizan por dolor intenso, fondo seco, necrosis y ausencia de tejido de granulación.

El lupus discoide es una enfermedad crónica que afecta la piel y mucosas en zonas de exposición solar, sin la evidencia de daño sistémico. Los factores predisponentes de este padecimiento son el factor genético, por lo que existe una tendencia familiar, y la exposición a la luz ultravioleta, apareciendo lesiones en regiones expuestas y la boca después de haber exposición. El tratamiento puede incluir corticoides tópicos y se optimiza el manejo con antimaláricos [16]. Lo más importante es la prevención de estas lesiones; sin embargo, en el caso expuesto, se logró la re epitelización con el tratamiento coadyuvante de los apósitos biológicos con exosomas.

En el caso del paciente con HI, éste es el tumor vascular más común de la infancia y afecta entre el 5 al 10% de todos los niños. Las complicaciones como la ulceración y la desfiguración permanente, pueden ocurrir hasta en un 15% de estos pacientes, que afectan gravemente su calidad de y la de sus familias. La etiología es multifactorial, pero los factores de riesgo como: el bajo peso al nacer, la prematuridad, el sexo femenino y antecedentes familiares están asociados con el desarrollo de HI [19-20].

El tratamiento debe ser integral e individualizado este incluye la educación a los familiares acerca de la evolución natural de los HI, la prevención potenciales complicaciones y el tratamiento farmacológico específico y/o coadyuvante. En el tratamiento farmacológico los B-bloqueadores sistémicos y tópicos son efectivos y seguros para su uso en pacientes pediátricos y se consideran el tratamiento de primera línea para los HI tanto complicados como no complicados [18-19].

En el tratamiento coadyuvante de las complicaciones, los apósitos biológicos con exosomas son estructuras moldeables compuestos de nanopartículas que contienen biomoléculas, como: proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, ARNm, microARN, los cuales se han relacionado con inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular, promueven la reparación y regeneración tisular, reducen la inflamación y realizan inmunomodulación, siendo una alternativa terapéutica innovadora en HI ulcerado [19, 23].

En todos los casos, el tratamiento fue integral e individualizado, es importante hacer mención que un aspecto importante para la adecuada cicatrización también incluye otros factores externos que pudieran afectar este proceso, como el estrés oxidativo, la presencia de radicales libres, los rayos ultravioletas, así como factores propios de la persona como es el estado nutricional, algunos estados carenciales, problemas hematológicos entre muchos otros.

También es importante mencionar que entre las limitaciones de este estudio se encuentra que se trata de un diseño del estudio es descriptivo en el cual se

presenta la experiencia clínica del uso de los exosomas tópicos en pacientes pediátricos del HIMFG, los pacientes incluidos no son homogéneo al inicio del estudio, cada uno tiene características particulares que representaron un reto para el tratamiento dermatológico, el seguimiento clínico se basa en aspectos los cuales son subjetivos, se valoró la probabilidad de supervivencia de los pacientes, la adquisición de los apósitos biológicos con exosomas aún es limitada dado el costo que representa para el Sector Público y aún se requieren ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el costo – efectividad; sin embargo, dada la infrecuencia de las patologías tratadas no es factible.

A pesar de estas limitaciones expuestas, el estudio aporta una visión general del uso de apósitos biológicos con exosomas en pacientes pediátricos del HIMFG, el cual nos abre un panorama más amplio para continuar investigando en el tratamiento con exosomas como potencial terapéutico aplicable en beneficio de los niños.

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento tópico con exosomas derivados de CM para la regeneración y reparación tisular resultó eficaz y seguro en pacientes pediátricos del HIMFG.

Es una alternativa terapéutica innovadora ante heridas complejas, aunque aún se requiere más evidencia para evaluar su costo - efectividad sobre otros tratamientos convencionales.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

Este estudio tiene limitaciones, entre las que se encuentra:

- El diseño del estudio es descriptivo en el cual se presenta la experiencia clínica del uso de los exosomas tópicos en pacientes pediátricos del HIMFG.
- No son homogéneos los pacientes al inicio del estudio, cada uno tiene características particulares que representaron un reto para el tratamiento dermatológico.
- El seguimiento clínico se basa en aspectos los cuales son subjetivos.
- Los pacientes fueron seleccionados para el uso de la terapéutica valorando el riesgo de supervivencia.
- La adquisición de los apósitos biológicos con exosomas aún es limitada dado el costo que representa para el Sector Público.
- Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el costo – efectividad; sin embargo, dada la infrecuencia de las patologías tratadas no es factible.

A pesar de estas limitaciones expuestas, el estudio aporta una visión general del uso de apósitos biológicos con exosomas en pacientes pediátricos del HIMFG, el cual nos abre un panorama más amplio para continuar investigando en el tratamiento con exosomas como potencial terapéutico aplicable en beneficio de los niños.

## ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

---

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fechas estimadas de realización:

enero de 2020 – enero 2023

	SEMESTRES					
	1	2	3	4	5	6
Obtención de insumos						
Inclusión de datos						
Realizar los resultados						
Realizar el análisis del estudio						
Presentación de resultados						
Elaboración del manuscrito						
Publicación						



## CAPITAL HUMANO

Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena

Médico Adscrito al Servicio de Dermatología del HIMFG.

Maestra en Ciencias Médicas por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Dermatóloga Pediatra. Especialidad en Medicina (Pediatria)

Médico Cirujano por la Universidad La Salle.

Dra. Adriana María Valencia Herrera

Médico Adscrito al Servicio de Dermatología del HIMFG.

Dermatóloga Pediatra. Especialidad en Medicina (Pediatria)

Médico Cirujano por la Universidad La Salle.

Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos

Jefe del Servicio de Dermatología Pediátrica del HIMFG.

Dermatóloga Pediatra. Especialidad en Medicina (Pediatria)

Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Guadalajara.

Dr. José Ramón García Lira

Residente de Dermatología Pediátrica del HIMFG.

Licenciado en Médico Cirujano. Especialista en Medicina (Pediatria).

Médico Cirujano por la Universidad Autónoma de Yucatán.

#### LUGAR DEL ESTUDIO

Hospital Infantil de México Federico Gómez. Instituto Nacional de Salud.

Calle Doctor Márquez 162. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México.

C.P. 06720. Tel. +52 52289917

## REFERENCIAS

---

- 1.- Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in Wound Healing. *Bioengineering* 2021;8:63. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8050063>.
- 2.- Rodrigues, M.; Kosaric, N.; Bonham, C.A.; Gurtner, G.C. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol. Rev.* **2019**, 99, 665–706.
- 3.- Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics* 2020;12:735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>.
- 4.- Wilkinson HN, Hardman MJ. 2020 Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 10:200223. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.200223>
- 5.- Farahani, M., & Shafiee, A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. *Advanced Healthcare Materials*, 2021. 10(16), 2100477. doi:10.1002/adhm.202100477

- 6.- Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules* 2021;11:700. <https://doi.org/10.3390/biom11050700>.
- 7.- Sang Y, Nair M. Macrophages in wound healing: activation and plasticity. *Immun and cell biol.* 2019(1): 1-14.
- 8.- Guillamat-Prats R. The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration. *Cells* 2021;10:1729. <https://doi.org/10.3390/cells10071729>.
- 9.- Negut I, Dorcioman G, Grumezescu V. Scaffolds for Wound Healing Applications. *Polymers* 2020;12:2010. <https://doi.org/10.3390/polym12092010>.
- 10.- McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people. *Br J Dermatol* 2018; 181: 37-54. Doi:10.1111/bjd.17841.
- 11.- Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed* 2019; 1:52-60. Doi:10.23750/abm.v90i3-S.8165.

- 12.- Park SY, Oh IY, Kim JH, Kim HJ, Seo B, Kwon OY, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells on a Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis model. *J Korean Med Sci* 2020; 35:2-7. Doi:10.3346/JKMS.2020.35.E130I.
- 13.- Castillo B, Vera N, Ortega-Loayza AG, Seminario-Vidal L. Wound care for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):764-767.e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.03.032
- 14.- Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:575.
- 15.- Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:264.
- 16.- Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD002954. DOI: 10.1002/14651858.CD002954.pub3.
- 17.- Lallas A, Apalla Z, Lefaki, et al. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. *BJD*. 2013, 168(1), 284-288.

- 18.- Sebaratnam, D., Rodríguez Bandera, A. I., Wong, L.-C. F., Wargon, O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021.
- 19.- Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019 Jan;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
- 20.- Solman L, Glover M, Beattie PE, et al. Oral propranolol in the treatment of 405 proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology 406 consensus guidelines. Brit J Dermatol. 2018;179(3):23-24
- 21.- Golchin, A., Hosseinzadeh, S., & Ardeshiryajimi, A. The exosomes released from different cell types and their effects in wound healing. Journal of Cellular Biochemistry. 2018. 119(7), 5043–5052. doi:10.1002/jcb.26706
- 22.- Li M, Wang T, Tian H. Macrophage-derived exosomes accelerate wound healing through their anti inflammation effects in a adiabetic rat. 2019. 47(1): 3793-3803.
- 23.- Tang A, Lin S, Tan X, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing. Cell proliferation. 2020(1): 1-12.
- 24.- González MP, Baley SI, Villasenor VE, Garzon MJ, Chavez OD, Marquez EC. Mesenchymal stem-cells patches improve burn wound reepithelization



- in a porcine wound model: A prospective, comparative Study. *Int J Transplant Plast Surg* 2018, 2(3): 000125. Doi 10.23880/ijtps-16000125.
- 25.- Motegi S, Ichiro, Ishikawa O. Mesenchymal stem cells: The roles and functions in cutaneous wound healing and tumor growth. *J Dermatol Sci* 2017; 86:83-89. Doi:10.1016/j.jdermsci.2016.11.005.
- 26.- Jennifer P, Priyadarsini K, Dake H, Kewa G, Diana F, Aijun W. Engineering mesenchymal stem cells to improve their exosome efficacy and yield for cell-free therapy. *J Extracell Vesicles* 2018; 7:1522236. DOI: 10.1080/20013078.2018.1522236
- 27.- Gong M, Yu B, Wang J, Wang Y, Liu M, Paul C, et al. Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and promote angiogenesis. *Oncotarget*. 2017; 8: 45200-45212. Doi:10.18632/oncotarget.16778.
- 28.- Tsiapalis D, O'Driscoll L. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles for tissue engineering and regenerative medicine applications. *Cells*. 2020;9(4):991. Doi:10.3390/cells9040991.
- 29.- Ha DH, Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*. 2020;9(5):1157.

- 30.- M. Mathieu, L. Martin-Jaular, G. Lavieu, C. Théry, Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat. Cell Biol.* 2019. 21, 9–17
- 31- Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name! *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(6):1445-51.
- 32.- Duan, M., Zhang, Y., Zhang, H. et al. Epidermal stem cell-derived exosomes promote skin regeneration by downregulating transforming growth factor- $\beta$ 1 in wound healing. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11:452



APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS COMO TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA  
REGENERACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROCEDIMIENTO

 **Hospital Infantil de México Federico Gómez**  
**Instituto Nacional de Salud**  
**Dirección Médica** 

**CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PROCEDIMIENTOS**  
**(QUIRURGICOS O ESTUDIOS)**

México, D.F. Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Nombre del familiar más cercano, tutor o representante legal del Paciente: \_\_\_\_\_

Diagnóstico presuncional: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente, y en plena capacidad de mis facultades como responsable del paciente arriba señalado, Autorizo al Dr.: \_\_\_\_\_  
(nombre del médico responsable del acto o procedimiento)

Para que realice: \_\_\_\_\_  
(acto o procedimiento que autoriza)

Que consiste en: \_\_\_\_\_

A quien le doy total capacidad legal para que en caso necesario solicite la participación de cualquier otro médico que se requiera, para el diagnóstico y tratamiento de mi paciente. Me fueron explicados a mi entera satisfacción en lenguaje entendible para mi persona, el diagnóstico, la gravedad del padecimiento, el tratamiento que necesita y los procedimientos a realizar. Entiendo y comprendo también los beneficios de dicho acto, que son:

Así como los riesgos médicos, quirúrgicos y anestésicos inmediatos o futuros y el pronóstico, así como sus posibles secuelas.

Se me ha informado que podrían ocurrir complicaciones como: \_\_\_\_\_

Estoy enterado, que durante los actos o procedimientos, el proyecto inicial de atención puede cambiar, según lo crean necesario los médicos, lo cual **ACEPTO Y AUTORIZO**, Además consiento que el caso sea analizado para los fines estadísticos del hospital bajo las normas bioéticas del mismo.

**AUTORIZA:** \_\_\_\_\_ **MÉDICO:** \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma) (Nombre y firma)

**TESTIGO:** \_\_\_\_\_ **TESTIGO:** \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma) (Nombre y firma)

**EN CASO DE NEGAR EL CONSENTIMIENTO:**

Se me ha informado que **me puedo negar** a que se realice el procedimiento requerido, y que es bajo mi absoluta responsabilidad las consecuencias de ello; mismas que se me han explicado y que principalmente son: \_\_\_\_\_

Debido a que **no acepto** el procedimiento, libero de cualquier responsabilidad a la institución y a los Médicos, además entiendo que no habrá consecuencias en contra de mi paciente.

**NO ACEPTO EL PROCEDIMIENTO:** \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)



**MÉDICO:** \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

**TESTIGO:** \_\_\_\_\_ **TESTIGO:** \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma) (Nombre y firma)

MP2000-004-09

APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS COMO TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA  
REGENERACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA Y USO DE  
FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS

 **HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**  
**DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA** 

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA Y USO DE FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS**

Ciudad de México, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_ del \_\_\_\_.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Nombre del familiar, tutor o representante legal del paciente: \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_ Identificación: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente y en pleno uso de mis facultades mentales, declaro que el Dr (a) \_\_\_\_\_ perteneciente al servicio de Dermatología Pediátrica de esta institución, me ha informado y explicado sobre el procedimiento de toma de fotografías y datos, que será realizado por médicos de este servicio, en relación a:

Mi persona ( ) Nombre: \_\_\_\_\_

Mi hijo ( ) Nombre: \_\_\_\_\_

Otros ( ) Nombre: \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

También ha aclarado mis dudas al respecto, he entendido que la toma de fotografías clínicas servirá como seguimiento de la evolución de la enfermedad, además de que se me ha notificado la intención de divulgar y hacer público el caso clínico con propósitos puramente académicos y científicos, a través de revistas, o congresos nacionales e internacionales, haciendo uso de la información que de forma verídica le he referido, exámenes de laboratorio y demás estudios que se han considerado pertinentes. Manifiesto que he sido informado que la divulgación de estos datos, podrá ayudar a un mejor entendimiento de mi enfermedad lo que también favorecerá a otras personas que padezcan la misma condición médica, que mi identidad no será revelada, que siempre se mantendrá mi privacidad y anonimato, que la toma de fotografías no ocasionará ningún riesgo ni efecto secundario en el padecimiento.

Por lo anterior, autorizo al servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, la toma y el uso de fotografías clínicas.

\_\_\_\_\_  
Paciente o Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Médico que solicita la autorización

\_\_\_\_\_  
Testigo No. 1

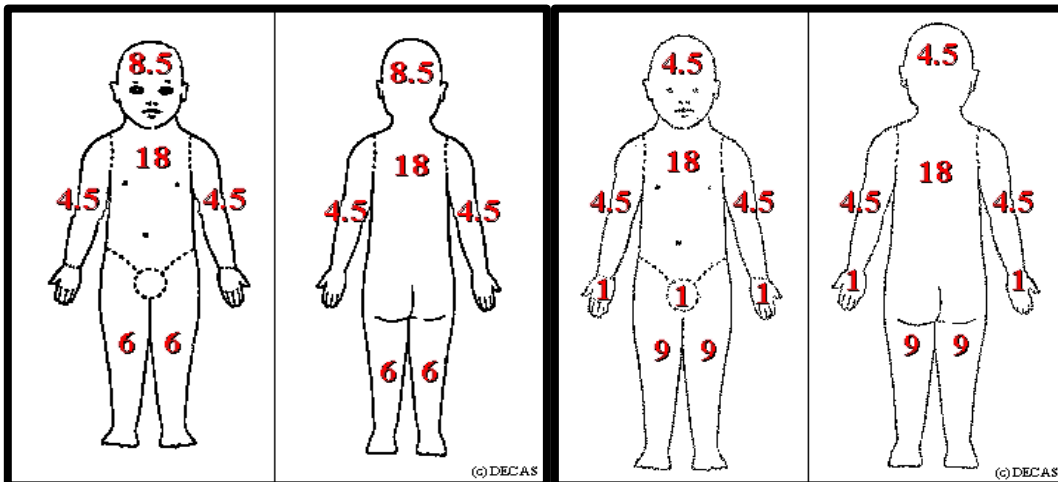
\_\_\_\_\_  
Testigo No. 2

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

RESTAURACIÓN TISULAR MEDIANTE APÓSITOS BIOLÓGICO CON EXOSOMAS DERIVADOS DE CÉLULAS MESENQUIMALES

FICHA DE IDENTIFICACIÓN			
NOMBRE			
EDAD		FECHA DE NACIMIENTO	
SEXO		DIAGNOSTICO	

ÁREA AFECTADA



*APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS COMO TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA  
REGENERACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ*

---

<b>No. VALORACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>FECHA</b>					
<b>TAMAÑO</b>					
<b>ASPECTO</b>					
ERITEMATOSO					
ENROJECIDO					
PALIDEZ					
NECRÓTICO					
<b>PROFUNDIDAD</b>					
0					
<1CM					
1-3CM					
>3 CM					
<b>EXUDADO</b>					
AUSENTE					
ESCASO					
MODERADO					
ABUNDANTE					
<b>TEJIDO ESFACELADO</b>					
<b>TEJIDO NECRÓTICO</b>					
<b>T. GRANULACIÓN</b>					
<b>EDEMA</b>					
<b>DOLOR</b>					
<b>OTRO</b>					
<b>FECHA INICO DE TERAPEUTICA</b>					
<b>NÚMERO DE APÓSITOS UTLIZADOS</b>					
<b>DIA DE RECAMBIO</b>					
<b>RESULTADO SATISFACTORIO</b>					
<b>REGISTRO FOTOGRAFICO</b>					

*APÓSITOS BIOLÓGICOS CON EXOSOMAS COMO TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA  
REGENERACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ*

---

PORCENTAJE DE SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA: \_\_\_\_\_

ENFERMEDAD O PATOLOGÍA ASOCIADA: \_\_\_\_\_

MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR ENFERMEDAD O PATOLOGÍA ASOCIADA

---

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>FECHA DE INICIO</b>	<b>FECHA DE TERMINO</b>	<b>OBSERVACIONES</b>

NOMBRE DEL RESPONSABLE

: \_\_\_\_\_

FIRMA:

\_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

---