



Universidad
LATINA *de Panamá*
SUMMUM DESIDERIUM SAPIENTIA

UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ
FACULTAD DE INGENIERÍA

**“MODELO DE LESIÓN CUTÁNEA EN MURINOS PARA EL DESARROLLO DE
APLICACIONES DE INGENIERÍA TISULAR”**

Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar por el título de
Licenciatura en Ingeniería Biomédica e Instrumentación

Laura de la Caridad Rosas Morandeira

C.I. 8-951-935

Director de tesis:

Dr. Diego Reginensi

Tutor de tesis:

Dr. Ernesto Ibarra

Panamá, República de Panamá

2025

DEDICATORIA

Dedico mi tesis principalmente a mis padres, Nancy y Víctor, por todo su amor y apoyo a través de este largo camino.

A mis abuelos, en especial a mi abuelo Pepín, quien siempre me quiso ver sustentando mi tesis y obteniendo mi título y que, a pesar de ya no estar en este plano terrenal, sé que me sigue viendo desde donde esté.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis padres, quienes me proporcionaron las herramientas y el apoyo incondicional para llegar hasta donde estoy y poder cumplir todos mis objetivos.

A mis amigos y familiares por ayudarme a seguir adelante cuando creía que no sería posible y por todo el apoyo moral que me brindaron, principalmente a Lelany por acompañarme en muchas de las largas horas de redacción.

Deseo también, hacer extensivo el más profundo y eterno agradecimiento a todos los docentes que me brindaron consejo y apoyo durante mi camino universitario. Gracias por ofrecerme los conocimientos necesarios para poder alcanzar esta meta tan importante y por darme las bases para poder ejercer mi labor como ingeniera biomédica de manera efectiva.

De igual manera, me gustaría agradecer a todas las personas que de una manera u otra influyeron en este proceso y me ayudaron a finalizar esta larga jornada.

RESUMEN EJECUTIVO

Las lesiones dermatológicas crónicas prevalecen de gran manera a nivel mundial, viéndose potenciadas por el alto grado de exposición de la piel a los cambios del medio ambiente y el amplio contacto de ésta al ser la primera capa de protección del cuerpo humano.

Existen diversos métodos para el tratamiento de estas lesiones, como lo son la aplicación de autoinjertos, aloinjertos recolectados de cadáveres y la administración tópica de agentes antioxidantes, antiinflamatorios y antibacterianos. Sin embargo, estos métodos no demuestran efectividad en el tratamiento de heridas profundas o lesiones crónicas de gran escala. Adicionalmente, el uso de alguno de estos tratamientos puede ocasionar rechazo por parte del paciente, agravando la condición.

El proyecto por realizar presenta una solución biotecnológica para el sistema sociosanitario de Panamá, facilitando el tratamiento de estas lesiones, mediante el uso de estrategias de ingeniería tisular.

Todas estas aplicaciones beneficiarían de gran manera al país, tanto en el sector económico, disminuyendo costos de tratamientos de enfermedades y aumentando la inversión en el país a investigaciones y proyectos de biotecnología, ofreciendo un crecimiento en el mercado sumamente elevado; como, en el sector sociosanitario, mejorando la calidad de vida de los pacientes, proporcionando una forma innovadora y óptima de tratamiento temprano para las enfermedades crónicas no transmisibles, inicialmente focalizándose en las lesiones dermatológicas crónicas, incluyendo la aplicación de medicina traslacional y medicina personalizada, y mejorando por consiguiente, el sistema sociosanitario del país.

Estos aspectos serán desarrollados de manera más extensiva a través de este proyecto que demuestra el impacto, y los extensos beneficios que proporciona este método innovador de tratamientos para el país.

Palabras clave: Lesiones dermatológicas, bioimpresión, ingeniería tisular, neoplasia, tratamiento.

2.1.2.2. Tratamientos convencionales de las enfermedades cutáneas, énfasis en lesiones crónicas.....	41
2.1.2.2.1. Uso de medicamentos orales.....	41
2.1.2.2.2. Uso de cremas tópicas.....	48
2.1.2.2.3. Uso de remedios naturales.....	56
2.1.2.2.4. Geles/hidrogeles tópicos.....	57
2.1.2.2.5. Injertos de piel.....	69
2.1.2.2.6. Parches, apósitos y láminas cutáneas.....	61
2.1.2.2.7. Fototerapia.....	73
2.1.2.3. Tratamientos avanzados, basados en ingeniería tisular, en las lesiones cutáneas.....	73
2.2. Bases teóricas que sustentan la investigación.....	83
2.2.1. Implementación de estudio in vivo para la comprensión de los problemas dermatológicos mediante la utilización de modelos murinos.....	83
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	96
3.1. Objetivo específico 1: Desarrollar un análisis sistemático de aplicaciones de biomateriales en regeneración cutánea.....	96
3.2. Objetivo específico 2: Desarrollar un protocolo de bioética en modelos murinos para lesiones cutáneas en modelos murinos.....	99
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	100
4.1. Objetivo específico 1: Desarrollar un análisis sistemático de aplicaciones de biomateriales en regeneración cutánea.....	100
4.2. Objetivo específico 2: Desarrollar un protocolo de bioética en modelos murinos para lesiones cutáneas en modelos murinos.....	106
CONCLUSIONES.....	114
RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS.....	116
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
ANEXOS.....	130

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación entre el vitiligo segmentario y no segmentario.....	31
Tabla 2. Cremas y ungüentos comerciales para la regeneración de la piel.....	55
Tabla 3. Propiedades específicas de las cremas y los hidrogeles que pueden ser beneficiosas o perjudiciales dependiendo el tipo de herida.....	58
Tabla 4. Algunos ejemplos de biomateriales aplicados en investigaciones murinas...	63
Tabla 5. Tipos de películas artificiales / vendajes.....	72
Tabla 6. Tipos de células utilizadas para el desarrollo de sustitutos de piel.....	78
Tabla 7. Tipos de injertos de piel disponibles en el mercado.....	82
Tabla 8. Ventajas y desventajas de modelos de lesiones cutáneas.....	91
Tabla 9. Casos de cáncer de piel por provincia. (P) Datos preliminares, pendientes a procesos de depuración; (1) Tasa calculada en base a la estimación de la población total y según provincia por 100,000 habitantes, al 1ro de julio del año respectivo....	102
Tabla 10. Continuación.....	103
Tabla 11. Casos de cáncer de piel por comarca. (P) Datos preliminares, pendientes a procesos de depuración; (1) Tasa calculada en base a la estimación de la población total y según provincia por 100,000 habitantes, al 1ro de julio del año respectivo...	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pronóstico de envejecimiento de la población a nivel mundial.....	13
Figura 2. Distribución de muertes por grandes grupos de causas panamá (2011-2016).....	14
Figura 3. Costo de ENT por enfermedades con base en el modelo EPIC.....	15
Figura 4. Justificación del Proyecto.....	21
Figura 5. Anatomía de la piel.....	25
Figura 6. Proceso de regeneración de la piel.....	26
Figura 7. Paciente con eczema.....	27
Figura 8. Paciente con psoriasis.....	28
Figura 9. Paciente con acné.....	28
Figura 10. Paciente con rosácea.....	29
Figura 11. Paciente con vitíligo.....	29
Figura 12. Diferentes casos de hidradenitis supurativa.....	31
Figura 13. Tipos de cáncer de piel.....	33
Figura 14. Tipos de enfermedades crónicas no transmisibles.....	37
Figura 15. Propiedades de hidrogeles inyectables.....	59
Figura 16. Tratamientos convencionales para la cicatrización de heridas.....	60
Figura 17. Diferentes variantes de injertos artificiales de piel.....	75
Figura 18. Diagrama esquemático que muestra el uso de bioimpresión 3D para la generación de construcciones in vitro.....	79
Figura 19. Pasos en la producción de xenoinjertos porcinos.....	80
Figura 20. Pasos de producción de un aloinjerto.....	81

Figura 21. Vista macroscópica de los pasos claves del modelo de del Río.....	84
Figura 22. Principio de la cámara de Fusenig.....	85
Figura 23. (a) Vista macroscópica del modelo de Galiano et al.; (b y c) Vista macroscópica del modelo de Wu et al.....	85
Figura 24. Esquema del principio básico de la cámara de pliegues cutáneos dorsales.....	87
Figura 25. Vista esquemática del principio básico del modelo de inyecciones subcutáneas e intradérmicas.....	88
Figura 26. Análisis histoquímico del modelo de Reprocell comparado a piel humana.....	93
Figura 27. Configuración experimental para el modelo de piel ex vivo para lesiones por quemaduras e inflamación.	94
Figura 28. Esquema de fases en el desarrollo del objetivo 1.....	98
Figura 29. Tasa de casos de acné (cada 100.000) por ubicación, en 2019.....	100
Figura 30. Prevalencia de la dermatitis atópica en la población de América.....	101
Figura 31. Prevalencia del vitíligo a nivel mundial.....	104
Figura 32. Procedimiento de escisión y entablillado de la herida.....	111

INTRODUCCIÓN

A medida que avanzan las tecnologías médicas y surgen tratamientos innovadores y eficaces para enfermedades, la esperanza de vida incrementa, lo cual da como resultado una proyección de vida mucho mayor. Actualmente, la mayor parte de la población cuenta con una esperanza de vida igual o superior a los 60 años. Esto ocasionará un crecimiento exponencial de la población y un aumento de la pauta de envejecimiento.

Si bien esto ocasionará que las personas sean capaces de gozar de una vida más prolongada, también verá como resultado una mayor cantidad de personas que se vean afectadas por enfermedades, ya que, con la vejez incrementa la probabilidad de aparición de nuevas afecciones.

Dentro de las afecciones más comunes de la vejez, predominan las enfermedades crónicas no transmisibles, que comprenden un amplio abanico de enfermedades, como, por ejemplo; cáncer, diabetes, enfermedades dermatológicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardíacas, y otras.

Con el propósito de encontrar tratamientos eficientes y personalizados para pacientes de estas enfermedades, ha surgido una variedad de métodos que permiten la realización de screenings farmacológicos bajo el uso de ingeniería tisular.

Mediante esta clase de sistemas, se busca replicar el comportamiento de las células de cada paciente, para así, probar los diversos fármacos utilizados en el tratamiento de la afección del paciente a microescala y poder determinar ante cuál se ve un mejor resultado.

El alto impacto de estas técnicas de ingeniería tisular ha dado como resultado el apoyo y la inversión de múltiples países y empresas para su crecimiento, y puedan ser utilizadas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de una mayor cantidad de enfermedades, buscando minimizar el costo que conlleva el tratamiento de estas afecciones y lograr la disminución de la tasa de letalidad de muchas de ellas.

A través de la aplicación de estas técnicas, los países adicionalmente buscan mejorar el posicionamiento de sus sistemas sociosanitarios.

De acuerdo con esto, se observa que la implementación de técnicas de ingeniería de tejidos provee una serie de ventajas que contribuyen tanto a los pacientes, como a los estados junto a sus sistemas de salud.

En Panamá, existe una gran escasez de aplicaciones de ingeniería de tejidos y de soluciones biotecnológicas que podrían ayudar a mejorar el sistema de salud, agilizando el diagnóstico y tratamiento de enfermedades existentes, por lo cual, tomando esto como punto de partida, el desarrollo de un sistema como éste puede resultar sumamente beneficioso para el país.

A la vista de lo previamente mencionado, el presente proyecto busca evaluar el impacto de la implementación de diversos métodos de tratamientos para las lesiones dermatológicas crónicas basados en ingeniería tisular en diversos países y estudiar diversos proyectos llevados a cabo de esta índole a nivel mundial con el objetivo de desarrollar un protocolo de metodología de trabajo de lesiones cutáneas en modelos murinos para ser sometido en el comité de bioética nacional, de manera tal que sirva como base para la implementación de estas técnicas a futuro en Panamá.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Antecedentes del problema de investigación

La población mundial está aumentando, y aunque la tasa de aumento se ha desacelerado, las proyecciones de la ONU indican que habrá aproximadamente 2 mil millones más de personas para 2050. Además, la proporción de personas de 60 años o más ha comenzado a aumentar y se espera que crezca mucho, rápidamente en los próximos años, gracias a grandes avances médicos que han logrado mejorar tanto la calidad de vida como la esperanza de vida de la humanidad en países que demuestran sistemas sanitarios bien adaptados. En Panamá, se estima que 1 de cada 4 personas tendrá más de 65 años, lo cual se traduce en 1,351,367 panameños (Lo, 2019). Dado que las ENT afectan de manera desproporcionada a este grupo de edad, se puede esperar que la incidencia de estas enfermedades se acelere en el futuro (Bloom et al., 2011).

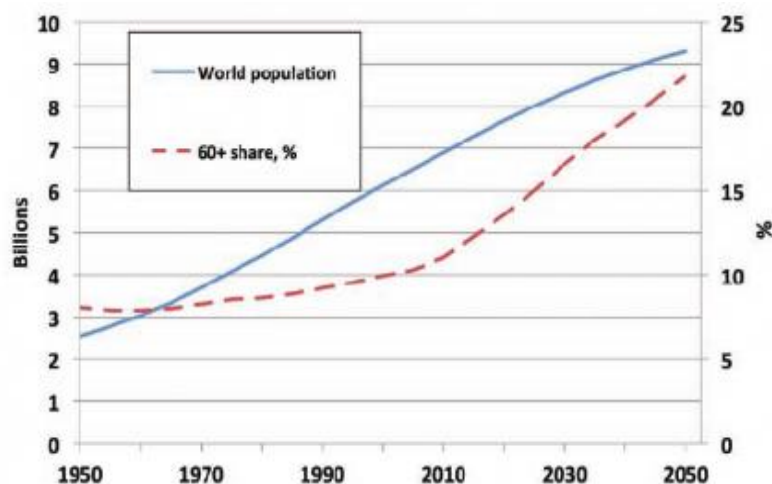


Figura 1. *Pronóstico de envejecimiento de la población a nivel mundial (Bloom et al., 2011).*

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) incluyen afecciones cardiovasculares (principalmente enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares), algunos cánceres, afecciones respiratorias crónicas y diabetes tipo 2, afectan a personas de todas las edades, nacionalidades y clases sociales.

Las afecciones causan la mayor proporción mundial de muertes y discapacidades, y representan alrededor del 60% de todas las muertes en todo el mundo. Alrededor del 80% de las muertes por enfermedades crónicas se producen en países de ingresos bajos y medianos. Representan el 44% de las muertes prematuras en todo el mundo. El número de muertes por estas enfermedades duplica el número de muertes que resultan de una combinación de enfermedades infecciosas (incluido el VIH / SIDA, tuberculosis y malaria), condiciones maternas y perinatales y deficiencias nutricionales (Daar et al., 2007). Mediante la realización de este proyecto se busca la reducción en costos de tratamientos de estas enfermedades y de la tasa de letalidad, específicamente de las relacionadas a la piel.

A nivel mundial las enfermedades crónicas no transmisibles constituyen a más de un 60% de las muertes. Existe una gran probabilidad de que el número de personas afectadas por estas enfermedades aumente sustancialmente en las próximas décadas, debido al envejecimiento de la población previamente mencionado y al aumento de la misma, lo cual genera una necesidad de técnicas innovadoras y eficientes que optimicen tratamientos y disminuyan la tasa de letalidad de estas enfermedades.

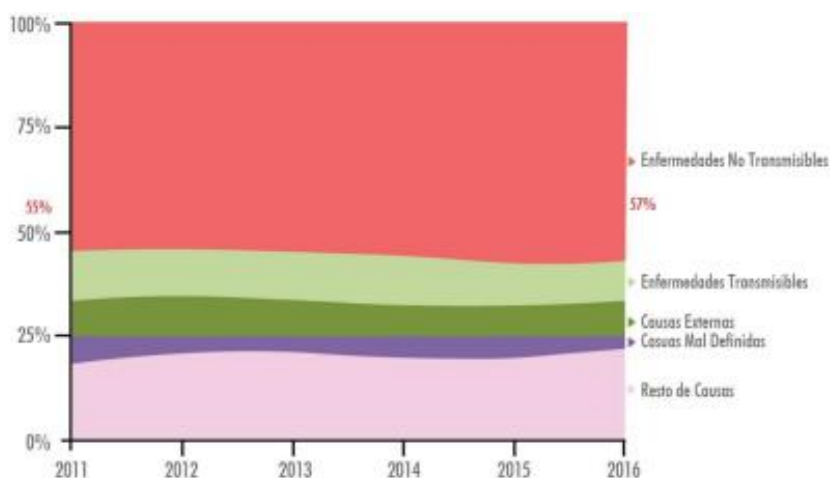


Figura 2. Distribución de muertes por grandes grupos de causas panamá (2011-2016) (Victoria & Haughton, 2019).

En Panamá existe una carencia de aplicaciones tanto de medicina personalizada como de ingeniería de tejidos que ayudarían a la prevención y el tratamiento de estas

enfermedades no transmisibles que ocasiona más del 50% de las muertes del país anualmente (Figura 2) (Victoria & Haughton, 2019).

1.2. Planteamiento del problema

Las enfermedades crónicas no transmisibles en Panamá representan una carga económica para el país de un 3.5%-4% del PIB, lo cual sería aproximadamente 3 mil millones de dólares, lo cual sobrepasa el presupuesto que maneja el Ministerio de Salud (Gracia, 2017).

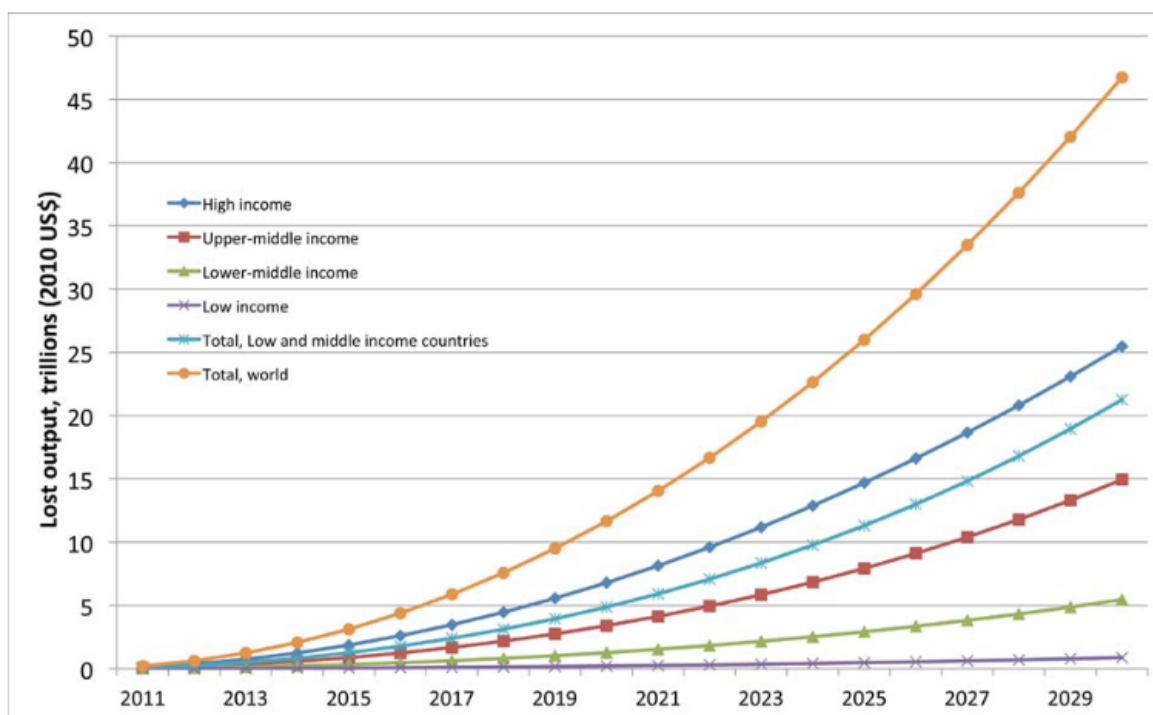


Figura 3. Costo de ENT por enfermedades con base en el modelo EPIC (Bloom et al., 2011).

La carencia de aplicaciones biotecnológicas se ve potenciada por la falta de instalaciones y personal capacitado para la implementación de estas aplicaciones, como por la falta de inversión y apoyo nacional, que también dificulta el desarrollo de estas técnicas que pueden resultar sumamente útiles para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades de costos elevados, como lo son las enfermedades crónicas no transmisibles previamente mencionadas, dentro de las cuales se incluyen enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, y el cáncer (Ma et al., 2018).

Ésta última, siendo responsable de un 17% de las muertes en Panamá, ubicándose como primer lugar como causa de muerte (Fundacáncer, 2020a).

Dentro de estas estadísticas, acorde al Registro Nacional de Cáncer (MINSa) en su informe 2018, se puede encontrar que para el año 2016 en la República de Panamá se presentaron 14.7 casos de cáncer de piel por cada 100 000 habitantes. En el caso del melanoma la tasa fue de 2.3 por cada 100 000 habitantes. La cifra de defunciones por melanoma fue de 23 personas (Zapata, 2022).

Para el año 2017, se observa un registro de 943 casos nuevos de cáncer de piel y 46 casos de melanoma maligno, siendo este último, el tipo de cáncer de piel más agresivo, siendo responsable de 30 muertes (Fundacáncer, 2020b).

Con el pasar de los años y a medida que incrementa la esperanza de vida y la radiación ultravioleta, que es uno de los factores externos que exacerba la aparición de lesiones dermatológicas crónicas en la piel, la cantidad de personas que padezcan de este tipo de lesiones aumentará, creando la necesidad de tratamientos más económicos, eficientes y accesibles.

Con base en ello, la implementación de modelos de ingeniería tisular para el tratamiento de estas lesiones y la regeneración de células cutáneas, demuestra ser un aspecto sumamente innovador que contribuiría a la disminución de la tasa de defunciones por cáncer de piel y ayudaría a personas que sufran de lesiones dermatológicas a regenerar este tejido y volver a tener una piel normal sin afecciones, previniendo infecciones posteriores y ayudando a la autoestima de estos pacientes.

Sin embargo, por más innovador y eficiente que parezca la implementación de esta solución, se debe implementar de manera progresiva siguiendo un protocolo de bioseguridad que vaya gradualmente incorporándose en el sector de la salud, al igual que el resto de las soluciones biomédicas. Se empezaría bajo el desarrollo de un modelo murino, observando cómo se comportan estos modelos en cuanto a la regeneración del tejido, comprobando efectos posibles que tengan los mismos en el organismo.

Esa sería la base para lograr el desarrollo de estos modelos en el sistema sociosanitario de Panamá.

1.3. Justificación

1.3.1. Implementación de modelo de lesiones cutáneas en Panamá mediante comité de bioética nacional.

Mediante la realización de este protocolo se busca la implementación de modelo de lesiones cutáneas los cuales facilitarían el estudio de enfermedades de la piel y darían paso a la aplicación de medicina personalizada que busca reducir el nivel de invasión de los procedimientos que se realizan para el tratamiento de lesiones cutáneas y a su vez busca incrementar la efectividad de los tratamientos para cada paciente, asegurando elegir los mejores medicamentos para cada uno de ellos por un menor costo.

Al implementarlo mediante el Comité de Bioética Nacional se garantiza que el protocolo esté desarrollado correctamente y cuente con un mayor nivel de éxito, orden y precisión.

1.3.2. Transferencia de modelos animales a los humanos.

La transferencia de resultados de los modelos animales a los humanos es uno de los principales problemas de la investigación farmacéutica y esto es especialmente así en el caso de los trastornos cerebrales como las enfermedades neurodegenerativas y del desarrollo.

1.3.3. Un mercado prometedor y atractivo que no ha sido desarrollado en Panamá.

Países como Estados Unidos, Inglaterra, Japón, Alemania, los países Nórdicos, entre otros, han visto el potencial que tiene la medicina personalizada y han invertido en ella, desarrollando a su vez estrategias que aseguren los países cuenten con un servicio decente de medicina personalizada. Estos países proyectan un incremento masivo en el tamaño del mercado de medicina personalizada desde 2021 hasta 2028, con expectativas de que tenga un valor global aproximado de 3.20 miles de millones de dólares, lo cual sirve como incentivo para que Panamá se inserte en este mercado y provea medios de aplicación para esta técnica revolucionaria (MarketWatch, 2021).

1.3.4. Sistema sociosanitario deficiente de ideas biotecnológicas punteras en Panamá.

Como se ha mencionado previamente, en Panamá existe una baja tasa de inversiones para ideas biotecnológicas, lo cual dificulta el desarrollo de las mismas.

El mercado de bioimpresión 3D en los EE. UU. Se estima en US \$ 228,3 millones en el año 2020. Se pronostica que China, la segunda economía más grande del mundo, alcanzará un tamaño de mercado proyectado de US \$ 479 millones para el año 2027, con una tasa compuesta anual del 19,5% durante el período de análisis 2020 a 2027. Entre los otros mercados geográficos dignos de mención se encuentran Japón y Canadá, cada uno de los cuales prevé un crecimiento del 18,5% y el 17,4% respectivamente durante el período 2020-2027. Dentro de Europa, se pronostica que Alemania crecerá aproximadamente a un 14,7% de tasa compuesta anual (Businesswire, 2021).

Todos estos países han tenido éxito bajo la implementación de ideas biotecnológicas, como lo es la bioimpresión 3D, demostrando así el beneficio económico que otorgaría la implementación de esta técnica en Panamá.

Este proyecto biotecnológico además de proporcionar beneficios económicos, proporcionaría una gama de aportes, dentro de los cuales se incluyen una mejora de la calidad de vida de los pacientes de las enfermedades crónicas no transmisibles, una opción más eficiente y menos costosa de realización de screenings farmacológicos, opciones de tratamientos ideales, implementación de medicina personalizada, y muchos beneficios más que demuestran la importancia de la implementación de ideas biotecnológicas en el sistema sociosanitario.

1.3.5. Carencia de implementación de medicina personalizada en Panamá.

La medicina personalizada tiene como objetivo resolver estos problemas permitiendo un diagnóstico y tratamiento precoces, así como un tratamiento individualizado (Councils, 2018). Actualmente, Panamá no cuenta con aplicaciones de medicina personalizada en el país. El sitio Future Proofing Healthcare denota que, Panamá se encuentra en la 8va posición dentro de los países de Latinoamérica, con respecto a

qué tan preparado está el sistema de salud para la implementación de medicina personalizada, demostrando que Panamá tiene la capacidad de implementar esta técnica. El mismo detalla que, en Panamá ha habido aceptación de técnicas innovadoras en el campo de la medicina como, por ejemplo, la telemedicina (F. P. Healthcare, 2021), lo cual facilitaría la implementación de tratamientos de medicina personalizada mediante el desarrollo de organoides con el uso de bioimpresión 3D.

1.3.6. Dinamización de aplicaciones y servicios biotecnológicos en los servicios sociosanitarios.

Son muchos los países y las empresas que han implementado servicios biotecnológicos para la salud, dentro de los cuales los principales actores en el mercado de servicios de biotecnología son Novartis, Fisher BioService, Pfizer, Novo Nordisk, BioAlps, Precision for Medicine, Sartorius y Aldevron (Wood, 2021). Panamá, actualmente se encuentra retrasado con respecto a este ámbito, lo cual no es necesariamente una desventaja, ya que, se comenzaría con un mercado innovador que está empezando a observar un gran crecimiento.

Se espera que el mercado global de servicios de biotecnología crezca de \$ 150,37 mil millones en 2020 a \$ 163,92 mil millones en 2021, a una tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR) del 9%. Adicionalmente, se espera que el mercado alcance los \$ 265,1 mil millones en 2025, a una tasa compuesta anual del 12,8% (Wood, 2021).

La implementación de aplicaciones y servicios biotecnológicos en Panamá contribuiría a un aumento económico, demostrado por el hecho de que un mejor servicio de salud y tecnologías innovadoras que faciliten procesos médicos, hacen que la inversión de dinero para el tratamiento de enfermedades sea mucho menor.

1.3.7. Mejoría de la economía y del servicio de salud nacional mediante utilización de modelos animales funcionales.

El mercado de tratamientos de lesiones dermatológicas es un mercado que está observando un gran desarrollo económico, por lo cual Panamá se vería favorecido de llegarse a implementar modelos animales funcionales que permitieran estudiar qué

medicamentos tienen mejor eficiencia para cada paciente mediante medicina personalizada.

El uso de estos modelos animales puede ofrecer una mejor relación calidad-precio, no solo por la mejora de la eficacia de los medicamentos y la reducción de la toxicidad, sino que también puede reducir los costos promedio de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos (Roediger, 2013).

Todo esto contribuirá, a su vez, a la mejora del servicio de salud nacional, permitiendo que más pacientes tengan acceso a tratamientos con un mejor precio y personalizados, asegurando una mayor efectividad en cada paciente.

Adicionalmente, bajo el mejoramiento que se alcanzaría dentro del sistema sociosanitario gracias a la implementación de esta aplicación biotecnológica, incrementarían las inversiones para esta clase de proyectos, lo cual favorecería a la economía panameña y al mercado de estas aplicaciones en el sistema sociosanitario en Panamá, demostrando el gran aporte y utilidad que tiene este proyecto para múltiples campos y aspectos en el país.

1.3.8. Optimización y economización en procesos investigativos para la creación de medicamentos y tratamientos adecuados a diversas condiciones.

Un problema de salud clave actual es el hecho de que hasta el 90% de todos los medicamentos son ineficaces en el 50% de los pacientes. En Panamá, no existe un registro de estas estadísticas, por lo cual se utiliza a los Estados Unidos como referencia al respecto. En los Estados Unidos se ha estimado que el costo anual de los medicamentos ineficaces es de alrededor de USD 350 mil millones. La medicina personalizada tiene como objetivo resolver estos problemas permitiendo un diagnóstico y tratamiento precoces, así como un tratamiento individualizado (Councils, 2018).



Figura 4. *Justificación del Proyecto (Fuente Propia).*

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Establecer un modelo de lesión cutánea en murinos para el desarrollo de aplicaciones de ingeniería tisular.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Desarrollar un perfil epidemiológico, de tipo preliminar, de las lesiones cutáneas en Panamá.
- Desarrollar un protocolo de bioética en modelos murinos para lesiones cutáneas en modelos murinos.

1.5. Impacto

1.5.1. Impacto socio sanitario.

El sistema socio sanitario en Panamá tiene muchos aspectos deficientes y uno de ellos es la falta de aplicaciones biotecnológicas que logren la economización y optimización de diagnósticos y tratamientos. Mediante la realización de este proyecto, se

incorporará al sistema sociosanitario un nuevo método de tratamiento de lesiones dérmicas mediante el uso de la bioimpresión 3D de organoides, que llevará consigo la implementación de medicina personalizada para así obtener tratamientos ideales de acuerdo al material genético de los pacientes. Adicionalmente, se logrará aplicar la medicina traslacional, logrando combinar recursos, conocimientos y técnicas aplicadas en los laboratorios de investigación, en los hospitales. Estas aplicaciones e ideas innovadoras llevarán consigo múltiples impactos positivos al sistema sociosanitario del país, destacando un crecimiento de aplicaciones biotecnológicas, que tendrá como resultado un mejor sistema de salud, mejor atención, optimización de tratamientos, mejoría en la calidad de vida de los pacientes de enfermedades crónicas no transmisibles, incremento en la esperanza de vida de personas con estas enfermedades y, en conclusión, un mejor sistema sociosanitario en Panamá.

1.5.2. Impacto económico.

En Panamá, la inversión en tratamientos y el costo de la medicina es sumamente elevado y los tratamientos para lesiones cutáneas. Estos costos afectan tanto al sector público como al sector privado de la salud, incidiendo en la economía del país y en los costos de tratamientos que deben asumir los pacientes si cuentan con alguna de estas enfermedades, lo cual dificulta que se puedan proporcionar tratamientos a todas las clases sociales del país. Mediante la realización de este proyecto, se disminuirá la inversión económica para los tratamientos de lesiones cutáneas, contribuyendo así a la mejora económica del país.

Adicionalmente, mediante este proyecto se busca la introducción de Panamá a diversos mercados innovadores, dentro de los cuales se encuentran el mercado de Bioimpresión 3D, el mercado de organoides y el mercado de Medicina personalizada los que observarán incrementos masivos durante los próximos años, lo cual, de Panamá insertarse en los mismos, favorecería de gran manera la economía del país. Asimismo, otra de las aplicaciones que se busca con el desarrollo de este proyecto, que es la medicina personalizada, puede ofrecer una mejor relación calidad-precio, no solo por la mejora de la eficacia de los medicamentos y la reducción de la toxicidad,

sino que también puede reducir los costos promedio de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

1.5.3. Impacto educativo

Si se llegasen a desarrollar laboratorios y áreas de investigación para la bioimpresión 3D, se podrían incorporar lecciones o clases que abarquen estos temas, ofreciendo prácticas en laboratorios de esta índole a los estudiantes, lo cual sería un valor agregado al sistema estudiantil universitario, optimizando así la educación impartida.

1.5.4. Impacto biotecnológico

Al incorporar procesos investigativos mediante el uso de ingeniería tisular, Panamá sería uno de los primeros países latinoamericanos en hacerlo, lo cual mejoraría el posicionamiento de Panamá dentro del campo investigativo, y a su vez, de realizar investigaciones exitosas, se podrían desarrollar tratamientos para diversas enfermedades, haciendo a Panamá un país avanzado en el ámbito sociosanitario.

Todo esto, incentivaría a la comunidad científica a proponer un mayor rango de investigaciones y proyectos que propulsaría el crecimiento de Panamá en el campo biotecnológico.

1.5.5. Impacto cultural

La implementación de la bioimpresión 3D de organoides como técnica para la medicina personalizada, representaría un gran avance y crecimiento para el campo de la biomedicina en el país, ya que, tanto la bioimpresión 3D, como la medicina personalizada son especialidades actuales e innovadoras que están siendo investigadas, desarrolladas e implementadas por una variedad de países como lo son Estados Unidos, Inglaterra, China, Japón, Alemania, los países Nórdicos, entre otros.

1.6. Alcance y límites de la investigación

1.6.1. Alcance

Esta investigación solo toma en cuenta las lesiones cutáneas y las enfermedades crónicas de la piel y los diversos tratamientos y modelos murinos relacionados a estas afecciones para así lograr el desarrollo de un protocolo de la regeneración de las

lesiones cutáneas en un modelo murino con un tiempo de estudio de 10 días desde el momento en que se realiza la lesión en el dorso del animal. Para el desarrollo de este protocolo se abarcan los requisitos del Comité de Bioética de la Universidad de Panamá.

1.6.2. Límites

La principal limitante de este proyecto es la escasez de protocolos en Panamá relacionados a modelos murinos implementando ingeniería tisular, no obstante, existen registros de investigaciones realizadas en otros países que sirven de referencia para el desarrollo de este protocolo.

1.7. Línea de investigación

La línea de investigación sería áreas de biotecnología enfocada a aplicaciones de ingeniería tisular.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del marco teórico

2.1.1. Aspectos generales de la piel

La piel es el órgano más largo del ser humano, teniendo un área de aproximadamente 16,000 cm² para un adulto y representando un 8% del peso corporal. Este órgano se ve conformado por una gran variedad de células, fibras y otros componentes que le dan a la piel su estructura multicapa.

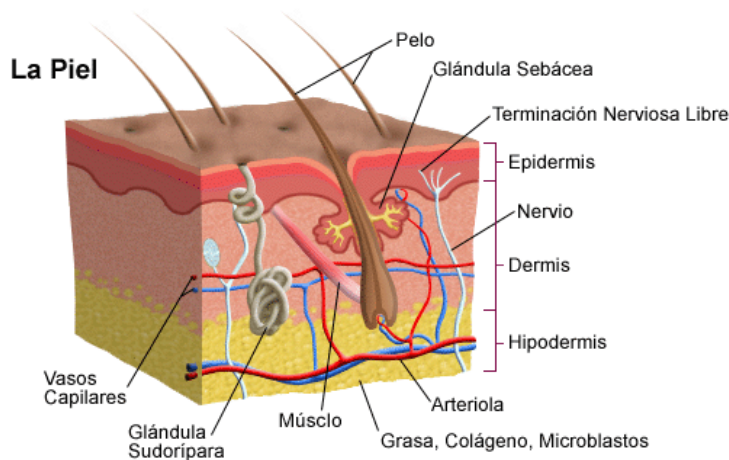


Figura 5. Anatomía de la piel (Medicine, 2022).

La piel realiza múltiples funciones, dentro de las cuales, la principal es actuar como una barrera protectora ante factores externos. Protege el cuerpo de heridas por fricción e impacto con su flexibilidad y dureza. A los químicos dañinos, bacterias, virus y luz ultravioleta también se le impide la entrada al organismo. Adicionalmente, la piel previene la pérdida de agua y regula la temperatura corporal mediante el flujo de sangre y la evaporación del sudor. La secreción de lípidos del sudor y de la piel provoca la eliminación de una serie de sustancias nocivas resultantes de actividades metabólicas en los intestinos y el hígado (Igarashi, Nishino, & Nayar, 2007).

Es importante saber que el nivel de capacidad de estas funciones de la piel varía acorde a la edad, raza, género e individuo. Ejemplo de ello, se observa con el incremento de la edad, que ocasiona la pérdida de flexibilidad y dureza de la piel, ya que, la estructura de este órgano se desnaturaliza con el pasar de los años. Otro

ejemplo, se ve con el nivel de protección ante la luz, en donde se observa que la piel negroide y mongoloide tiene mayor resistencia debido a los niveles elevados de melanina, que absorbe la luz ultravioleta.

Esto demuestra lo importante que es conocer la fisiología y anatomía de la piel, para así poder comprender sus características y desarrollar estrategias que sean eficientes para combatir las enfermedades o lesiones que puedan surgir en ellas.

Otra característica que hace a la piel un órgano complejo e impresionante a su vez es su capacidad de curación o regeneración. Esto se debe a que las células de la epidermis, es decir, la capa superior de la piel, se reemplazan constantemente. En otras palabras, la regeneración de la piel es la renovación de sus células (Walters, 2022).

A pesar de que la piel cuenta con la capacidad de “regenerarse”, existen lesiones que dejan cicatrices en la piel, principalmente aquellas de gran profundidad. Esto se debe a que nuestra piel está compuesta principalmente de la proteína colágeno, que es producida por células conocidas como fibroblastos. Cuando la piel (o cualquier otro tejido, para el caso) se lesiona, el proceso de curación de la herida inicia la generación de nuevos fibroblastos para producir colágeno cicatricial, que es diferente del colágeno de la piel normal. Aunque las células individuales dentro de la piel mueren periódicamente y son reemplazadas por nuevas células, el colágeno de la cicatriz permanece (American, 1999).

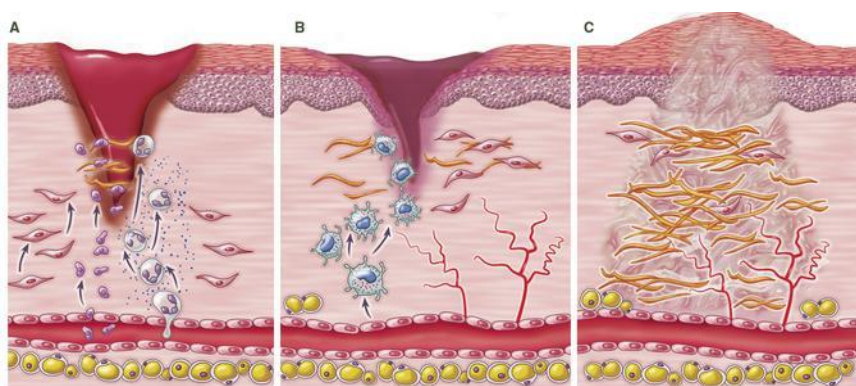


Figura 6. *Proceso de regeneración de la piel (Foster, Jones, Ransom, Longaker, & Norton, 2018).*

2.1.1.1. Tipos de lesiones cutáneas acorde al proceso de cicatrización

Las lesiones cutáneas pueden ser crónicas que corresponden a aquellas que se desarrollan gradualmente con el tiempo y no cuentan con una cura, simplemente pueden ser controladas bajo cuidado constante (Brind'Amour, 2023) o agudas que corresponden a las lesiones que suceden de forma repentina y pueden ser de causa física (quemaduras, lesiones por tracción, por fricción y por presión) o química (Borrego, 2013). A continuación, se hará una síntesis de las principales patologías cutáneas involucradas:

2.1.1.1.1. Enfermedades cutáneas crónicas.

a) Eczema

La dermatitis atópica, mejormente conocida como eczema, es una enfermedad cutánea crónica que tiende a ser recurrente y se ve caracterizada por prurito, deterioro de la función de la barrera epidérmica y por la sensibilización a alérgenos alimentarios y ambientales mediada por la inmunoglobulina E (Sohn, Frankel, Patel, & Goldenberg, 2011). Esta enfermedad cuenta con 3 etapas clásicas: infantil, niñez y adultez, y puede variar su nivel de afectación o presentación. Desde una variante que afecta únicamente la mano hasta formas de mayor escala en donde el paciente presenta eritrodermia – enrojecimiento generalizado de la piel –. Las lesiones agudas y subagudas del eczema se ven caracterizadas por pápulas y vesículas eritematosas intensamente pruriginosas con excoriaciones y exudado seroso.

Los pacientes de eczemas cuentan con un mayor riesgo de contraer infecciones en la piel, incluyendo sobreinfecciones bacterianas y virales.



Figura 7. *Paciente con eczema (Crichton-Stuart, 2021).*

b) Psoriasis

La psoriasis es otra de las enfermedades manifestadas en la piel. Se caracteriza por ser una enfermedad genética inmunomediada, que puede estar presente en la piel, las articulaciones o ambas. La psoriasis es una condición que conlleva muchos desafíos, incluyendo, la alta prevalencia, el carácter crónico, la desfiguración, la discapacidad y la comorbilidad asociada (Boehncke & Schön, 2015).



Figura 8. *Paciente con psoriasis (Das, 2021).*

Los pacientes que tienen psoriasis suelen tener placas eritematosas crónicas bien delimitadas, cubiertas por escamas blancas. Las zonas más comunes para tener estas placas son los codos, las rodillas, el cuero cabelludo, el ombligo y la zona lumbar.

c) Acné



Figura 9. *Paciente con acné (Choudhury & Chattopadhyay, 2020).*

El acné es un trastorno inflamatorio de la piel, que tiene glándulas sebáceas (aceite) que se conectan al folículo piloso, que contiene un vello fino. En una piel sana, las glándulas sebáceas producen sebo que se vacía en la superficie de la piel a través del poro, que es una abertura en el folículo. Los queratinocitos, un tipo de célula de la piel, recubren el folículo.

Normalmente, a medida que el cuerpo se deshace de las células de la piel, los queratinocitos ascienden a la superficie de la piel. Cuando alguien tiene acné, el cabello, el sebo y los queratinocitos se pegan dentro del poro. Esto evita que los queratinocitos se desprendan y evita que el sebo llegue a la superficie de la piel. La mezcla de aceite y células permite que las bacterias que normalmente viven

en la piel crezcan en los folículos obstruidos y causen inflamación: hinchazón, enrojecimiento, calor y dolor. Cuando la pared del folículo obstruido se rompe, las bacterias, las células de la piel y el sebo se derraman en la piel cercana, creando lesiones o granos (NIH, 2020a).

d) Rosácea

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica común de la piel y está asociada con una serie de causas etiológicas y factores desencadenantes. Se caracteriza por cambios eritematosos de la piel de la cara y comúnmente se presenta con pápulas, pústulas o telangiectasias. Los 4 subtipos de rosácea se clasifican según los síntomas secundarios, como dolor, eritema, sequedad y edema (Scheinfeld & Berk, 2010).



Figura 10. *Paciente con rosácea (van Zuuren, 2017).*

e) Vitíligo

El vitíligo es un trastorno crónico, adquirido, de la piel, que se diferencia por ocasionar la pérdida de melanocitos, lo que a su vez provoca la dilución del pigmento o despigmentación en áreas afectadas de la piel o mucosa (Picardo et al., 2015).

Los precursores de los melanocitos pueden ser encontrados en la protuberancia del folículo piloso; los melanocitos diferenciados productores de pigmento residen en las capas basales de la epidermis y la matriz del cabello.



Figura 11. *Paciente con vitíligo (Reichert Faria et al., 2014).*

Dependiendo del grado de la enfermedad, la piel y cabello pueden verse afectados en diferentes niveles. Las lesiones del vitíligo se caracterizan por ser parches escamosos de color blanco lechoso con distintos tamaños y formas. La causa del vitíligo aún no ha sido establecida y sigue en discusiones hasta la fecha (Ghafourian et al., 2014).

El vitíligo puede ser clasificado en dos tipos principales:

- Vitíligo no segmentario

Esta forma de vitíligo es la más conocida y se ve caracterizada por manchas blancas simétricas y bilaterales. Las lesiones típicamente son distribuidas en un patrón acrofacial, o dispersos simétricamente a lo largo del cuerpo, evolucionando de manera impredecible con el tiempo. En este tipo, los pelos permanecen con su pigmentación, pero después de un tiempo prolongado, la leucotriquia – blancura del pelo – puede llegar a desarrollarse.

- Vitíligo segmentario

El vitíligo segmentario, a diferencia del no segmentario se manifiesta en un solo lado del cuerpo y al aparecer, suele avanzar durante 3-6 meses y luego queda estable indefinidamente.

En las regiones afectadas se desarrolla la leucotriquia debido a la ausencia total de melanocitos (Lumiderm, 2015).

<i>Vitíligo segmentario</i>	<i>Vitíligo no segmentario</i>
<i>Generalmente empieza en la niñez.</i>	Puede empezar en la niñez, pero los comienzos en la adultez son más frecuentes.
<i>Tiene un comienzo rápido y luego se estabiliza.</i>	Es progresivo.
<i>La leucotriquia inicia justo después de que aparece el vitíligo.</i>	La leucotriquia se presenta luego de un periodo de tiempo prolongado.
<i>Usualmente no se ve acompañado de otras enfermedades autoinmunes.</i>	Frecuentemente se ve relacionado al historial personal o familiar de autoinmunidad.

Sucedee frecuentemente en la cara.

Comúnmente ocurre en sitios sensibles a presión y fricción y propensos a trauma.

Responde generalmente a los autoinjertos, con repigmentación estable.

Usualmente vuelve a aparecer aún luego de utilizar autoinjertos.

Tabla 1. Comparación entre el vitíligo segmentario y no segmentario (Taieb & Picardo, 2009).

f) Hidradenitis supurativa

La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria de carácter crónico, caracterizada por la presencia de nódulos, forúnculos o abscesos, que afectan principalmente los pliegues axilares, inguinales y anogenitales. Es una enfermedad a diferencia de las anteriores, con lesiones profundas e inflamadas en las áreas del cuerpo en donde se encuentran las glándulas apocrinas.



Figura 12. Diferentes casos de hidradenitis supurativa (Frew et al., 2019).

Las secuelas de la hidradenitis supurativa incluyen dolor significativo, cicatrización y angustia psicológica (Arbeláez Bolaños, Eslait Merchán, Arbeláez Eslait, & Esmeral Atehortúa, 2021).

g) Cáncer.

La incidencia del cáncer de piel va en aumento, principalmente por el incremento de la radiación ultravioleta ocasionada por la reducción de la capa de ozono. El cáncer de piel se clasifica en dos tipos principales:

- Melanoma maligno

Este tipo de cáncer de piel es el más agresivo y peligroso, y puede ser fatal si no es tratado a tiempo. Si el melanoma logra ser detectado en las primeras etapas muy probablemente pueda ser tratado, no obstante, si el melanoma se encuentra en etapas

avanzadas, es letal. El melanoma ocasiona la mayoría de las defunciones por cáncer de piel (75%).

Es considerado el único tipo de cáncer que puede ser prevenido. Sin embargo, cada año las estadísticas de pacientes que lo padecen incrementan, principalmente por lo mencionado previamente, es decir, el incremento de la radiación ultravioleta.

- No-melanoma

Dentro de esta categoría, se encuentran aquellos cánceres que no son melanoma, como lo son el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular.

El cáncer de piel más común es el carcinoma basocelular, derivado de las células basales de la epidermis y sus apéndices, que generalmente se origina en áreas de la cabeza y el cuello, seguidas por el tronco y las extremidades. Este tipo de cáncer se puede clasificar en 5 tipos principales:

- Carcinoma basocelular nodular: se presenta como una pápula o nódulo traslúcido (perlado), del color de la piel o rojizo, superficie lisa con telangiectasias, bien delimitado y de consistencia firme.
- Carcinoma basocelular ulcerado: úlcera a menudo con costras con un borde sobreelevado que también es traslucido, perlado con telangiectasias en su superficie y de consistencia firme.
- Carcinoma basocelular esclerodermiforme: aparece como una pequeña placa de aspecto indurado como si se produjera una cicatriz superficial, a menudo mal delimitada, del color de la piel, pero también con una pigmentación como pimienta.
- Carcinoma basocelular multicéntrico superficial: aparece en forma de placas delgadas sin llegar a presentar una tumoración exofítica de una coloración rosada o rojiza. A veces se pueden observar telangiectasias y una leve descamación superficial.
- Carcinoma basocelular pigmentado: puede ser de diversas coloraciones, desde marrón a azul o negro. La superficie es lisa y brillante, de consistencia indurada. El pigmento del tumor se debe a melanina que se acumula tanto en los nidos de células

epiteliales basaloides malignas como en la dermis alrededor del tumor (en forma de melanófagos) (Urrego-Rivera & Faura-Berruga, 2015).

Los carcinomas basocelulares son localmente infiltrantes, agresivos y destructivos, pero su capacidad para metastatizar es muy limitada (Urrego-Rivera & Faura-Berruga, 2015).

El carcinoma espinocelular o epidermoide es la segunda neoplasia maligna de la piel más común comprendiendo un 20% de los casos de cáncer de piel. A pesar de ser menos recurrente, tiene una tasa de mortalidad mayor que los carcinomas basocelulares. Deriva de la proliferación de los queratinocitos de la epidermis y sus anexos, con capacidad de producir metástasis a ganglios regionales u otros órganos. Se caracteriza por tener un crecimiento acelerado y aparecer con frecuencia sobre lesiones precancerosas.

Los carcinomas espinocelulares pueden clasificarse en diversos tipos dependiendo de las características clínicas, dentro de los cuales predominan los carcinomas verrucosos, ulcerativos, úlceras de Marjolin y los subungueales.

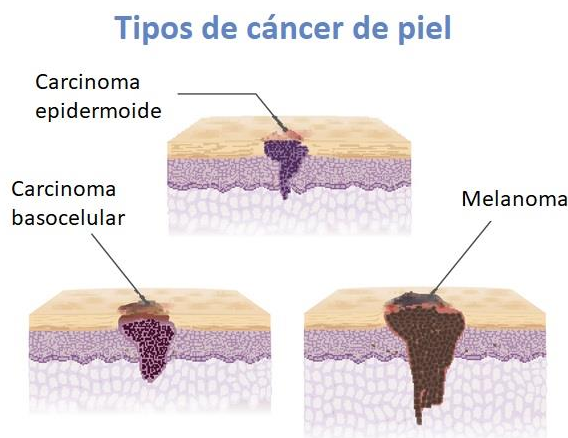


Figura 13. *Tipos de cáncer de piel (Gala, 2021).*

h) Úlceras

Una úlcera es una rotura en la piel, en el revestimiento de un órgano o en la superficie de un tejido. Éstas se forman cuando las células de la superficie se inflaman, mueren y se desprenden (Marks & Miller, 2006).

- Úlceras por presión

Este tipo de úlceras por presión hacen referencia a un daño en un área de la piel causado por una presión constante sobre el área durante mucho tiempo. Esta presión puede disminuir el flujo de sangre al área afectada, lo que puede provocar daño y muerte del tejido. Las úlceras por decúbito a menudo se forman en la piel que cubre las áreas óseas del cuerpo, como la espalda, el coxis, las caderas, las nalgas, los codos, los talones y los tobillos (Samson, Lefevre, & Aronson, 2005).

- Úlceras venosas

Las úlceras venosas son aquellas ocasionadas por mala circulación sanguínea en las venas de las piernas. Generalmente afectan la zona entre la rodilla y el tobillo. Son las más frecuentes, aproximadamente un 80-90% son de esta etiología, afectando con más frecuencia a mujeres con edades comprendidas entre los 40 y 50 años (Lorenzo Hernández, Hernández Cano, & Soria Suárez, 2014).

- Úlceras arteriales

Las úlceras arteriales o úlceras isquémicas surgen cuando se obstruyen arterias ocasionando que disminuya el flujo sanguíneo (Núñez, 2019). Presentan una frecuencia de un 5% de las úlceras de la extremidad inferior, de aparición más frecuente en varones de 60 años aproximadamente. Es el resultado de una isquemia severa y prolongada en el tiempo (Lorenzo Hernández et al., 2014).

- Úlceras neoplásicas

Las úlceras neoplásicas son lesiones cutáneas que aumentan progresivamente de tamaño dando lugar a una úlcera abierta que no cicatriza y destruye el tejido circundante (Lorenzo Hernández et al., 2014). Algunos autores refieren que estas úlceras pueden aparecer en el 10% de pacientes con metástasis en la fase terminal de su enfermedad.

Se distinguen las úlceras neoplásicas originadas por el propio tumor, y secundarias a metástasis o por complicaciones de procedimientos terapéuticos como la quimioterapia por extravasación del citostático y la radioterapia.

- Úlceras neuropáticas o pie diabético

Las úlceras neuropáticas son causadas por daño a los nervios y arterias estrechas. Estas úlceras generalmente aparecen en los puntos de presión de los pies, es decir, el talón, los dedos o en la planta del pie.

La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat, define el pie diabético como una alteración clínica, de base etiopatogénica neuropática, e inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie (González de la Torre, Mosquera Fernández, Quintana Lorenzo, Perdomo Pérez, & Quintana Montesdeoca, 2012). La úlcera de pie diabético no es una herida crónica por definición, sino que es una herida que se cronifica con el tiempo, bien por un retraso en el diagnóstico o por un tratamiento inadecuado de la misma; por lo tanto, nos encontramos con una lesión cuyo proceso de cicatrización está alterado (Lorenzo Hernández et al., 2014).

2.1.1.1.2. Lesiones cutáneas agudas.

a) Quemaduras

Las quemaduras son un tipo de lesión cutánea o de otros tejidos ocasionadas por calor, frío, electricidad, químicos, fricción o radiación. Estas quemaduras pueden ser clasificadas acordes a su extensión en las capas de la piel:

- Las quemaduras de primer grado (superficiales) solo afectan la capa externa de la piel, es decir, la epidermis.
- Las quemaduras de segundo grado (espesor parcial) afectan a la epidermis y a la capa subyacente de la piel, la dermis.
- Finalmente, las quemaduras de tercer grado (espesor total) pueden ocasionar la pérdida de sensibilidad y dolor debido a daños ocasionados a los tejidos profundos (Health, 2023).

b) Abrasiones

Una abrasión ocurre cuando la piel roza o raspa contra una superficie áspera o dura. Por lo general, no hay mucho sangrado, pero la herida debe frotarse y limpiarse para evitar infecciones.

c) Laceraciones

Una laceración es un corte profundo o un desgarramiento de la piel. Los accidentes con cuchillos, herramientas y maquinaria son causas frecuentes de laceraciones. En el caso de laceraciones profundas, el sangrado puede ser rápido y extenso.

d) Punciones

Una punción es un pequeño orificio causado por un objeto largo y puntiagudo, como un clavo o una aguja. Es posible que las punciones no sangren mucho, pero estas heridas pueden ser lo suficientemente profundas como para dañar los órganos internos (Roddick, 2023).

e) Lesiones por Radiación

Las lesiones cutáneas por radiación se producen cuando una persona estuvo expuesta a ciertos tipos de materiales radiactivos que emiten partículas beta, radiación gamma penetrante o rayos X de baja intensidad (CDC, 2020).

2.1.2. Enfermedades crónicas no transmisibles.

La esperanza de vida es la métrica clave para evaluar la salud de la población, nos indica la edad promedio de muerte en una población. Este ha aumentado a un ritmo acelerado, en el año 1960 era de 69 años y en 2010 de unos 80 años, lo que corresponde a una tasa de aumento de la esperanza de vida de 2,2 años por década. Si esta tasa de aumento se mantiene sin cambios, como lo ha hecho durante el siglo pasado, se esperaría que las personas en la actualidad viviesen unos 100 años.

Sin embargo, este espectacular aumento de la esperanza de vida no se produjo con un aumento proporcional de la calidad de vida de las personas mayores. En general, el aumento de la esperanza de vida ha aumentado el riesgo de enfermedad, discapacidad, demencia y envejecimiento avanzado antes de la muerte. Por ejemplo,

el 30% de la población mayor de 60 años en el Reino Unido se vuelve demente antes de morir, y es probable que esta proporción aumente como resultado del envejecimiento de la población y la dependencia exponencial de la edad de la prevalencia de la demencia. En el pasado, la gente moría joven y relativamente rápido, pero cada vez más personas mueren viejas y lentamente por enfermedades degenerativas precedidas por años de morbilidad múltiple y envejecimiento avanzado. Esto ejerce una presión cada vez mayor sobre la economía y los sistemas sociales en la mayoría de los países. El gasto público actual en la población jubilada — principalmente pensiones, salud y asistencia social — es aproximadamente el 25% del producto interno bruto (PIB), pero se espera que aumente sustancialmente en el futuro, desafiando la sostenibilidad económica.

La vejez se caracteriza por la aparición de varios estados de salud complejos que suelen presentarse solo en las últimas etapas de la vida y que no se enmarcan en categorías de morbilidad específicas. Esos estados de salud se denominan normalmente síndromes geriátricos. Por lo general son consecuencia de múltiples factores subyacentes que incluyen: fragilidad, incontinencia urinaria, caídas, estados delirantes y úlceras por presión.

Aunado a esto, con la vejez incrementa el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles, como lo son la diabetes y el cáncer.

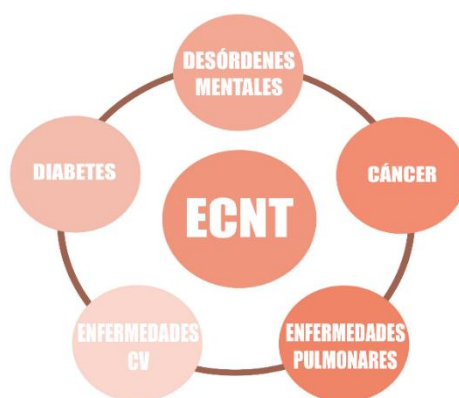


Figura 14. Tipos de enfermedades crónicas no transmisibles (Fuente propia).

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son enfermedades que tienden a ser de larga duración y son el resultado de la combinación de factores genéticos,

psicológicos, ambientales y de comportamiento. Su tratamiento es uno de los desafíos más grandes para el área de la salud en la actualidad.

Estas condiciones se ven asociadas generalmente con personas de mayor edad, sin embargo, personas de todas las edades, regiones y países se ven afectadas por este tipo de condiciones (WHO, 2021).

Debido a la alta mortalidad y predominancia en la población, las enfermedades crónicas no transmisibles han sido estudiadas a fondo y cuentan con una gran cantidad de investigaciones respaldadas para encontrar nuevas curas, tratamientos o métodos de prevención. No obstante, a pesar de los avances que se han logrado con estas investigaciones y estudios, siguen siendo causantes de un alto número de defunciones a nivel mundial.

Se estima que para el 2030 la proporción total de defunciones debidas a enfermedades crónicas no transmisibles llegará al 70% y la carga mundial de morbilidad al 56%. Estas estadísticas generan alerta y preocupación para la comunidad médica y científica, y a su vez incrementan la necesidad de implementar nuevas técnicas para el tratamiento y la prevención de estas enfermedades (Saludable, 2020).

Los principales tipos de enfermedades crónicas no transmisibles comprenden las enfermedades cardiovasculares, los diferentes tipos de cáncer, las enfermedades dermatológicas, las enfermedades mentales, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes.

Para introducir las técnicas de ingeniería de tejidos que pueden ser utilizadas para tratar estas enfermedades, se propone comenzar con las enfermedades crónicas cutáneas, al ser la piel un tejido sumamente estudiado y con el cual no se deben realizar técnicas de alto carácter invasivo al analizarse.

2.1.2.1. Estadísticas de enfermedades cutáneas crónicas de carácter no transmisible

La piel juega un rol sumamente importante para el cuerpo humano, desempeñando la función de órgano regulador, de desintoxicación y de defensa de la integridad orgánica

a través de la eliminación de sustancias nocivas. Debido a esto, cualquier afección que se vea en la piel debe ser considerada como sistémica y no local.

La actividad de la piel se relaciona íntimamente con la función de las glándulas de secreción interna, como la tiroides, suprarrenales, glándulas germinales, páncreas, epífnis e hipófnsis; a través de las hormonas, la vitamina D con sus numerosos receptores en órganos internos, y con el sistema nervioso con el cual comparte su origen ectodérmico (Integrativa, 2019).

Por este motivo, existe una variedad de lesiones y enfermedades cutáneas ya sea relacionadas a otras enfermedades u ocasionadas por este mismo órgano.

A nivel mundial las lesiones dérmicas son lesiones sumamente prevalentes que van en incremento con el pasar de los años, lo cual ha sido demostrado mediante múltiples estudios desarrollados en diversos países.

En China, se condujo un estudio en uno de los hospitales del norte y se visualizó como resultado un total de 1,977 pacientes a lo largo de 5 años solo en ese hospital. La prevalencia total de heridas crónicas aumentó durante el período de estudio, y la aparición de estas heridas se correlacionó significativamente con el sexo masculino, el estado civil, el desempleo, la temporada de otoño y la edad avanzada. Las principales causas de heridas crónicas fueron infección y úlcera diabética (Yao, Niu, & Cheng, 2020).

En Estados Unidos durante el año 2009, las lesiones crónicas afectaban a más de 6.5 millones de pacientes, valor que ha incrementado con los años. Dentro de estas lesiones crónicas prevalecen las úlceras por presión y las úlceras diabéticas (Sen et al., 2009), factor de gran preocupación, ya que, se estima que más 34,2 millones de personas tienen diabetes (10,5% por ciento de la población de los EE. UU.) (NIH, 2020b) de las cuales aproximadamente el 15% ha desarrollado o desarrollará úlceras diabéticas, es decir, aproximadamente 5,13 millones de personas.

En cuanto a Latinoamérica existen estadísticas de Colombia para el año 2016, en donde se realizó un estudio evaluando 46 instituciones del país tomando en cuenta 11 departamentos, es decir un 29% del territorio nacional. Dentro del estudio se determinó

que las lesiones de mayor prevalencia al igual que en los otros países observados son las úlceras diabéticas (11.4%), las úlceras venosas (14.6%) y las úlceras por presión (43.1%) (González, López, & Roa, 2017).

Con respecto a Panamá no existe un portafolio con información estadística de la prevalencia de lesiones dérmicas. Sin embargo, los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2020 revelan el número de defunciones ocasionadas por enfermedades dérmicas que alcanzó un valor de 127 (0.72% de todas las muertes), dando como resultado una tasa de mortalidad de 2.50 por 100,000 de población (WHR, 2020). Este número resulta alarmante al considerar que con el incremento de los rayos ultravioletas y factores previamente mencionados aumentarían la cantidad de personas afectadas por enfermedades o lesiones cutáneas llevando así a un incremento de la tasa de mortalidad con base en estas enfermedades. Adicionalmente, existen registros que en Panamá aproximadamente 450,000 personas sufren de diabetes, de las cuales el 5% (22,500 personas) desarrolla pie diabético (Noticias, 2022).

Otras estadísticas obtenidas de diversos centros de salud indican que, la Clínica de Heridas de Santa Librada durante el año 2020 atendió más de 17,000 personas, con diversos casos, principalmente de úlceras venosas, úlceras en pie diabético, quemaduras, abscesos, heridas quirúrgicas y heridas quirúrgicas abiertas (Sánchez, 2021). Por otro lado, la Clínica de Heridas de Soná, durante 2021 realizó 940 procedimientos para el tratamiento de diversas heridas o lesiones cutáneas, resaltando lo siguiente: “En los primeros dos meses de este año hemos atendido 133 pacientes con heridas agudas y 634 con heridas crónicas; nosotros también atendemos a personas con úlceras venosas, úlceras arteriales, pies diabéticos, úlceras falcémicas, úlceras por presión y heridas infectadas, entre otras” (Tello, 2021).

Adicionalmente, se obtuvo información relacionada a quemaduras, pero solo se reflejan estadísticas de menores de edad (menores de 18 años), de los cuales se registraron aproximadamente 800 individuos que sufrieron quemaduras durante los años 2020 y 2021 (Crespo, 2022).

En cuanto a la dermatitis existen estadísticas proporcionadas por la Coordinación Regional de Registros Médicos y Estadística de la Caja del Seguro Social para el sector de Panamá Oeste para el año 2019, estableciendo que 392 menores de 1-4 años padecieron dermatitis (Mariscal, 2021).

Por otro lado, la Asamblea Nacional de Panamá denota que en Panamá no se conocen cifras exactas de esta enfermedad, pero se calcula que del 2 al 3% de la población padece de psoriasis. Puede haber unos 7 a 8 mil pacientes en todo el país y la frecuencia de la psoriasis es similar en varones y mujeres (Nacional, 2020).

Del acné no se encuentran registros estadísticos en el país. Sin embargo, es muy importante informar que dentro del mundo es la condición dermatológica de mayor prevalencia. Se estima que el acné afecta al 9,4% de la población mundial, lo que la convierte en la octava enfermedad más prevalente en todo el mundo. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el acné es más común en los adolescentes, siendo los varones los más afectados, en particular con las formas más graves de la enfermedad (J. K. Tan & Bhate, 2015).

2.1.2.2. Tratamientos convencionales de las enfermedades cutáneas, énfasis en lesiones crónicas.

La piel tiene naturalmente la capacidad de regenerarse, por lo cual, ante cualquier herida sostenida, el mecanismo de reparar o curar el área afectada aparece para intentar reparar el tejido lastimado con tejido regenerado.

En el caso de heridas pequeñas, el tejido de la piel de alrededor repara el área afectada con el mecanismo natural de regeneración, pero en casos de heridas infectadas, profundas o que no se sanan, se implementan diversos tipos de tratamientos convencionales.

2.1.2.2.1. Uso de medicamentos orales

Los principales medicamentos utilizados son de carácter tópico y orales. Dentro de estos predominan los esteroides tópicos, principalmente la hidrocortisona y la

betametasona utilizados para el tratamiento de la dermatitis y de los eczemas (Info, 2023).

Otro de los medicamentos más utilizados son los corticoides o corticosteroides, prescritos frecuentemente para el tratamiento de enfermedades de la piel, como los eczemas y la psoriasis. Retrasan la renovación celular al suprimir el sistema inmune, reduciendo así la inflamación y la picazón. Los corticoides de baja potencia generalmente son recomendados para áreas sensibles, como la cara o los pliegues de la piel (Dutta, Chawla, & Kumar, 2018).

En el ámbito de los medicamentos orales predominan los antibióticos, dentro de los cuales los más comunes son la dicloxacilina, eritromicina y tetraciclina (Stephanie S. Gardner, 2021). Acorde a la condición de la piel que presente el paciente los tipos de medicamentos recetados varían, pero generalmente los medicamentos utilizados son:

- Agentes antifúngicos

Los medicamentos antimicóticos orales incluyen fluconazol e itraconazol. Estos medicamentos se pueden usar para tratar infecciones fúngicas más graves. La terbinafina es un medicamento antimicótico oral que se puede usar para tratar las infecciones micóticas de las uñas.

- Agentes antivirales

Los agentes antivirales comunes incluyen aciclovir (Zovirax), famciclovir (Famvir) y valaciclovir (Valtrex). Los tratamientos antivirales se usan para afecciones de la piel, incluidas las relacionadas con el herpes.

- Corticoesteroides orales

Generalmente los dermatólogos recomiendan el uso de corticoesteroides tópicos como los explicados previamente para evitar efectos secundarios. Sin embargo, hay casos en que el uso de corticoesteroides orales es recomendado debido al grado de severidad. Estos medicamentos, incluida la prednisona, pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones de la piel relacionadas con enfermedades autoinmunes, como vasculitis y enfermedades inflamatorias como el eccema.

- Inmunosupresores

Los inmunosupresores, como la azatioprina (Imuran) y el metotrexato (Trexall), se pueden usar para tratar afecciones que incluyen casos graves de psoriasis y eczema.

- Retinoides

Acitretin (Soriatane) se usa específicamente para tratar todos los tipos de psoriasis severa. Reduce el crecimiento de células de la piel. Causa defectos de nacimiento graves y no debe usarse si se planea quedar embarazada, se encuentra embarazada o amamantando (Stephanie S. Gardner, 2021).

2.1.2.2.2. Medicamentos en Panamá

En el sector de salud pública de Panamá, existe una serie de medicamentos recetados para el tratamiento de condiciones dermatológicas divididos acorde a la naturaleza del medicamento y la serie de condiciones que pueden tratarse bajo su uso (Social, 2007). La siguiente es una lista de los medicamentos que se encuentran en el MINSA recetados para las diversas enfermedades de la piel:

1. Antimicóticos para uso tópico
 - a. Derivados imidazoles y triazoles:
 - Imidazoles: Clotrimazol, Isoconazol, Ketoconazol, Miconazol, Tioconazol, 1-2%, crema, tubo, 15-20g.
 - Imidazoles: Clotrimazol, Econazol, Miconazol, 1-2%, solución, 20-30ml.

Estos medicamentos son recomendados para infecciones fúngicas superficiales por dermatofitos, pitiriasis versicolor y para candidiasis.

Efectos adversos: Irritación local, reacción de hipersensibilidad, eritema, sensación de quemadura leve.

- b. Otros antifúngicos de uso tópico:
 - Tiosulfato de sodio (hiposulfito), 25-40%, solución, uso tópico externo.

El hiposulfito está recetado para el tratamiento de micosis superficiales.

Efectos adversos: Rash cutáneo.

- Violeta genciana, 2%, solución, 60ml, uso tópico.

Al igual que el hiposulfito, la violeta genciana está indicada para las micosis superficiales.

2. Emolientes y protectores

a. Productos con zinc:

- Zinc óxido, 25%, pasta, tópico externo.
- Zinc óxido y urea, 1%/1%, loción, tópico.

Estos antimicóticos son recetados para el tratamiento de la piel seca y se recomienda evitar aplicarlos en heridas en la piel.

b. Otros emolientes y protectores:

- Calamina, 8% loción, 120ml, uso tópico externo.

La calamina es utilizada para el tratamiento del prurito causado por la irritación de diversas picaduras de insectos, o por la irritación ocasionada por el frío o varicela.

Efectos adversos: Reacciones de hipersensibilidad, roncha e hinchazón.

- Pasta al agua, 25%, tópico.

Esta pasta es un astringente desecante aplicado en lesiones exudativas.

Efectos adversos: Reacciones de hipersensibilidad local.

3. Antipruríticos, incluye Antihistamínicos, Anestésicos, y otros.

a. Anestésico para uso tópico:

- Lignocaína (lidocaína), 10%, 10mg por pulsación, aerosol, de 500-800 pulsaciones por envase.

La lidocaína está recomendada para infiltraciones locales, anestesia bucal, procedimientos de orofaringe y de laringe.

Efectos adversos: depresión respiratoria, convulsiones, hipotensión y bradicardia.

4. Anisoriáticos

a. Antisoriático para uso tópico:

- Calcipotriol 50mcg/g, ungüento, 30g.

Recomendado para ser utilizado en el tratamiento de la psoriasis moderada en placa.

Efectos adversos: fotosensibilidad, dermatitis facial o perioral y atrofia de piel.

b. Antisoriático para uso sistémico:

- Acitretina 10mg cápsula V.O.

La acitretina se encuentra recetada para la psoriasis severa extensiva resistente a otras formas de terapia, psoriasis palmoplantar pustular y para la ictiosis severa congénita.

Efectos adversos: sequedad de membranas mucosas, eritema facial y conjuntiva, dermatitis, exfoliación palmoplantar, epistaxis, fragilidad de uñas y epidermis, paroniquia, lesión granulomatosa, erupción bulosa, alopecia y cabello delgado, mialgia y artralgia.

5. Antibióticos y quimioterapéutico para uso dermatológico

a. Antibióticos para uso tópico:

- Fusidato sódico 2%, o Mupirocina, 2%, ungüento, tubo 15-20g.

El fusidato sódico es utilizado para el tratamiento de infecciones bacterianas en la piel localizadas por gram positivos.

Efectos adversos: reacción local como urticaria, prurito, sensación de quemada y rash.

b. Quimioterapéuticos para uso tópico:

- Sulfonamidas: Sulfodiazina de plata 1%, crema, 200-400g.

La sulfodiazina está indicada para la profilaxis y el tratamiento de infecciones en pacientes quemados, como coadyuvante por tiempo corto de las infecciones en úlceras de piernas, tratamiento profiláctico en infecciones de sitios donadores de piel para injertos y en abrasiones extensivas. Adicionalmente, se recomienda para el manejo conservador de lesiones de pulpejos en las manos.

Efectos adversos: reacciones alérgicas, picazón, quemazón, rash, argirosis por uso prolongado y leucopenia.

6. Corticosteroides

a. Corticosteroides simples de baja potencia:

- Corticoesteroide de baja potencia no fluorinado, crema en tubo, 15-30g: Desonide 0.05%, crema o Hidrocortisona 0.25-2.5%.
- Corticoesteroide de baja potencia loción: Hidrocortisona, 0.25-2.5%, loción, 15-30ml.

b. Corticosteroides simples de moderada potencia:

- Corticoide fluorinado potencia media, crema en tubo, 15g: Betametasona valerato, 0.1%, crema o Fluocinolona acetona, 0.025%, crema o Triamcinolona acetona, 0.1%, crema.
- Corticoide potencia media loción capilar: Betametasona valerato, 0.1%, 20-30ml.

c. Corticosteroides simples de alta potencia:

- Corticoide potencia alta en crema, tubo 15g: Amecilonide, 0.1% o Betametasona Dipropionato, 0.05% o Fluocinolona acetona, 0.2%, o Halcinonida, 1% o Mometasona furoato, 0.1%.

d. Corticosteroides simples de muy alta potencia:

- Clobetazol propionato, 0.05%, crema, tubo, 25g.

Todos los corticosteroides simples listados se encuentran recetados para el tratamiento inflamatorio de la piel en lesiones como eczemas, dermatitis de contacto, picaduras de insectos y eczemas por escabiosis. Los corticosteroides más potentes como el Clobetazol Propionato deben ser utilizados para las dermatosis recalcitrantes, como lo sería: Lupus eritematoso discoide crónico, liquen plano crónico, liquen plano hipertrófico y la pustulosis palmoplantar.

Efectos adversos: supresión adrenal en caso de ser absorbido por el cuerpo y dispersión de infecciones no tratadas.

e. Corticoides con otras combinaciones:

- Alquitrán de hulla con corticoide, 0.25%, crema, tubo, 30g.

Este medicamento se encuentra recomendado para el tratamiento de la psoriasis crónica, solo o en combinación con exposición a luz ultravioleta.

Efectos adversos: irritación, reacciones de fotosensibilidad, hipersensibilidad (raramente) y decoloración de piel, cabello y tejidos.

7. Antisépticos y desinfectantes

a. Producto yodado:

- Yodo Tintura, 2%, 120ml.

b. Producto mercurial:

- Tiomersal Tintura, 120ml.

Ambos antisépticos se encuentran recomendados para el tratamiento de infecciones cutáneas.

Efectos adversos: irritación local.

8. Vendajes medicados

a. Ungüento en vendajes con antiinfecciosos:

- Fusidato sódico, gasa 10x10cm.

Los vendajes de fusidato sódico están recomendados para infecciones en la piel ocasionadas por estafilococos, úlceras, injertos y apósitos en quemaduras.

Efectos adversos: raramente reacciones de hipersensibilidad.

b. Otros vendajes:

- Bota de Unna, vendaje.

La bota de Unna es un vendaje de alto grado de rigidez recomendado para úlcera varicosa, edema linfático, eczemas varicosos y para fortalecer la cicatrización de lesiones.

Efectos adversos: rash y dermatitis de contacto.

9. Preparaciones antiacné

a. Peróxidos:

- Benzoilo peróxido, 5% gel, tubo 40-60g.

Este gel está recomendado para el tratamiento del acné vulgaris.

Efectos adversos: irritación de la piel.

10. Otros preparados dermatológicos

a. Otros dermatológicos:

- Aluminio acetato ácido, crema, tubo, 30g.
- Aluminio acetato ácido, loción, 120ml.
- Aluminio acetato ácido, (acetato de calcio y sulfato de aluminio), sobre, 2-3g.

Los preparados de aluminio acetato ácido, en todas sus presentaciones son recetados para el tratamiento de lesiones exudadas en la piel.

Efectos adversos: irritación local y resequedad.

2.1.2.2.2. Uso de cremas tópicas.

Una crema es básicamente una mezcla de agua con aceite. El aceite no se disuelve o dispersa fácilmente en agua, por lo que para permitir que esto suceda, se agrega a la mezcla un agente dispersante llamado emulsionante. Por lo tanto, una crema es un tipo de emulsión, compuesta por una fase acuosa y una fase oleosa. Para su creación, se agrega el agente dispersante y se agita la mezcla, agregando aquí los ingredientes activos deseados, para así formar la emulsión (Marlina et al., 2023) (Naveed et al., 2011).

Dentro de los tratamientos convencionales se encuentra el uso de diferentes tipos de medicamentos, cremas, antibióticos tópicos, extractos herbales, apósitos de plata y quirúrgicos, entre otros. Estos medicamentos resultan en la reversión de la cronicidad de las heridas.

Comprendidos en los tipos de medicamentos, se utilizan los antiinflamatorios, principalmente aquellos que contienen sustancias encontradas en los aceites esenciales. Se ha demostrado que las principales sustancias activas (por ejemplo, pineno, limoneno, timol) que se encuentran en muchos aceites esenciales pueden ejercer fuertes efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antimicrobianos, que son tres cuestiones cruciales en el tratamiento de heridas crónicas.

Aunado a esto, existen múltiples remedios naturales comprendidos en cremas como lo es el aloe vera, caracterizado por su capacidad de incrementar el colágeno en las heridas y de cambiar la composición del colágeno, incrementando la reticulación del colágeno y así promoviendo la cicatrización de heridas. Las hojas de aloe vera contienen vitaminas A, B1, B2, B6, C, E y ácido fólico. También son ricas en minerales y aminoácidos esenciales que estimulan el crecimiento de los tejidos y la regeneración celular.

Los estudios científicos han demostrado que el aloe vera puede aumentar la flexibilidad y reducir la fragilidad de la piel ya que el 99 % del gel es agua (Hekmatpou, Mehrabi, Rahzani, & Aminiyan, 2019). Además, los mucopolisacáridos junto con los aminoácidos y el zinc presentes en el aloe vera pueden contribuir a la integridad de la piel, la retención de humedad, la reduce el eritema y ayuda a prevenir las úlceras en la piel (Hekmatpou et al., 2019). Varios estudios han demostrado los efectos positivos del aloe vera para tratar heridas como la psoriasis, las llagas en la boca, las úlceras, la diabetes, el herpes, las escaras y las heridas por quemaduras (Liang et al., 2020). El aloe vera es conocido por sus propiedades antitumorales, antiinflamatorias, protectoras de la piel, antidiabéticas, antibacterianas, antivirales, antisépticas y cicatrizantes de heridas.

Al igual que el aloe vera, existen múltiples remedios naturales recomendados por profesionales, como lo son: la pimienta de Cayena, al ser rica en capsaicina, sustancia que actúa como anestésico y favorece la coagulación de la sangre; la cúrcuma, al contener curcumina que puede disminuir la inflamación del cuerpo y puede reducir la psoriasis (Berry, 2021); el romero, que cuenta con propiedades antibacterianas, antisépticas, fungicidas y balsámicas, teniendo un efecto rubefaciente y cicatrizante y; la miel, la cual puede usarse como vendaje para heridas para promover una cicatrización rápida y mejorada. Estos efectos se deben a la acción antibacteriana de la miel, secundaria a su alta acidez, efecto osmótico, contenido de antioxidantes y contenido de peróxido de hidrógeno (Yaghoobi, Kazerouni, & Kazerouni, 2013).

Otros de los remedios naturales altamente recomendados para el tratamiento de lesiones dérmicas, es la planta centella asiática, cuyos componentes activos incluyen:

triterpenos pentacíclicos, principalmente asiaticósido, madecasósido, ácidos asiático y madecásico. La centella asiática es eficaz para mejorar el tratamiento de heridas pequeñas, heridas hipertróficas, así como quemaduras, psoriasis y esclerodermia. El mecanismo de acción consiste en promover la proliferación de fibroblastos y aumentar la síntesis del contenido de colágeno y fibronectina intracelular y también mejorar la resistencia a la tracción de la piel recién formada, así como inhibir la fase inflamatoria de las cicatrices hipertróficas y queloides (Bylka, Znajdek-Awizeń, Studzińska-Sroka, & Brzezińska, 2013).

La caléndula es otra planta utilizada frecuentemente para el tratamiento de lesiones dérmicas debido a sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Los flavonoides, triterpenoides, aceite esencial y polisacáridos son los principales constituyentes de las flores de caléndula (Bylka et al., 2013). Gracias a estos componentes activos, la caléndula es eficiente para el tratamiento de úlceras venosas, quemaduras y otras lesiones dérmicas.

El ajo es otro de los remedios naturales comúnmente utilizados para la regeneración de la piel, debido a su ingrediente activo, la alicina, que ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Varios estudios en animales han demostrado que los extractos de ajo aumentan la tasa de cicatrización de heridas y disminuyen la tasa de infección (Alhashim & Lombardo, 2018).

Adicionalmente, existe una gran variedad de plantas más que debido a sus propiedades han sido utilizadas para la realización de pruebas en cuanto a la regeneración de la piel en diversas afecciones, predominando la teatina, manzanilla y el aguacate (Gallegos-Zurita & Gallegos-Z, 2017).

Con base en estos remedios naturales, muchas compañías han intentado emular y amplificar el efecto regenerativo de ellos, llegando a desarrollar una amplia variedad de cremas y ungüentos para el tratamiento de lesiones dérmicas, dentro de las cuales predominan en el mercado internacional las siguientes:

- **Taraderm**, utilizada en gran parte de las heridas de la piel, como lo son: quemaduras, cicatrices y cicatrización de heridas, heridas, hematomas,

eccemas, tirantez y flacidez cutánea, psoriasis. También ayuda con diversas irritaciones y quemaduras de la suciedad y la piel agrietada, así como con el embotamiento en los niños. Es adecuado para la regeneración de la piel después de intervenciones quirúrgicas, así como para una piel sana (Taraderm, 2018).

- Crema para la curación de heridas de **Hansaplast**, se puede usar en cualquier etapa del proceso de curación en heridas abiertas superficiales y piel dañada. Se ha demostrado clínicamente que un entorno de curación húmedo ayuda y acelera el proceso natural de curación de heridas. Esta crema crea una película transpirable que protege la herida de las influencias externas y evita que se seque. Esto está clínicamente probado para promover una cicatrización más rápida de heridas y reducir el riesgo de cicatrices (Hansaplast, 2022).
- Crema para la curación de heridas **Bepanthen** es una crema refrescante antiséptica incolora. Aplicado en heridas superficiales, previene o combate la infección y favorece la cicatrización. Contiene clorhexidina, un antiséptico activo frente a las bacterias presentes en la piel o en heridas contaminadas y que, por tanto, es capaz de prevenir o controlar la infección de la herida (Bepanthen, 2021).
- **FrezyKeld**, crema suave que trata las cicatrices causadas por lesiones, cirugías o incluso acné severo. Actúa de forma proactiva previniendo la formación de cicatrices y mejorando el aspecto de las ya formadas. Los ingredientes activos de la crema mejoran la regeneración celular de la piel, reconstruyen el tejido cutáneo dañado y envejecido, brindan una hidratación intensa y ofrecen protección antioxidante y antiinflamatoria. La piel afectada se reconstruye, las cicatrices se reducen y la piel recupera su aspecto terso (FrezyDerm, 2023).
- **Omederm**, una crema médica a base de lípidos omentales indicado para el tratamiento de la piel seca, la psoriasis y la dermatitis atópica, pudiendo utilizarse también en la zona de la herida cutánea para úlceras por presión, cortes, abrasiones y quemaduras.

Al formar una película con efecto barrera, ayuda a proteger la piel tratada de las agresiones provocadas por agentes externos, contribuyendo así a mantener su estado normal de hidratación y suavidad (Prpmed, 2023).

- ***Youki Skin Repair Cream***, crema que se encuentra formulada para atacar el trauma de una herida en la piel, reduciendo el potencial de cicatrización y minimizando los cambios en la pigmentación. Es adecuada para curar cicatrices posquirúrgicas, así como para reducir los síntomas de afecciones de la piel frágil, delgada, escamosa, inflamada o agrietada (Nivern, 2022).
- Un ungüento estéril y fácil de aplicar para quemaduras y heridas llamado ***Manuka Honey Ointment***, crea un ambiente óptimo para la curación y proporciona una barrera natural para la protección contra infecciones mientras trabaja para reducir inmediatamente la inflamación y el dolor mientras minimiza las cicatrices (Firsthoney, 2021).
- **GoHeal**, ungüento 100% natural que promueve la regeneración de la piel en heridas tales como: las úlceras diabéticas, quemaduras, úlceras, cortadas, moretones y ampollas (Naturaline, 2021).
- Uno de los ungüentos más comercializados es el producto mexicano **Cicatricure**, que está compuesto por Centella asiática, extracto de matricaria, extracto de allium cepa y aceite de bergamota para lograr mejorar la apariencia de la piel y contribuir a la regeneración de la misma. Es recomendada para reducir la apariencia de cicatrices, mejorar la textura y el color de la piel y para reducir la apariencia de quemaduras (C., 2020).
- **Burt's Bees® Post Acne Mark Cream** utiliza cúrcuma, raíz de regaliz, fruta chebula y otros productos botánicos para ayudar a atenuar el aspecto de las marcas de acné y las manchas oscuras. La cúrcuma (curcumina), la raíz de regaliz (glicirricinato) y la fruta chebula trabajan juntas para apoyar un tono de piel uniforme y aumentar la luminosidad (Bees, 2022).
- La pomada reparadora **Aquaphor**, tiene una capacidad, clínicamente comprobada, para acelerar la regeneración de la piel con el fin de colaborar en la curación de situaciones de extrema sequedad, piel dañada o irritada. Los ingredientes activos pantenol y bisabolol también tienen una capacidad

clínicamente comprobada para acelerar la regeneración de la piel. También contienen glicerina para hidratar y fortalecer la barrera cutánea (Eucerin, 2023).

- Otra crema de origen latino es **Hebermin**, la cual ha mostrado excelentes resultados para el tratamiento de dermatitis, úlceras y quemaduras dérmicas profundas. En quemaduras hipodérmicas, esta crema también ha demostrado la disminución del tiempo de evolución de la herida. Esta crema predomina por su componente fundamental que es el factor de crecimiento epidérmico, un péptido de 53 aminoácidos que activa la habilidad de células humanas para regenerarse y recuperar sus propiedades perdidas (C. Healthcare, 2023).
- La crema para cicatrices +SPF30 de **Mederma** se enfoca en proteger la piel de los rayos UV mientras reduce la apariencia de las cicatrices. Esto lo logra gracias a sus componentes avobenzona, octocrileno 10% y oxibenzona que logran absorber los rayos solares y proteger a la piel como un bloqueador solar (Mederma, 2023).
- La crema tópica **Neobol** está indicada en enfermedades de la piel como dermatosis infectadas, erosiones, úlceras, quemaduras, abrasiones, sequedad, fisuración, descamación y radiodermatitis.

Esta crema se ve compuesta por dos ingredientes activos, acetato de clostebol, un derivado de la testosterona que ejerce un efecto de curación trófica y causa un marcado acortamiento del tiempo de reparación de las lesiones cutáneas y cutáneo-mucosas debido a la propiedad común de todos los esteroides anabolizantes para activar los mecanismos bioquímicos celulares delegados a la síntesis de proteínas, es decir, la formación del material de construcción más importante del que dependen los procesos de granulación y reepitelización.

El segundo componente, la neomicina, actúa indirectamente en el mismo proceso, favoreciendo la eliminación o previniendo la aparición de una infección local, que es notoriamente el factor más importante de retraso en la evolución de la cicatrización de las heridas (Group, 2020).

Característica	Precio	Presentación	Ingrediente(s) Activo(s)	País Fabricante
Taraderm	32\$	50ml	Propóleos, aceites esenciales de árbol de té y lavanda.	Canadá
Hansaplast	10\$	20g	Vaselina blanca, ceresina (ozoquerita), glicerina (caña), pantenol (vitamina B5).	Alemania
Bepanthen	10\$	30g	Clorhexidina y dexpanthenol (vitamina B5).	Alemania
FrezyKeld	27.99\$	40ml	Péptidos de cobre & aceites de rosa mosqueta.	Grecia
Omederm	24\$	10ml	Lípidos omentales, vitamina A, aceite esencial de lavanda y aceite de orégano.	Alemania
Youki Wound Healing Cream	87\$	50ml	Glicerina, Cera Microcristalina (petróleo), Aceite de Persea Gratissima Insaponificables, Aspartato metilsilanol hidroxiprolina (colágeno y elastina), lisado de fermento bífido (bacterias Bifidus), propilenglicol (gas natural, petróleo o fuentes vegetales), parabenos (pepinos y cebollas).	Reino Unido

Manuka Honey Ointment	12.99\$	1oz	Metilglioxal de la Miel de Manuka.	Estados Unidos
GoHeal	4.37\$	30g	Hojas de aloe vera, aceitunas, aceite de coco, semillas de sésamo, semillas de naranjas y neem.	India
Cicatricure	24\$	60g	Centella asiática (triterpenos pentacíclicos), extracto de matricaria, extracto de allium cepa y aceite de bergamota.	México
Burt Bees	13\$	14.1g	Cúrcuma, Regalíz, Fruta de Chebula y Glicerina.	Estados Unidos
Aquaphor	13\$	49g	Paraffinum Liquidu, Cera Microcristalina, Pantenol, Bisabolol y Glicerina.	Alemania
Hebermin	20\$	30g	Factor de crecimiento epidérmico humano y sulfadiazina de plata.	Cuba
Mederma	19\$	20g	Avobenzona (regaliz y cúrcuma), octocrileno 10%, Oxibenzona, Glicerina, Vitamina B5, Manteca de Karité.	Alemania
Neobol	13\$	30g	Acetato de Clostebol y Sulfato de Neomicina (Framicetina).	Inglaterra

Tabla 2. Cremas y ungüentos comerciales para la regeneración de la piel.

2.1.2.2.3. Uso de remedios naturales

En Panamá, existe una amplia variedad de plantas y remedios naturales utilizados para el tratamiento de lesiones dérmicas, muchas de ellas se encuentran registradas en el “Libro de Plantas Medicinales de Panamá” junto con su utilidad, modo de empleo y actividad farmacológica y biológica. Dentro de estas plantas predominan:

a) Marañón

El árbol de marañón cuenta con diversas propiedades que brindan grandes beneficios para el tratamiento de diversas enfermedades y lesiones en los seres humanos. En cuanto a lesiones dérmicas, el cardol, uno de los principios activos del marañón, se usa en pequeñas cantidades y diluido, para cauterizar úlceras. El jugo del marañón también es utilizado para el tratamiento del acné y sus hojas para el tratamiento de úlceras.

b) Pasorín (*Asclepias curassavica*)

La decocción y la raíz de esta planta se utiliza para el lavado en las enfermedades de la piel y mucosas. Adicionalmente, el polvo de la raíz es usado para tratar las úlceras crónicas, debido a la presencia de flavonoles, glucósidos de flavonol y triterpenos en su estructura.

c) *Baccharis trinervis*

En Panamá, la hoja es conocida como antiséptico en heridas e infecciones de piel (infusión caliente de 6-8 hojas en un litro de agua por vía oral) y después de las comidas como digestivo (infusión 3-4 hojas en un litro de agua).

d) Palo totumas (*Crescentia cujete*)

Por vía tópica, la decocción de hojas y flores del palo totumas es utilizada para el tratamiento de afecciones de la piel (dermatitis, golpes y raspones). A las hojas y fruto se les atribuyen propiedades analgésica, antiséptica, aperitiva, calmante, desinflamante, emenagoga, emética, expectorante, laxante, pectoral, purgante, reconstituyente, sudorífica, vermífuga y vulneraria.

e) Roble de sabana

En Panamá, la corteza en extracto acuoso caliente, uso externo, es útil para el tratamiento de heridas, úlceras, infecciones micóticas de la piel, diarrea y disentería (una taza por 3-4 días).

f) Achiote

La decocción de las semillas se usa tópicamente para evitar cicatrices, desinflamar hemorroides, aliviar erupciones de la piel, alergias, quemaduras e infecciones dérmicas. La decocción de hojas se usa por vía oral contra disentería, fiebre y gonorrea; tópicamente se aplica en baños contra quemaduras y otras afecciones dérmicas.

g) Mimosa tenuiflora

Esta planta es utilizada popularmente para curar las quemaduras de la piel en el hombre y para acelerar la cicatrización de las heridas en el ganado.

La corteza del árbol se somete a secado por calor intenso en un comal o directo a la flama; una vez seca, la corteza es pulverizada obteniéndose un producto de color café claro que es directamente aplicado en la zona lesionada de la piel.

2.1.2.2.4. Geles/hidrogeles tópicos

Los geles son materiales compuestos por un polímero reticulado tridimensional o una red coloidal sumergida en un fluido. Por lo general, son suaves y débiles, pero se pueden hacer duros y resistentes. Los hidrogeles son geles que tienen agua como componente principal. Debido a su entorno hidratado y sus propiedades ajustables, los hidrogeles se han estudiado intensamente y se han utilizado ampliamente en la ingeniería de tejidos, la administración controlada de fármacos, el diagnóstico, la catálisis, el soporte de cultivos celulares, los recubrimientos bioactivos, los biosensores, las lentes de contacto, los pañales desechables, los implantes, la cicatrización de heridas, y otros. (Alonso, Andrade Del Olmo, Perez Gonzalez, & Saez-Martinez, 2021; Aswathy, Narendrakumar, & Manjubala, 2020; M. Zawani & M. B. Fauzi, 2021).

Al igual que las cremas, los geles e hidrogeles son altamente utilizados para el tratamiento de heridas cutáneas, debido a su capacidad de mantener el área humectada y a su habilidad de absorber factores activos que contribuyen a la regeneración de la piel. Generalmente, pueden ser utilizados para cualquier tipo de herida, sin embargo, hay dos tipos para los cuales no se recomienda su uso: quemaduras de espesor total y heridas con exudación de moderada a alta (Richlen, 2020).

Con respecto al resto de heridas, el médico determinará cuál es el mejor remedio a utilizar con base en el tipo de lesión, los tratamientos que se le estén realizando simultáneamente al paciente y los factores activos que pueda requerir para garantizar que la herida no se infecte y que mejore progresivamente.

Cremas	Hidrogeles
Pueden incorporar sustancias activas hidrofílicas y lipofílicas.	Retienen humedad.
Buena estabilidad.	Responden a estímulos: presión, antígenos, y otros.
Absorción rápida en la piel.	Entregan una variedad de sustancias activas.
Propiedades emolientes excelentes.	Entregan células madre.
Liberación controlada de componentes activos.	Permiten migración celular.
Propiedades reológicas controladas.	Tienen biocompatibilidad similar al tejido dérmico.
	Son permeables para gases.
	No son adhesivas.
	Tienen efecto de barrera protectora.

Tabla 3. *Propiedades específicas de las cremas y los hidrogeles que pueden ser beneficiosas o perjudiciales dependiendo el tipo de herida (Stan et al., 2021).*

Los hidrogeles aparte de ser tópicos pueden ser de carácter inyectable. Estos hidrogeles de carácter inyectable no han sido comercializados por el momento, pero su uso en investigaciones es sumamente popular en la actualidad, principalmente para

aquellas que buscan el tratamiento de úlceras diabéticas (Mazlan Zawani & Mh Busra Fauzi, 2021).

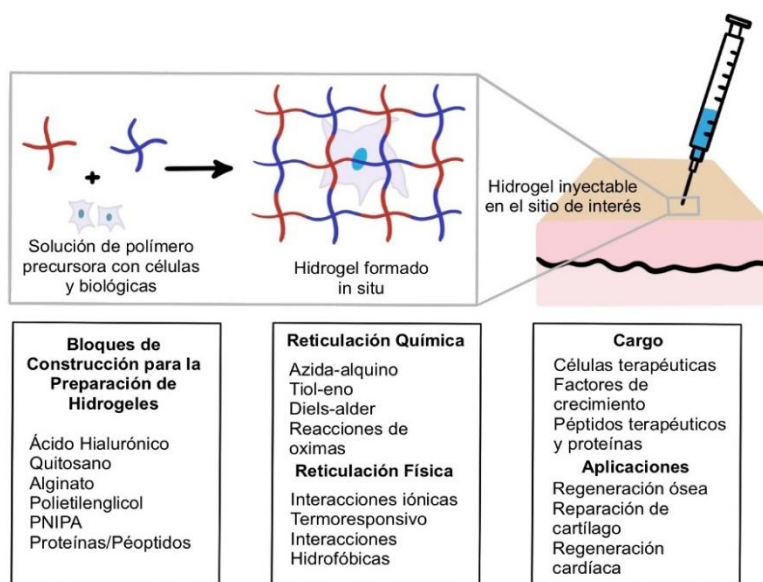


Figura 15. *Propiedades de hidrogeles inyectables (Prathamesh M. Kharkar, 2023).*

Poseen características de los hidrogeles típicos, como la suavidad, estructuras de red 3D, grandes contenidos de agua, la capacidad de cargar sustancias solubles en agua, y otros. Además, su inyectabilidad permite implantar hidrogeles inyectables en cuerpos vivos utilizando una jeringa de forma mínimamente invasiva. Después de cargarse con diferentes sustancias activas (drogas, proteínas, genes, virus, células, y otras), se ha demostrado que los hidrogeles inyectables tienen potencial en muchas aplicaciones biomédicas diferentes, incluida la liberación controlada y la ingeniería de tejidos (Li, Yang, & Lee, 2022).

2.1.2.2.5. Injertos de piel

Cuando estos métodos convencionales no dan resultado, se procede al uso de injertos de piel. Estos injertos de piel pueden ser autoinjertos, es decir, que provienen del mismo cuerpo del paciente; aloinjertos, usualmente tomados de cadáveres, o; xenoinjertos, que son típicamente cultivados de piel porcina (Singh, Kadian, & Dhasmana, 2018).



Figura 16. *Tratamientos convencionales para la cicatrización de heridas (Singh et al., 2018).*

Tomando en cuenta la estructura anatómica de los autoinjertos de piel, pueden ser clasificados en:

a) Injertos de piel epidérmica

Los injertos de piel epidérmica (ESG) contienen solo la capa epidérmica de la piel y son cultivados bajo anestesia local en condición ambulatoria. Un factor muy importante que se debe tomar en cuenta es que el área de donde se toma la muestra no es dolorosa y se regenera rápidamente sin dejar cicatrices.

Ya que estos injertos no cuentan con dermis, se recomiendan para el tratamiento de lesiones superficiales y pequeñas cuando no es requerida la restauración completa del funcionamiento de la piel.

b) Injertos de piel de espesor parcial

Los injertos de piel de espesor parcial (STSG) contienen la capa epidérmica completa de la piel y parte de la dermis. Dependiendo del grosor de la capa dérmica pueden ser clasificados como delgados, medios o gruesos. Estos injertos son utilizados frecuentemente en el tratamiento de lesiones crónicas de mayor tamaño.

A pesar de que la aplicación de estos injertos no requiere la extracción de la capa completa de la dermis, el procedimiento de adquisición del injerto conlleva un alto riesgo de complicaciones en el área de donde es extraída la muestra, dentro de las cuales se incluyen, cicatrización, dolor crónico, pigmentación anormal e infecciones.

c) Injertos de piel de espesor total

Los injertos de piel de espesor total (FTSG) están compuestos de epidermis y la capa completa de la dermis, por lo cual es el único tipo de injerto que permite la restauración completa de los componentes de la dermis. Estos injertos requieren la presencia de un suministro vascular robusto en la herida y, por lo tanto, su aplicación se ve limitada a heridas de menor tamaño (Przekora, 2020).

2.1.2.2.6. Parches, apósitos y láminas cutáneas.

a) Parches y láminas artificiales.

Para el desarrollo de parches y láminas artificiales, se utilizan biomateriales, cuya definición es “cualquier material, natural o hecho por el hombre, que comprende la totalidad o parte de una estructura viva o un dispositivo biomédico que realiza, aumenta o reemplaza una función natural” (Tathe, Ghodke, & Nikalje, 2010).

Los biomateriales que deben utilizarse para la creación de sustitutos de piel artificial deben ser imprimibles, degradables, poseer suficientes propiedades mecánicas y ser biocompatibles con células inmovilizadas. El factor más importante es que las biotintas deben existir en dos fases distintas y deben tener la capacidad de cambiar de una forma a otra (Augustine, 2018).

Una gran variedad de biomateriales han sido investigados para ser utilizados en conjunto con las células para el desarrollo de sustitutos artificiales de piel, desde andamios xenogénicos como la matriz celular porcina, polímeros naturales como la fibroína de seda o la agarosa hasta sustancias que tienen mayor parecido a los componentes dérmicos de la piel, como lo son el colágeno, el plasma/fibrina, el ácido hialurónico, la elastina, la membrana amniótica o la matriz extracelular derivada de fibroblastos.

En el ámbito clínico, actualmente se utilizan tres tipos de biomateriales para el desarrollo de sustitutos dérmicos, estos sustitutos son: colágeno dérmico natural obtenido de alodermis humana, es decir, dermis derivada de piel donada a bancos de piel, o dermis porcina; colágeno bovino extraído y andamios de ácido poligalático no tejido (MacNeil, 2008).

Dentro de estos, el colágeno es el más predominante, ya que cuenta con mayor abundancia de proteínas animales, tiene gran resistencia a la tracción y estabilidad a través de enlaces cruzados. Adicionalmente, es un biomaterial dinámico y flexible con un alto grado de biocompatibilidad y biodegradabilidad intrínseca ideal para aplicaciones de carácter biomédico.

La siguiente tabla agrupa los biomateriales utilizados en diversas investigaciones con modelos murinos.

MATERIAL	MODELO	ESPECIE	REFERENCIA
Material descelularizado			
<i>Membrana amniótica</i>	Quemadura	Ratón	(Kshersagar, Kshirsagar, Desai, Bohara, & Joshi, 2018)
	Trasplante directo	Rata	(Mowry, Bonvallet, & Bellis, 2017)
Polímeros naturales basados en proteínas	Trasplante directo		(Campelo et al., 2018)
	Trasplante directo	Ratón	(Bai et al., 2017)
<i>Colágeno</i>	Implante Subcutáneo	Rata	(Widdowson, Picton, Vince, Wright, & Mearns-Spragg, 2018)
	Quemadura		(Ghica, Albu Kaya, Dinu-Pîrvu, Lupuleasa, & Udeanu, 2017)
<i>Gelatina</i>	Implante Subcutáneo	Ratón	(Ghica et al., 2017)
	Trasplante directo		(Ogino et al., 2018)
<i>Quitosano</i>	Trasplante directo	Rata	(Jang, Kim, Yoo, & Seo, 2018)
	Trasplante directo	Ratón	(Romanova et al., 2015)
	Quemadura		(Velasquillo & Silva-Bermudez, 2017)

	Trasplante directo	Rata	(Xu et al., 2018)
<i>Seda</i>	Trasplante directo	Ratón	(Baba et al., 2019)
	Trasplante directo	Rata	(Rameshbabu et al., 2018)
Polímeros sintéticos			
	Trasplante directo	Ratón	(Zhao et al., 2017)
<i>PLGA</i>	Quemadura		(Dhall et al., 2015)
	Trasplante directo	Rata	(Reis et al., 2017)
	Trasplante directo	Ratón	(Mohiti-Asli et al., 2017)
<i>PLLA</i>	Trasplante directo	Rata	(Lu, Oh, Kawazoe, Yamagishi, & Chen, 2012)
	Cámara dorsal		(McLuckie et al., 2017)
<i>Poliuretano</i>	Trasplante directo	Ratón	(Tran et al., 2017)
	Trasplante Directo	Rata	(Bankoti et al., 2017)
Polisacáridos			
	Quemadura	Ratón	(Mohamad, Loh, Fauzi, Ng, & Mohd Amin, 2019)
<i>Celulosa</i>	Trasplante directo		(Loh, Mohamad, & Fauzi, 2018)
	Quemadura		(Guo et al., 2017)
	Trasplante directo	Rata	(Park et al., 2014)
	Trasplante directo	Ratón	(Sharma, Sahu, Singh, & Jain, 2018)
<i>Ácido hialurónico</i>	Quemadura		(Sanad & Abdel-Bar, 2017)
	Trasplante directo	Rata	(Gokce et al., 2017)

Tabla 4. Algunos ejemplos de biomateriales aplicados en investigaciones murinas (Hartmann-Fritsch & Biedermann, 2019).

Cabe destacar que un parche se ve compuesto por dos capas: el apósito y un vendaje, el apósito hace referencia a la capa primaria que se encuentra en contacto con la piel, es decir, la que contiene el medicamento o biomaterial que ayudará a que se regenere la piel, mientras que el vendaje se encarga de mantener los apósitos en su lugar. Un vendaje es una pieza de material suave y absorbente. Además de mantener los apósitos en su lugar, ayuda a inmovilizar una parte del cuerpo, sostener una lesión y prevenir hemorragias.

Actualmente, existe una serie de parches y apósitos comerciales que se encuentran aprobados por la FDA para el tratamiento de lesiones dérmicas:

- 3C Patch

Uno de ellos es el **3C Patch**, un parche 100% natural y personalizado realizado con base en la sangre del paciente. El procedimiento de preparación de este parche comienza con la adquisición de la muestra de sangre del paciente (18ml) con un dispositivo especial, la cual luego es centrifugada en una centrifuga personalizada de la compañía dando como resultado el parche aproximadamente en unos 20 minutos después. Este parche es luego aplicado en la lesión para su tratamiento.

Bajo la supervisión de un profesional de la salud, el gel de PRP producido por el sistema 3C Patch se aplica por vía tópica para el tratamiento de heridas cutáneas exudativas, como úlceras en las piernas, úlceras por presión, úlceras diabéticas y heridas desbridadas mecánica o quirúrgicamente. El tratamiento está valorado en aproximadamente \$1,749.26, pero esto depende acorde a la gravedad de la lesión. Generalmente, se realizan tratamientos de 8-10 sesiones para garantizar la recuperación del paciente (Patch, 2023).

- Medpride

Otro de los parches predominantes en el mercado es el parche de apósitos hidrocoloides para heridas **Medpride**. Estos parches tienen un costo que varía desde 19.99\$ hasta 27.99\$ acorde al tamaño en que se adquieran. Son recomendados para el tratamiento de acné quístico, imperfecciones, quemaduras, úlceras con exudado leve, heridas postoperatorias más pequeñas, ampollas, cortes, dermatitis, piel agrietada y más (Medpride, 2022).

- Integra

La plantilla de regeneración integra es un sistema de regeneración de la piel de dos capas. La capa exterior está hecha de una fina película de silicona que actúa como epidermis de la piel. Protege la herida de infecciones y controla la pérdida de calor y humedad. La capa interna está construida con una matriz compleja de fibras entrecruzadas. Este material poroso actúa como un andamio para la regeneración de las células dérmicas de la piel, lo que permite el nuevo crecimiento de una capa dérmica funcional de la piel. Una vez que la piel dérmica se ha regenerado, la capa

exterior de silicona se retira y se reemplaza con un fino injerto de piel epidérmica (IntegraLife, 2017).

- DuoDERM CGF Border

El apósito DuoDERM CGF Border incorpora una formulación hidrocoloide ConvaTec única que lo distingue de otros apósitos hidrocoloides. Se puede usar para áreas 'difíciles de vestir'. El vendaje presenta un borde de espuma exterior ancho que no requiere cinta adhesiva adicional. El apósito DuoDERM CGF Border está indicado para su uso en úlceras dérmicas, incluidas heridas de espesor total, úlceras por presión (Etapa II-IV), úlceras en las piernas, heridas superficiales, quemaduras de espesor parcial y zonas donantes (Convatec, 2022b).

- Apósito DuoDERM Signal

También de la empresa DuoDERM, el apósito DuoDERM Signal es un apósito hidrocoloide adhesivo, de borde cónico, con un indicador de cambio. Incorpora una formulación hidrocoloide ConvaTec única que lo distingue de otros apósitos hidrocoloides. La matriz hidrocoloide adhesiva y la película exterior del apósito DuoDERM Signal son permeables al vapor de humedad y proporcionan una barrera oclusiva contra bacterias, virus, suciedad y agua. El apósito DuoDERM Signal está indicado para el tratamiento de heridas con exudación de leve a moderada (Convatec, 2022a).

- Apósito de gasa de miel de Manuka de AWD Medical Supplies

Este apósito está producido de la misma manera que el ungüento de Manuka Honey o miel de Manuka mencionado previamente, pero ha sido acoplado a gasas esterilizadas para ejercer terapia de compresión para el tratamiento de heridas de espesor parcial y total, úlceras en las piernas, úlceras por presión, quemaduras de primer y segundo grado, úlceras del pie diabético, abrasiones menores y laceraciones (AWD, 2023).

Adicionalmente, en cuanto a los tratamientos existentes para las lesiones dérmicas, predominan en el mercado junto con los ungüentos y los parches, los vendajes oclusivos o películas artificiales y los injertos de piel.

b) Vendajes oclusivos / películas artificiales

Con respecto a la primera solución, existen diversos tipos de vendajes oclusivos en el mercado, estos son:

- Películas poliméricas

Éstas fueron de las primeras soluciones para el tratamiento de lesiones cutáneas que aparecieron en el mercado, datando a los 1960. Son películas transparentes están hechas de polietileno o poliuretano con una cubierta adhesiva en un lado y son delgadas, altamente elastoméricas, elásticas y permeables al vapor y gases atmosféricos, pero no a líquidos y bacterias (S. Tan, Winarto, Dosan, & Aisyah, 2019). Estas películas generalmente son utilizadas para curar quemaduras pequeñas, heridas superficiales, úlceras superficiales, sitios donantes, ampollas, abrasiones y cortaduras.

Estas películas pueden clasificarse en pasivas e interactivas. Las películas poliméricas pasivas son no oclusivas, y son utilizadas para cubrir heridas y ayudar a restaurar la función del tejido bajo la película polimérica. Ejemplo de estas películas son las gazas y tul. Por otro lado, las interactivas son oclusivas o semi oclusivas, es decir, que proveen una barrera contra bacterias (Kamoun, Kenawy, & Chen, 2017).

- Espumas poliméricas

Estas espumas a diferencia de las películas poliméricas y los parches, están hechas de capa delgada de poliuretano que ha sido cubierta con un adhesivo hidrofílico y juntada con una capa de película de poliuretano, que sirve para evitar la deshidratación e infecciones bacterianas. Esto quiere decir que mientras que las películas poliméricas cuentan con una capa de poliuretano o polietileno y una parte adhesiva, éstas tienen dos capas de poliuretano, una cubierta del adhesivo y una película de poliuretano como tal.

Otra diferencia es que las espumas poliméricas cuentan con poros pequeños, lo cual incrementa la efectividad de absorción o retención de fluidos. A su vez provee efectividad en la prevención de infecciones bacterianas y deshidratación. La porosidad varía acorde a la espuma y es de suma importancia manejar una porosidad acorde a la capacidad de absorción de exudados requerida para así minimizar la posibilidad de infección de la herida. Generalmente la porosidad promedio es de 110um (Pahlevanneshan, Deypour, & Kefayat, 2021) pero puede variar desde 100um a 1000um dependiendo del producto, este amplio rango de variación indica que aún no se ha determinado un rango más preciso al trabajar con las espumas poliméricas (Gefen et al.).

Una de las desventajas principales de este tratamiento es que necesita una película o cubierta secundaria como una venda elástica o una película para adherirse a la herida. Estas espumas son utilizadas para heridas que producen un gran volumen de exudado y heridas profundas. También son utilizadas debajo de vendas de compresión para el tratamiento de heridas crónicas como las úlceras venosas (Helfman, Ovington, & Falanga, 1994; S. Tan et al., 2019).

- Apósitos de hidrogel

Los hidrogeles contienen aproximadamente 96% agua, pero no se disuelven en agua y pueden ocasionar hinchazón si son expuestos a soluciones líquidas capaces de transmitir vapor. El alto contenido de agua de los hidrogeles ayuda a los tejidos de granulación y al epitelio en un ambiente húmedo.

El hidrogel está hecho de polímeros (óxido de polietileno, poliacrilamida y polivinilpirrolidona) que son hidrófilos insolubles. La propiedad elástica suave de los hidrogeles proporciona una fácil aplicación y extracción después de que la herida se haya curado sin ningún daño. Su tasa de absorbancia es baja, pero alta en capacidad. Para su aplicación, los hidrogeles necesitan una capa secundaria para adherirse a la herida, como un vendaje o una cinta adhesiva.

Los hidrogeles son un tipo prometedor de materiales para apósitos debido a su estructura porosa, biodegradabilidad, capacidad para incorporar factores de

crecimiento y liberación controlada. Entre otros apósitos modernos, los hidrogeles se pueden combinar de manera fácil y eficiente con células madre mesenquimales y sus productos lo cual conlleva a un desempeño más eficiente.

En cuanto a la porosidad de los hidrogeles, ésta varía acorde al hidrogel. Estos pueden clasificarse acorde a los tamaños de sus poros en los siguientes tipos:

- Hidrogeles no porosos, que tienen una abertura de tamaño molecular en la red del orden de la longitud de correlación macromolecular, ξ (1–10 nm), también conocida como tamaño de malla;
- Hidrogeles microporosos (poro cerrado), con un tamaño de poro en el rango de 10 a 100 nm;
- Hidrogeles macroporosos que tienen poros cerrados, normalmente entre 100 nm y 1 μm ; y
- Hidrogeles superporosos, que tienen poros interconectados de más de 100 μm (Foudazi, Zowada, Manas-Zloczower, & Feke, 2023).

Ejemplo de la capacidad de incorporación de factores de crecimiento esto se encuentra demostrado con el plasma rico en plaquetas que, de combinarse con el hidrogel, puede conducir a tasas más altas de cierre de heridas, así como a reepitelización de heridas en comparación con PRP o la administración separada de hidrogel. Cabe destacar que el PRP cuenta con diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de latelet, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento transformante-beta 1 y factor de crecimiento similar a la insulina (Brumberg & Astrelina, 2021).

Otro estudio conducido por Robert A.W. también demuestra el alto impacto del uso de hidrogeles para la regeneración de la piel. En este estudio se verifica la eficacia de un medio acondicionado preparado a partir de células madre mesenquimales derivadas de la piel (SD-MSK) en combinación con hidrogeles de carragenano (CG) y alcohol polivinílico (PVA) para la cicatrización de heridas cutáneas en ratones C57BL/6 en los que se realizó una escisión de espesor completo con cortes 6 mm de diámetro fue creado. Los ratones se subdividieron en seis grupos experimentales: control, hidrogel

CG, hidrogel CG integrado con medio acondicionado SD-MSC, hidrogel PVA, hidrogel PVA integrado con medio acondicionado SD-MSC y medio acondicionado SD-MSC. El estudio dio como resultado una mejoría notoria en los ratones con hidrogeles, a excepción de aquellos con hidrogel PVA integrado con medio acondicionado SD-MSC debido a la falta de biocompatibilidad del PVA (Robert et al., 2019).

La desventaja principal de los hidrogeles es que se secan fácilmente, lo cual ocasiona que deban ser cambiados cada 2 días (S. Tan et al., 2019). Adicionalmente, los hidrogeles no son barreras bacterianas eficientes.

Los hidrogeles son indicados para quemaduras parciales, heridas crónicas secas, heridas necróticas, ampollas y laceraciones menores (Kamoun et al., 2017).

- Apósitos hidrocoloides

Los hidrocoloides son impermeables, semipermeables al vapor, opacos, oclusivos, absorbentes y pueden ser obtenidos de forma sintética o natural. Consisten de dos capas, una capa coloidal interna y capa impermeable al agua externa.

Los hidrocoloides a menudo usan agentes de gel de polisacáridos (carboximetilcelulosa sódica), compuestos elastoméricos y adhesivos. Este tipo de apósito no necesita un apósito secundario y es impermeable a los gases y al vapor de humedad. Los hidrocoloides son permeables al vapor de agua, pero impermeables a las bacterias y también tienen propiedades de desbridamiento y absorción de exudados de heridas. Pueden derretirse cuando absorben el exudado, pero se vuelven gel viscoso y permanecen en la herida cuando se quitan los apósitos (Mir & Ali, 2018).

Las propiedades de encapsulación de los hidrocoloides crean una oportunidad para producir productos mejorados con liberación controlada de fármacos (o cualquier otra sustancia apropiada) debido a los diferentes tipos de geles hidrocoloides con diferente gelificación estructural (Bramhill, Ross, & Ross, 2017).

Son considerados principalmente para prevenir en lugar de tratar infecciones en una herida.

Los hidrocoloides están indicados para curar úlceras en pies de pacientes diabéticos, mantenimiento de heridas crónicas, quemaduras y en el manejo de heridas pediátricas.

- Alginatos

Los alginatos son producidos a base de las sales de calcio y sodio del ácido algínico obtenido de las algas marinas. Los apósitos de alginato pueden tener la forma de esteras no tejidas, láminas porosas (espuma) o fibras cortadas retorcidas. El alginato funciona mediante una reacción de intercambio iónico.

Los vendajes se hincharían cuando los exudados de la herida o los iones de sodio en el fluido tisular se intercambiarán con vendajes de alginatos de iones de calcio. El alginato forma un gel en contacto con los exudados. Esta propiedad de los geles de alginato los hace muy deseables como apósitos para heridas que contienen exudados de bajos a altos (Dabiri, Damstetter, & Phillips, 2016). Permanecería como gel durante alrededor de un mes en comparación con los hidrocoloides que se degradan más rápido.

Una de las ventajas predominantes de los alginatos es su habilidad hemostática, pudiendo ser utilizada en heridas que aún estén sangrando.

Los alginatos cuentan con aplicaciones en la regeneración de tejidos y en el campo de la bioingeniería, ya que, dependiendo de su composición, los alginatos de sodio han sido identificados como un sustrato para la proliferación de células, lo cual presenta grandes oportunidades en el campo de la regeneración de tejidos.

Estos alginatos son recomendados para heridas de drenaje pesado o moderado y no son recomendados para heridas secas, de tercer grado o heridas en donde el hueso se ve expuesto (Helfman et al., 1994).

Tipo de película / vendaje	Ventajas y desventajas	Marcas disponibles	Uso	Referencia
<i>Película polimérica</i>	Ventajas: Pueden dejarse sin manipular	- Tegaderm - Blister	- Heridas superficiales	(Kamoun et al., 2017; Rani

	<p>hasta una semana; permiten una fácil visualización de la herida; mantienen seco el lecho de la herida y previenen contaminación bacteriana.</p> <p>Desventajas: Pueden pegarse a algunas heridas; no son útiles para heridas con drenaje y pueden ocasionar maceración perilesional.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Poli skin II - Silon-TSR - Opsite - Aluderm 	<ul style="list-style-type: none"> - Heridas de láser (Raju et al., 2022) - Quemaduras pequeñas - Úlceras superficiales - Sitios donantes - Ampollas - Abrasiones - Cortaduras
<p><i>Espuma polimérica</i></p>	<p>Ventajas: Cómodas, no se adhieren a la herida y son altamente absorbentes y biocompatibles.</p> <p>Desventajas: Necesita una película o cubierta secundaria como una venda elástica o una película para adherirse a la herida; no puede utilizarse en heridas que no se estén drenando.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flexzan - Biopatch - Crafoams - Biatain - Cutinova - Reston - Lyofoam - Ivalon 	<ul style="list-style-type: none"> - Heridas crónicas (Rani Raju et al., 2022; Research, 2018) - Quemaduras profundas - Heridas con gran volumen de exudado
<p><i>Apósitos de hidrogel</i></p>	<p>X</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cultinova Gel - Biolex - TegaGel - Carrasyn - NuGel - Exu Dry Dressing - CarraSorb 	<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras (Borda, Macquhae, & Kirsner, 2016) - Quemaduras parciales - Heridas crónicas secas - Heridas necróticas - Ampollas - Laceraciones menores

		- GRX Wound Gel		
		- 2nd Skin Flexderm		
	Ventajas: Sus propiedades de encapsulación crean una oportunidad para producir productos mejorados con liberación controlada de fármacos; cuentan con una capacidad de absorción elevada y minimizan la contaminación en la herida.	- Iodosorb - Debrisan - Sorbex - Duoderm	- Úlceras crónicas - Quemaduras - Sitios donantes	(Co., 2022; Norooz Kermanshahi & Soares, 2022)
<i>Apósitos hidrocoloides</i>	Desventajas: No son aplicables en heridas infectadas y pueden ocasionar daño en las áreas del cuerpo que más generan fricción.			
	Ventajas: Su habilidad de absorción y su habilidad hemostática, pudiendo ser utilizada en heridas que aún estén sangrando.	- AlgiSite - AlgiDerm - Sorbsan - Kaltostat - Omiderm	- Heridas de drenaje pesado o moderado - Heridas quirúrgicas - Quemaduras de espesor	(Kamoun et al., 2017; Leveriza-Oh & Phillips, 2012)
<i>Alginatos</i>	Desventajas: El gel formado puede tener mal olor o parecer purulento engañosamente, y debido a que no son adherentes, se necesita un apósito secundario.			

Tabla 5. Tipos de películas artificiales / vendajes oclusivos (Kamoun et al., 2017).

2.1.2.2.7. Fototerapia

Otro de los métodos convencionales para el tratamiento de lesiones cutáneas es la fototerapia. Para llevarla a cabo se utiliza radiación ultravioleta B (longitud de onda: 280-314 nm), siendo administrada de 2-3 veces durante una semana para tratar enfermedades como la psoriasis, el vitíligo y algunos tipos de carcinomas. Es importante controlar el tiempo de exposición para evitar quemaduras en la piel.

Para la fototerapia se recomienda el uso de la radiación ultravioleta B, ya que, tiene menor probabilidad de riesgo de ocasionar cáncer, a diferencia de la radiación ultravioleta A (UVA). Sin embargo, existen tratamientos de fototerapia que utilizan radiación ultravioleta A, pero en menores cantidades y en un ambiente controlado en clínicas (Ghafourian et al., 2014).

2.1.2.3. Tratamientos avanzados, basados en ingeniería tisular, en las lesiones cutáneas

La ingeniería tisular ha conducido al desarrollo de una amplia gama de biomateriales que permiten la sustitución o reconstrucción de diversos tejidos ante la presencia de lesiones, daños o enfermedades humanas (Pina et al., 2019). La premisa básica de la ingeniería de tejidos es que la manipulación controlada del microambiente extracelular puede conducir al control de la capacidad de las células para organizarse, crecer, diferenciarse, formar una matriz funcional extracelular y el nuevo tejido funcional. Tal control es un proceso complejo que requiere señales autocrinas, paracrinas y endocrinas, señales de posición, interacciones célula-matriz, fuerzas mecánicas y los contactos célula-célula para mediar en la formación de la arquitectura del tejido 3D y su función.

El desarrollo de órganos en miniatura en el laboratorio puede sonar a ciencia ficción. Sin embargo, gracias a los avances en la tecnología de las células madre y la bioingeniería, los científicos pueden ahora cultivar artificialmente una masa de células para crear organoides con propiedades similares a las de los órganos. Los organoides son agregados de células cultivadas en matrices tridimensionales (3D) específicas, que dan lugar a órganos en miniatura simplificados que conservan algunas funciones

fisiológicas. Proviene de una o varias células, de un tejido, de células madre embrionarias o células madre pluripotentes inducidas, que pueden autoorganizarse en cultivos tridimensionales. Los organoides que son cultivos celulares tridimensionales, inicialmente de origen epitelial, generados por células stem/troncales (adultas, embrionales o inducidas) que reproducen parcialmente las características de sus tejidos de origen. Constituyen un sistema más apropiado que las clásicas líneas celulares de crecimiento bidimensional en plástico para estudios de biología del desarrollo y celular e histología, así como de procesos de tumorigénesis y de medicina regenerativa.

El uso de injertos autólogos de piel es el enfoque más común en el tratamiento de heridas crónicas. Sin embargo, en el caso de heridas profundas y/o grandes o con quemaduras graves extensas, el uso de autoinjertos es limitado y se utilizan injertos de piel alogénicos o xenogénicos para el trasplante.

No obstante, el uso de tejido alogénico/xenogénico conlleva un alto riesgo de rechazo del injerto, lo que limita sus aplicaciones clínicas. Para superar la deficiencia de suministros de injertos de piel de donantes, así como los rechazos de aloinjertos/xenoinjertos de piel, el tratamiento moderno incluye la ingeniería de tejidos de la piel con el objetivo de producir injertos de piel artificial basados en biomateriales creados por bioingeniería (Przekora, 2020).

La ingeniería de tejidos sustitutos implica el diseño y fabricación deliberada acorde a objetivos funcionales específicos. Los injertos de piel dermo-epidérmicos son los más avanzados dentro de los tejidos artificiales. Dependiendo de su estructura anatómica, los injertos artificiales pueden ser categorizados en epidérmicos, dérmicos o dermo-epidérmicos.

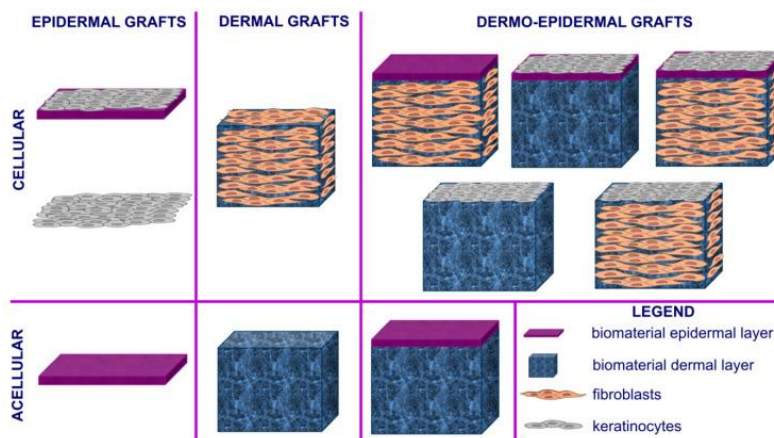


Figura 17. *Diferentes variantes de injertos artificiales de piel (Przekora, 2020).*

Dentro de las técnicas innovadoras de ingeniería de tejidos que han surgido para la creación de sustitutos de piel, predominan desde aplicaciones con terapia celular hasta andamios tridimensionales (impresión 3D).

Actualmente, avances recientes en terapias basadas en células madre han propulsado la investigación y aplicación de las células madre para el desarrollo de sustitutos de piel artificiales. Los ingredientes esenciales para diseñar un sustituto exitoso incluyen elegir los biomateriales indicados con los tipos de células y factores de crecimiento adecuados. Los tipos de células madre que se han explorado y utilizado para el diseño de sustitutos de piel incluyen células mesenquimales, células madre de piel y células madre relacionadas a embriones, es decir, células madre de embriones y células madre de tejidos extra de los embriones como la placenta, cordón umbilical y el fluido amniótico.

La terapia celular, en muchos casos va acompañada, de tecnología avanzada de impresión 3D que involucra la colocación precisa de células en patrones preestablecidos.

Los sustitutos celulares de piel artificiales en el ámbito clínico son producidos utilizando fibroblastos (injertos dérmicos), queratinocitos (injertos epidérmicos) o ambos (injertos dermoepidérmicos).

Los queratinocitos fueron el primer tipo de célula en ser aisladas y exploradas y por esta razón los modelos iniciales de sustitutos epidérmicos artificiales fueron basados

exclusivamente en estas células. Sin embargo, los modelos iniciales que utilizaban solo estas células reportaron peores resultados en cuanto a la toma del injerto, probablemente debido al efecto de las enzimas digestivas sobre las células epidérmicas.

Con base en ello, algunos investigadores probaron utilizando diversos tipos de autoinjertos y se demostró que este tipo de célula si era funcional para el desarrollo de sustitutos celulares de piel, pero que era de suma importancia elegir el injerto y la fuente correcta.

A pesar del éxito del uso de este tipo de células para el desarrollo de sustitutos, se ha demostrado que no es la mejor alternativa para tratar lesiones profundas o difíciles de curar.

Los fibroblastos por otro lado, han demostrado ser esenciales para lograr la integración apropiada de los injertos y la cicatrización exitosa de la herida. Con este tipo de células, se ha logrado la fabricación de sustitutos dérmicos junto con diferentes tipos de biomateriales, como el colágeno y ácido hialurónico, que han ayudado a la reducción de lesiones dérmicas, como úlceras.

Los sustitutos dermoepidérmicos formados por queratinocitos y fibroblastos han sido evaluados, principalmente para el tratamiento de quemaduras y úlceras, y han demostrado ser de gran ayuda para la cicatrización del tejido afectado (Sierra-Sánchez, Kim, Blasco-Morente, & Arias-Santiago, 2021).

En cuanto al área preclínica, como se mencionó en la sección anterior, se ha explorado el uso de diversas células madre para el desarrollo de estos sustitutos. El primer tipo de célula madre contemplado son las mesenquimales, de las cuales se han estudiado tanto las de la médula ósea como las derivadas de tejido adiposo.

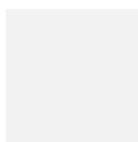
Las células madre mesenquimales de médula ósea han demostrado promover la angiogénesis, epitelización, granulación y formación de tejidos en pruebas in vivo, teniendo como resultado regeneración efectiva. Las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo por otro lado también han sido utilizadas ampliamente para el estudio de cicatrización de heridas y han demostrado una liberación de factores

angiogénicos constante que contribuye a agilizar el proceso de cicatrización de heridas.

El segundo tipo de célula madre explorado son las células madre de la piel, obtenidas en los folículos de cabello, glándulas de sudor y el estrato basal de la epidermis y han demostrado contribuir a la regeneración de la piel en diversos proyectos.

Por último, las células madres de embriones son utilizadas ya que demuestran tener mejor potencia que las células madres de adultos. Ejemplo de ello son las células madre de fluido amniótico, las cuales tienen una gran habilidad proliferativa, potencial angiogénico exponencial y no inmunogenicidad (Kaur, Midha, Giri, & Mohanty, 2019).

	Tipo de célula	Facilidad de aislamiento	Posibilidad de diferenciación	Tiempo requerido para tratar pacientes	Posibilidad de rechazo inmune
Células adultas de piel humana	Queratinocitos	Una o dos biopsias. Condiciones específicas para el cultivo.	No	Uso como autoinjerto: 7-95 días	No
				Uso como aloinjerto: 0-24 días	Sí
	Fibroblastos	Una o dos biopsias (3-9cm ²).	No	Uso como autoinjerto: 7-95 días	No
				Uso como aloinjerto: 0-24 días	Sí
Células madre	Células madre de piel	Biopsia de piel Difícil de aislar	Sí	-	-
	Células mesenquimales	Médula ósea: inyección de cresta ilíaca Tejido adiposo:	Sí	0-28 días	No existe el riesgo para autoinjertos, pero sí para aloinjertos. Sin



biopsia de
tejido adiposo
o liposucción

embargo, el
riesgo se
reduce.

Tabla 6. *Tipos de células utilizadas para el desarrollo de sustitutos de piel (Sierra-Sánchez et al., 2021).*

Así surge la bioimpresión 3D de organoides para aplicaciones de medicina personalizada y que corresponde a una técnica relativamente nueva, que ha tenido un gran impacto en lo que es la creación de modelos de tejidos y órganos, que permiten el estudio de diversas condiciones, para así poder desarrollar tratamientos que vayan de acuerdo con el paciente.

El alto impacto que ha tenido esta técnica ha llevado a múltiples países y a empresas a invertir en la misma, para así poder contribuir a su crecimiento, de manera tal que logre optimizarse y pueda ser utilizada en la prevención, diagnóstico y tratamiento de una mayor cantidad de condiciones o enfermedades, disminuyendo así, los costes que conllevan los tratamientos preexistentes para algunas de estas enfermedades y logrando la disminución de la tasa de letalidad de muchas de ellas.

Dentro de las aplicaciones que pueden desarrollarse mediante el uso de la bioimpresión 3D, se encuentran:

- **Realización de screening farmacológicos:** En los últimos años, han surgido varios estudios de investigación que muestran que los organoides proporcionan sistemas de detección de drogas precisos y confiables. Específicamente, los estudios han demostrado correlaciones positivas entre la respuesta organoide in vitro a los fármacos y sus respuestas correspondientes in vivo, tanto en ratones como en humanos. Con 1,7 millones de nuevos casos de cáncer que se espera diagnosticar en 2019, los organoides derivados del paciente (DOP) pueden proporcionar a los médicos un sistema modelo para elegir las opciones de tratamiento más eficaces para pacientes individuales (Liu, Yu, Li, Li, & Huang, 2021).

- **Biobancos:** Un biobanco se define generalmente como una colección de muestras biológicas humanas e información asociada organizada de manera sistemática con fines de investigación (Jeon, 2014). Los organoides pueden almacenarse en biobancos y utilizarse para investigación fundamental, medicina de precisión y medicina regenerativa. Los organoides cerebrales se pueden usar para comprender el desarrollo del cerebro, y las mini tripas pueden servir como una herramienta personalizada de prueba de drogas para la fibrosis quística (FQ) (Boers, van Delden, Clevers, & Bredenoord, 2016).
- **Identificación de tumores heterogéneos:** Se ha demostrado la preservación de la heterogeneidad tumoral utilizando métodos tradicionales como la secuenciación de ARN en masa (RNA-seq) y la secuenciación del exoma para investigar el perfil genómico y transcriptómico de estas células y, lo que es más importante, se han demostrado nuevas pruebas sobre el mantenimiento de heterogeneidad de tipo celular en los organoides, por lo cual, representa una forma eficiente de identificar los diferentes tipos celulares en tumores heterogéneos y determinar tratamientos apropiados para ellos (Yang, Zhang, & Liu, 2020).

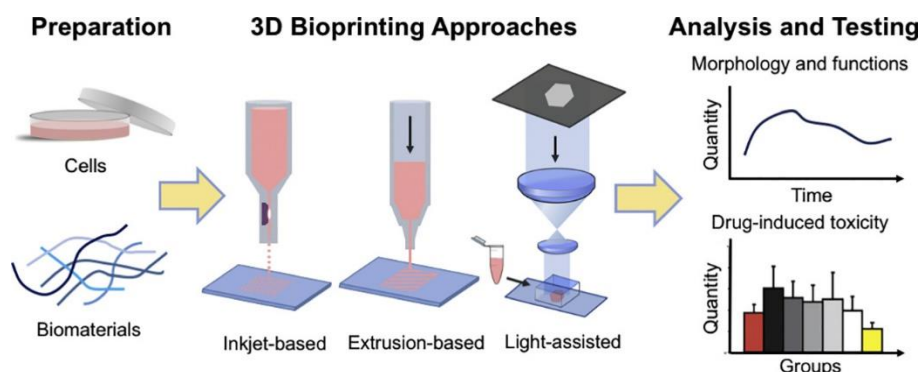


Figura 18. Diagrama esquemático que muestra el uso de bioimpresión 3D para la generación de construcciones in vitro (Ma et al., 2018).

En cuanto a los injertos de piel, como se mencionaba previamente, existen tres tipos principales con base en su lugar de procedencia, es decir, los autoinjertos, que provienen de la misma piel del paciente; los xenoinjertos, obtenidos de animales, y; los aloinjertos, conseguidos de cadáveres.

Con respecto a los xenoinjertos, una amplia variedad ha sido probada. Los xenoinjertos de piel porcina son una práctica moderna en el cuidado de las heridas. Para su uso, la piel de puerco debe ser debidamente tratada, dejando únicamente la capa de la dermis. Los xenoinjertos son generalmente utilizados para cubrir quemaduras parciales de la piel.

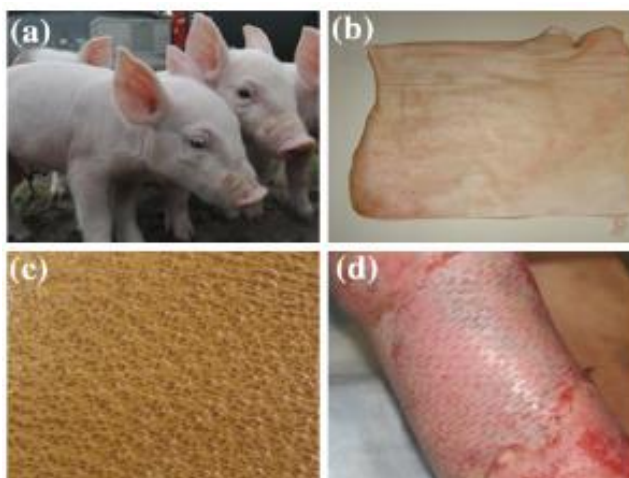


Figura 19. *Pasos en la producción de xenoinjertos porcinos. (a) Los puercos sanos son seleccionados y monitoreados durante múltiples semanas para luego ser sacrificados, (b) piel sana del puerco, (c) superficie morfológica del injerto producido de la piel del puerco, (d) xenoinjerto aplicado a piel humana (Augustine, Thomas, & Kalarikkal, 2014).*

En cuanto a los aloinjertos, estos son los más utilizados para el tratamiento de quemaduras de la piel. Dependiendo de los métodos de procesamiento y de almacenamiento, existen dos tipos principales de aloinjertos, estos son los aloinjertos crioconservados y los aloinjertos conservados en glicerol (GPA por sus siglas en inglés). Los GPA son los más populares y los mayormente utilizados en el ámbito clínico.

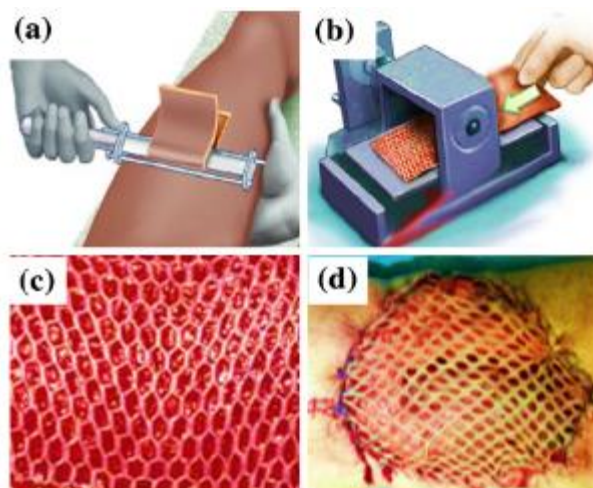


Figura 20. Pasos de producción de un aloinjerto. (a) Incisión de piel en cadáver, (b) mallado de piel cadavérica aislada, (c) morfología superficial del aloinjerto, (d) aloinjerto implantado en piel humana (Augustine et al., 2014).

Por último, dentro de los autoinjertos predominan los autoinjertos epiteliales cultivados, que se cultivan con base en la piel del paciente. Los queratinocitos pueden ser cultivados para producir injertos de capas epiteliales delgadas. Estos queratinocitos obtenidos de la piel del paciente son aislados, cultivados y expandidos en capas en períodos de 3-5 semanas antes de ser utilizados como injertos.

Estos autoinjertos pueden funcionar como un reemplazo permanente de la piel de pacientes que presentan heridas profundas o quemaduras de gran grosor.

En la siguiente tabla se listan algunas de las alternativas disponibles en el mercado de injertos de piel.

Tipo de injerto	Forma comercial	Descripción		Usos
<i>Autoinjerto</i>	Epicel	Autoinjerto cultivado	Epidérmico	Para quemaduras dérmicas profundas severas, de espesor completo.
	MySkin	Autoinjerto cultivado	Epidérmico	Para quemaduras, úlceras y otras heridas que no sanan.
	Bioseed-S	Suspensión de queratinocitos autólogos.	pegamento	Para úlceras crónicas de las piernas.

Aloinjerto	CellSpray	Suspensión de autoinjerto epitelial cultivado.	Para quemaduras superficiales.
	Stratagraft	Autoinjerto compuesto cultivado.	Para quemaduras y lesiones severas de la piel.
	Recell	Dispositivo de terapia autólogo.	Para quemaduras, escaldaduras, heridas traumáticas y cicatrices.
	Lyphoderm	Lisado de queratinocitos humanos cultivados.	Para úlceras crónicas de las piernas.
	ICX-SKN	Aloinjerto dérmico cultivado.	Para cubrir quemaduras de espesor parcial extirpadas quirúrgicamente.
	Alloderm	Piel de cadáver con matriz dérmica acelular y membrana basal intacta.	Para reconstrucción plástica de la piel del cuello y cabeza.
	OASIS	Xenoinjerto dérmico procesado.	Para lesiones parciales o de espesor completo y lesiones traumáticas.
	Permacol	Xenoinjerto dérmico procesado.	Para la cobertura temporal de quemaduras parciales
Xenoinjerto	Matriderm	Colágeno y elastina dérmica bovina.	Para quemaduras y reconstrucción.
	Biobrane	Colágeno dérmico porcino unido a una membrana de silicona semipermeable.	Para cubrir quemaduras parciales y sitios donantes.
	Integra	Sustituto de piel de dos capas que comprende colágeno bovino y una capa exterior de silicona.	Para quemaduras profundas y de espesor total extirpadas quirúrgicamente.
	EZ Derm	Xenoinjerto derivado de porcino con colágeno entrecruzado con analdehído.	Para heridas de espesor parcial, sitios donantes, autoinjertos tipo sándwich y heridas de espesor total.

Tabla 7. Tipos de injertos de piel disponibles en el mercado (Augustine et al., 2014).

2.2. Bases teóricas que sustentan la investigación

2.2.1. Implementación de estudio *in vivo* para la comprensión de los problemas dermatológicos mediante la utilización de modelos murinos.

A pesar de que los animales de mayor tamaño reflejan de mejor manera la conformación del cuerpo humano y su fisiopatología en comparación a los roedores, debido a la alta complejidad, demanda, duración y dificultades éticas, se utilizan para la mayor parte de estudios e investigaciones ratas y ratones, desarrollando modelos murinos que buscan replicar el comportamiento del cuerpo de los humanos para evaluar alternativas de tratamientos o en este caso, de injertos de piel (Ribitsch et al., 2020).

Con respecto a estos modelos murinos (modelos *in vivo*), existen diversas alternativas con base en el tipo de injerto o el procedimiento que se realiza. Los desarrollados principalmente incluyen:

a) Trasplante directo.

El trasplante de injertos de piel, plantillas dérmicas o biomateriales directamente sobre una herida cutánea es el modelo más directo. Se pueden crear heridas por incisión o escisión, preparando un área de la herida para el injerto. En este contexto, también se pueden analizar las interacciones entre los injertos y los bordes de la herida.

Este modelo fue utilizado por múltiples investigadores como Boyce (Sriwiriyanont et al., 2012; Supp, Hahn, Glaser, McFarland, & Boyce, 2012), del Río (Del Río, Martínez-Santamaría, & Guerrero-Aspizua, 2012), Cheshire et al. (Cheshire, Herson, Cleland, & Akbarzadeh, 2016), Killat et al. (Killat et al., 2013) y Murphy et al. (Murphy et al., 2017), quienes realizaron escisiones en los dorsos de ratones y ratas, colocando injertos de piel sobre las heridas y en algunos casos, como en el del Río (Del Río et al., 2012), colocaban encima del injerto, la piel que había sido removida mediante la escisión y desvitalizada mediante ciclos de congelación y descongelación.



Figura 21. *Vista macroscópica de los pasos claves del modelo de del Río (Del Río et al., 2012).*

Mediante este método se pueden probar múltiples injertos en un solo animal, por lo cual facilita el estudio de diferentes tipos de biomateriales. Sin embargo, cuenta con algunas desventajas como la contracción de los injertos con la piel.

b) Cámara de Fusenig

Un problema que se presenta frecuentemente al realizar experimentos con ratones y ratas, es la habilidad de regeneración rápida de la piel de estos animales basada en la contracción de los tejidos ocasionada por una capa muscular auxiliar adicional que no presentamos los humanos. Adicionalmente, la piel de ratones y ratas es elástica y flexible, lo que conduce a un rápido crecimiento excesivo del injerto.

Con el objetivo de analizar los sustitutos de piel diseñados in vivo sin un crecimiento excesivo de tejido animal, el injerto de piel puede recubrirse para un mejor entorno de estudio. Para esto, se utiliza una cámara de silicona conocida como cámara de Fusenig, proporcionando un ambiente seguro para el biomaterial, el injerto o las células e inhibiendo el crecimiento de piel animal en el área injertada (Hartmann-Fritsch & Biedermann, 2019).

Lichti et al. (Lichti, Anders, & Yuspa, 2008), Cloutier et al. (Beaudoin Cloutier et al., 2017) & Higgins et al. (Higgins et al., 2017) son algunos de los investigadores que utilizaron este modelo, estudiando el área manipulada durante varias semanas en los ratones y ratas.

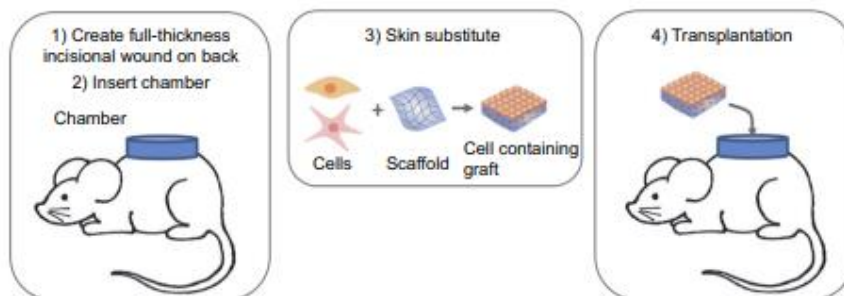


Figura 22. Principio de la cámara de Fusenig (Beaudoin Cloutier et al., 2017).

Este modelo reduce el riesgo de contaminación en el área gracias a la cámara protectora. A su vez, ya que solo proporciona una apertura pequeña en la parte superior de la cámara, es utilizado principalmente para trabajar con suspensiones celulares.

c) Entablillado de heridas

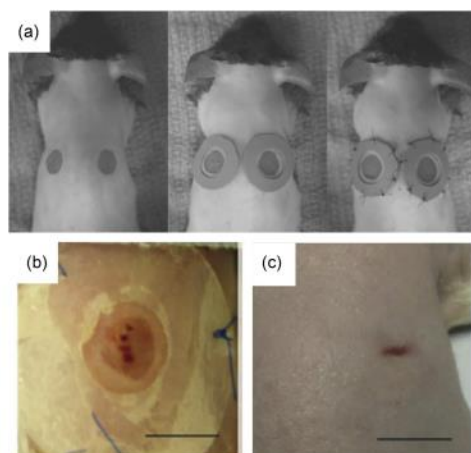


Figura 23. (a) Vista macroscópica del modelo de Galiano et al. (Galiano, Michaels, Dobryansky, Levine, & Gurtner, 2004); (b y c) Vista macroscópica del modelo de Wu et al. (Wang, Ge, Tredget, & Wu, 2013).

Mientras que las cámaras de Fusenig son utilizadas para inhibir el crecimiento del tejido circundante epitelial del huésped, el entablillado de heridas es adecuado para situaciones en donde las interacciones entre el sustituto de piel o el biomaterial con el tejido y las células del huésped es el objetivo de estudio.

Mediante el uso de férulas, como un anillo de silicona, alrededor de las heridas por escisión, se previene la cicatrización rápida de heridas por contracción y se induce la proliferación celular, la epitelización y la angiogénesis dependientes de la cicatrización de heridas, imitando así los procesos que ocurren predominantemente en la cicatrización de heridas humanas.

Galiano et al. (Galiano et al., 2004), Wu et al. (Wang et al., 2013) y Lee et al. (Yoon et al., 2016) son algunos que utilizaron este método, realizando biopsias de piel y colocando anillos de silicona para observar el proceso de regeneración de las heridas, tanto en ratones/ratas sanas y diabéticas, y utilizando en situaciones hidrogel, como en el caso de Lee et al. (Yoon et al., 2016) para estudiar el reclutamiento y la infiltración celular en el área de la herida.

Este modelo es fácil de realizar y replicar, permitiendo fácilmente observar el tamaño de las heridas con el pasar del tiempo, facilitando el análisis del proceso regenerativo de la piel en animales con o sin el uso de biomateriales o injertos.

d) Quemaduras

El proceso de regeneración de heridas por quemaduras difiere a aquellas realizadas por incisiones como en los modelos previos. Una característica de las heridas por quemaduras es la gran respuesta inflamatoria, por lo cual, para estudiar los procesos llevados a cabo por el cuerpo ante esta clase de heridas, es necesario crear una herida por quemadura. Se considera que la repuesta ante las quemaduras es uniforme a través de especies.

En primer lugar, se produce una respuesta local seguida de una reacción inflamatoria sistémica después de la lesión por quemadura. El tejido quemado local inicia la producción de toxinas y radicales de oxígeno y finalmente conduce a la peroxidación. Los productos del metabolismo oxidativo inician un estado sistémico hipermetabólico, hiperdinámico inducido por la inflamación que puede conducir a insuficiencia orgánica, como insuficiencia respiratoria o renal o inestabilidad cardíaca. Estas fallas y disfunción inmunológica siguen siendo la principal causa de lesiones térmicas, morbilidad y mortalidad (Iii, 1970).

Ulrich (Akershoek et al., 2018) y Hamrahi et al. (Hamrahi et al., 2012) fueron algunos de los científicos que implementaron este modelo para estudiar la regeneración de la piel ante quemaduras con el uso de diversos medicamentos y suspensiones celulares.

e) Cámara de pliegues cutáneos dorsales

La cámara de pliegues cutáneos dorsales es uno de los modelos de ventana más utilizados que permite la observación no invasiva de la vascularización in vivo durante un período de 2 a 3 semanas.

Para el modelo de cámara de pliegues cutáneos dorsales, se implanta una cámara de observación en la espalda de roedores como ratones, ratas o hámsters. Con la cámara, se proporciona un acceso continuo al panículo carnoso, subcutis y cutis, y estas estructuras se pueden analizar de forma no invasiva, de forma repetitiva a través de un microscopio intravital.

Laschke et al. (Huang et al., 2016; Laschke, Vollmar, & Menger, 2011) describieron una amplia variedad de aplicaciones de la cámara dorsal, que va desde el estudio de curación de heridas primarias, hasta la observación de respuestas del cuerpo ante el uso de biomateriales o sustitutos de piel.

Un aspecto beneficioso de este modelo es que, para el análisis de las especies, la cámara puede ser colocada bajo un microscopio permitiendo observaciones repetitivas no invasivas.

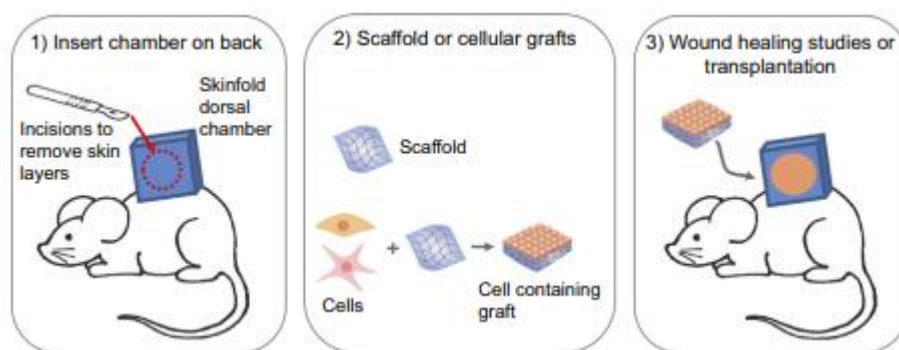


Figura 24. Esquema del principio básico de la cámara de pliegues cutáneos dorsales (Huang et al., 2016; Laschke et al., 2011).

f) Implante subcutáneo

La implantación subcutánea de biomateriales es el modelo más utilizado para estudiar las características de los materiales *in vivo* en un entorno controlado. Cole et al. (Cole, Stal, Sharabi, Hicks, & Hollier, 2011) utilizaron este modelo para estudiar diversos tipos de sustitutos de tejidos en ratones.

Estos implantes son estudiados mediante una especie de bolsillos pequeños que facilitan el estudio de múltiples biomateriales en un solo animal.

g) Inyecciones subcutáneas e intradérmicas

Para algunas aplicaciones la implementación de nuevos biomateriales mediante inyecciones subcutáneas o intradérmicas de suspensiones celulares o soluciones de biopolímeros, puede ser el modelo ideal para su análisis.

Estas inyecciones han sido utilizadas en ratas para el estudio de la psoriasis. Los investigadores principales de esta investigación fueron Carretero et al. (Carretero et al., 2016) quienes prepararon injertos de piel humana basados en fibrina, conteniendo fibroblastos y queratinocitos y los trasplantaron a las ratas. Posteriormente, se le inyectaron suspensiones celulares o citoquinas de manera intradérmica.

Este método facilita el estudio de soluciones y debido a la falta de incisiones u operaciones adicionales, es fácil de realizar. Adicionalmente, con este modelo se pueden realizar estudios *in vivo* de mayor duración.

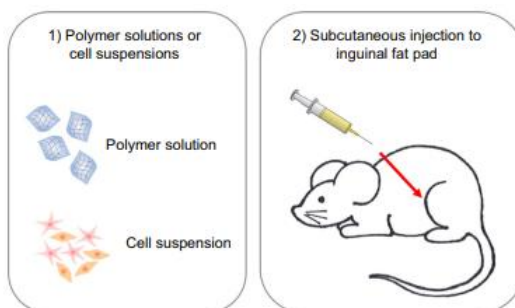


Figura 25. Vista esquemática del principio básico del modelo de inyecciones subcutáneas e intradérmicas (Carretero et al., 2016).

Una alternativa interesante también, es la utilización de modelos *ex vivo* que permiten la realización de pruebas sin tener que contar con un gran número de animales. Se realizan tomando tejido del animal para probarlo con el biomaterial fuera del cuerpo. Se puede realizar una prueba *ex vivo* usando una derivación para probar la interacción sanguínea del biomaterial. En pruebas *ex vivo* se analizan las propiedades físicas, químicas, mecánicas y otras de los tejidos y biomateriales que han interactuado con ellos después de haber sido implantados por un tiempo o durante la interacción. Las evaluaciones *ex vivo* de biomateriales son otra forma de garantizar la seguridad y la eficacia de los biomateriales.

<i>Especie</i>	<i>Modelo</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Referencias</i>
<i>Humano</i>	In Vitro – Cultivo celular 2D	Bajo costo y período de cultivo corto.	Falta de algunas células de interacción célula- célula y célula- ECM presentes en el tejido cicatricial nativo.	(Phan, Sun, Bay, Chan, & Lee, 2003)
	In Vitro – Cultivo celular 3D	Imitar el entorno 3D in vivo de las cicatrices humanas.	Ausencia de componentes celulares y estructurales de la cicatriz de la piel.	(Bell, Ivarsson, & Merrill, 1979)
	Ex Vivo – Cultivo de órganos	Preservación de componentes celulares y estructurales en cultivo a largo plazo.	Altos costos para el mantenimiento y falta de interacciones sistémicas.	(Syed, Bagabir, Paus, & Bayat, 2013)

	<p>Posibilidad de investigar los procesos moleculares, celulares y estructurales de la formación de cicatrices en diferentes momentos y caracterización en profundidad de las cicatrices de la piel.</p>	<p>Capacidad limitada para manipular variables experimentales y posibles problemas éticos.</p>	<p>(Ud-Din et al., 2019)</p>
<p><i>Animal</i></p> <p>In Vivo – Cicatrización inducida normal e inducida hipertrófica.</p>	<p>Roedores: bajo costo, facilidad de manejo y manipulación genética</p>	<p>Roedores: tienen una capa fibromuscular y formación de cicatriz normal a corto plazo reduciendo la similitud con la formación de cicatriz humana.</p>	<p>(Wong, Sorkin, Glotzbach, Longaker, & Gurtner, 2011)</p>
	<p>Conejos: capacidad de cuantificar la cicatriz formada de</p>	<p>Conejos: diferencias anatómicas (capa de cartílago)</p>	<p>(Morris et al., 1997)</p>

	semanas a meses y crear cicatrices hipertróficas.		
	Cerdos y caballos: similitudes con la formación de cicatrices humanas.	Cerdos y caballos: solo cerdos hembra de uso común, posibles problemas éticos y altos gastos.	(Vardaxis, Brans, Boon, Kreis, & Marres, 1997)
In Vivo – Xenoinjerto de cicatriz	Menores costos y un período de investigación más corto, en comparación con otros modelos.	Depende del tamaño adecuado de la muestra de piel, mantenimiento difícil, longevidad limitada de animales inmunodeficientes.	(Supp, 2019)
In Vivo – Ingeniería de Tejidos	Realización de estudios preclínicos y desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para reducir la formación de cicatrices.	Dificultad para mantener las características de los fenotipos de la piel modificados de forma análoga a las cicatrices de la piel nativa.	(Seo, Lee, & Jung, 2013)

Tabla 8. *Ventajas y desventajas de modelos de lesiones cutáneas (Neves, Wilgus, & Bayat, 2021).*

Existen múltiples proyectos que se enfocan en la implementación de métodos ex vivo para la regeneración de la piel, dentro de estos los principales son:

a) Genoskin

Genoskin es de los primeros modelos ex vivo para la prueba de medicamentos y tratamientos para lesiones o enfermedades de la piel. A diferencia de los modelos in vivo que se realizan con los animales, Genoskin se realiza con piel humana obtenida de adultos donantes que se someten a alguna cirugía y aceptan donar cualquier residuo de piel que sería destruido en caso de no ser utilizado.

Con base en estas donaciones se desarrollan los modelos de piel que se mantienen vivos durante una semana luego de cirugía, permitiendo así una semana completa de oportunidades para realizar pruebas en todos los tipos de células y apéndices de la piel de manera simultánea.

Mediante este modelo ex vivo, se puede obtener información más precisa sobre la eficacia y toxicidad de medicamentos, vacunas, dispositivos médicos y cosméticos en la piel.

Los encargados de este proyecto proporcionan sus servicios a especialistas de laboratorio que estén desarrollando investigaciones o proyectos de esta índole. Adicionalmente, realizan análisis con la ayuda de inteligencia artificial para evaluar los resultados y ayudar a los investigadores a obtener el desarrollo esperado (Genoskin, 2023).

b) Reprocell

Reprocell ha desarrollado modelos de piel humana para la ejecución de pruebas de drogas de alto rendimiento, investigación cosmética y del cuidado de la piel, modelado de enfermedades y medicina de precisión.

Los modelos de piel 3D consisten en queratinocitos primarios y fibroblastos derivados de biopsias de piel humana en el entorno clínico. Estos derivados son obtenidos de donantes tanto enfermos como sanos.

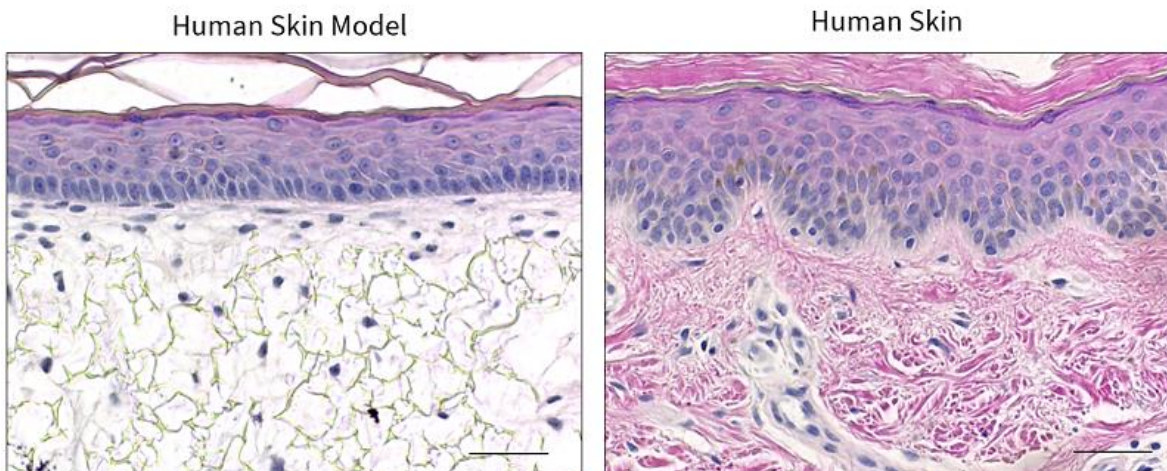


Figura 26. *Análisis histoquímico del modelo de Reprocell comparado a piel humana (Reprocell, 2023).*

Las biopsias de piel se utilizan para establecer cultivos celulares primarios de queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos a través de la disociación enzimática de varios pasos del tejido cutáneo en células individuales sin afectar su integridad celular (Reprocell, 2023).

c) Otros modelos

Genoskin y Reprocell son proyectos ya patentados y comercializados que proporcionan sus servicios a múltiples laboratorios e investigadores. Sin embargo, en el ámbito de desarrollo, existen múltiples modelos ex vivo que han sido diseñados a lo largo de los años.

Uno de ellos es el desarrollado por el equipo de Elisabeth Hoffman, que fue diseñado para el estudio de respuestas locales a quemaduras, manteniendo una estructura tisular general intacta y brinda información valiosa sobre los mecanismos locales al comienzo del proceso de curación de heridas después de las lesiones por quemaduras (Hofmann et al., 2021).

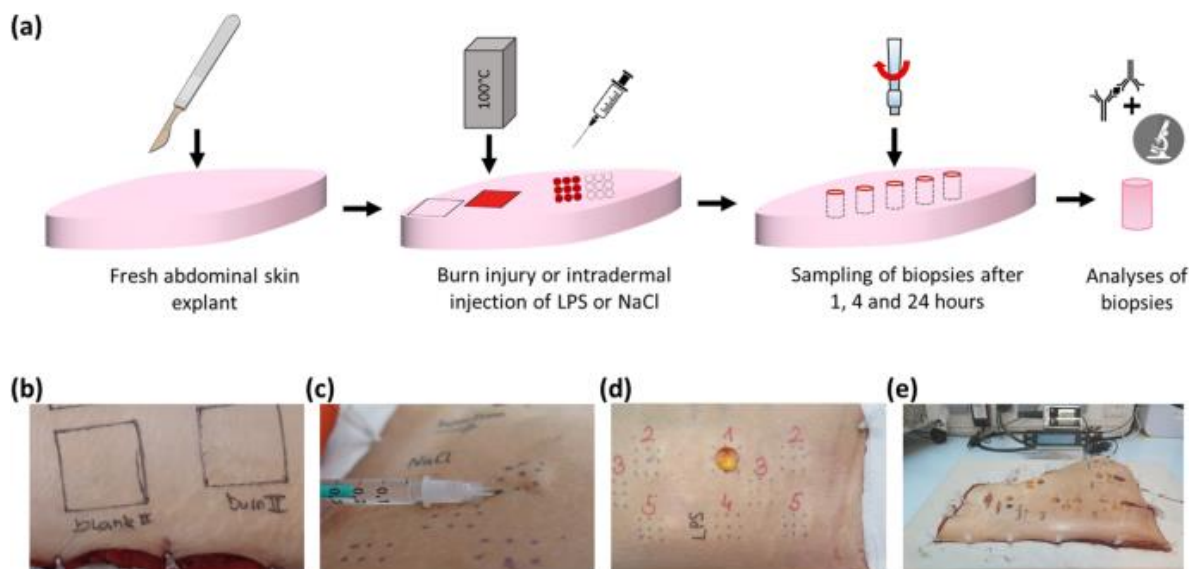


Figura 27. Configuración experimental para el modelo de piel ex vivo para lesiones por quemaduras e inflamación. (a) El procedimiento experimental incluía la transferencia inmediata de los explantes de piel abdominal fresca al laboratorio, la creación de una lesión por quemadura o la inyección intradérmica de LPS o NaCl, la recolección de biopsias con sacabocados y análisis moleculares e histológicos. Imágenes representativas de (b) una lesión por quemadura (campo derecho) en comparación con un sitio sano y en blanco (izquierda), (c) la inyección intradérmica de LPS (inflamación; círculos rojos en (a)) o NaCl (control para trauma por inyección; círculos abiertos en (a)), (d) muestreo de biopsias y (e) el explante de piel en la cámara climática (Hofmann et al., 2021).

Otro modelo ex vivo fue el diseñado por el grupo de Jessica E. Neil (Neil, Brown, & Williams, 2020) en el cual pacientes sanos donaron tejido humano mediante abdominoplastia electiva. En este modelo los investigadores quisieron enfocarse en un diseño con el cual se pudiera explorar la fisiopatología de las dermatosis inflamatorias y para las pruebas preclínicas de posibles tratamientos terapéuticos.

Este modelo conserva importantes señales de genes inflamatorios observadas en dermatosis inflamatorias humanas para la evaluación preclínica de nuevas terapias, siendo capaz de imitar los datos publicados de biopsias clínicas inflamatorias de pacientes con dermatitis y psoriasis.

El modelo demostró su gran utilidad y semejanza al comportamiento de la piel humana al aplicársele 5 fármacos distintos y regular de manera consistente los biomarcadores humanos con los mecanismos de acción in vivo reportados de los fármacos.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.

3.1. Objetivo específico 1: Desarrollar un perfil epidemiológico, de tipo preliminar, de las lesiones cutáneas en Panamá.

Con el objetivo de realizar un estudio preliminar para asentar bases para el proyecto a realizar el primer paso que se desarrolló fue una investigación exhaustiva de artículos que hablaran acerca de términos como “piel”, “partes de la piel”, “lesiones cutáneas”, “función de la piel” y “comportamiento de la piel” para lograr comprender la información clave acerca del órgano que se estaría estudiando y tratando a lo largo de este proyecto. En este paso obtuvimos información relevante acerca de las diversas capas de la piel, sus principales funciones y el proceso que lleva a cabo la piel al momento de lidiar con lesiones cutáneas.

Al finalizar con este paso preliminar, para profundizar más en el tema central del proyecto se llevó a cabo una búsqueda de artículos científicos, revistas y conferencias utilizando los términos: “enfermedades crónicas cutáneas”, “tratamiento” y “modelo animal”. Con base en esto se obtuvo una amplia variedad de artículos que explicaban la amplia variedad de enfermedades crónicas no transmisibles, dentro de las cuales predominan: el cáncer, la diabetes, las enfermedades respiratorias, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades dérmicas.

A raíz de estos resultados se delimitó la búsqueda para enfocar la investigación a las enfermedades crónicas no transmisibles de carácter dérmico o cutáneo, realizando búsquedas con los siguientes términos: “injerto de piel”, “ingeniería de tejidos”, “organoides”, “biomaterial” y “regeneración de piel”, las cuales dieron como resultado 57 elementos, de los cuales fueron seleccionados artículos realizados desde el año 2014 hasta el año 2022, tomando aquellos de mayor impacto y relevancia al tema a tratar.

Dentro de ellos resaltan investigaciones realizadas por E. Gareta (García-Gareta, 2019), Augustine et al. (Augustine et al., 2014), Kamoun et al. (Kamoun et al., 2017), Tansil et al. (S. Tan et al., 2019) y Hartmann-Fritsch et al. (Hartmann-Fritsch & Biedermann, 2019), en donde se diferencian múltiples tipos de materiales, tanto

clínicos como comerciales que son utilizados para el tratamiento de lesiones dérmicas y diversas investigaciones realizadas, principalmente en modelos murinos para evaluar su efectividad.

Cabe destacar, que dentro de estos artículos se obtiene que la clasificación de enfermedades crónicas no transmisibles dérmicas incluye: psoriasis, eczemas, cáncer, vitíligo, rosácea, acné e hidradenitis supurativa. Adicionalmente, se pudieron detallar las diversas lesiones dérmicas tanto crónicas (úlceras de presión, úlceras venosas, úlceras arteriales, pie diabético) como agudas (quemaduras, abrasiones, laceraciones, punciones, lesiones por radiación).

Simultáneamente, se investigó el alto impacto de las enfermedades de la piel a nivel global, continental y nacional junto con estadísticas de las diversas enfermedades, enfocándonos en las estadísticas nacionales. Se lograron recopilar así estadísticas de diversas clínicas de heridas en el país, delimitando aquellas de mayor importancia para lo requerido en el proyecto comprendiendo así el efecto de las enfermedades de la piel para la población.

Al igual que se investigaron los diversos tipos de enfermedades y su incidencia en varios países, se investigó el impacto económico que tienen estas enfermedades para la economía de una variedad de países a nivel internacional para lograr comprender la importancia que tiene el desarrollo de esta clase de proyectos que busca conseguir medicina personalizada con menor volumen de medicamentos y un menor costo, logrando así contribuir a la economía al igual que a la mejora de los pacientes con estas patologías.

Finalmente, se detallaron los diversos modelos murinos existentes para el estudio de la regeneración de la piel junto con los resultados obtenidos por los investigadores en cada uno de ellos, para poder así, determinar un modelo adecuado para implementar en el protocolo a desarrollar.

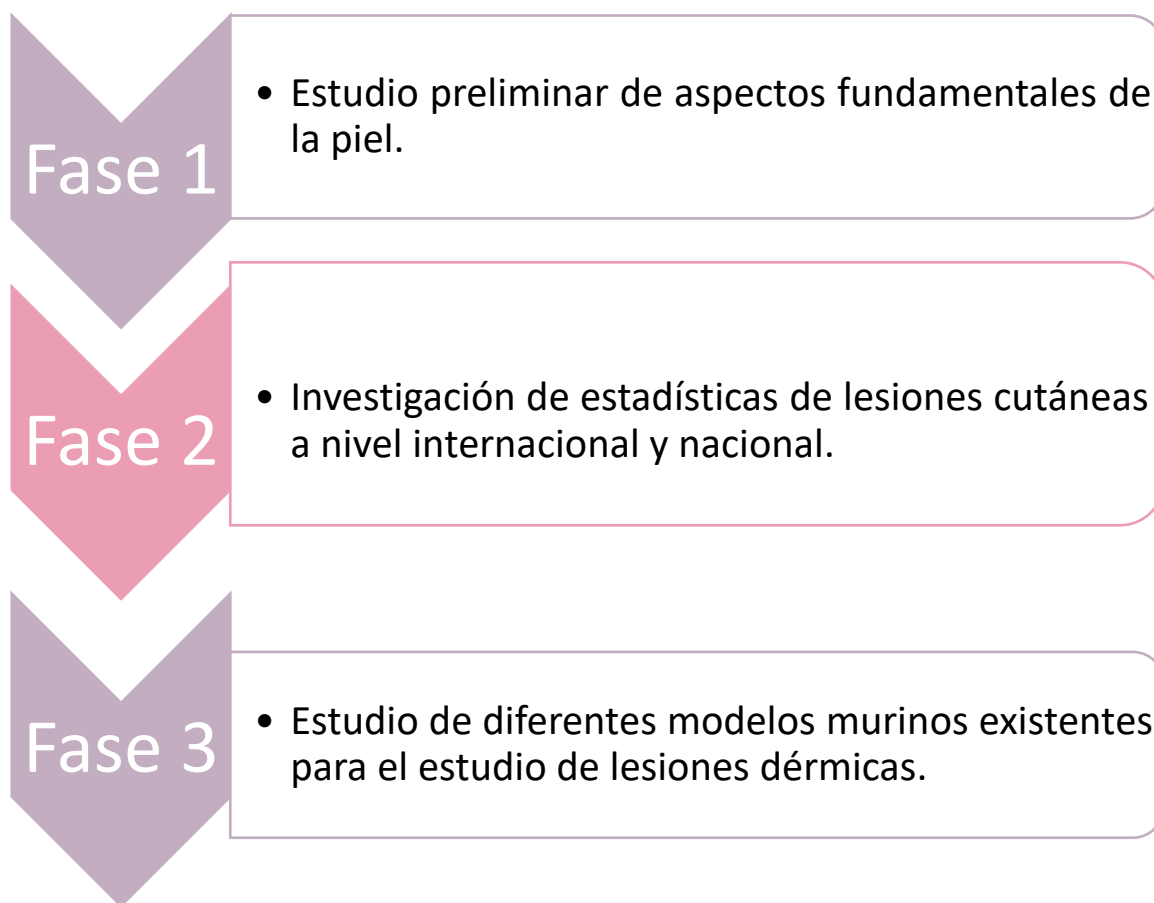


Figura 28. Esquema de fases en el desarrollo del objetivo 1.

Toda la información recopilada fue de suma importancia para lograr dictaminar el impacto de las lesiones cutáneas para la población, las estrategias con las que se cuenta actualmente en el país para lograr mitigar estas patologías, las mejores alternativas para llevar a cabo este proyecto y el alto impacto que tendría para el país el desarrollo de este proyecto en el sector económico, social, sanitario, cultural y educativo.

3.2. Objetivo Específico 2: Desarrollar un protocolo de bioética en modelos murinos para lesiones cutáneas.

Como objetivo dos se busca el desarrollo de un protocolo de bioética que será sometido ante el Comité de Ética de la Investigación y el Bienestar de los Animales de la Universidad de Panamá.

El protocolo se divide en:

- 3.2.1 Animales experimentales,
- 3.2.2 Preparación de las férulas,
- 3.2.3 Anestesia y procesos preoperatorios,
- 3.2.4 Escisión y entablillado de herida,
- 3.2.5 Cuidados posoperatorios y
- 3.2.6 Mediciones y tratamiento de las heridas

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

4.1. Objetivo específico 1: Desarrollar un perfil epidemiológico, de tipo preliminar, de las lesiones cutáneas en Panamá.

Los resultados a reportar de este objetivo son durante el desarrollo del mismo y se consiguieron diversos datos estadísticos con respecto a varios centros de salud y diversas enfermedades cutáneas.

Para empezar, cabe señalar nuevamente la tasa de mortalidad de las lesiones de piel dentro de Panamá. Acorde a World Health Records para el año 2020 el número de defunciones ocasionadas por enfermedades de la piel alcanzó un valor de 127 muertes, es decir, el 0.72% de todas las muertes, lo cual indicó una tasa de mortalidad de 2.50 por 100,000 de población (WHR, 2020).

Reportamos que dentro de las diversas lesiones cutáneas y enfermedades dermatológicas existentes las de mayor prevalencia a nivel mundial son el acné, del cual en Panamá no hay estadísticas registradas, pero es de las enfermedades más comunes, principalmente entre adolescentes. A nivel mundial se estima que aproximadamente un 9.4% de la población padece de acné, es decir, aproximadamente 754 millones de personas.

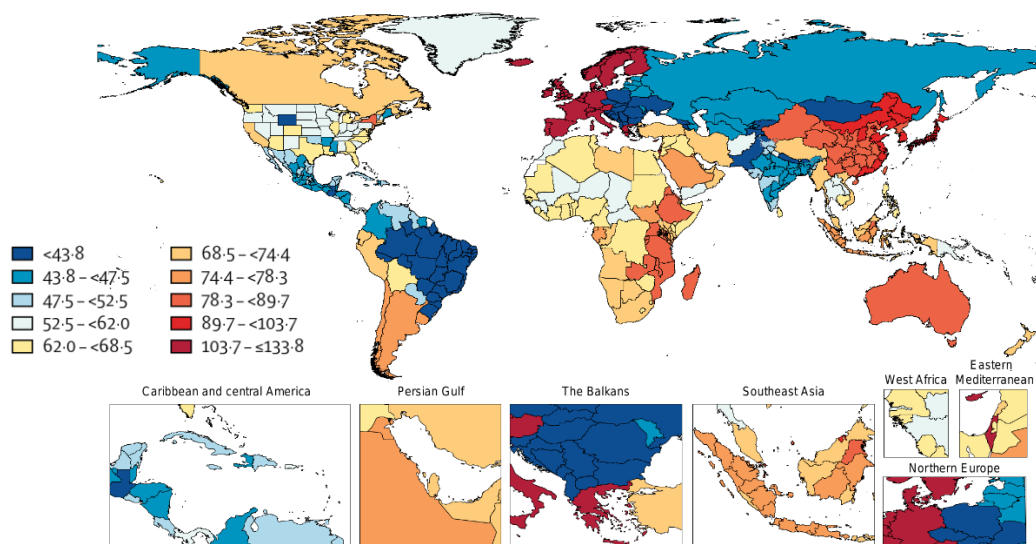


Figura 29. Tasa de casos de acné (cada 100.000) por ubicación, en 2019 (Healthdata, 2020).

Siguiendo los diferentes tipos de enfermedades dermatológicas, el siguiente en la lista de incidencias es la dermatitis atópica o eczemas, de los cuales obtuvimos algunas estadísticas solamente para el Sector de Panamá Oeste en cuanto a menores para el año 2019, estableciendo que 392 menores de 1-4 años padecieron dermatitis (Mariscal, 2021).

A través de estudios realizados en América Latina pudimos obtener estadísticas generales para menores que establecen que los lactantes de 12 a 15 meses de edad dieron la mayor prevalencia de dermatitis atópica en esta región, que fue del 18,2%. Los niños de 6 a 7 años en América Latina tuvieron una prevalencia de dermatitis atópica de 11,3 %, mientras que los adolescentes de 13 a 14 años tuvieron una prevalencia menor de 10,6 % (Hadi, Tarmizi, Khalid, & Gajdács, 2021).

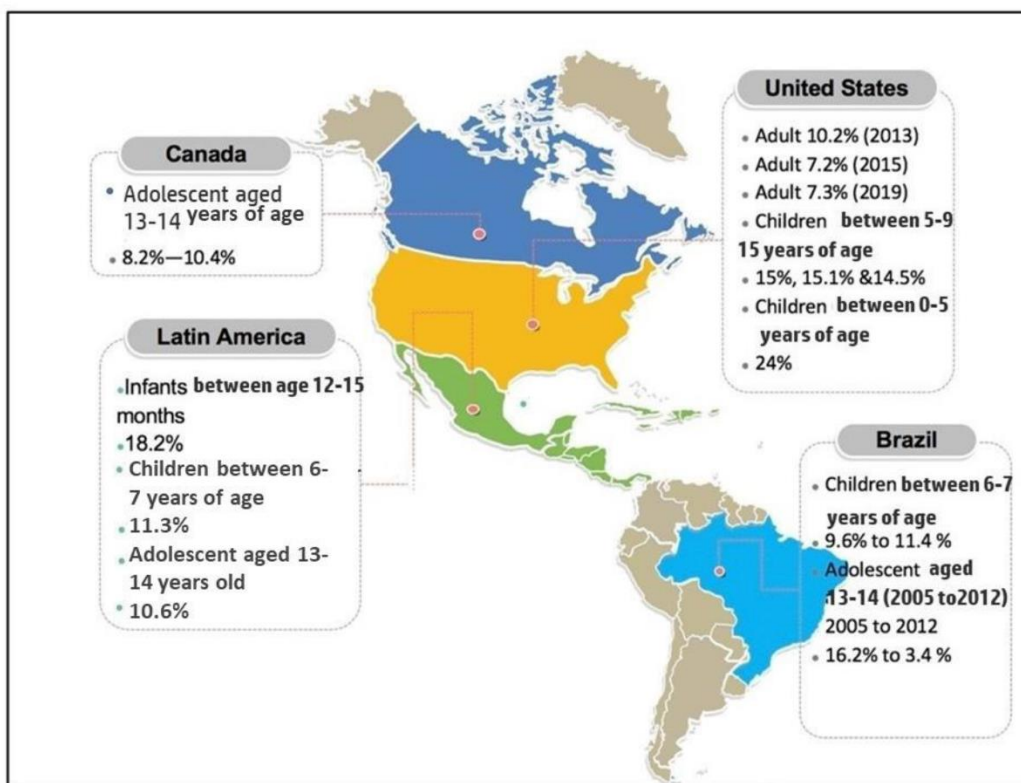


Figura 30. Prevalencia de la dermatitis atópica en la población de América (Hadi et al., 2021).

De tercer lugar con mayores incidencias se encuentran las úlceras, principalmente las úlceras diabéticas, debido al gran número de pacientes diabéticos existentes.

Acorde a los registros sanitarios, 450,000 personas en Panamá sufren de diabetes, de las cuales el 5% (22,500 personas) desarrolla pie diabético (Noticias, 2022).

Con respecto a otras enfermedades crónicas obtuvimos que en el país aproximadamente un 2-3% de la población padece psoriasis, lo cual indica que puede haber alrededor de 7 a 8 mil pacientes en todo la república (Nacional, 2020).

Por otro lado, dentro de las estadísticas proporcionadas directamente por el MINSA, dentro del Registro Nacional de Cáncer (MINSA) en su informe 2018, se encontró que para el año 2016 en la República de Panamá se presentaron 14.7 casos de cáncer de piel por cada 100 000 habitantes. En el caso del melanoma la tasa fue de 2.3 por cada 100 000 habitantes. La cifra de defunciones por melanoma fue de 23 personas (Zapata, 2022).

Para el año 2017, se observa un registro de 943 casos nuevos de cáncer de piel y 46 casos de melanoma maligno, siendo este último, el tipo de cáncer de piel más agresivo, siendo responsable de 30 muertes (Fundacáncer, 2020b).

Posteriormente, en el último reporte de cáncer del MINSA se reportaron datos de casos de cáncer de piel para los años 2018, y los datos preliminares para el 2019 y 2020. En 2018 se reportaron 818 casos de cáncer de piel, con una tasa de 19.7 por cada 100,000 habitantes; en 2019, se reportaron preliminarmente 420 casos de cáncer de piel, con una tasa de 10.0 por cada 100,000 habitantes y en 2020 se reportaron preliminarmente 543 casos de cáncer de piel, con una tasa de 12.7 por cada 100,000 habitantes (MINSA, 2020). A continuación, se anexan tablas de resumen con los datos de casos de cáncer de piel por provincia y comarca.

Año de Ocurrencia	Total General		Bocas del Toro		Coclé		Colón		Darién	
	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)
2017	943	23.0	9	5.4	47	18.0	21	7.4	4	7.2
2018	818	19.7	8	4.7	51	19.4	26	9.0	8	14.2
2019 (P)	420	10.0	2	1.1	25	9.4	17	5.8	4	7.0
2020 (P)	543	12.7	2	1.1	24	9.0	15	5.0	6	10.4

Tabla 9. Casos de cáncer de piel por provincia. (P) Datos preliminares, pendientes a procesos de depuración; (1) Tasa calculada en base a la estimación de la

población total y según provincia por 100,000 habitantes, al 1ro de julio del año respectivo.

Año de Ocurrencia	Herrera		Los Santos		Panamá		Panamá Oeste		Veraguas	
	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)
2017	75	63.3	70	73.4	413	26	103	17.9	42	17.1
2018	70	59	45	47.1	272	17	126	21.4	35	14.2
2019 (P)	49	41.2	41	42.9	134	8	54	9	23	9.3
2020 (P)	55	46.2	31	32.4	213	13	76	12.5	34	13.7

Tabla 10. Continuación (MINSa, 2020).

Año de Ocurrencia	Kuna Yala		Emberá		Ngäbe Buglé	
	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)	N°	Tasa (1)
2017	6	13.6	-	-	2	1.0
2018	-	-	6	13.3	1	0.5
2019 (P)	2	4.3	-	-	1	0.5
2020 (P)	-	-	4	8.4	3	1.3

Tabla 11. Casos de cáncer de piel por comarca. (P) Datos preliminares, pendientes a procesos de depuración; (1) Tasa calculada en base a la estimación de la población total y según provincia por 100,000 habitantes, al 1ro de julio del año respectivo (MINSa, 2020).

Cabe agregar que según los últimos datos de OMS publicados de 2020 las muertes causadas por cáncer de piel en Panamá han llegado a 56 (0,32% de todas las muertes). La tasa de mortalidad por edad es de 1,20 por 100,000 de población. Panamá ocupa el lugar número 131 en el mundo (WHR, 2023).

De las otras enfermedades crónicas de la piel no se encuentran registros para Panamá. Sin embargo, para mostrar el alto impacto a nivel mundial obtuvimos los siguientes datos estadísticos:

- Para la hidradenitis supurativa, se estima que existe una prevalencia a nivel global de 0.03% y 0.04% (Calao et al., 2018).
- Con respecto a la rosácea, según la población estudiada y los criterios utilizados para diagnosticar el trastorno, las estimaciones de la prevalencia de la enfermedad oscilan entre menos del 1 por ciento y más del 20 por ciento de la población. La afección se ha informado con mayor frecuencia en

personas de piel clara, en particular las de ascendencia europea occidental. Sin embargo, los signos y síntomas de la rosácea son más fáciles de notar en personas de piel clara que en personas de piel oscura, y pocos estudios han investigado la prevalencia de la enfermedad en personas de piel más oscura.

- El vitíligo es un trastorno común que afecta a entre el 0,5 y el 1 por ciento de la población mundial. Sin embargo, es posible que muchos casos no se informen y algunos investigadores sugieren que la afección puede afectar hasta al 1,5 por ciento de la población (Plus, 2022).

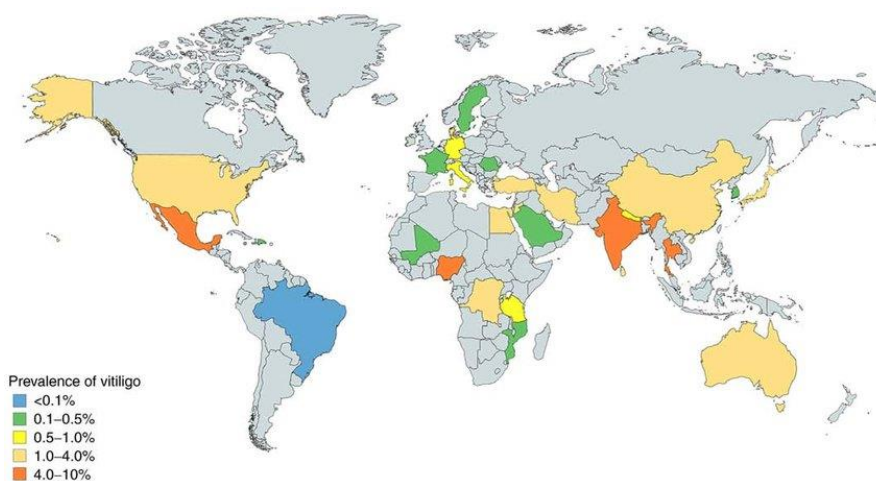


Figura 31. Prevalencia del vitíligo a nivel mundial. Tasas de prevalencia estimadas en todas las edades obtenidas de estudios realizados a nivel mundial. El área gris denota regiones con datos de vitíligo no disponibles (Said-Fernandez et al., 2021).

De las lesiones agudas se pudieron obtener datos estadísticos, pero solo de la Clínica de Heridas en Soná, en donde, durante los primeros dos meses del año 2021 atendieron a 133 pacientes con heridas agudas (Tello, 2021).

Con base en estos resultados, obtuvimos que el proyecto en cuestión tendría un alto impacto para los diversos sectores del país, principalmente el sociosanitario y el sector económico al contribuir a minimizar el costo de tratamientos de estas enfermedades y proporcionar métodos de mayor eficiencia para garantizar el bienestar de los pacientes.

Luego de obtener los resultados estadísticos requeridos para evaluar la viabilidad y rentabilidad del proyecto, se procede a investigar los diversos modelos murinos existentes y los diversos métodos bajo los cuales se realizan para poder determinar cuál sería el óptimo para desarrollar el protocolo. De esas investigaciones obtuvimos que el método de entablillado de heridas es el óptimo a realizar debido a que este modelo es fácil de desarrollar y se puede lograr óptimamente la repetibilidad y replicabilidad de los ensayos, permitiendo fácilmente observar el tamaño de las heridas con el pasar del tiempo, facilitando el análisis del proceso regenerativo de la piel en animales con o sin el uso de biomateriales o injertos.

Con el modelo de entablillado de heridas como se explica previamente, se utilizan férulas, como un anillo de silicona, alrededor de las heridas por escisión. De esta manera se logra la prevención de la cicatrización rápida de heridas por contracción y se induce la proliferación celular, la epitelización y la angiogénesis dependientes de la cicatrización de heridas. Todo esto permite que se imiten así los procesos que ocurren predominantemente en la cicatrización de heridas humanas.

4.2. Objetivo específico 2: Desarrollar un protocolo de bioética en modelos murinos para lesiones cutáneas en modelos murinos.

Para llevar a cabo este proceso es muy importante contar con los documentos para realizar la solicitud, estos documentos son los siguientes:

- Carta de presentación, solicitando la evaluación del proyecto debidamente fechada y firmada.
- Protocolo de investigación escrito.
- Formulario de solicitud de evaluación de protocolos con animales.
- Currículum vitae del investigador principal y de los sub-investigadores.
- Copia de cédula del investigador principal y de los sub-investigadores.
- Copia de certificado del Curso sobre Generalidades de la Ética de la Investigación con Animales del/la investigador/a principal y sub-investigadores no mayor a tres años en antigüedad.
- Formulario de declaración del investigador.
- Nota de aprobación del Comité de Tesis o de Investigación de la Facultad/Instituto.
- Nota de autorización para el desarrollo de la investigación de las autoridades de las instituciones en donde se desarrollará la investigación.
- Contar con la asesoría de un médico veterinario idóneo en el protocolo que presenta junto con una copia de la cédula, título e idoneidad del médico veterinario, así como una carta de aceptación por parte del mismo para realizar dicha asesoría.

Es imprescindible presentar estos documentos ante el CEIBAUP para que pueda ser registrado y pueda desarrollarse al ser aprobado.

Estos documentos deben ser entregados tanto de forma física como digital en 2 USB debidamente rotulados con el nombre del proyecto y la fecha de presentación.

Esta información será revisada y custodiada por el secretario técnico en las oficinas establecidas por la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado, quien se encarga de

informar al investigador responsable la evaluación del proyecto mediante un informe que debe contar con acuse de recibo por parte del investigador.

La evaluación puede tener 3 resultados distintos con base en el criterio del evaluador, esto puede ser:

- a) Aprobado: cumple con todos los documentos exigidos y aprobó la evaluación con todos los aspectos científicos-éticos.
- b) Pendiente de observaciones o correcciones: se encuentra ausencia de datos, no se tiene claridad de algún procedimiento o falta algún documento relevante. En este caso, se deberán realizar las correcciones pertinentes y al ser recibidas, el protocolo puede ser sometido a la consideración del pleno en la siguiente sesión.
- c) No aprobado: al recibir este dictamen, se deberá realizar un informe sustentatorio y en extenso. En este caso, el protocolo no podrá llevarse a otro comité con el objetivo de solicitar un segundo intento para su evaluación y aprobación.

Con base en esta información se realizó el protocolo y se llenaron los documentos correspondientes para llevar a cabo la solicitud ante el CEIBAUP.

Protocolo

Para el desarrollo de este protocolo se realizó un análisis extensivo de una amplia colección de protocolos y modelos murinos enfocados en la regeneración de lesiones cutáneas. Dentro de estos, dos modelos sobresalieron y fueron los principales punteros para este protocolo. Estos protocolos son “Modelo murino de regeneración,” por Luise Dunn (Dunn et al., 2013) y “Protocolo para ensayo de regeneración cutánea en un modelo murino,” por Gitali Ganguli-Indra (Ganguli-Indra, 2014). Adicionalmente, se complementó con información respecto a los parches en el proceso regenerativo en modelos murinos mediante el artículo “La Terapia Farmacológica Combinada Mediada por un Parche de Hidrogel Adhesivo induce la cicatrización regenerativa de heridas a través de la Reconstrucción del

Microambiente Regenerativo,” por Soung-Hoon Lee (Lee et al.). Con base en estos se determinan los siguientes puntos:

Materiales

1. Trajes de bioseguridad
2. Sistema de anestesia para animales pequeños con isoflurano
3. Maquinilla para afeitar
4. Etanol al 70%
5. Tijeras iris
6. Pinzas para tejidos finos
7. Bisturí
8. Guantes
9. Betadine
10. Férula a base de anillo de silicona
11. Pegamento de cianoacrilato (Super Glue o Krazy Glue)
12. Mastisol
13. Parche
14. Carprofeno
15. Cámara digital
16. Jaulas individuales
17. Computadora con software ImageJ o alternativa para medición
18. Paraformaldehído al 4 % en solución salina tamponada con fosfato
19. Sacarosa al 17% en solución salina tamponada
20. Compuesto O.C.T.
21. Congelador con regulador de temperatura
22. Ketamina.

Animales experimentales

1. Para apegarnos al protocolo de Louise Dunn (Dunn et al., 2013), determinamos apropiada la elección de utilizar ratones machos, por lo cual para el desarrollo de este protocolo se utilizarán ratones machos de 6-8 semanas de nacidos, pesando aproximadamente 20-25 g. Con base en documentación adicional investigada (Innovation, 2022; Smarr & Kriegsfeld, 2022) pudimos observar que la mayor diferencia entre hembra y macho es el grosor de la capa de piel, siendo más gruesa en los machos en el área dorsal y en las hembras siendo la epidermis e hipodermis más gruesa. Considerando el protocolo se enfoca en el desarrollo del experimento en el área dorsal de los ratones se considera más óptimo un mayor grosor, por lo cual el uso de ratones machos es el más adecuado. Cabe añadir que para la selección de las edades de los ratones se contemplador datos obtenidos del protocolo de Louise Dunn (Dunn et al., 2013) y respaldados por diversas fuentes que indican que los ratones al tener 6-8 semanas llegan a la adultez (Jackson et al., 2017; Vähätupa, Pemmari, Junttila, Pesu, & Järvinen, 2019), logrando replicar de mejor manera el comportamiento de la piel humana.

Para el uso de estos animales es necesario obtener la autorización del Comité Institucional para el Buen Uso y Cuidado de los Animales (CICUA) del INDICASAT-AIP.

2. Los ratones deben mantenerse en condiciones estándares de 21°C y con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas con libre acceso a alimentos y agua (Dunn et al., 2013).

Preparación de las férulas

1. Tomar hojas de silicona de 0.5mm de grosor y remover la cubierta pegajosa de ambos lados.
2. Colocar la silicona en una base suave.

3. Primero, perforar el círculo exterior con un punzón de biopsia de 16 mm realizando movimientos circulares y aplicando presión sobre la lámina de silicona.
4. Perforar el círculo interior con el punzón cutáneo de 10 mm, también realizando movimientos circulares y aplicando presión sobre la lámina de silicona.
5. Colocar las férulas en etanol al 70% para mantenerlas desinfectadas hasta que vayan a ser utilizadas.

Anestesia y procesos preoperatorios

1. Administrar ketamina (44mg/kg) de forma intramuscular.
2. Colocar ungüento oftálmico (e.g., Puralube® or Lacrilube®) en ambos ojos para evitar la desecación de la anestesia.
3. Asegurarse de que los reflejos profundos de pedal del ratón estén suprimidos y colocar al ratón en la posición boca abajo.
4. Afeitar el dorso completo del ratón desde el cuello hasta la raíz de la cola y hacia los lados; afeitarse hasta el inicio de las cuatro extremidades utilizando la maquinilla para afeitar asegurándose que quede completamente desnuda y sin irritación.
5. Limpiar el área con etanol al 70% y permitir que se seque.
6. Posteriormente aplicar povidona yodada al 10% (Betadine) (Dunn et al., 2013).

Escisión y entablillado de herida

1. Utilizar un sacabocados de biopsia de 4mm para esbozar un patrón circular en la espalda de cada ratón anestesiado. Para hacer esto, se debe sostener la piel del ratón de la línea dorsal media y empujar el sacabocados de biopsia en los la piel girando a la derecha y a la izquierda para generar la herida en la piel.
2. Con las pinzas levantar la piel y revelar las heridas.

3. Utilizar las tijeras para crear heridas de grosor completo que se extiendan hasta el tejido subcutáneo. El día en que se realizan estas heridas es considerado como el día 0 del proyecto.
4. Repetir este procedimiento para las diferentes heridas que se vayan a realizar.
5. Retirar las férulas del etanol.
6. Colocar pegamento en un lado de las férulas a utilizar.
7. Centrar la férula en la herida, colocarla, y anclarla utilizando 6-8 suturas simples distribuidas uniformemente. Para ello, se utilizarán las suturas absorbentes recubiertas VICRYL (poliglactina 910) tamaño 3-0 de la marca Johnson & Johnson (Johnson, 2023).
8. Repetir estos pasos en las otras heridas.
9. Aplicar Mastisol – adhesivo líquido transparente, no irritante y no soluble en agua, compuesto de etanol, acetona, salicilato de metilo, masilla de goma, styrax y agua, que fija los apósitos más difíciles durante un período prolongado – en las férulas y en la piel intacta alrededor de ellas.
10. Tomar una foto de la herida con una regla para la documentación y el análisis de la regeneración de la herida.
11. Cubrir la herida con el parche a estudiar para verificar su efecto en la regeneración del tejido cutáneo.



Figura 32. *Procedimiento de escisión y entablillado de la herida.*

11. Colocar al ratón en una jaula individual y observar su recuperación de la anestesia y cirugía hasta que se despierte (Dunn et al., 2013).

Cuidados posoperatorios.

1. Administrar carprofeno (5mg/kg) de forma intraperitoneal diariamente por 10 días para disminuir el dolor posoperatorio.
2. Administrar enrofloxacin (85mg/kg) (University, 2022) de manera diaria a través del agua a consumir de los ratones para disminuir probabilidades de infección.
3. Mantener a los ratones en jaulas individuales.
4. Monitorear a los animales dos veces al día para verificar manifestaciones de dolor (Fischer et al., 2023).

Mediciones y tratamiento de las heridas

1. Para realizar las mediciones es necesario anestésiar a los ratones con ketamina (44mg/kg).
2. Remover el parche cuidadosamente.
3. Tomar una foto de la herida.
4. Comprobar si la férula está bien fijada a la piel; de lo contrario, la herida se contraerá y ya no podrá utilizarse para el análisis. Si la férula no está fijada firmemente a la piel, volver a aplicar Mastisol y sutura(s) interrumpida(s).
5. Reaplicar el parche.
6. Pesar los ratones de manera individual.
7. Regresar al ratón a su jaula y monitorear su recuperación de la anestesia.
8. Abrir cada imagen en el software ImageJ.
9. Dibujar una línea de diámetro utilizando la herramienta de medición.
10. Plasmar escala utilizando los 4mm como medición conocida.
11. Calcular el área de cada una de las heridas.

12. Luego de calcular las diversas áreas, calcular el tamaño de las heridas como porcentajes con base en la herida del día 1 (Chen, Longaker, & Gurtner, 2013).

Análisis histológico

1. A los 10 días, someter a los ratones a eutanasia mediante dislocación cervical. Se toman 10 días para el procedimiento, de manera tal que le dé tiempo a la herida de sanarse para poder observar diferencias entre la herida de control y la que tiene colocada el parche. Esto se determina tomando de referencia el protocolo guía (Dunn et al., 2013) y bajo el conocimiento que, en condiciones generales, las heridas en ratones demoran aproximadamente 7 días en sanar. Sin embargo, como se les colocan férulas a las heridas para evitar la contracción de la piel, el procedimiento de regeneración demora más (Masson-Meyers & Andrade, 2020).
2. Con unas pinzas y un bisturí, retirar las suturas y remover con cuidado las férulas.
3. Utilizar las tijeras iris para crear una herida de aproximadamente 2mm adicionales de tejido normal adyacente con respecto a las heridas originales.
4. Incubar el tejido en paraformaldehído al 4 % en solución salina tamponada con fosfato a 4°C durante la noche.
5. Transferir el tejido a sacarosa al 17% en solución salina tamponada con fosfato por 24 horas más a 4°C.
6. Remover exceso de solución frotando cuidadosamente sobre el tejido
7. Colocar el tejido en compuesto O.C.T (Temperatura de Corte Óptima) y congelarlo a -80 °C (Dunn et al., 2013).

CONCLUSIONES

1. Este proyecto tuvo como objetivo la redacción de un protocolo para la implementación de un modelo de lesión cutánea en murinos buscando contribuir al desarrollo de aplicaciones de ingeniería tisular.

Mediante el desarrollo de este proyecto se obtuvo como primera conclusión que las enfermedades cutáneas representan un riesgo elevado para la población mundial, debido a su rápido incremento ocasionado por factores como el aumento de la radiación ultravioleta que se filtra cada vez más a través de la capa de ozono. Estas enfermedades se encuentran en incremento y se deben buscar métodos eficaces para su tratamiento como lo son las aplicaciones de ingeniería tisular discutidas a lo largo de este trabajo.

2. Esto nos lleva a nuestra segunda conclusión que es el alto impacto de la implementación de técnicas de ingeniería tisular como método innovador para el tratamiento de lesiones cutáneas. Estas técnicas proporcionan soluciones eficaces y personalizadas para los pacientes, que aseguran un mayor éxito al utilizar tejido del propio paciente para encontrar a menor escala qué solución (apósito, hidrogel, parche, y otros) resulta ser óptima para el tratamiento de la afección. De ser implementado en Panamá, esto proporcionaría amplios beneficios para el sistema sociosanitario, incrementando la esperanza de vida de pacientes que padecen de lesiones dérmicas.

Adicionalmente, contribuiría al sistema económico bajo la reducción de costos necesarios para el tratamiento de pacientes, ya que, al estudiar el efecto del tratamiento sugerido a menor escala, se utiliza un menor porcentaje del medicamento y se ve un ahorro significativo para el sistema de salud. Estos motivos nos demuestran lo importante que es el desarrollo de protocolos para la implementación de estas técnicas en el país.

3. Con el desarrollo del protocolo se logra concluir que es de suma importancia seguir las indicaciones del Comité de Bioética para garantizar que el proyecto sea adecuado para su implementación al trabajar con seres vivos, en el

caso de este proyecto, con ratones, buscando que el animal sufra lo menos posible pero logrando demostrar su efectividad ante el tratamiento de lesiones cutáneas para posteriormente poder implementas estas técnicas en el tratamiento de seres humanos y contribuyendo así a la disminución de la mortalidad de las enfermedades dermatológicas.

Ante la preparación de este protocolo, también logramos concluir que es de gran envergadura tener un control, ya sea en el mismo animal o en un grupo aparte para verificar si el tratamiento realmente está teniendo un mejor impacto en las heridas a las cuales le agregamos los parches, y que, es necesario mantener un control y monitoreo exhaustivo para lograr evaluar la efectividad de los tratamientos y garantizar que el proyecto sea desarrollado de manera óptima y pueda tener un verdadero impacto en la salud del país.

RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS

Para la realización de futuros trabajos relacionados al desarrollo de modelos murinos para el tratamiento de lesiones cutáneas mediante la aplicación de ingeniería tisular se recomienda el seguimiento de los lineamientos reglamentados en el Comité de Bioética de la Universidad de Panamá para poder garantizar que la investigación o proyecto a desarrollar cumpla con los requisitos necesarios para trabajar con animales vivos, brindándole las mejores condiciones de vida a lo largo del proyecto.

Al seguir los lineamientos del Comité de Bioética también se logra asegurar que el proyecto sea desarrollado de manera organizada, óptima y eficiente, para así poder obtener resultados relevantes y precisos que permitan validar la utilidad del estudio y la viabilidad de aplicar los descubrimientos en el campo de ciencias de la salud, logrando así mejorar la condición de vidas de pacientes con lesiones y/o enfermedades cutáneas.

En relación a estos lineamientos, se recomienda realizar estudios pertinentes que justifiquen el uso de animales vertebrados y que demuestren que es la opción más viable, apoyándose siempre de cálculos estadísticos racionales que busquen el uso de la cantidad mínima requerida para realizar estos estudios, garantizando así medidas bioéticas que velen por el bienestar de los animales.

Se recomienda adicionalmente obtener diversos tipos de parches, ungüentos y apósitos para así poder hacer una comparativa mucho más amplia y poder obtener cuáles son los medicamentos ya existentes que pueden ser más efectivos para el tratamiento de las lesiones.

A largo plazo, si se desarrolla la investigación que se busca con este protocolo, se sugiere la utilización de medicina personalizada mediante células de pacientes con lesiones crónicas, las cuales pueden ser tratadas con una menor cantidad de medicamentos para sí poder encontrar un tratamiento que resulte efectivo para cada paciente en particular, teniendo como resultado un proceso de tratamientos mucho más eficientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Akershoek, J. J. J., Brouwer, K. M., Vlig, M., Boekema, B., Beelen, R. H. J., Middelkoop, E., & Ulrich, M. M. W. (2018). Early intervention by Captopril does not improve wound healing of partial thickness burn wounds in a rat model. *Burns*, *44*(2), 429-435. doi: 10.1016/j.burns.2017.08.008
- Alhashim, M., & Lombardo, J. (2018). Mechanism of Action of Topical Garlic on Wound Healing. *Dermatol Surg*, *44*(5), 630-634. doi: 10.1097/dss.0000000000001382
- Alonso, J. M., Andrade Del Olmo, J., Perez Gonzalez, R., & Saez-Martinez, V. (2021). Injectable Hydrogels: From Laboratory to Industrialization. *Polymers (Basel)*, *13*(4). doi: 10.3390/polym13040650
- American, S. (1999). If the cells of our skin are replaced regularly, why do scars and tattoos persist indefinitely? , de <https://www.scientificamerican.com/article/if-the-cells-of-our-skin/>
- Arbeláez Bolaños, S., Eslait Merchán, R. C., Arbeláez Eslait, S. A., & Esmeral Atehortúa, K. (2021). Hidradenitis suppurativa - (Hidradenitis suppurativa). *Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva; Vol. 27, Núm. 2 (2021)*.
- Aswathy, S. H., Narendrakumar, U., & Manjubala, I. (2020). Commercial hydrogels for biomedical applications. *Heliyon*, *6*(4), e03719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03719>
- Augustine, R. (2018). Skin bioprinting: a novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks. *Progress in Biomaterials*, *7*(2), 77-92. doi: 10.1007/s40204-018-0087-0
- Augustine, R., Thomas, S., & Kalarikkal, N. (2014). Advancement of wound care from grafts to bioengineered smart skin substitutes. *Progress in Biomaterials*, *3*. doi: 10.1007/s40204-014-0030-y
- AWD. (2023). AWD Manuka Honey Gauze Dressing. de <https://awdmed.com/products/awd-manuka-honey-gauze-dressing>
- Baba, A., Matsushita, S., Kitayama, K., Asakura, T., Sezutsu, H., Tanimoto, A., & Kanekura, T. (2019). Silk fibroin produced by transgenic silkworms overexpressing the Arg-Gly-Asp motif accelerates cutaneous wound healing in mice. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, *107*(1), 97-103. doi: 10.1002/jbm.b.34098
- Bai, W. F., Xu, W. C., Zhu, H. X., Huang, H., Wu, B., & Zhang, M. S. (2017). Efficacy of 50 Hz electromagnetic fields on human epidermal stem cell transplantation seeded in collagen sponge scaffolds for wound healing in a murine model. *Bioelectromagnetics*, *38*(3), 204-212. doi: 10.1002/bem.22029
- Bankoti, K., Rameshbabu, A. P., Datta, S., Maity, P. P., Goswami, P., Datta, P., . . . Dhara, S. (2017). Accelerated healing of full thickness dermal wounds by macroporous waterborne polyurethane-chitosan hydrogel scaffolds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, *81*, 133-143. doi: 10.1016/j.msec.2017.07.018
- Beaudoin Cloutier, C., Goyer, B., Perron, C., Guignard, R., Larouche, D., Moulin, V. J., . . . Auger, F. A. (2017). In Vivo Evaluation and Imaging of a Bilayered Self-Assembled Skin Substitute Using a Decellularized Dermal Matrix Grafted on Mice. *Tissue Eng Part A*, *23*(7-8), 313-322. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0296
- Bees, B. s. (2022). Post Acne Mark Cream. de <https://www.burtsbees.com/product/burts-bees-post-acne-mark-cream/>
- Bell, E., Ivarsson, B., & Merrill, C. (1979). Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *76*(3), 1274-1278. doi: 10.1073/pnas.76.3.1274

- Bepanthen. (2021). Bepanthen® Plus Wound Healing Cream. de <https://www.bepanthen.me/en/bepanthen-range/first-aid/bepanthen-plus-cream>
- Berry, J. (2021). 12 remedios caseros para tratar la psoriasis. de <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/remedios-caseros-para-la-psoriasis>
- Bloom, D., Cafiero-Fonseca, E., Jane Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L., Fathima, S., . . . Weiss, J. (2011). *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*.
- Boehncke, W.-H., & Schön, M. (2015). Psoriasis. *Lancet*, 386. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Boers, S. N., van Delden, J. J., Clevers, H., & Bredenoord, A. L. (2016). Organoid biobanking: identifying the ethics: Organoids revive old and raise new ethical challenges for basic research and therapeutic use. *EMBO reports*, 17(7), 938-941. doi: 10.15252/embr.201642613
- Borda, L. J., Macquhae, F. E., & Kirsner, R. S. (2016). Wound Dressings: A Comprehensive Review. *Current Dermatology Reports*, 5(4), 287-297. doi: 10.1007/s13671-016-0162-5
- Borrego, L. (2013). Lesiones cutáneas agudas tras intervenciones quirúrgicas. Aproximación clínica. *Actas Dermosifiliogr*, 104(9), 776-781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.04.001>
- Bramhill, J., Ross, S., & Ross, G. (2017). Bioactive Nanocomposites for Tissue Repair and Regeneration: A Review. *Int J Environ Res Public Health*, 14(1). doi: 10.3390/ijerph14010066
- Brind'Amour, K. (2023). All About Common Skin Disorders. de <https://www.healthline.com/health/skin-disorders>
- Brumberg, V., & Astrelina, T. (2021). Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. 9(9). doi: 10.3390/biomedicines9091235
- Businesswire. (2021). Global 3D Bioprinting Market Trajectory & Analytics Report 2021 - ResearchAndMarkets.com. <https://www.businesswire.com/news/home/20210628005296/en/Global-3D-Bioprinting-Market-Trajectory-Analytics-Report-2021---ResearchAndMarkets.com>
- Bylka, W., Znajdek-Awiżeń, P., Studzińska-Sroka, E., & Brzezińska, M. (2013). Centella asiatica in cosmetology. *Postepy Dermatol Alergol*, 30(1), 46-49. doi: 10.5114/pdia.2013.33378
- C., M. (2020). Cicatricure. de <https://incidecoder.com/products/cicatricure>
- Calao, M., Wilson, J. L., Spelman, L., Billot, L., Rubel, D., Watts, A. D., & Jemec, G. B. E. (2018). Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS One*, 13(7), e0200683. doi: 10.1371/journal.pone.0200683
- Campelo, M. B. D., Santos, J. A. F., Maia Filho, A. L. M., Ferreira, D. C. L., Sant'Anna, L. B., Oliveira, R. A., . . . Arisawa EÂ, L. (2018). Effects of the application of the amniotic membrane in the healing process of skin wounds in rats. *Acta Cir Bras*, 33(2), 144-155. doi: 10.1590/s0102-865020180020000006
- Carretero, M., Guerrero-Aspizua, S., Illera, N., Galvez, V., Navarro, M., García-García, F., . . . del Rio, M. (2016). Differential Features between Chronic Skin Inflammatory Diseases Revealed in Skin-Humanized Psoriasis and Atopic Dermatitis Mouse Models. *J Invest Dermatol*, 136(1), 136-145. doi: 10.1038/jid.2015.362
- CDC. (2020). Lesiones cutáneas por radiación (CRI). de <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/es/cri.htm#:~:text=Las%20lesione s%20cut%C3%A1neas%20por%20radiaci%C3%B3n,rayos%20X%20de%20baja%20intensidad>

- Chen, J. S., Longaker, M. T., & Gurtner, G. C. (2013). Murine models of human wound healing. *Methods Mol Biol*, 1037, 265-274. doi: 10.1007/978-1-62703-505-7_15
- Cheshire, P. A., Herson, M. R., Cleland, H., & Akbarzadeh, S. (2016). Artificial dermal templates: A comparative study of NovoSorb™ Biodegradable Temporising Matrix (BTM) and Integra® Dermal Regeneration Template (DRT). *Burns*, 42(5), 1088-1096. doi: 10.1016/j.burns.2016.01.028
- Choudhury, S., & Chattopadhyay, C. (2020). Double Jeopardy-A dyadic case reports of Acne vulgaris with COVID 19 and its psychosocial turbulence. *Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology*, 6, 1-3. doi: 10.18231/j.ijced.2020.077
- Co., J. Y. B. (2022). Advantages And Disadvantages Of Various Wound Dressings: Making The Right Choice. de https://www.linkedin.com/pulse/advantages-disadvantages-various-wound-?trk=organization-update-content_share-article
- Cole, P. D., Stal, D., Sharabi, S. E., Hicks, J., & Hollier, L. H., Jr. (2011). A comparative, long-term assessment of four soft tissue substitutes. *Aesthet Surg J*, 31(6), 674-681. doi: 10.1177/1090820x11415393
- Convatec. (2022a). DuoDERM Signal® Dressing. de <https://www.convatec.com/products/advanced-wound-care/wound-type/pc-wound-diabetic-foot-ulcers/duoderm-signal-dressing/>
- Convatec. (2022b). DuoDERM® CGF® Border Dressing. de <https://www.convatec.com/products/advanced-wound-care/brand-names/pc-wound-duoderm-granluflex/duoderm-cgf-border-dressing/>
- Councils, T. J. C. o. t. N. M. R. (2018). PERSONALISED MEDICINE IN THE NORDIC COUNTRIES (pp. 8): The Joint Committee of the Nordic Medical Research Councils.
- Crespo, S. (2022). 'No más niños quemados', evite accidentes durante las fiestas, *La Estrella*. Retrieved from <https://www.laestrella.com.pa/cafe-estrella/cultura/221221/ninos-quemados-evite-accidentes>
- Crichton-Stuart, C. (2021). ¿Cuáles son los diferentes tipos de eczema? , de <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/6-tipos-de-eczema>
- Daar, A. S., Singer, P. A., Leah Persad, D., Pramming, S. K., Matthews, D. R., Beaglehole, R., . . . Bell, J. (2007). Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature*, 450(7169), 494-496. doi: 10.1038/450494a
- Dabiri, G., Damstetter, E., & Phillips, T. (2016). Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 5(1), 32-41. doi: 10.1089/wound.2014.0586
- Das, S. (2021). Psoriasis. de <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-piel/psoriasis-y-trastornos-de-descamaci%C3%B3n/psoriasis>
- Del Río, M., Martínez-Santamaría, L., & Guerrero-Aspizua, S. (2012). Skin bioengineering: preclinical and clinical applications. *Actas Dermosifiliogr*, 103(1), 5-11. doi: 10.1016/j.ad.2011.03.006
- Dhall, S., Silva, J. P., Liu, Y., Hrynyk, M., Garcia, M., Chan, A., . . . Martins-Green, M. (2015). Release of insulin from PLGA-alginate dressing stimulates regenerative healing of burn wounds in rats. *Clin Sci (Lond)*, 129(12), 1115-1129. doi: 10.1042/cs20150393
- Dunn, L., Prosser, H. C., Tan, J. T., Vanags, L. Z., Ng, M. K., & Bursill, C. A. (2013). Murine model of wound healing. *J Vis Exp*(75), e50265. doi: 10.3791/50265
- Dutta, S., Chawla, S., & Kumar, S. (2018). Psoriasis: A Review of Existing Therapies and Recent Advances in Treatment. 4, 2018.
- Eucerin. (2023). Aquaphor Pomada Reparadora. de <https://www.eucerin.es/productos/aquaphor-crema-reparadora/pomada-para-el-cuidado-de-las-heridas-45g>
- Firsthoney. (2021). First Honey® Mānuka Honey Ointment. de <https://firsthoney.com/products/first-honey-sterile-honey-ointment>

- Fischer, K. S., Litmanovich, B., Sivaraj, D., Kussie, H. C., Hahn, W. W., Hostler, A. C., . . . Gurtner, G. C. (2023). Protocol for the Splinted, Human-like Excisional Wound Model in Mice. *Bio-protocol*, 13(3), e4606. doi: 10.21769/BioProtoc.4606
- Foster, D. S., Jones, R. E., Ransom, R. C., Longaker, M. T., & Norton, J. A. (2018). The evolving relationship of wound healing and tumor stroma. *JCI Insight*, 3(18). doi: 10.1172/jci.insight.99911
- Foudazi, R., Zowada, R., Manas-Zloczower, I., & Feke, D. L. (2023). Porous Hydrogels: Present Challenges and Future Opportunities. *Langmuir*, 39(6), 2092-2111. doi: 10.1021/acs.langmuir.2c02253
- Frew, J., Hawkes, J., & Krueger, J. (2019). Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 10, 204062231983064. doi: 10.1177/2040622319830646
- FrezyDerm. (2023). Frezykeld Cream. de <https://www.frezyderm.us/specialized-care/anaplastic-creams/frezykeld-cream/?UserAction=True>
- Fundacáncer. (2020a). Hablemos de cáncer. de <https://www.fundacancerpanama.org/wp-content/uploads/2020/12/Hablemos-de-Cancer.pdf>
- Fundacáncer. (2020b). Memoria Fundacáncer 2020. de <https://www.fundacancerpanama.org/wp-content/uploads/2021/01/Fundacancer-Memoria-2020.pdf>
- Gala, S. P. (2021). Tipos de cáncer de piel y cómo distinguirlos. de <https://www.tucanaldesalud.es/es/canalciencia/articulos/tipos-cancer-piel-distinguirlos>
- Galiano, R. D., Michaels, J. t., Dobryansky, M., Levine, J. P., & Gurtner, G. C. (2004). Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Repair Regen*, 12(4), 485-492. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12404.x
- Gallegos-Zurita, M., & Gallegos-Z, D. (2017). Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de enfermedades de la piel en comunidades rurales de la provincia de Los Ríos Ecuador. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78, 315-321.
- Ganguli-Indra, G. (2014). Protocol for cutaneous wound healing assay in a murine model. *Methods Mol Biol*, 1210, 151-159. doi: 10.1007/978-1-4939-1435-7_12
- García-Gareta, E. (2019). Introduction to biomaterials for skin repair and regeneration. In E. García-Gareta (Ed.), *Biomaterials for Skin Repair and Regeneration* (pp. xiii-xxvii): Woodhead Publishing.
- Gefen, A., Alves, P., Beeckman, D., Lázaro-Martínez, J. L., Lev-Tov, H., Najafi, B., . . . Woo, K. Mechanical and contact characteristics of foam materials within wound dressings: Theoretical and practical considerations in treatment. *Int Wound J*, n/a(n/a). doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.14056>
- Genoskin. (2023). First-in-human data generation to secure drug development. de <https://genoskin.com/>
- Ghafourian, A., Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Mohebi, R., Shokoohini, Y., Nezamoleslami, S., & Hamat, R. (2014). Vitiligo: Symptoms, Pathogenesis and Treatment. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 27, 485-489. doi: 10.1177/039463201402700403
- Ghica, M. V., Albu Kaya, M. G., Dinu-Pîrvu, C. E., Lupuleasa, D., & Udeanu, D. I. (2017). Development, Optimization and In Vitro/In Vivo Characterization of Collagen-Dextran Spongiuous Wound Dressings Loaded with Flufenamic Acid. *Molecules*, 22(9). doi: 10.3390/molecules22091552
- Gokce, E. H., Tuncay Tanriverdi, S., Eroglu, I., Tsapis, N., Gokce, G., Tekmen, I., . . . Ozer, O. (2017). Wound healing effects of collagen-laminin dermal matrix impregnated with

- resveratrol loaded hyaluronic acid-DPPC microparticles in diabetic rats. *Eur J Pharm Biopharm*, 119, 17-27. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.04.027
- González de la Torre, H., Mosquera Fernández, A., Quintana Lorenzo, M. L., Perdomo Pérez, E., & Quintana Montesdeoca, M. d. P. (2012). Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. *Gerokomos*, 23, 75-87.
- González, R., López, W., & Roa, K. (2017). Epidemiología de lesiones de piel relacionadas con el cuidado: estudio de la prevalencia en Colombia. *Revista de Enfermagem Referência*, vol. IV(núm. 15), pp. 65-72.
- Group, L. P. (2020). Forma Farmacéutica y Formulación. de <https://www.luminovapg.com/unipharm-productos/neobol-crema/>
- Guo, R., Lan, Y., Xue, W., Cheng, B., Zhang, Y., Wang, C., & Ramakrishna, S. (2017). Collagen-cellulose nanocrystal scaffolds containing curcumin-loaded microspheres on infected full-thickness burns repair. *J Tissue Eng Regen Med*, 11(12), 3544-3555. doi: 10.1002/term.2272
- Hadi, H. A., Tarmizi, A. I., Khalid, K. A., & Gajdács, M. (2021). The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. 11(9). doi: 10.3390/life11090936
- Hamrahi, V. F., Goverman, J., Jung, W., Wu, J. C., Fischman, A. J., Tompkins, R. G., . . . Carter, E. A. (2012). In vivo molecular imaging of murine embryonic stem cells delivered to a burn wound surface via Integra® scaffolding. *J Burn Care Res*, 33(2), e49-54. doi: 10.1097/BCR.0b013e3182331d1c
- Hansaplast. (2022). Wound Healing Ointment. de <https://int.hansaplast.com/products/wound-care/wound-healing-ointment>
- Hartmann-Fritsch, F., & Biedermann, T. (2019). 9 - Murine models for in vivo evaluation of new biomaterials for skin scaffolds. In E. García-Gareta (Ed.), *Biomaterials for Skin Repair and Regeneration* (pp. 253-295): Woodhead Publishing.
- Health, F. (2023). Acute & chronic wounds. de <https://www.flenhealth.com/patients/disease-awareness/acute-chronic-wounds>
- Healthcare, C. (2023). Hebermin (Factermin) Healing Cream for Burns and Scars Treatment. de <https://cubamedicos.com/products/hebermin-30>
- Healthcare, F. P. (2021). Índice de Medicina Personalizada en Panamá. de <https://futureproofinghealthcare.com/es/panama-indice-de-medicina-personalizada>
- Healthdata. (2020). Acne vulgaris — Level 3 cause. de https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/acne-vulgaris-level-3-cause
- Hekmatpou, D., Mehrabi, F., Rahzani, K., & Aminian, A. (2019). The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound: A Systematic Review. *Iran J Med Sci*, 44(1), 1-9.
- Helfman, T., Ovington, L., & Falanga, V. (1994). Occlusive dressings and wound healing. *Clin Dermatol*, 12(1), 121-127. doi: 10.1016/0738-081x(94)90262-3
- Higgins, C. A., Roger, M. F., Hill, R. P., Ali-Khan, A. S., Garlick, J. A., Christiano, A. M., & Jahoda, C. A. B. (2017). Multifaceted role of hair follicle dermal cells in bioengineered skins. *Br J Dermatol*, 176(5), 1259-1269. doi: 10.1111/bjd.15087
- Hofmann, E., Fink, J., Eberl, A., Prugger, E.-M., Kolb, D., Luze, H., . . . Kotzbeck, P. (2021). A novel human ex vivo skin model to study early local responses to burn injuries. *Sci Rep*, 11(1), 364. doi: 10.1038/s41598-020-79683-3
- Huang, Y. C., Xiao, J., Leung, W. Y., Lu, W. W., Hu, Y., & Luk, K. D. (2016). The dorsal skinfold chamber: A versatile tool for preclinical research in tissue engineering and regenerative medicine. *Eur Cell Mater*, 32, 216-227. doi: 10.22203/eCM.v032a14
- Igarashi, T., Nishino, K., & Nayar, S. (2007). The Appearance of Human Skin. *Foundations and Trends in Computer Graphics and Vision*, 3, 1-95. doi: 10.1561/06000000013

- lii, C. J. (1970). SYSTEMIC RESPONSE TO BURN INJURY: A SURVEY OF SOME CURRENT CONCEPTS. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 10(10).
- Info, P. (2023). Treatments for Skin Conditions. de <https://patient.info/medicine/treatments-for-skin-conditions-1262>
- Innovation, U. R. a. (2022). Use of both sexes to be default in laboratory experimental design. *UK Research and Innovation*. <https://www.ukri.org/news/use-of-both-sexes-to-be-default-in-laboratory-experimental-design/>
- IntegraLife. (2017). Integra® Dermal Regeneration Template. de <https://products.integralife.com/integra-dermal-regeneration-template/product/wound-reconstruction-care-inpatient-acute-or-integra-dermal-regeneration-template>
- Integrativa, C. M. (2019). Dermatitis, psoriasis y afecciones crónicas de la piel. de <https://www.medicinaintegrativa.com/enfermedades-dermatitis-psoriasis-y-afecciones-cronicas-de-la-piel>
- Jackson, S. J., Andrews, N., Ball, D., Bellantuono, I., Gray, J., Hachoumi, L., . . . Chapman, K. (2017). Does age matter? The impact of rodent age on study outcomes. *Lab Anim*, 51(2), 160-169. doi: 10.1177/0023677216653984
- Jang, H. J., Kim, Y. M., Yoo, B. Y., & Seo, Y. K. (2018). Wound-healing effects of human dermal components with gelatin dressing. *J Biomater Appl*, 32(6), 716-724. doi: 10.1177/0885328217741758
- Jeon, J.-P. (2014). Chapter 6 - Human Lymphoblastoid Cell Lines in Pharmacogenomics. In S. Padmanabhan (Ed.), *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* (pp. 89-110). San Diego: Academic Press.
- Johnson, J. (2023). Coated VICRYL™ (polyglactin 910) Suture. de <https://www.jnjmedtech.com/en-US/product/coated-vicryl-polyglactin-910-suture>
- Kamoun, E., Kenawy, E.-R., & Chen, X. (2017). A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of Advanced Research*, 8. doi: 10.1016/j.jare.2017.01.005
- Kaur, A., Midha, S., Giri, S., & Mohanty, S. (2019). Functional Skin Grafts: Where Biomaterials Meet Stem Cells. *Stem cells international*, 2019.
- Killat, J., Reimers, K., Choi, C. Y., Jahn, S., Vogt, P. M., & Radtke, C. (2013). Cultivation of keratinocytes and fibroblasts in a three-dimensional bovine collagen-elastin matrix (Matriderm®) and application for full thickness wound coverage in vivo. *Int J Mol Sci*, 14(7), 14460-14474. doi: 10.3390/ijms140714460
- Kshersagar, J., Kshirsagar, R., Desai, S., Bohara, R., & Joshi, M. (2018). Decellularized amnion scaffold with activated PRP: a new paradigm dressing material for burn wound healing. *Cell Tissue Bank*, 19(3), 423-436. doi: 10.1007/s10561-018-9688-z
- Laschke, M. W., Vollmar, B., & Menger, M. D. (2011). The dorsal skinfold chamber: window into the dynamic interaction of biomaterials with their surrounding host tissue. *Eur Cell Mater*, 22, 147-164; discussion 164-147. doi: 10.22203/ecm.v022a12
- Lee, S.-H., An, S., Ryu, Y. C., Seo, S. H., Park, S., Lee, M. J., . . . Choi, K.-Y. Adhesive Hydrogel Patch-Mediated Combination Drug Therapy Induces Regenerative Wound Healing through Reconstruction of Regenerative Microenvironment. *Advanced Healthcare Materials*, n/a(n/a), 2203094. doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.202203094>
- Leveriza-Oh, M., & Phillips, T. J. (2012). Chapter 32 - Dressings and postoperative care. In G. D. Dockery & M. E. Crawford (Eds.), *Lower Extremity Soft Tissue & Cutaneous Plastic Surgery (Second Edition)* (pp. 471-488). Oxford: W.B. Saunders.
- Li, Y., Yang, H. Y., & Lee, D. S. (2022). Biodegradable and Injectable Hydrogels in Biomedical Applications. *Biomacromolecules*, 23(3), 609-618. doi: 10.1021/acs.biomac.1c01552

- Liang, J., Cui, L., Li, J., Guan, S., Zhang, K., & Li, J. (2020). Aloe vera: A Medicinal Plant Used in Skin Wound Healing. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 27(5), 455-474. doi: 10.1089/ten.teb.2020.0236
- Lichti, U., Anders, J., & Yuspa, S. H. (2008). Isolation and short-term culture of primary keratinocytes, hair follicle populations and dermal cells from newborn mice and keratinocytes from adult mice for in vitro analysis and for grafting to immunodeficient mice. *Nat Protoc*, 3(5), 799-810. doi: 10.1038/nprot.2008.50
- Liu, L., Yu, L., Li, Z., Li, W., & Huang, W. (2021). Patient-derived organoid (PDO) platforms to facilitate clinical decision making. *J Transl Med*, 19(1), 40. doi: 10.1186/s12967-020-02677-2
- Lo, L. (2019). Expertos Advierten que la Población de Adulto Mayor en Panamá se Duplicará. <https://www.mides.gob.pa/2019/10/16/expertos-advierten-que-la-poblacion-de-adulto-mayor-en-panama-se-duplicara/>
- Loh, E. Y. X., Mohamad, N., & Fauzi, M. B. (2018). Development of a bacterial cellulose-based hydrogel cell carrier containing keratinocytes and fibroblasts for full-thickness wound healing. 8(1), 2875. doi: 10.1038/s41598-018-21174-7
- Lorenzo Hernández, M. P., Hernández Cano, R. M., & Soria Suárez, M. I. (2014). Heridas crónicas atendidas en un servicio de urgencias. *Enfermería Global*, 13, 23-31.
- Lu, H., Oh, H. H., Kawazoe, N., Yamagishi, K., & Chen, G. (2012). PLLA-collagen and PLLA-gelatin hybrid scaffolds with funnel-like porous structure for skin tissue engineering. *Sci Technol Adv Mater*, 13(6), 064210. doi: 10.1088/1468-6996/13/6/064210
- Lumiderm. (2015). Vitiligo Segmentario. de <https://www.lumi-derm.com/vitiligo/vitiligo-segmentario/>
- Ma, X., Liu, J., Zhu, W., Tang, M., Lawrence, N., Yu, C., . . . Chen, S. (2018). 3D bioprinting of functional tissue models for personalized drug screening and in vitro disease modeling. *Advanced drug delivery reviews*, 132, 235-251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.011>
- MacNeil, S. (2008). Biomaterials for tissue engineering of skin. *Materials Today*, 11(5), 26-35. doi: [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(08\)70087-7](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(08)70087-7)
- Mariscal, D. H. (2021). Análisis de Situación de Salud, CSS Región Panamá Oeste. de <https://planificacion.css.gob.pa/wp-content/uploads/2021/12/Analisis-de-Situacio%CC%81n-Panam%C3%A1-Oeste-2021.pdf>
- MarketWatch. (2021). Personalized Medicine Market to Record 11% CAGR Through 2028. *Market Watch*. <https://www.marketwatch.com/press-release/personalized-medicine-market-to-record-11-cagr-through-2028-2021-07-12?siteid=bigcharts&dist=bigcharts&tesla=y>
- Marks, J. G., & Miller, J. J. (2006). CHAPTER 19 - Ulcers. In J. G. Marks & J. J. Miller (Eds.), *Lookingbill & Marks' Principles of Dermatology (Fourth Edition)* (pp. 255-259). Edinburgh: W.B. Saunders.
- Marlina, Pradifita, R., Lucida, H., Sudji, I., Salsabila, H., Elida, N. U. R., & Namira, P. (2023). FORMULATION OF MESENCHYMAL STEM CELL SECRETOME AS ANTIAGING CREAM. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 45-50. doi: 10.22159/ijap.2023.v15s1.47506
- Masson-Meyers, D. S., & Andrade, T. A. M. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. 101(1-2), 21-37. doi: 10.1111/iep.12346
- McLuckie, M., Schmidt, C. A., Oosthuysen, A., Sanchez-Macedo, N., Merker, H., Bezuidenhout, D., . . . Lindenblatt, N. (2017). High heparin content surface-modified polyurethane discs promote rapid and stable angiogenesis in full thickness skin defects through VEGF immobilization. *J Biomed Mater Res A*, 105(9), 2543-2550. doi: 10.1002/jbm.a.36108

- Mederma. (2023). Mederma® Scar Cream Plus SPF 30. de <https://www.mederma.com/product/mederma-scar-cream-plus-spf-30/>
- Medicine, S. (2022). Anatomía de la piel. de <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomadelapiel-85-P04436>
- Medpride. (2022). Medpride Hydrocolloid Dressing – Thin. de <https://dmeofamericainc.com/product/medpride-hydrocolloid-dressing-thin/>
- MINSA. (2020). Cuadro 9. Casos y tasas de tumores malignos de los principales sitios anatómicos, en la República de Panamá, por año, según provincia: 2016 - 2020/p. de <https://www.minsa.gob.pa/contenido/boletin-estadistico-ano-2018final-2019preliminar-2020preliminar>
- Mir, M., & Ali, M. N. (2018). Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. 7(1), 1-21. doi: 10.1007/s40204-018-0083-4
- Mohamad, N., Loh, E. Y. X., Fauzi, M. B., Ng, M. H., & Mohd Amin, M. C. I. (2019). In vivo evaluation of bacterial cellulose/acrylic acid wound dressing hydrogel containing keratinocytes and fibroblasts for burn wounds. *Drug Deliv Transl Res*, 9(2), 444-452. doi: 10.1007/s13346-017-0475-3
- Mohiti-Asli, M., Saha, S., Murphy, S. V., Gracz, H., Pourdeyhimi, B., Atala, A., & Lobo, E. G. (2017). Ibuprofen loaded PLA nanofibrous scaffolds increase proliferation of human skin cells in vitro and promote healing of full thickness incision wounds in vivo. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 105(2), 327-339. doi: 10.1002/jbm.b.33520
- Morris, D. E., Wu, L., Zhao, L. L., Bolton, L., Roth, S. I., Ladin, D. A., & Mustoe, T. A. (1997). Acute and chronic animal models for excessive dermal scarring: quantitative studies. *Plast Reconstr Surg*, 100(3), 674-681. doi: 10.1097/00006534-199709000-00021
- Mowry, K. C., Bonvallet, P. P., & Bellis, S. L. (2017). Enhanced Skin Regeneration Using a Novel Amniotic-derived Tissue Graft. *Wounds*, 29(9), 277-285.
- Murphy, S. V., Skardal, A., Song, L., Sutton, K., Haug, R., Mack, D. L., . . . Atala, A. (2017). Solubilized Amnion Membrane Hyaluronic Acid Hydrogel Accelerates Full-Thickness Wound Healing. *Stem Cells Transl Med*, 6(11), 2020-2032. doi: 10.1002/sctm.17-0053
- Nacional, A. (2020). TRÁMITE LEGISLATIVO 2020-2021: QUE DECLARA DE INTERES NACIONAL LA ATENCION MEDICA, INVESTIGACION Y CAPACITACION PROFESIONAL EN LA DETECCION TEMPRANA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA PSORIASIS.
- Naturaline. (2021). GoHeal Antiseptic Skin Ointment for Diabetic Wounds, Burns, Non-Healing wounds, Bedsores, Cuts and Bruises – 30gms. de https://naturaline.in/product/goheal_single_pack/
- Naveed, A., Mahmood, A., Barkat, A., Khan, B., Mahmood, T., Muhammad, H., . . . Saeed, T. (2011). Exploring cucumber extract for skin rejuvenation. *AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY*, 10, 1206-1216.
- Neil, J., Brown, M., & Williams, A. (2020). Human skin explant model for the investigation of topical therapeutics. *Sci Rep*, 10. doi: 10.1038/s41598-020-78292-4
- Neves, L. M. G., Wilgus, T. A., & Bayat, A. (2021). In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Approaches for Investigation of Skin Scarring: Human and Animal Models. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 12(2), 97-116. doi: 10.1089/wound.2021.0139
- NIH. (2020a). Acne. de <https://www.niams.nih.gov/health-topics/acne>
- NIH. (2020b). Diabetes Statistics. de <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/diabetes-statistics#:~:text=Total%3A%20An%20estimated%2034.2%20million,percent%20of%20the%20U.S.%20population>
- Nivern, D. (2022). Youki Wound Healing Cream.

- Norooz Kermanshahi, P., & Soares, G. M. B. (2022). Systematic review of wound dressings: A movement from the past to the present. *The Iranian Journal of Textile Nano-bio Modification*, 1(1), 9-26. doi: 10.30495/ijtnbm.2022.692495
- Noticias, T. (2022). Unos 22 mil panameños padecen de pie diabético, anualmente 450 son amputados, *TVN Noticias*. Retrieved from https://www.tvn-2.com/nacionales/22-mil-panamenos-padecen-pie_1_2018069.html
- Núñez, K. (2019). What You Need to Know About the Causes of and Treatments for Skin Ulcers. de <https://www.healthline.com/health/skin-ulcer>
- Ogino, S., Morimoto, N., Sakamoto, M., Jinno, C., Sakamoto, Y., Taira, T., & Suzuki, S. (2018). Efficacy of the dual controlled release of HGF and bFGF impregnated with a collagen/gelatin scaffold. *J Surg Res*, 221, 173-182. doi: 10.1016/j.jss.2017.08.051
- Pahlevanneshan, Z., Deypour, M., & Kefayat, A. (2021). Polyurethane-Nanolignin Composite Foam Coated with Propolis as a Platform for Wound Dressing: Synthesis and Characterization. *13(18)*. doi: 10.3390/polym13183191
- Park, S. U., Lee, B. K., Kim, M. S., Park, K. K., Sung, W. J., Kim, H. Y., . . . Park, D. H. (2014). The possibility of microbial cellulose for dressing and scaffold materials. *Int Wound J*, 11(1), 35-43. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01035.x
- Patch, C. (2023). Every wound is personal. de <https://3cpatch.com/patient/>
- Phan, T. T., Sun, L., Bay, B. H., Chan, S. Y., & Lee, S. T. (2003). Dietary compounds inhibit proliferation and contraction of keloid and hypertrophic scar-derived fibroblasts in vitro: therapeutic implication for excessive scarring. *J Trauma*, 54(6), 1212-1224. doi: 10.1097/01.ta.0000030630.72836.32
- Picardo, M., Dell'Anna, M. L., Ezzedine, K., Hamzavi, I., Harris, J., Parsad, D., & Taieb, A. (2015). Vitiligo. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15011. doi: 10.1038/nrdp.2015.11
- Plus, M. (2022). Vitiligo. de <https://medlineplus.gov/genetics/condition/vitiligo/>
- Prathamesh M. Kharkar, A. M. K. (2023). Injectable Hydrogels for Cell Delivery and Tissue Regeneration. de <https://www.sigmaaldrich.com/PA/es/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/tissue-engineering/injectable-hydrogels>
- Prpmed. (2023). OMEDERM - A medical wound healing cream - Medical device class 1. de <https://prpmed.de/en/wound-healing-ointments/omederm-a-medical-wound-healing-cream-medical-device-class-1>
- Przekora, A. (2020). A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In Vitro? *Cells*, 9(7). doi: 10.3390/cells9071622
- Rameshbabu, A. P., Bankoti, K., Datta, S., Subramani, E., Apoorva, A., Ghosh, P., . . . Dhara, S. (2018). Silk Sponges Ornamented with a Placenta-Derived Extracellular Matrix Augment Full-Thickness Cutaneous Wound Healing by Stimulating Neovascularization and Cellular Migration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(20), 16977-16991. doi: 10.1021/acsami.7b19007
- Rani Raju, N., Silina, E., Stupin, V., Manturova, N., Chidambaram, S. B., & Achar, R. R. (2022). Multifunctional and Smart Wound Dressings—A Review on Recent Research Advancements in Skin Regenerative Medicine. *Pharmaceutics*, 14(8), 1574.
- Reichert Faria, A., Gomes Tarlé, R., Dellatorre, G., Mira, M., & Silva de Castro, C. (2014). Vitiligo - Part 2 - Classification, histopathology and treatment. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89, 784-790. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142717
- Reis, M. B., Pereira, P. A. T., Caetano, G. F., Leite, M. N., Galvão, A. F., Paula-Silva, F. W. G., . . . Faccioli, L. H. (2017). Lipoxin A4 encapsulated in PLGA microparticles

- accelerates wound healing of skin ulcers. 12(7), e0182381. doi: 10.1371/journal.pone.0182381
- Reprocell. (2023). Ex Vivo Skin Explants and Bioengineered 3D Human Skin In Vitro Models. de <https://www.reprocell.com/drug-efficacy-safety-adme/assay-catalog/ex-vivo-skin-explants-bioengineered-3d-human-skin-in-vitro-models-research>
- Research, T. (2018). Polymer Based Wound Dressings Market - Global Industry Size, Share, Trends, Opportunity, and Forecast, 2018-2028 Segmented By Type (Films, Foams, Hydrogels, Alginates, Others), By Mechanism (Antimicrobial, Immunostimulant, Others), By Application (Burns, Chronic Wounds, Skin Injuries, Ulcers, Others), By End User (Hospitals & Clinics, Ambulatory Surgery Centers, Others), By Region and Competition. de <https://www.techsciresearch.com/report/polymer-based-wound-dressings-market/14830.html>
- Ribitsch, I., Baptista, P. M., Lange-Consiglio, A., Melotti, L., Patrino, M., Jenner, F., . . . Penning, L. C. (2020). Large Animal Models in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: To Do or Not to Do. *Front Bioeng Biotechnol*, 8, 972. doi: 10.3389/fbioe.2020.00972
- Richlen, B. (2020). Learn When You Should Apply a Hydrogel Dressing to a Wound. de <https://blog.wcei.net/wound-care-dressings-hydrogels#:~:text=Contraindications,%2D%20to%20high%2Dexuding%20wounds>
- Robert, A. W., Azevedo Gomes, F., Rode, M. P., Marques da Silva, M., Veleirinho, M., Maraschin, M., . . . Wosgrau Calloni, G. (2019). The skin regeneration potential of a pro-angiogenic secretome from human skin-derived multipotent stromal cells. 10, 2041731419833391. doi: 10.1177/2041731419833391
- Roddick, J. (2023). Open Wound. de <https://www.healthline.com/health/open-wound>
- Roediger, A. (2013). Personalized Medicine: Health Economic Aspects. <https://www.genengnews.com/magazine/personalized-medicine-health-economic-aspects/>
- Romanova, O. A., Grigor'ev, T. E., Goncharov, M. E., Rudyak, S. G., Solov'yova, E. V., Krasheninnikov, S. T., . . . Panteleev, A. A. (2015). Chitosan as a Modifying Component of Artificial Scaffold for Human Skin Tissue Engineering. *Bull Exp Biol Med*, 159(4), 557-566. doi: 10.1007/s10517-015-3014-6
- Said-Fernandez, S., Sanchez-Dominguez, C., Salinas-Santander, M., Martinez-Rodriguez, H., Kubelis-López, D., Salazar, N. A., . . . Ocampo-Candiani, J. (2021). Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21. doi: 10.3892/etm.2021.9743
- Saludable, V. (2020). Enfermedades Crónicas No transmisibles como un problema de Salud Pública. de <http://vivesaludable.css.gob.pa/2020/05/22/enfermedades-cronicas-no-transmisibles-como-un-problema-de-salud-publica/>
- Samson, D., Lefevre, F., & Aronson, N. (2005). Wound-healing technologies: low-level laser and vacuum-assisted closure. *Evidence report/technology assessment (Summary)*, 1-6.
- Sanad, R. A., & Abdel-Bar, H. M. (2017). Chitosan-hyaluronic acid composite sponge scaffold enriched with Andrographolide-loaded lipid nanoparticles for enhanced wound healing. *Carbohydr Polym*, 173, 441-450. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.05.098
- Sánchez, J. E. (2021). Más de 17 mil pacientes atendidos en la Clínica de Heridas de Santa Librada, *Noticias Caja del Seguro Social*. Retrieved from <https://prensa.css.gob.pa/2021/01/13/mas-de-17-mil-pacientes-atendidos-en-la-clinica-de-heridas-de-santa-librada-durante-el-2020/>
- Scheinfeld, N., & Berk, T. (2010). A Review of the Diagnosis and Treatment of Rosacea. *Postgraduate medicine*, 122, 139-143. doi: 10.3810/pgm.2010.01.2107

- Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., . . . Longaker, M. T. (2009). Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*, 17(6), 763-771. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
- Seo, B. F., Lee, J. Y., & Jung, S. N. (2013). Models of abnormal scarring. *Biomed Res Int*, 2013, 423147. doi: 10.1155/2013/423147
- Sharma, M., Sahu, K., Singh, S. P., & Jain, B. (2018). Wound healing activity of curcumin conjugated to hyaluronic acid: in vitro and in vivo evaluation. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 46(5), 1009-1017. doi: 10.1080/21691401.2017.1358731
- Sierra-Sánchez, Á., Kim, K. H., Blasco-Morente, G., & Arias-Santiago, S. (2021). Cellular human tissue-engineered skin substitutes investigated for deep and difficult to heal injuries. *npj Regenerative Medicine*, 6(1), 35. doi: 10.1038/s41536-021-00144-0
- Singh, L., Kadian, S., & Dhasmana, A. (2018). Skin Tissue Engineering: Principles and Advances. 1, 1-11.
- Smarr, B., & Kriegsfeld, L. J. (2022). Female mice exhibit less overall variance, with a higher proportion of structured variance, than males at multiple timescales of continuous body temperature and locomotive activity records. *Biology of Sex Differences*, 13(1), 41. doi: 10.1186/s13293-022-00451-1
- Social, C. d. S. (2007). *Resolución N° 39,490-2007-J.D. (De martes 27 de marzo de 2007)* Gaceta Oficial Digital: Retrieved from https://www.gacetaoficial.gob.pa/pdfTemp/25787/GacetaNo_25787_20070509.pdf.
- Sohn, A., Frankel, A., Patel, R., & Goldenberg, G. (2011). Eczema. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 78, 730-739. doi: 10.1002/msj.20289
- Sriwiriyanont, P., Lynch, K. A., Maier, E. A., Hahn, J. M., Supp, D. M., & Boyce, S. T. (2012). Morphogenesis of chimeric hair follicles in engineered skin substitutes with human keratinocytes and murine dermal papilla cells. *Exp Dermatol*, 21(10), 783-785. doi: 10.1111/exd.12003
- Stan, D., Tanase, C., Avram, M., Apetrei, R., Mincu, N. B., Mateescu, A. L., & Stan, D. (2021). Wound healing applications of creams and "smart" hydrogels. *Exp Dermatol*, 30(9), 1218-1232. doi: 10.1111/exd.14396
- Stephanie S. Gardner, M. (2021). Medications for Skin Conditions. de <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/medications-skin-conditions#:~:text=Antibiotics%3A%20Oral%20antibiotics%20are%20used,treat%20more%20severe%20fungal%20infections>
- Supp, D. M. (2019). Animal Models for Studies of Keloid Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 8(2), 77-89. doi: 10.1089/wound.2018.0828
- Supp, D. M., Hahn, J. M., Glaser, K., McFarland, K. L., & Boyce, S. T. (2012). Deep and superficial keloid fibroblasts contribute differentially to tissue phenotype in a novel in vivo model of keloid scar. *Plast Reconstr Surg*, 129(6), 1259-1271. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824ecaa9
- Syed, F., Bagabir, R. A., Paus, R., & Bayat, A. (2013). Ex vivo evaluation of antifibrotic compounds in skin scarring: EGCG and silencing of PAI-1 independently inhibit growth and induce keloid shrinkage. *Lab Invest*, 93(8), 946-960. doi: 10.1038/labinvest.2013.82
- Taieb, A., & Picardo, M. (2009). Clinical practice. Vitiligo. *The New England journal of medicine*, 360, 160-169. doi: 10.1056/NEJMcp0804388
- Tan, J. K., & Bhate, K. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*, 172 Suppl 1, 3-12. doi: 10.1111/bjd.13462
- Tan, S., Winarto, N., Dosan, R., & Aisyah, P. (2019). The Benefits Of Occlusive Dressings In Wound Healing. *The Open Dermatology Journal*, 13, 27-33. doi: 10.2174/1874372201913010027

- Taraderm. (2018). Skin regeneration cream 50ml. de <https://taraderm.com/en/product/skin-regeneration-cream-50ml-taraderm/>
- Tathe, A., Ghodke, M., & Nikalje, A. (2010). A brief review: Biomaterials and their application. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Volume 2*, 19-23.
- Tello, C. W. (2021). Más de 900 procedimiento realizó la Clínica de Heridas de la CSS en Soná, *Noticias Caja del Seguro Social*. Retrieved from <https://prensa.css.gob.pa/2021/04/08/mas-de-900-procedimiento-realizo-la-clinica-de-heridas-de-la-css-en-sona/>
- Tran, P. L., Huynh, E., Hamood, A. N., de Souza, A., Schultz, G., Liesenfeld, B., . . . Reid, T. W. (2017). The ability of quaternary ammonium groups attached to a urethane bandage to inhibit bacterial attachment and biofilm formation in a mouse wound model. *Int Wound J, 14*(1), 79-84. doi: 10.1111/iwj.12554
- Ud-Din, S., Foden, P., Mazhari, M., Al-Habba, S., Baguneid, M., Bulfone-Paus, S., . . . Bayat, A. (2019). A Double-Blind, Randomized Trial Shows the Role of Zonal Priming and Direct Topical Application of Epigallocatechin-3-Gallate in the Modulation of Cutaneous Scarring in Human Skin. *J Invest Dermatol, 139*(8), 1680-1690.e1616. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.030
- University, M. S. (2022). Administration of Analgesics, Anesthetics, and Antibiotics in Rodents Guideline. de <https://www.montana.edu/orc/iacuc/policies/administration-of-analgesics-anesthetics-and-antibiotics-in-rodents.html>
- Urrego-Rivera, F. L., & Faura-Berruga, C. (2015). Diagnóstico diferencial del carcinoma basocelular pigmentado. *Revista Clínica de Medicina de Familia, 8*, 166-170.
- Vähätupa, M., Pemmari, T., Junttila, I., Pesu, M., & Järvinen, T. A. H. (2019). Chemical-Induced Skin Carcinogenesis Model Using Dimethylbenz[a]Anthracene and 12-O-Tetradecanoyl Phorbol-13-Acetate (DMBA-TPA). *J Vis Exp*(154). doi: 10.3791/60445
- van Zuuren, E. (2017). Rosacea. *New England Journal of Medicine, 377*, 1774-1764. doi: 10.1056/NEJMcp1506630
- Vardaxis, N. J., Brans, T. A., Boon, M. E., Kreis, R. W., & Marres, L. M. (1997). Confocal laser scanning microscopy of porcine skin: implications for human wound healing studies. *J Anat, 190 (Pt 4)*(Pt 4), 601-611. doi: 10.1046/j.1469-7580.1997.19040601.x
- Velasquillo, C., & Silva-Bermudez, P. (2017). In vitro and in vivo assessment of lactic acid-modified chitosan scaffolds for potential treatment of full-thickness burns. *105*(10), 2875-2891. doi: 10.1002/jbm.a.36132
- Victoria, J., & Haughton, M. (2019). Las Enfermedades No Transmisibles y sus Factores de Riesgo, Abordaje en Panamá desde la Perspectiva de Salud Universal. de https://www3.paho.org/pan/index.php?option=com_docman&view=download&slug=las-enfermedades-no-transmisibles-y-sus-factores-de-riesgo-abordaje-en-panama-desde-la-perspectiva-de-salud-universal&Itemid=224
- Walters, M. (2022). Boost Your Skin's Regeneration Process for a Glowing, Vibrant Complexion. de <https://www.healthline.com/health/skin-regeneration>
- Wang, X., Ge, J., Tredget, E. E., & Wu, Y. (2013). The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation. *Nat Protoc, 8*(2), 302-309. doi: 10.1038/nprot.2013.002
- WHO. (2021). Noncommunicable diseases. de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- WHR. (2020). Panamá: Enfermedad de Piel. de <https://www.worldlifeexpectancy.com/es/panama-skin-disease>
- WHR. (2023). Panamá: Cáncer de Piel. de <https://www.worldlifeexpectancy.com/es/panama-skin-cancers>

- Widdowson, J. P., Picton, A. J., Vince, V., Wright, C. J., & Mearns-Spragg, A. (2018). In vivo comparison of jellyfish and bovine collagen sponges as prototype medical devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 106(4), 1524-1533. doi: 10.1002/jbm.b.33959
- Wong, V. W., Sorkin, M., Glotzbach, J. P., Longaker, M. T., & Gurtner, G. C. (2011). Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 969618. doi: 10.1155/2011/969618
- Wood, L. (2021). Global Biotechnology Services Market Report 2021: Focus on Pharmaceutical, Biotechnological, Academic, Clinical Trial, Healthcare Sectors. de <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-biotechnology-services-market-report-2021-focus-on-pharmaceutical-biotechnological-academic-clinical-trial-healthcare-sectors-301304309.html>
- Xu, N., Wang, L., Guan, J., Tang, C., He, N., Zhang, W., & Fu, S. (2018). Wound healing effects of a Curcuma zedoaria polysaccharide with platelet-rich plasma exosomes assembled on chitosan/silk hydrogel sponge in a diabetic rat model. *Int J Biol Macromol*, 117, 102-107. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.066
- Yaghoobi, R., Kazerouni, A., & Kazerouni, O. (2013). Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 8(3), 100-104. doi: 10.17795/jjnpp-9487
- Yang, H., Zhang, N., & Liu, Y.-C. (2020). An organoids biobank for recapitulating tumor heterogeneity and personalized medicine. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*, 32(3), 408-413. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.03.12
- Yao, Z., Niu, J., & Cheng, B. (2020). Prevalence of Chronic Skin Wounds and Their Risk Factors in an Inpatient Hospital Setting in Northern China. *Adv Skin Wound Care*, 33(9), 1-10. doi: 10.1097/01.asw.0000694164.34068.82
- Yoon, D. S., Lee, Y., Ryu, H. A., Jang, Y., Lee, K. M., Choi, Y., . . . Lee, J. W. (2016). Cell recruiting chemokine-loaded sprayable gelatin hydrogel dressings for diabetic wound healing. *Acta Biomater*, 38, 59-68. doi: 10.1016/j.actbio.2016.04.030
- Zapata, K. (2022). En el cáncer de piel, la clave es la prevención. de <https://guiamedica.com.pa/articulos-medicos/en-el-cancer-de-piel-la-clave-es-la-prevencion/>
- Zawani, M., & Fauzi, M. B. (2021). Injectable Hydrogels for Chronic Skin Wound Management: A Concise Review. *Biomedicines*, 9(5), 527.
- Zawani, M., & Fauzi, M. B. (2021). Injectable Hydrogels for Chronic Skin Wound Management: A Concise Review. 9(5). doi: 10.3390/biomedicines9050527
- Zhao, X., Sun, X., Yildirim, L., Lang, Q., Lin, Z. Y. W., Zheng, R., . . . Khademhosseini, A. (2017). Cell infiltrative hydrogel fibrous scaffolds for accelerated wound healing. *Acta Biomater*, 49, 66-77. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.017



ANEXO 4

Carta de revisión del Profesor de Español

Panamá, 18 de octubre de 2024.

Señores:

UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMA
E. S. D.

Estimados Señores:

La suscrita notifica haber revisado por solicitud de la estudiante Laura de la Caridad Rosas Morandeira con cédula de identidad personal número 8-951-935, el proyecto final de graduación titulado **“Modelo de lesión cutánea en murinos para el desarrollo de aplicaciones de ingeniería tisular”** y a su vez doy fe que el documento cumple satisfactoriamente con todos los requisitos formales de ortografía y de redacción exigidos por el idioma español,

Atentamente,

Érica Querube Núñez Hurtado
C.I.P: 9-202.502
Profesora de Español

REPÚBLICA DE PANAMÁ
TRIBUNAL ELECTORAL

**Erica Querube
Nuñez Hurtado**



NOMBRE USUAL:
FECHA DE NACIMIENTO: 23-JUL-1973
LUGAR DE NACIMIENTO: VERAGUAS, SANTIAGO
SEXO: F DONANTE TIPO DE SANGRE: B+
EXPEDIDA: 13-NOV-2014 EXPIRA: 13-NOV-2024

9-202-502

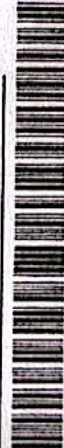
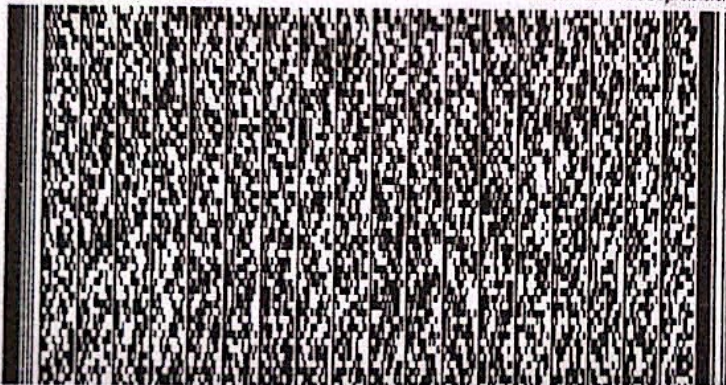


Erica Nuñez H.

TE TRIBUNAL
ELECTORAL
LA PATRIA LA HACEMOS TODOS



DIRECTOR GENERAL DE CÉDULACIÓN



N104573L01X9R8

9-202-502

UNIVERSIDAD DE PANAMA

LA FACULTAD DE

Humanidades

EN VIRTUD DE LA POTESTAD QUE LE CONFIEREN LA LEY Y EL ESTATUTO UNIVERSITARIO,
HACE CONSTAR QUE

Erica Querube Nuñez Hurtado

HA TERMINADO LOS ESTUDIOS Y CUMPLIDO CON LOS REQUISITOS
QUE LE HACEN ACREEDOR AL TITULO DE

*Licenciada en Humanidades
con Especialización en Español*

Y EN CONSECUENCIA, SE LE CONCEDE TAL GRADO CON TODOS LOS DERECHOS,
HONORES Y PRIVILEGIOS RESPECTIVOS, EN TESTIMONIO DE LO CUAL SE LE EXPIDE
ESTE DIPLOMA EN LA CIUDAD DE PANAMA A LOS *dieciocho*

DIAS DEL MES DE *Octubre* DE MIL NOVECIENTOS *noventa y nueve*

Betty Ann Roca de G. Torres
Secretario General

Diploma 70192

Identificación Personal 9-202-602

Roberto F. Díaz
Decano

Justo García
Rector

