

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“EVALUACIÓN DE DOS MÉTODOS DE APLICACIÓN DE
CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE TEJIDO ADIPOSO
COMO TRATAMIENTO PARA REJUVENECIMIENTO FACIAL”**

POR

DRA. ALEJANDRA DE LA O ESCAMILLA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DICIEMBRE 2023

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí][Escriba aquí][Escriba aquí]

**"EVALUACIÓN DE DOS MÉTODOS DE APLICACIÓN DE CÉLULAS
MADRE MESENQUIMALES DE TEJIDO ADIPOSO COMO
TRATAMIENTO PARA REJUVENECIMIENTO FACIAL"**

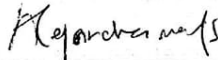
Aprobación de la tesis:



Dr. Med. Osvaldo Tomás Vázquez Martínez
Director de tesis



Dr. en C. Jorge Lara Arias
Co-director de tesis



Dra. Alejandra Villarreal Martínez
Co-director de tesis



Dra. Sonia Chávez Álvarez
Co-director de tesis

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]



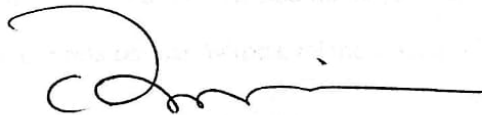
Dr. Adrián Cuellar Barboza
Co-director de tesis



Dr. Med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza



Dr. Med. Jorge de Jesús Ocampo Candiani
Profesor Titular del Programa y Coordinador de Investigación



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

DEDICATORIA

A Dios, porque no hay cosa que pase por mi mente y mi corazón, que no me concedas. Gracias por enseñarme a confiar en Ti y por mostrarme que tus tiempos son perfectos. Todo lo que hago es para Tu honor y Tu Gloria. Guíame y llévame a donde Tú me necesites.

A mi familia; mis padres, Manuel y Norma, quienes son mi mayor inspiración y mi mejor ejemplo para seguir. Gracias por acompañarme y apoyarme siempre en este camino de Medicina desde el primer día de clases hasta la fecha, especialmente a mi papá, pues ha sido mi mayor y principal maestro de Medicina. Gracias a ambos por no dejarme caer en los momentos difíciles, por impulsarme siempre, y por ser mi máximo soporte en todos los aspectos de mi vida. Estoy eternamente agradecida con ustedes. A mis colegas favoritos, mis hermanos, Norma y Manuel, por ser mi más grande orgullo y por motivarnos mutuamente a cumplir nuestros sueños, uno a la vez, apoyándonos incondicional e irrevocablemente desde el día uno de nuestra historia; gracias por estar siempre para mí. Los amo profundamente.

A mi esposo Antonio, quien desde que llegó a mi vida sólo me ha traído felicidad, paz, motivación y me ha impulsado a ser mejor persona, hija, amiga y doctora. Tu apoyo incondicional, paciencia y amor han sido mi mayor inspiración a lo largo de este viaje académico. Gracias por ser mi roca, mi motivación y mi mejor amigo. Te amo.

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

A mis maestros de la Residencia de Dermatología, pues gracias a ellos soy quien soy el día de hoy. Gracias por siempre motivarme a aprender más, a ser mejor estudiante, mejor Residente y a siempre hacer lo mejor por los pacientes. Gracias por ser ejemplo en mi formación como profesionista y como persona. Gracias a mis Codirectores de tesis, Dr. en C. Jorge Lara, Dra. Alejandra Villarreal, Dra. Sonia Chávez y Dr. Adrián Cuellar, por sus enseñanzas, paciencia y apoyo a lo largo de este camino. A la Dra. Minerva Gómez, por ser un ejemplo para seguir; por inspirarme y motivarme a ser mejor Dermatóloga. Gracias por ampliar mis conocimientos diariamente y por siempre guiarme a ser mejor. Especialmente, gracias al Dr. Osvaldo Vázquez, mi director de tesis y mentor, cuya orientación experta y apoyo incansable han sido fundamentales para la culminación de este proyecto de investigación. Gracias por siempre estar disponible para cualquier inquietud que tuviera en la Residencia; su sabiduría y verlo hacer las cosas con tanta pasión han sido una de mis fuentes constantes de inspiración. Agradezco especialmente al Dr. Jorge Ocampo por su excelente liderazgo y generoso apoyo durante toda mi Residencia; su dedicación y compromiso con la enseñanza y excelencia no sólo han ampliado mis conocimientos, sino que también han dejado huella en mi desarrollo personal y profesional. Gracias por ser un mentor ejemplar y por siempre apoyarme en este camino.

A mi pasante de Servicio Social, Dr. Jair Valdez, por su trabajo incondicional e incansable. Gracias por todo tu apoyo y colaboración para concluir este proyecto, no lo hubiera logrado sin ti.

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Al Dr. Andrés Noyola, experto en Estadística, por su enorme paciencia y trabajo invaluable para que pudiera culminar el proyecto de investigación. Sin tu gran apoyo no hubiera sido posible.

A mis compañeros de generación, Adalberto Santana, Ale Perales, Patrizia Aguilar y Luis Ángel Yamallel, pues sin su amistad y apoyo incondicional estos cuatro años no hubiera sido posible. Gracias por hacer el camino más sencillo y divertido. A mis compañeros de otras generaciones, gracias por su eterno cariño y confianza, y por impulsarme a seguir aprendiendo juntos por el bien de nuestros pacientes.

A mis mejores amigas, colegas, y familia por elección, quienes me han acompañado desde el principio en la travesía de la Medicina y la Residencia. Estefy, Mariana, Erika, Andrea, Brenda, Fernanda, Itzayana, Ale, Alex y Emilio, gracias por ser mi fuente incansable de apoyo y felicidad a montones, por siempre estar incondicionalmente conmigo, y por nunca dejarme caer.

Gracias al personal de Dermatología que siempre me apoyó y comprendió en todo e hizo el camino más sencillo. Dany, Claudita, Efi, Anita, Sylvita, Elenita, July, Almita, el licenciado Galván, Miguel, Nelly, y el resto de las personas, gracias por siempre recibirme con una sonrisa y ser un excelente equipo de trabajo.

Y por último, pero no por eso menos importante, a los pacientes, especialmente a los incluidos en el proyecto de investigación. Gracias por ser el motor principal de

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

todo esto y por incitarme a ser mejor cada día para brindarles lo mejor. Gracias por dejarme aprender de ustedes, con ustedes y por ustedes.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	12
RESUMEN	12
CAPÍTULO II	14
INTRODUCCIÓN	14
CAPÍTULO III	23
HIPÓTESIS	23
CAPÍTULO IV	25
OBJETIVOS	25
CAPÍTULO V	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
CAPÍTULO VI	36
RESULTADOS.....	36
CAPÍTULO VII	56
DISCUSIÓN	56
CAPÍTULO VIII	63
CONCLUSIÓN	63
CAPÍTULO IX	64
ANEXOS	64
<i>FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	64
<i>ESCALA SUBJETIVA DE SATISFACCIÓN</i>	72
<i>ESCALA DE EVALUACIÓN GLOBAL DEL MÉDICO</i>	72
CAPÍTULO X	73
BIBLIOGRAFÍA	73
CAPÍTULO XI	77
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	77

ÍNDICE DE TABLAS

- 1. Tabla 1.** Grupo de micropunciones. Cambio de medianas en el lado de la cara tratado con placebo y en el lado de la cara tratado con células madre de tejido adiposo..... Página 39
- 2. Tabla 2.** Escala Subjetiva de Satisfacción de los pacientes del grupo de micropunciones. Resultados obtenidos al inicio y al final del estudio de cada lado de la cara..... Página 42
- 3. Tabla 3.** Evaluación Global del Médico (EGM)..... Página 43
- 4. Tabla 4.** Grupo de láser CO2, cambio de medianas en el lado de la cara tratado con placebo y en el lado de la cara tratado con células madre..... Página 45
- 5. Tabla 5.** Escala Subjetiva de Satisfacción de los pacientes del grupo de láser CO2. Resultados obtenidos al inicio y al final del estudio de cada lado de la cara..... Página 48
- 6. Tabla 6.** Evaluación Global del Médico (EGM)..... Página 49
- 7. Tabla 7.** Grupo de micropunciones y láser CO2, cambio de medianas en los lados tratados con células madre derivadas de tejido adiposo..... Página 51
- 8. Tabla 8.** Escala Subjetiva de Satisfacción de los pacientes del grupo de láser CO2. Resultados obtenidos al inicio y al final del estudio de cada lado de la cara..... Página 54
- 9. Tabla 9.** Evaluación Global del Médico (EGM)..... Página 55

ÍNDICE DE FIGURAS

1. **Figura 1.** Escala de fotoenvejecimiento de Glogau.
Clasificación de fotoenvejecimiento..... Página 18
2. **Figura 2.** Estimación de media en dos poblaciones..... Página 28
3. **Figura 3.** Diagrama de sujetos incluidos..... Página 36
4. **Figura 4.** Fotografías clínicas.
Micropunciones, CMTA del lado derecho..... Página 39
5. **Figura 5.** Comparación de características entre
el inicio y final en el grupo de micropunciones..... Página 41
6. **Figura 6.** Fotografías clínicas.
Láser CO₂, CMTA del lado derecho..... Página 45
7. **Figura 7.** Comparación de características entre
el inicio y final en el grupo de láser CO₂..... Página 47
8. **Figura 8.** Comparación de características entre
el inicio y final en los lados tratados con CMTA
en el grupo de micropunciones y en el grupo de láser CO₂..... Página 53

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

LISTA DE ABREVIATURAS

CMTA: Células madre de tejido adiposo

ESS: Escala Subjetiva de Satisfacción

EGM: Evaluación Global del Médico

MP: Micropunciones

Láser CO2: Láser de dióxido de carbono

CAPÍTULO I RESUMEN

El envejecimiento de la piel es el resultado de una combinación de factores intrínsecos y extrínsecos, como radiación solar, consumo de tabaco y contaminación, que dan como resultado una interrupción de la función fisiológica normal de la piel y disminución de la integridad estructural, como lo es el deterioro de la epidermis y la pérdida de colágeno y elastina en la dermis.

El envejecimiento facial se caracteriza por presentar finas líneas de expresión o ríttides, sequedad de la piel, pérdida de laxitud y elasticidad, textura rugosa e incapacidad para cicatrizar correctamente. La condición de la piel es un elemento importante en la vida diaria para la salud y estimar la edad, por lo cual el deseo por mantener la apariencia de ser joven es cada vez más deseado y la industria de farmacéuticos y cosméticos para rejuvenecimiento facial es cada vez más desarrollada y extensa.

Se han utilizado diversos métodos para tratar el envejecimiento como antioxidantes, factores de crecimiento y células madre. Las células madre derivadas de tejido adiposo (CMTA) se han vuelto populares por su capacidad para regenerar tejidos y mejorar la densidad y apariencia de la piel. Existen algunos reportes en la literatura que las CMTA se han utilizado para tratar el fotoenvejecimiento y se han obtenido resultados satisfactorios; sin embargo, no existen estudios que comparen distintos métodos de aplicación de las CMTA para rejuvenecimiento facial.

Este estudio representa el primer ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego que evalúa la eficacia de las células madre derivadas de tejido adiposo como tratamiento para rejuvenecimiento facial y compara dos métodos de aplicación,

micropunciones y láser CO₂, para determinar cuál es mejor como tratamiento para rejuvenecimiento facial.

Se aleatorizaron a 27 sujetos de estudio a dos grupos de tratamiento. El grupo 1 de micropunciones y el grupo 2 de láser CO₂. Se realizaron tres sesiones de micropunciones o láser CO₂ con intervalos de 4 semanas, y se realizó “split-face”, aplicando la solución de CMTA después de las sesiones en sólo un lado de la cara y solución placebo en el otro lado. Se tomaron fotografías clínicas y con el sistema VISIA, además de toma de biopsias de piel del área de la sien antes de iniciar el estudio y un mes después de haberlo terminado. Para obtener las CMTA se realizó un lipoaspirado selectivo en el abdomen bajo y se procesó según el protocolo descrito a detalle en Materiales y Métodos.

Al evaluar la eficacia de las células madre derivadas de tejido adiposo como tratamiento para rejuvenecimiento facial después de realizar micropunciones o láser CO₂, se encontró que pudieran ser una alternativa terapéutica. En la comparación de grupos, se observó que se obtuvieron mejores resultados cuando se aplicaron después de realizar láser CO₂ que los resultados obtenidos después de realizar micropunciones.

Se requieren futuros estudios con mayor período de seguimiento y mayor número de pacientes para evaluar mejor la eficacia y seguridad de esta modalidad terapéutica.

CAPÍTULO II INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la piel es el resultado de una combinación de elementos intrínsecos y extrínsecos, que dan como resultado a una disminución de la integridad estructural y la interrupción de la función fisiológica normal de la piel. (1)

El envejecimiento extrínseco, o fotoenvejecimiento, es el envejecimiento prematuro de la piel que resulta de la exposición prolongada a la radiación solar. Los cambios del fotodaño se superponen a los cambios causados por el envejecimiento intrínseco y son responsables de la mayoría de las características de la apariencia de la piel asociadas a la edad. Las características clínicas del fotoenvejecimiento incluyen arrugas finas y gruesas, despigmentación y pérdida de elasticidad. (1)

El fotoenvejecimiento es prevenible y se puede revertir parcialmente utilizando protector solar adecuado y diversos productos. Sin embargo, las preocupaciones por el fotoenvejecimiento son cosméticas ya que es un elemento importante para estimar la edad y salud de las personas, por lo que en la sociedad moderna el deseo de mantener la apariencia de ser joven es cada vez más deseado. (1)

Epidemiología

El fotoenvejecimiento es responsable de la mayoría de los problemas cosméticos de la piel. Los factores de riesgo para el fotoenvejecimiento incluyen edad avanzada, sexo masculino, fototipos I a III, alta exposición al sol y vivir en ubicaciones geográficas con alta irradiación solar. (2) En estudios realizados en poblaciones con fototipos I a III, se han observado cambios en la textura de la piel

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

debido al fotoenvejecimiento moderado a severo en el 72% de los hombres y el 47% de las mujeres menores de 30 años. (3) En poblaciones de piel más oscura, las arrugas no son tan evidentes hasta la edad de 50 años, y la gravedad no es tan marcada como en poblaciones con fototipos más claros. (4)

Fisiopatología

Se piensa que la apariencia arrugada de la piel dañada por la exposición crónica a los rayos ultravioleta (UV) se debe principalmente a la pérdida de la integridad estructural de la matriz extracelular dérmica. La matriz extracelular dérmica constituye una red compleja compuesta por diversas macromoléculas como colágeno, fibras elásticas, glicoproteínas y glicosaminoglicanos, que proporcionan fuerza y resistencia a la piel. Entre estas macromoléculas, los colágenos tipo I y III son las proteínas más abundantes en la dermis y constituyen el principal blanco del daño causado por la radiación solar. (5)

La radiación ultravioleta, tanto la ultravioleta A (UVA) como la ultravioleta B (UVB) parecen estar implicados en el proceso del fotoenvejecimiento, aunque los UVA se están convirtiendo en el principal contribuyente al fotodaño. (6) Se cree que los rayos UVA (320 a 400nm) tienen un papel más importante que los UVB en el fotoenvejecimiento porque penetran la piel más profundamente hasta la dermis y son al menos 10 veces más abundantes que los UVB (290 a 320nm) los cuales se absorben principalmente en la epidermis. Esto desencadena daño directo al ADN con formación de especies reactivas de oxígeno, citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz que dan como resultado el fotoenvejecimiento. (7)

La luz visible (400 a 760nm) también tiene un papel importante en el fotoenvejecimiento. Ésta es aproximadamente el 40% de la irradiación solar y tiene una penetración más profunda en la piel por su longitud de onda más larga que la radiación UV, por lo que también causa daño al ADN, forma especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias y resulta en fotoenvejecimiento en la piel. (8)

Además de la exposición solar, existen algunos factores ambientales que contribuyen al envejecimiento prematuro de la piel, como la contaminación del aire y el humo del tabaco. Existe evidencia de que la exposición a contaminantes en el aire como plomo, partículas de gases de escape e industrias, el óxido de nitrógeno de los escapes de automóviles y el ozono pueden contribuir al envejecimiento de la piel. (9) El papel del tabaquismo en la aceleración del envejecimiento está comprobado por diversos estudios. Existe la llamada “cara del fumador” que se caracteriza por arrugas periorales y perioculares prominentes y una tez color grisácea. El mecanismo por el cual sucede aún no está bien descrito, pero se cree que desencadena una alteración en la biosíntesis y degradación del colágeno en la piel. (10)

Presentación clínica

Los cambios en la piel inducidos por el sol varían entre las personas, lo que refleja las diferencias intrínsecas y capacidad de reparación. La edad, el sexo, la ubicación geográfica y el fototipo de piel son factores que influyen en la gravedad y la apariencia del fotoenvejecimiento. (11)

En individuos con fototipos claros los cambios inducidos por el sol incluyen arrugas finas y gruesas, léntigos, pigmentación moteada, elastosis solar, queratosis

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

actínicas, telangiectasias, textura xerótica y pérdida de elasticidad. En personas con tipos de piel V o VI los efectos del fotoenvejecimiento ocurren entre 10 y 20 años después y son menos severos, ya que presentan menos susceptibilidad al daño solar. (12) El envejecimiento prematuro o se presenta con pliegues nasolabiales prominentes, discromías, pigmentación moteada, queratosis seborréicas, léntigos solares y piel con textura áspera. (13)

Diagnóstico

El diagnóstico del fotoenvejecimiento es clínico. Los cambios incluyen arrugas gruesas y finas, pigmentación moteada, léntigos, pérdida de translucidez y elasticidad. Se pueden utilizar diversas escalas de gravedad del fotoenvejecimiento, como la escala de Glogau (Figura 1), para la evaluación del paciente y las decisiones del manejo que se le indicará. (14)

Se han utilizado también métodos invasivos y no invasivos para cuantificar el fotodaño, como la histopatología y la inmunohistoquímica, la ecografía y la microscopía confocal de reflectancia. (15)

Figura 1. Escala de fotoenvejecimiento de Glogau. Clasificación de fotoenvejecimiento.

Type	Visible indications
I	No wrinkles Early photoaging: <ul style="list-style-type: none"> • Mild pigmentary changes • No keratoses • Minimal wrinkles • Minimal or no make-up
II	Wrinkles in motion Early to moderate photoaging <ul style="list-style-type: none"> • Early senile lentigines visible • Keratoses palpable but not visible • Parallel smile lines beginning to appear lateral to mouth • Usually wears some foundation
III	Wrinkles at rest Advanced photoaging <ul style="list-style-type: none"> • Obvious dyschromia • Visible Keratoses • Wrinkles even when not moving • Always wears heavy foundation
IV	Only wrinkles Severe photoaging <ul style="list-style-type: none"> • Yellow-gray skin tone • Prior skin malignancies • Wrinkled throughout, no normal skin • Cannot wear make-up - “cakes and cracks”

Imagen extraída de Durai PC, Thappa DM, Kumari R, Malathi M. Aging in elderly: chronological versus photoaging. *Indian J Dermatol.* 2012 Sep;57(5):343-52. doi: 10.4103/0019-5154.100473. PMID: 23112352; PMCID: PMC3482795.

Histopatología

Los cambios al microscopio en la piel fotodañada incluyen atrofia epidérmica con adelgazamiento del estrato espinoso, unión dermoepidérmica aplanada con pérdida de las crestas de red, disminución del colágeno y elastina y desorganización de sus fibras, y productos de la degradación del colágeno y elastina. También se suelen observar melanocitos atípicos y células epidérmicas atípicas. (12)

Tratamiento

El fotoenvejecimiento se puede prevenir y mejorar con distintos productos, como protección solar, medicamentos tópicos, cosmecéuticos y procedimientos cosméticos. Se tienen que considerar ciertos factores en el tratamiento del fotoenvejecimiento, como la gravedad del fotodaño, las expectativas del paciente, la voluntad del paciente para aceptar el tratamiento.

Con el paso del tiempo, se han utilizado cada vez más métodos para tratar el fotoenvejecimiento, como retinoides tópicos y orales, antioxidantes, factores de crecimiento, extractos de plantas, citocinas y células madre y tratamientos invasivos, dependiendo del grado de fotoenvejecimiento. En los últimos años, la terapia con células madre se ha vuelto popular por su capacidad para regenerar tejidos. (16)

Células madre

Las principales fuentes de células madre incluyen la médula ósea y el tejido adiposo subcutáneo, entre otros. El tejido adiposo subcutáneo contiene 500 veces más células madre que la médula ósea. El tejido graso subcutáneo es factible para la recolección en la mayoría de los pacientes; sin embargo, hay algunos datos que indican que ciertas zonas del cuerpo son más ricas en células madre. Se ha visto que los lipoaspirados de la parte inferior del abdomen y la parte interna del muslo tienen concentraciones más altas de células madre derivadas de tejido adiposo. Se han descrito varias técnicas de procesamiento de tejido graso, siendo las más populares las que involucran centrifugación. El producto final que se obtiene después de la centrifugación es la fracción vascular estromal (FVE). (17)

Las células madre de tejido adiposo (CMTA) autólogo se han utilizado en los campos de la dermatología, la estética y la traumatología. Debido a que éstas son relativamente fáciles de aislar y reproducir, se han utilizado para múltiples funciones, entre ellas tratar el fotoenvejecimiento. Se ha visto que pueden sintetizar y secretar sustancias biológicamente activas como antioxidantes y citocinas, las cuales se pueden extraer y almacenar sencillamente. (17)

Las CMTA son un poderoso agente en el rejuvenecimiento de la piel. Secretan factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias, estimulan la regeneración de tejidos al promover la secreción de proteínas extracelulares, como colágeno I, II, III y V y elastina, y secretan antioxidantes que neutralizan los radicales libres. Las CMTA, cuando se inyectan en la dermis, mejoran la densidad y la apariencia general de la piel, aumentan la hidratación de la piel y el número de vasos capilares en ella. (18)

Existen algunos reportes en la literatura que las CMTA se han utilizado para tratar el fotoenvejecimiento, ya sea por sí solas o en combinación con otro método. (17) Se han publicado varios reportes que informan la eficacia y muestran buenos resultados en el rejuvenecimiento facial utilizando CMTA aunado a otro procedimiento; ya sea no ablativo, como las micropunciones (19); o ablativo, como el láser fraccionado de dióxido de carbono. (20)

En ellos, se ha estudiado la eficacia de la aplicación de las células madre en estudios "split-face", que consiste en dividir la cara en la línea media, realizar todo el procedimiento ablativo o no ablativo en la totalidad de la cara y aplicar las CMTA sólo en una mitad de la cara, comparando así las características a evaluar en cada paciente. Entre los resultados obtenidos en estos estudios se ha visto mejoría en

los espacios interfibrilares y grosor de las fibras de colágeno, mejoría de la elasticidad de la piel, hidratación cutánea y una franca mejoría en la escala de satisfacción de los pacientes. (19, 20)

Microneedling o Micropunciones

Las micropunciones, o microneedling, utilizan trauma mecánico directo para modificar los tejidos. Induce efectos regenerativos al inducir la cascada normal de cicatrización de heridas de inflamación, proliferación y remodelación dentro de la arquitectura normal de la piel. Los dispositivos de micropunciones aplicados a la piel crean una profundidad controlada de microcanales, en los cuales las sustancias tóxicas pueden ser administradas y absorbidas. Poco después de que las microagujas penetran en la piel, las plaquetas liberan factores quimiotácticos que provocan la invasión de plaquetas, neutrófilos y fibroblastos. (21)

Los pacientes que se someten a este procedimiento pueden esperar una mejora continua en la calidad general de la piel, el grosor y la eliminación de las arrugas superficiales durante varios meses. Histológicamente, los estudios de hematoxilina-eosina de la piel tratada han mostrado un aumento significativo en la deposición de colágeno a los 6 meses, así como un aumento del 40% de la epidermis y las crestas epidérmicas normales un año después del tratamiento. (21)

Láser CO2

El láser CO2 tiene una longitud de onda de 10,600nm y en el procedimiento de rejuvenecimiento facial en modo fraccionado, el haz láser se divide o fragmenta en numerosos micro-haces más pequeños que se dispersan al entrar en contacto con la piel. Se generan múltiples pequeñas lesiones microscópicas de láser que están separadas a distancias uniformes, dejando áreas de piel no tratada entre ellas. Las

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

células de la piel no afectada se desplazan hacia las lesiones para facilitar una rápida cicatrización de la piel.

Se ha visto en estudios, que aproximadamente 6 meses después de someterse a tratamiento con láser fraccionado CO₂, los pacientes experimentaron mejoría notable en la textura de la piel, la firmeza cutánea, la corrección de la discromía y la apariencia cosmética general. (22)

VISIA Canfield Imaging Systems

El sistema VISIA Canfield Imaging Systems es el análisis fotográfico más completo que existe para identificación de la salud de la piel facial. Es una cabina en la que se realizan fotografías en tres posiciones: De frente, lado izquierdo y lado derecho, y analiza y compara las diferencias entre ellas. Estas iconografías son realizadas con luz normal, luz polarizada y luz ultravioleta, y siempre bajo las mismas condiciones, ya que se introduce la cabeza en una cabina. Cuantifica, califica y compara por separado manchas en general, manchas por radiación ultravioleta, manchas marrones, arrugas, textura cutánea, calidad y cantidad de poros, áreas eritematosas, y porfirinas. Con él se determina con mayor exactitud el estado cutáneo facial y así se establece un diagnóstico y tratamiento correcto. (23)

CAPÍTULO III HIPÓTESIS

Se han realizado estudios previos sobre la aplicación de células madre como tratamiento para fotoenvejecimiento; en ellos se ha reportado que se obtienen resultados positivos y significativos en cuanto a la mejoría de las ríides, la satisfacción del paciente y mejora en el grosor y organización de las fibras de colágeno y elastina a la histopatología. A la fecha, no se han realizado estudios que comparen un método ablativo como láser y no ablativo como micropunciones en conjunto con la aplicación de células madre derivadas de tejido adiposo para rejuvenecimiento facial.

Nuestro objetivo es evaluar la eficacia de las células madre derivadas de tejido adiposo y comparar dos métodos que se realizan en la actualidad como tratamiento de rejuvenecimiento facial en conjunto con aplicación de CMTA. Posteriormente, determinaremos qué método obtuvo los mejores resultados de acuerdo con la clínica e histología, comparando la disminución de las ríides y la mejora en la apariencia de la piel.

Preguntas de Investigación

¿Las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo son eficaces como tratamiento para rejuvenecimiento facial?

¿Cuál es el mejor método de aplicación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo como tratamiento para rejuvenecimiento facial?

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Hipótesis Alternativa

La aplicación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo después de micropunciones o de láser CO2 es una opción terapéutica más efectiva para el rejuvenecimiento facial que las micropunciones o láser CO2 sin la aplicación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo.

Hipótesis Nula

La aplicación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo después de micropunciones o de láser CO2 no es una opción terapéutica más efectiva para el rejuvenecimiento facial que las micropunciones o láser CO2 sin la aplicación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo.

CAPÍTULO IV OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluación de la eficacia de aplicación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo después de micropunciones o de láser CO2 como tratamiento para rejuvenecimiento facial.

Objetivos Específicos

1. Evaluar la Escala Subjetiva de Satisfacción del paciente basada en elasticidad de la piel, hidratación, luminosidad, firmeza, arrugas y sensación general de la piel antes de iniciado el tratamiento y al mes de haber terminado la última sesión.
2. Evaluación con la Escala de Evaluación Global del Médico de arrugas finas, arrugas gruesas, aspereza de la piel, laxitud, hiperpigmentación, y tono de piel por dos dermatólogos cegados antes de iniciado el tratamiento y un mes después de haberlo terminado.
3. Evaluación cuantitativa y cualitativa de arrugas, manchas, manchas UV, manchas marrones, áreas eritematosas, textura, poros y porfirinas mediante fotografías realizadas con el sistema VISIA antes de iniciado el tratamiento y al mes de haber terminado la última sesión.
4. Evaluación histopatológica (con tinción de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, y orceína) de las biopsias de piel tomadas de ambos lados de la cara por dos dermatopatólogos cegados antes de iniciado el tratamiento y al mes de

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

haberlo terminado. Se evaluará la densidad de colágeno, densidad de elastina, grosor epidérmico, elastosis solar y si mejoró la organización de las fibras de colágeno y elastina.

5. Evaluación de la seguridad del tratamiento mediante un examen físico médico previo a cada una de las sesiones, realización de la Escala Visual Análoga del Dolor en cada una de las sesiones e interrogación de efectos adversos presentes vía telefónica.

CAPÍTULO V MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Experimental, longitudinal, prospectivo y comparativo

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego

Universo del Estudio

Población objetivo: Sujetos masculinos y femeninos de 45 a 65 años con fotoenvejecimiento; escala de Glogau tipo II a IV.

Población elegible: Sujetos masculinos y femeninos de 45 a 65 años con fotoenvejecimiento; escala de Glogau tipo II a IV que acudan a consulta de Dermatología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Tamaño de la muestra

Utilizando una fórmula de comparación de medias para dos grupos con una confianza del 95% y una potencia del 90% esperando incrementar al menos 69.5% \pm 11.25 en la Escala Subjetiva de Satisfacción (escala que se aplicará a los pacientes), se requiere de una muestra mínima por grupo de 13 participantes (Figura 2). La Escala Subjetiva de Satisfacción (ESS) es la evaluación que se aplicará a los pacientes involucrados en el protocolo para ver la eficacia del tratamiento. La ESS evalúa qué tan satisfechos y conformes están los pacientes con el aspecto general de la piel tratada.

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Figura 2. Estimación de media en dos poblaciones.

ESTIMACIÓN DE MEDIA EN DOS POBLACIONES				
		$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$		
valor K	10.5	110.25	4637.0625	
sigma 1	11.25	126.5625	441.625	n = 12.1947731
sigma 2	17.75	315.0625		
valor μ_1	69.5	380.25		
valor μ_2	50			

Criterios de Inclusión

1. Hombres y mujeres sanos
2. 45 a 65 años
3. Con fotoenvejecimiento facial; escala de Glogau tipo II a IV
4. Candidatos a rejuvenecimiento facial

Criterios de Exclusión

1. Fumadores
2. Pacientes con acné, psoriasis, dermatitis atópica, verrugas, herpes recurrente o infecciones en la piel
3. Pacientes con tendencia a cicatrices queloides
4. Enfermedades hematológicas o hemodinámicas
5. Enfermedades de tejido conectivo
6. Diabéticos tipo 1 y 2
7. Enfermedades metabólicas
8. Uso crónico de esteroides
9. Pacientes que se sometieron a un procedimiento dermatológico 6 meses previos

Criterios de Eliminación

1. Pacientes que no acudan a las citas programadas
2. Pacientes con datos incompletos (fotografías clínicas, fotografías con sistema VISIA, ESS, etcétera)

Métodos

1. Se invitó a participar a sujetos de 45 a 65 años con fotoenvejecimiento en la escala de Glogau tipo II a IV del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario. Además, se utilizó un póster en redes sociales para invitar a los sujetos interesados a participar. Siguiendo los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, se explicaron los beneficios, riesgos y el compromiso de participar en el estudio.
2. Se realizó el Consentimiento Informado escrito a todos los participantes del estudio por parte del investigador principal y dos testigos.
3. Posterior a la obtención del consentimiento informado, se realizó historia clínica y exploración física completas a cada uno de los pacientes para identificar que se cumplieran con los criterios de inclusión del estudio.
4. Para evaluar el impacto de la mejoría de los pacientes, se aplicó la Escala Subjetiva de Satisfacción (ESS) antes de iniciar el tratamiento y al mes de haberlo terminado. Se les realizaron dos preguntas a los pacientes de manera doble ciego; es decir, el paciente y el investigador no tenían conocimiento de qué lado de la cara se trataría con placebo y qué lado con CMTA. Las preguntas fueron: #1 ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su rostro del lado derecho? Y, #2, ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su rostro del lado

izquierdo? La ESS se clasificó en las categorías del 0 al 4, siendo 0 = Nada satisfecho, 1 = Levemente satisfecho, 2 = Moderadamente satisfecho, 3 = Muy satisfecho, 4 = Completamente satisfecho.

5. Una sola persona tomó fotografías clínicas bajo las mismas condiciones de distancia, fondo y luz utilizando una cámara estándar Canon (PowerShot SX530 HS) y con el sistema VISIA a cada uno de los participantes previo al inicio del tratamiento y al mes después de haber terminado el tratamiento con un fondo, distancia y condiciones de luz estandarizadas.
6. Previa asepsia y anestesia local, se realizó la toma de biopsias de piel en sacabocado de 4mm del área de la sien de ambos lados de la cara, a cada uno de los participantes, previo al inicio del tratamiento y al mes de la última sesión. Las muestras fueron almacenadas en una pomadera con formol para estudio histopatológico.
7. Se realizó asepsia y anestesia tumescente y posteriormente, lipoaspirado selectivo de 15ml en el área periumbilical para obtener muestras de tejido adiposo subcutáneo humano. Las muestras fueron almacenadas en una jeringa estéril y transportadas al laboratorio de Banco de Hueso y Tejidos para su posterior procesamiento.
8. Posterior a la obtención del tejido, se procesó la muestra en un buffer salino fosfatado (pH7) para evitar su desecación. Se realizaron digestiones enzimáticas utilizando colagenasa tipo II (Gibco Inc, Ca USA) a una concentración de 2mg/ml durante 30 minutos a una temperatura de 37°C y en agitación constante.

9. Una vez concluida la digestión, se procedió a lavar la muestra y a centrifugar durante 10 minutos a una velocidad de 1500 rpm. Se decantó el sobrenadante y se resuspendieron las células en un medio de cultivo completo [DMEM-HAMF12+Anti/Anti+SBF (Gigco Inc, CA USA)]. Se colocaron en una botella de cultivo celular de 75cm² para su incubación a una temperatura de 37°C y con 100% de humedad relativa.
10. Se realizó el cambio de medio de cultivo cada 4 días y se vigiló el cultivo hasta obtener una confluencia del 80%. Una vez observada la confluencia deseada, se realizó un pasaje celular y las células se dividieron en 3 frascos de cultivo celular de 75 cm². Se realizaron cambios de medio de cultivo y se vigilaron hasta alcanzar un 80% de confluencia. En este momento, se contaron las células y fueron preparadas para su primera aplicación.
11. Se reclutaron 27 participantes y se realizó la aleatorización por medio de un programa en línea computarizado llamado GraphPad. El programa distribuyó los 27 sujetos en dos grupos: El grupo 1 (micropunciones) y el grupo 2 (láser CO2). De esta manera se obtuvo la distribución de 13 y 14 sujetos por cada grupo de manera homónima y asegurando el menos sesgo posible.
12. Se programó la fecha y hora para la primera sesión de tratamiento del paciente.
13. Se aplicó anestésico tópico (tetracaína 7%, lidocaína 23%, hidrolub ungüento base csp 7.5ml) 45 minutos previos al procedimiento.
14. Se realizó asepsia de la cara del paciente y dependiendo de la aleatorización, se realizaron las micropunciones o el láser CO2 en la totalidad la cara.
15. Posteriormente, se realizó un “split-face” aleatorio, dividiendo la cara a la mitad longitudinalmente para definir el tratamiento que se aplicaría en el lado derecho

y en el lado izquierdo, aplicando la solución de células madre en una mitad de la cara y la solución placebo en la otra mitad de la cara.

16. Las micropunciones se efectuaron con Dr. Pen A6 de 12 microagujas ajustado para penetración de 2.5 mm; y el láser CO2 fraccionado con CO2 Laser Surgical Unit Edge One a una densidad de 7.1%, energía de pulso de 15mJ, watts de 30W y fluencia de 9.3J/cm² en la totalidad de la cara.
17. Posteriormente, se aplicó la aplicaron 2ml de solución con células madre derivadas de tejido adiposo en un lado de la cara y solución placebo en el otro lado de la cara, siendo esta aplicación doble ciego.
18. La frecuencia de las sesiones fue con intervalos de cuatro semanas, con un total de tres sesiones.
19. A los 3 y 7 días posteriores al procedimiento, se contactó vía telefónica a los participantes para interrogar sobre la presencia de eventos adversos, y de ser necesario agendar una cita para valoración presencial de los eventos adversos referidos vía telefónica.
20. Al completar las tres sesiones de micropunciones o láser CO2, se citaron a seguimiento al mes (visita 5). Se tomaron fotografías clínicas y con sistema VISIA en cada una de las visitas.
21. Se procedió al análisis de las fotografías tomadas y calificadas por el sistema VISIA para determinar cantidad de arrugas, manchas, manchas UV, manchas marrones, áreas eritematosas, textura, poros y porfirinas.
22. Se compararon las fotografías clínicas de antes de iniciar el tratamiento y al mes de haberlo terminado por dos dermatólogos independientes, cegados, utilizando la Escala de Evaluación Global del Médico (EGM) para calificar qué tanta

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

mejoría habían presentado los pacientes. La EGM se clasificó como “no mejoría” = 0%, “mejoría mínima” = 1-25%, “mejoría regular” = 26-50%, “mejoría buena” = 51-75%, y “mejoría excelente” = 76-100%.

23. Se compararon las biopsias de piel por dos patólogos independientes, cegados, para evaluar la densidad de colágeno, densidad de elastina, grosor epidérmico y elastosis solar. La escala que se utilizó fue clasificada del 0 al 3, donde 0 = ninguno, 1= leve, 2= moderado, 3 = marcado.

24. Se realizó nuevamente la Escala Subjetiva de Satisfacción a los pacientes para determinar qué tan satisfechos estaban con cada lado de su cara y compararlo con los resultados obtenidos al principio del estudio.

25. Finalmente, todos los resultados fueron vaciados a una base de datos para su análisis estadístico.

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva, las variables cualitativas serán presentadas mediante frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se utilizarán media y su desviación estándar, así como la mediana y rango. Se evaluará la normalidad de la distribución de los datos con la prueba de Kolmogórov-Smirnov, y dependiendo del resultado se decidirá usar pruebas paramétricas o su equivalente de no paramétricas. En el análisis de variables cuantitativas entre grupos pareados se utilizará la prueba de McNemar y Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher en caso de grupos independientes. Para las variables cuantitativas serán evaluadas con T student o Wilcoxon y ANOVA o Kruskal-Wallis. Se considerarán estadísticamente significativos los valores $p < 0.05$. Todos los análisis de datos serán realizados

utilizando Statistical Package for the Social Sciences para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

En este estudio se investigó la eficacia de las células madre de tejido adiposo (CMTA) como una modalidad terapéutica para el rejuvenecimiento facial, y se exploró también la eficacia comparativa de dos métodos de aplicación: Micropunciones y láser de CO2 fraccionado.

Se empleó la modalidad de estudio "split-face" en dos grupos, donde cada cara se dividió en una mitad tratada con CMTA y otra mitad tratada con una solución placebo, post intervención con micropunciones o láser CO2. Las variables evaluadas incluyeron el número de manchas, manchas UV, manchas marrones, áreas rojas, arrugas, textura, poros y porfirinas, así como la densidad de colágeno, densidad de elastina, grosor epidérmico, elastosis solar y si mejoró la organización de las fibras de colágeno y elastina.

Las diferencias de edad entre los grupos de tratamiento con láser CO2 y micropunciones se analizaron utilizando la prueba de Mann-Whitney U y la distribución del sexo se comparó utilizando la prueba de Chi-cuadrada.

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas, proporcionando medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Debido al número de pacientes y a la variación amplia en las desviaciones estándar de cada variable, optamos por realizar un análisis no paramétrico. Para este análisis, utilizamos pruebas pareadas de Wilcoxon para comparar la diferencia entre el inicio y el final de los lados tratados con CMTA y placebo de los participantes. Este análisis se llevó a cabo por separado para los grupos a los que se les aplicó micropunciones y láser

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

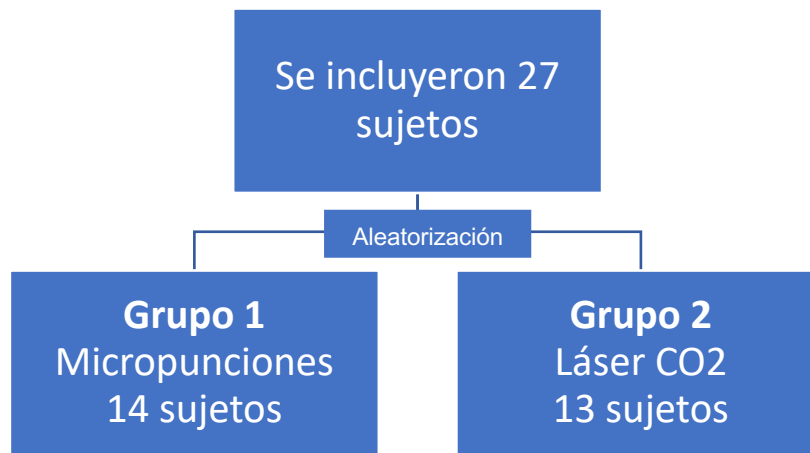
CO2. Para comparar los cambios entre el grupo de micropunciones y láser CO2, utilizamos la prueba de Mann-Whitney debido a que son grupos independientes.

Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 29. Las tablas y figuras ilustraron la distribución y cambios en las variables evaluadas, así como la comparación de los efectos del tratamiento entre los grupos y métodos de aplicación. Este enfoque estadístico integral permitió una evaluación rigurosa y comprensiva de la eficacia de las CMTA en el rejuvenecimiento facial, y proporcionó evidencia sólida sobre el método de aplicación más eficaz.

CAPÍTULO VI RESULTADOS

Se incluyeron un total de 27 pacientes en el estudio, aleatorizándose 14 pacientes al grupo 1 (micropunciones) y 13 pacientes al grupo 2 (láser CO2). Todos los pacientes cumplieron con sus citas en las fechas correctas y no se tuvieron que eliminar pacientes. 27 pacientes completaron el período de tiempo del estudio (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de sujetos incluidos.



En este estudio comparativo de pacientes sometidos a procedimientos con micropunciones y láser CO2, evaluamos la distribución de la edad y el sexo para determinar si existían diferencias significativas entre los dos grupos. El estudio incluyó un total de 27 pacientes, divididos en el grupo de tratamiento con micropunciones y el grupo de láser CO2.

En el grupo de micropunciones, incluimos un total de 14 pacientes, de las cuales 12 eran del sexo femenino (85.71%) y dos eran del sexo masculino (14.28%). Similarmente, en el grupo de láser CO₂, de los 13 pacientes incluidos, 12 pacientes era del sexo femenino (92.31%) y un paciente era del sexo masculino (7.69%).

La media de edad del grupo de micropunciones fue de 53 años (DE: 3.7, min-max: 49-60), mientras que la del grupo de láser CO₂ fue de 54 (DE: 5.79, min-max: 46-65). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de la edad ($p = 0.643$), ni en la proporción de sexo entre los dos grupos ($p = .764$).

- **Grupo de micropunciones**

Comparando la aplicación de placebo vs células madre derivadas de tejido adiposo después de realizar micropunciones

VISIA

En el estudio de intervención con micropunciones para el rejuvenecimiento facial, se observó una diversidad de respuestas en las características cutáneas evaluadas mediante el sistema VISIA.

Al analizar el cambio en el puntaje de **manchas**, las medianas evidenciaron una disminución en el lado tratado con células madre (-3.0, IQR: 12.75) frente a un ligero incremento en el lado placebo (1.5, IQR 20.25); sin embargo, a pesar de esta tendencia hacia la mejora con el uso de células madre, la prueba de Wilcoxon no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.198$). Respecto a **manchas UV**, observamos que disminuyeron mayormente también en el lado de la cara en el que se aplicaron las células madre con una disminución de -31.50 (IQR:

102) comparado con una disminución de -11 (IQR: 94) en el lado del placebo; sin embargo, el valor de p no tuvo relevancia estadísticamente significativa ($p=0.220$).

En cuanto a las **manchas marrones**, las medianas evidenciaron una mayor disminución en el lado de las células madre (-13, IQR: 34), frente a una menor disminución del lado del placebo (-2.50, IQR: 40), pero esta variación en las medianas no tuvo significancia estadística ($p=0.975$).

En cuanto a las **arrugas**, se observó que las medianas evidenciaron un ligero aumento tanto en el lado de las células madre (1.00, IQR: 4), como en el lado del placebo (.50, IQR: 10); sin embargo, esta variación en las medianas no alcanzó significación estadística ($p=0.552$). Respecto a la **textura**, observamos que las medianas disminuyeron en el lado de las células madre (-21, IQR: 249), como en el lado del placebo (-31.50, IQR: 230), con un valor de p estadísticamente no significativo ($p=0.778$). Los **poros** mostraron una disminución de -20.50 (IQR: 185) en el lado tratado con las células madre, junto con una disminución de -23 (IQR: 132) en el lado tratado con placebo, y la prueba de Wilcoxon reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.045$). En el apartado de las **áreas rojas**, las medianas evidenciaron un aumento en el lado tratado con células madre (14, IQR: 64), frente a una disminución en el lado tratado con placebo (-16.50, IQR: 53); sin embargo, el valor de p no tuvo relevancia estadísticamente significativa ($p=0.221$). Y en la categoría de las **porfirinas**, observamos una disminución en ambos lados, tanto en el lado tratado con células madre (-66.50, IQR: 111), como en el lado tratado con placebo (-72, IQR: 143); sin embargo, la prueba de Wilcoxon no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.414$) (Tabla 1) (Figura 4).

Tabla 1. Grupo de micropunciones. Cambio de medianas en el lado de la cara tratado con placebo y en el lado de la cara tratado con células madre de tejido adiposo.

	Cambio placebo	Cambio CMTA
Manchas	1.50	-3.00
Manchas UV	-11.00	-31.50
Manchas marrones	-2.50	-13.00
Arrugas	.50	1.00
Textura	-31.50	-21.00
Poros *	-23.00	-20.50
Áreas rojas	-16.50	14.00
Porfirinas	-72.00	-66.50

El cambio representa la diferencia de medianas entre el lado tratado con placebo y CMTA

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo; UV: Ultravioleta

Valor de p estadísticamente significativo: <0.05

*El valor de p fue estadísticamente significativo

Variables continuas se reportan como medianas (IQR)



Figura 4. Fotografías clínicas. Micropunciones, CMTA del lado derecho.

Histopatología

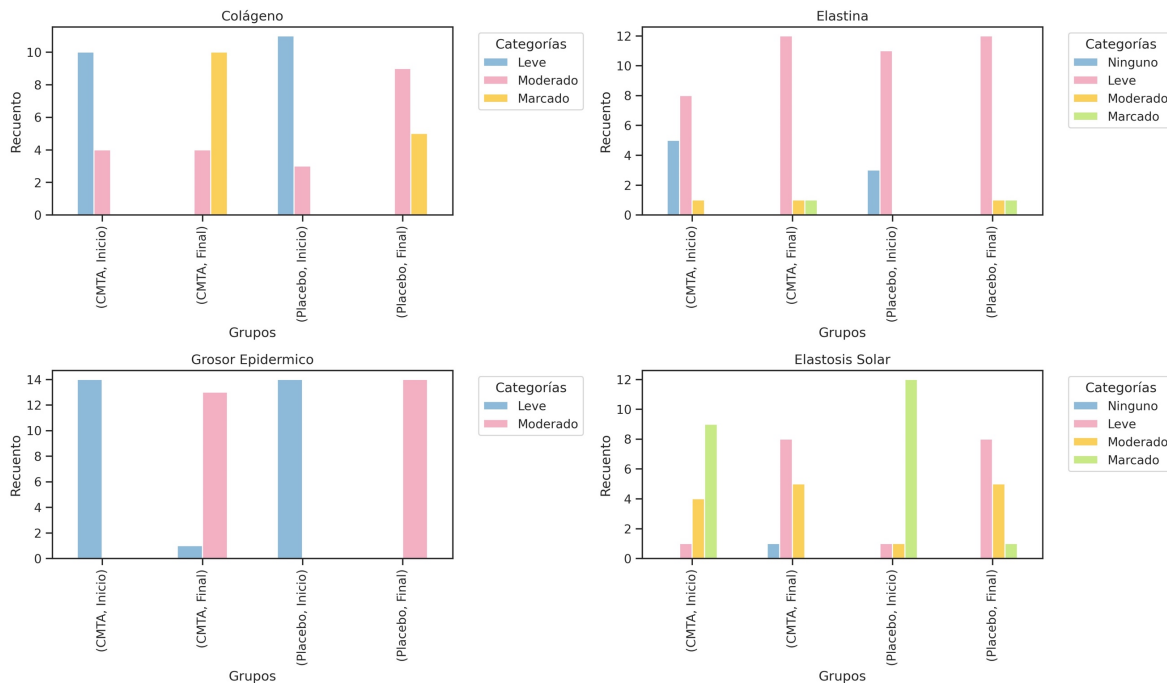
Respecto al colágeno, al inicio, la mayoría de los pacientes en ambos lados de la cara (CMTA y placebo) presentaron niveles leves de colágeno (71.43%, n=10 en CMTA y 78.57%, n=11 en placebo). Al final del tratamiento, se observó un aumento significativo en la categoría de moderado y marcado en ambos lados, más notable en el lado de células madre derivadas de tejido adiposo (71.43%, n=10) en comparación con el placebo (64.29%, n=9). La diferencia estadística entre los lados fue significativa, con un valor de $p = 0.001$ para ambos.

Con respecto a la elastina, inicialmente, una proporción considerable de pacientes no presentaba elastina en el lado a tratar con CMTA (35.71%, n=5), en contraste con el lado con placebo, donde la mayoría tenía niveles leves (78.57%, n=11). Al finalizar el estudio, ambos lados mostraron un aumento significativo en la categoría de leve, alcanzando un 85.71% (n=12) en cada lado de la cara. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un valor de $p=0.0082$ para el lado de CMTA y $p=0.0339$ para el placebo.

En cuanto al grosor epidérmico, ambos lados de la cara de todos los pacientes comenzaron con niveles leves. Al final del tratamiento, el lado tratado con CMTA mostró un cambio notable hacia niveles moderados (92.86%, n=13), mientras que, en el placebo, todos los lados (n=14) alcanzaron un grosor epidérmico moderado. La diferencia entre los lados fue estadísticamente significativa, con un valor de $p = 0.0003$ para el grupo de CMTA y $p = 0.0001$ para el placebo.

Respecto a la elastosis solar, en el lado con CMTA, la mayoría inició con niveles marcados (64.29%, n=9), disminuyendo significativamente al final del estudio a niveles leves (57.14%, n=8). En contraste, el lado tratado con placebo mostró un inicio mayoritario con niveles marcados (85.71%, n=12) y una distribución más equitativa al final del estudio entre niveles leves (n=8, 57.14%), moderados (35.71%, n=5) y marcados (7.14, n=1). La diferencia estadística fue significativa, con un valor de $p = 0.001$ para ambos lados de la cara (Figura 5).

Figura 5. Comparación de características entre el inicio y final en el grupo de micropunciones



Escala Subjetiva de Satisfacción (ESS)

Para evaluar la Escala Subjetiva de Satisfacción, se les realizaron dos preguntas a los pacientes de manera doble ciego; es decir, el paciente y el investigador no tenían conocimiento de qué lado de la cara se había tratado con placebo y qué lado con CMTA. Las preguntas fueron: #1 ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su

rostro del lado derecho? Y, #2, ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su rostro del lado izquierdo? Y estas preguntas se realizaron antes de iniciar el estudio y un mes después de haberlo terminado.

Al evaluar los resultados obtenidos al inicio y al final del estudio en el grupo de micropunciones, se observó un aumento en la satisfacción de los pacientes en la totalidad la población. Sin embargo, al comparar los porcentajes obtenidos en el lado de la cara tratado con placebo y en el lado de la cara tratado con CMTA, se destacó un mayor aumento en la ESS en el lado tratado con CMTA como se demuestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Escala Subjetiva de Satisfacción de los pacientes del grupo de micropunciones. Resultados obtenidos al inicio y al final del estudio de cada lado de la cara.

	Placebo		CMTA	
	Inicio n (%)	Final n (%)	Inicio n (%)	Final n (%)
Nada	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (7.1%)	0 (0%)
Levemente satisfecho	8 (57.1%)	1 (7.1%)	8 (57.1%)	0 (0%)
Moderadamente satisfecho	5 (35.7%)	0 (0%)	5 (35.7%)	1 (7.1%)
Muy satisfecho	0 (0%)	7 (50%)	0 (0%)	6 (42.9%)
Completamente satisfecho	0 (0%)	6 (42.9%)	0 (0%)	7 (50%)

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo

Evaluación Global del Médico

La Evaluación Global del Médico (EGM) la realizamos a dos Evaluadores de manera doble ciego; es decir, estos no sabían de qué lado se aplicó el placebo y de qué lado se aplicó la solución de las CMTA. En el grupo al que se le realizó micropunciones, el Evaluador 1 calificó con mejoría mínima a 7 pacientes y mejoría regular a 5 pacientes del lado del placebo, mientras que calificó a 9 pacientes con mejoría mínima y a 4 pacientes con mejoría regular en el lado de CMTA. El Evaluador 2 calificó con mejoría mínima a 9 pacientes y con mejoría regular a 3

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

pacientes del lado tratado con placebo, mientras que calificó con mejoría mínima a 8 pacientes, y mejoría regular a 5 pacientes del lado tratado con CMTA.

Viendo los resultados generales de la EGM, observamos que se calificaron 16 pacientes con mejoría mínima en el lado de placebo y 17 pacientes con mejoría mínima en el lado tratado con CMTA; asimismo, se calificaron 8 pacientes con mejoría regular en el lado tratado con placebo, y 9 pacientes con mejoría regular en el lado tratado con CMTA (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación Global del Médico (EGM)

	Placebo		CMTA	
	Evaluador 1 n (%)	Evaluador 2 n (%)	Evaluador 1 n (%)	Evaluador 2 n (%)
No mejoría (0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Mejoría mínima (0-25%)	7 (50%)	9 (64.3%)	9 (64.3%)	8 (57.1%)
Mejoría regular (26-50%)	5 (35.7%)	3 (21.4%)	4 (28.6%)	5 (35.7%)
Mejoría buena (51-75%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Mejoría excelente (76-100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo

- **Grupo de láser CO2**

Comparando placebo vs células madre derivadas de tejido adiposo

VISIA

En el estudio de intervención con láser CO2 para el rejuvenecimiento facial, se observó una variación de respuestas en las características cutáneas evaluadas con el sistema VISIA.

Al analizar el cambio en el puntaje de **manchas**, las medianas evidenciaron una disminución en el lado tratado con células madre (-21, IQR: 35) junto con una disminución en el lado tratado con placebo (-23, IQR: 38); sin embargo, a pesar de esta tendencia hacia la mejora con el uso de células madre, la prueba de Wilcoxon

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.506$). Respecto a **manchas UV**, observamos que disminuyeron en el lado de la cara en el que se aplicaron las células madre (-108, IQR: 109) al igual que una disminución en el lado del placebo (-126, IQR: 219); sin embargo, el valor de p no tuvo relevancia estadísticamente significativa ($p=0.700$). En cuanto a las **manchas marrones**, las medianas evidenciaron un aumento en el lado de las células madre (4, IQR: 87), al igual que un aumento del lado del placebo (4, IQR: 102), pero esta variación en las medianas no tuvo significancia estadística ($p=0.100$).

En cuanto a las **arrugas**, se observó que las medianas evidenciaron disminución tanto en el lado de las células madre (-3, IQR: 5), como en el lado del placebo (-5, IQR: 13); sin embargo, esta variación en las medianas no alcanzó significación estadística ($p=0.479$). Respecto a la **textura**, observamos que las medianas disminuyeron en el lado de las células madre (-103, IQR: 251), como en el lado del placebo (-168, IQR: 428), con un valor de p estadísticamente no significativo ($p=0.311$). Los **poros** mostraron una disminución de -73 (IQR: 144) en el lado tratado con las células madre, junto con una disminución de -97 (IQR: 158) en el lado tratado con placebo, y la prueba de Wilcoxon no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.861$). En el apartado de las **áreas rojas**, las medianas evidenciaron un aumento en el lado tratado con células madre (3, IQR: 75), frente a una disminución en el lado tratado con placebo (-30, IQR: 66), con un valor de p con relevancia estadísticamente significativa ($p=0.009$). Y en la categoría de las **porfirinas**, observamos una disminución en ambos lados, tanto en el lado tratado con células madre (-25, IQR: 72), como en el lado tratado con placebo (-18,

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

IQR: 127); sin embargo, la prueba de Wilcoxon no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.807$) (Tabla 4) (Figura 6).

Tabla 4. Grupo de láser CO₂, cambio de medianas en el lado de la cara tratado con placebo y en el lado de la cara tratado con células madre.

	Cambio Placebo	Cambio CMTA
Manchas	-23	-21
Manchas UV	-126	-108
Manchas marrones	4	4
Arrugas	-5	-3
Textura	-168	-103
Poros	-97	-73
Áreas rojas *	-30	3
Porfirinas	-18	-25

El cambio representa la diferencia de medianas entre el lado tratado con placebo y CMTA

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo; UV: Ultravioleta

Valor de p estadísticamente significativo: <0.05

*El valor de p fue estadísticamente significativo

Variables continuas se reportan como medianas (IQR)



Figura 6. Fotografías clínicas. Láser CO₂, CMTA del lado derecho.

Histopatología

Al comienzo del estudio, la mayoría de los pacientes en ambos lados de la cara (CMTA y placebo) presentaban niveles leves de colágeno (92.31%, $n=12$ en CMTA

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

y 84.62%, n=11 en placebo). Al final del tratamiento, se observó un cambio significativo en el lado tratado con CMTA hacia niveles marcados (92.31%, n=12), mientras que el lado tratado con placebo también mostró un aumento en moderado (69.23%, n=9) y marcado (30.77%, n=4). La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa, con un valor de $p = 0.0002$ para ambos.

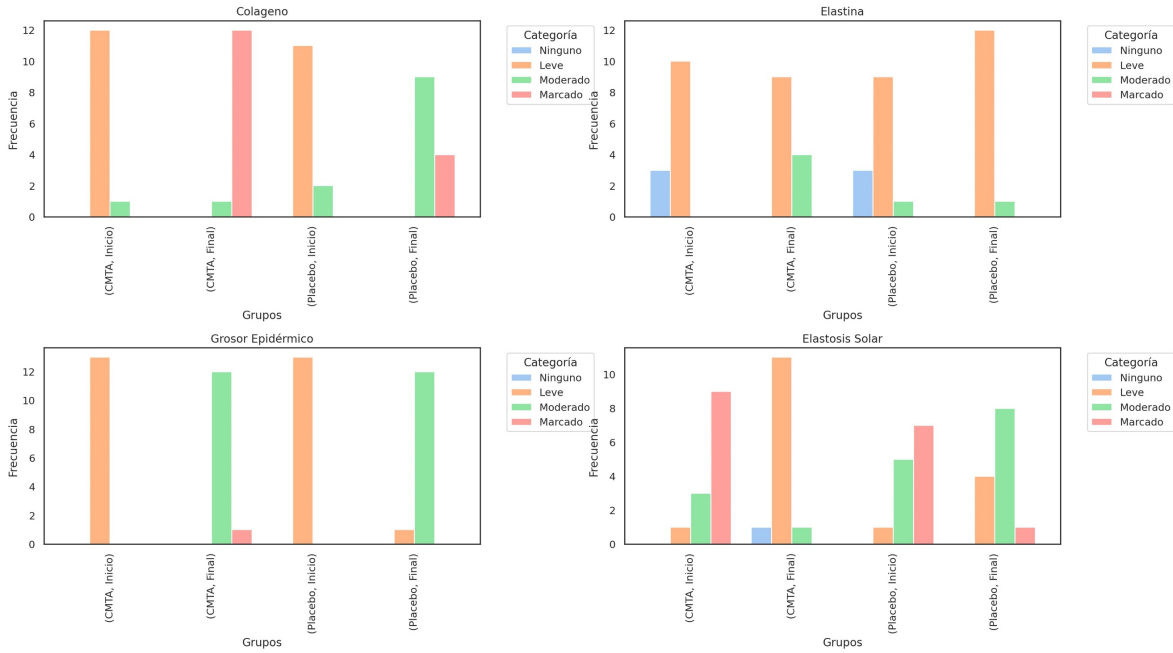
Considerando la elastina, inicialmente, una proporción similar de pacientes en ambos lados de la cara no presentaba elastina (23.08%, n=3 en cada grupo). Al finalizar el estudio, el lado tratado con CMTA mostró un aumento en la categoría de moderado (30.77%, n=4), mientras que en el del placebo, la mayoría se mantuvo en niveles leves (92.31%, n=12). La diferencia estadística fue significativa para el grupo de CO₂ con un valor de $p = 0.0196$, pero no fue significativa para el placebo ($p = 0.0833$).

Respecto al grosor epidérmico, todos los pacientes en ambos lados de la cara iniciaron con niveles leves. Al final del tratamiento, la mayoría en ambos lados alcanzó niveles moderados (92.31%, n=12 en cada lado). La diferencia entre los lados fue estadísticamente significativa, con un valor de $p = 0.0002$ para el lado de CMTA y $p = 0.0005$ para el placebo.

En cuanto a la elastosis solar, en el lado de la cara tratado con CMTA, la mayoría comenzó con niveles marcados (69.23%, n=9), pero al final del estudio, la mayoría presentó niveles leves (84.62%, n=11). En el lado tratado con placebo, se observó una distribución más equilibrada entre niveles moderados y leves al final del estudio.

La diferencia estadística fue significativa, con un valor de $p = 0.0002$ para el lado de CMTA y $p = 0.0027$ para el lado de placebo (Figura 7).

Figura 7. Comparación de características entre el inicio y final en el grupo de láser CO2



Escala Subjetiva de Satisfacción (ESS)

Para evaluar la Escala Subjetiva de Satisfacción, se les realizaron dos preguntas a los pacientes de manera doble ciego; es decir, el paciente y el investigador no tenían conocimiento de qué lado de la cara se había tratado con placebo y qué lado con CMTA. Las preguntas fueron: #1 ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su rostro del lado derecho? Y, #2, ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su rostro del lado izquierdo? Y estas preguntas se realizaron antes de iniciar el estudio y un mes después de haberlo terminado.

Al evaluar los resultados obtenidos al inicio y al final del estudio en el grupo de láser CO2, se observó un aumento en la satisfacción de los pacientes en la totalidad de la población. Sin embargo, al comparar los porcentajes obtenidos en el lado de la cara

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

tratado con placebo y en el lado de la cara tratado con CMTA, se destacó un mayor aumento en la ESS en el lado tratado con CMTA como se demuestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Escala Subjetiva de Satisfacción de los pacientes del grupo de láser CO2. Resultados obtenidos al inicio y al final del estudio de cada lado de la cara.

	Placebo		CMTA	
	Inicio n (%)	Final n (%)	Inicio n (%)	Final n (%)
Nada	3 (23.1%)	0 (0%)	3 (23.1%)	0 (0%)
Levemente satisfecho	4 (30.8%)	0 (0%)	4 (30.8%)	0 (0%)
Moderadamente satisfecho	6 (46.4%)	0 (0%)	6 (46.4%)	0 (0%)
Muy satisfecho	0 (0%)	3 (23.1%)	0 (0%)	2 (15.4%)
Completamente satisfecho	0 (0%)	10 (76.9%)	0 (0%)	11 (84.7%)

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo

Evaluación Global del Médico (EGM)

La Evaluación Global del Médico (EGM) la realizamos a dos Evaluadores de manera doble ciego; es decir, estos no sabían de qué lado se aplicó el placebo y de qué lado se aplicó la solución de las CMTA. En el grupo al que se le realizó láser CO2, el Evaluador 1 calificó con mejoría mínima a 4 pacientes, mejoría regular a 3 pacientes del lado del placebo y mejoría buena a 6 pacientes del lado tratado con placebo, mientras que calificó a 2 pacientes con mejoría mínima, 5 pacientes con mejoría regular, 4 pacientes con mejoría buena y a 2 pacientes con mejoría excelente en el lado de CMTA. El Evaluador 2 calificó con mejoría mínima a 5 pacientes, mejoría regular a 2 pacientes y con mejoría buena a 6 pacientes del lado tratado con placebo, mientras que calificó con mejoría mínima a 2 pacientes, mejoría regular a 5 pacientes, mejoría buena a 3 pacientes y mejoría excelente a 3 pacientes del lado tratado con CMTA.

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Viendo los resultados generales de la EGM, observamos que se calificaron 9 pacientes con mejoría mínima en el lado de placebo y 4 pacientes con mejoría mínima en el lado tratado con CMTA; se calificaron 5 pacientes con mejoría regular en el lado tratado con placebo, y 10 pacientes con mejoría regular en el lado tratado con CMTA; se calificaron a 12 pacientes con mejoría buena en el lado tratado con placebo, y 8 pacientes con mejoría buena en el lado tratado con CMTA; en la categoría se mejoría excelente, se calificaron a 5 pacientes sólo en el lado tratado con CMTA (Tabla 6).

Tabla 6. Evaluación Global del Médico (EGM)

	Placebo		CMTA	
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 1	Evaluador 2
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mejoría mínima (0-25%)	4 (30.8%)	5 (38.5%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)
Mejoría regular (26-50%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	5 (38.5%)	5 (38.5%)
Mejoría buena (51-75%)	6 (46.1%)	6 (46.1%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)
Mejoría excelente (76-100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo

- **Comparando el lado tratado con células madre en el grupo de micropunciones vs el lado tratado con células madre en el grupo de láser CO2**

VISIA

Por último, comparamos los lados tratados con células madre en ambos grupos de intervención para determinar con qué método se obtuvieron mejores resultados. Se observó una variación de respuestas en las características cutáneas evaluadas con el sistema VISIA.

En los lados tratados con células madre derivadas de tejido adiposo, al analizar el cambio en el puntaje de **manchas**, las medianas evidenciaron una disminución en

el grupo de micropunciones (-3, IQR: 15) junto con una disminución en el grupo tratado con láser CO2 (-21, IQR: 35); sin embargo, a pesar de esta tendencia hacia la mejora con el uso de células madre, la prueba de Wilcoxon no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.259$). Respecto a **manchas UV**, observamos que disminuyeron también en ambos grupos de intervención, tanto en el grupo de micropunciones (-32, IQR: 88), al igual que una disminución en el grupo de láser CO2 (-108, IQR: 109), con un valor de p con relevancia estadísticamente significativa ($p=0.002$). En cuanto a las **manchas marrones**, las medianas evidenciaron una disminución en el grupo tratado con micropunciones (-13, IQR: 39), y un aumento en el grupo tratado con láser CO2 (4, IQR: 87), pero esta variación en las medianas no tuvo significancia estadística ($p=0.105$).

En cuanto a las **arrugas**, se observó que las medianas evidenciaron aumento en el grupo tratado con micropunciones (1, IQR: 4), y disminución en el grupo tratado con láser CO2 (-3, IQR: 5); con una variación en las medianas con significación estadística ($p=0.002$). Respecto a la **textura**, observamos que las medianas disminuyeron en el grupo tratado con micropunciones (-21, IQR: 233), como en el grupo tratado con láser CO2 (-103, IQR: 251), con un valor de p estadísticamente no significativo ($p=0.202$). Los **poros** mostraron una disminución de -21 (IQR: 152) en el grupo de micropunciones, junto con una disminución de -73 (IQR: 144) en el grupo tratado con láser CO2, y la prueba de Wilcoxon no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.720$). En el apartado de las **áreas rojas**, las medianas evidenciaron un aumento en el grupo tratado con micropunciones (14, IQR: 67), junto a un aumento en el grupo tratado con láser CO2 (3, IQR: 75), y el valor de p no tuvo relevancia estadísticamente significativa ($p=0.905$). Y en la

categoría de las **porfirinas**, observamos una disminución en ambos lados, tanto en el grupo tratado con micropunciones (-67, IQR: 120), como en el grupo tratado con células madre (-25, IQR: 72); sin embargo, la prueba de Wilcoxon no reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.325$) (Tabla 7).

Tabla 7. Grupo de micropunciones y láser CO2, cambio de medianas en los lados tratados con células madre derivadas de tejido adiposo.

	Cambio micropunciones con CMTA	Cambio láser CO2 con CMTA
Manchas	-3	-21
Manchas UV *	-32	-108
Manchas marrones	-13	4
Arrugas *	1	-3
Textura	-21	-103
Poros	-21	-73
Áreas rojas	14	3
Porfirinas	-67	-25

El cambio representa la diferencia de medianas entre el lado tratado con placebo y CMTA

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo; UV: Ultravioleta

Valor de p estadísticamente significativo: <0.05

*El valor de p fue estadísticamente significativo

Variables continuas se reportan como medianas (IQR)

Histopatología

Respecto al colágeno, en el grupo de MP, los pacientes iniciaron principalmente con niveles leves de colágeno (71.43%, $n=10$), progresando a niveles moderados y marcados al final (28.57%, $n=4$ y 71.42%, $n=10$, respectivamente). Por otro lado, en el grupo de láser CO2, la mayoría también comenzó con niveles leves (92.31%, $n=12$), pero mostró una mejora más notable al alcanzar mayoritariamente niveles marcados al final (92.31%, $n=12$). La comparación estadística entre ambos tratamientos para el colágeno resultó en un valor de $p = 0.1824$, indicando que no hay una diferencia significativa entre los efectos de los tratamientos MP y láser CO2 en el colágeno.

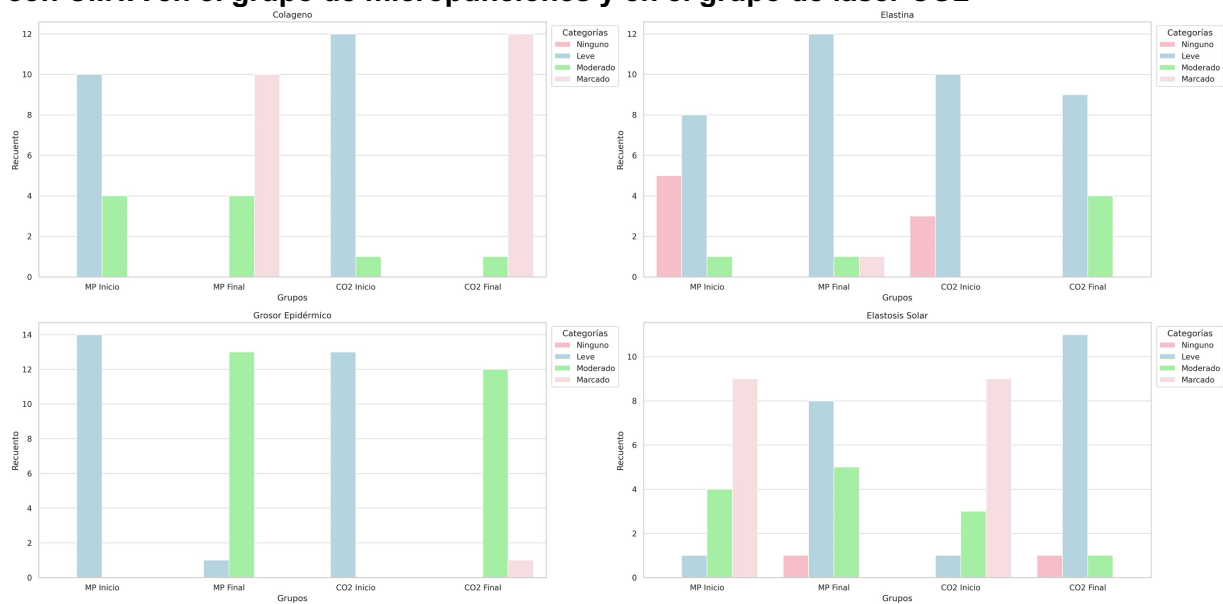
En el tratamiento con MP, la elastina mostró una tendencia de incremento en los niveles de leve a moderado, iniciando con un 57.14% (n=8) en niveles leves y finalizando con un 85.71% (n=12). En contraste, el grupo de CO2 inició con un 76.92% (n=10) en niveles leves y terminó con un 69.23% (n=9) en niveles leves, pero con un aumento en la categoría moderada (30.77%, n=4). La prueba de Mann-Whitney para la elastina arrojó un valor de $p = 0.4020$, lo cual sugiere que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos MP y láser CO2 en términos de mejora de la elastina.

En cuanto al grosor epidérmico, en el grupo de micropunciones la totalidad de los pacientes inició con niveles leves (100%, n=14), progresando a niveles moderados la totalidad de los pacientes al final (100%, n=14). Por otro lado, en el grupo de láser CO2, la totalidad de los pacientes inició al igual con niveles leves (100%, n=13), y la mayoría progresó a niveles moderados (92.30%, n=12). La comparación estadística entre ambos tratamientos para el grosor epidérmico resultó en un valor de $p < 0.001$, indicando que sí hay una diferencia significativa entre los efectos de los tratamientos con micropunciones y láser CO2 en el grosor epidérmico.

En la categoría de elastosis solar, en el grupo de micropunciones la mayoría de los pacientes iniciaron con niveles moderados y marcados (28.57%, n=4 y 64.28%, n=9, respectivamente), y terminaron con la mayoría de los pacientes en niveles leves y moderados de elastosis solar (57.14%, n=8, y 35.71%, n=5, respectivamente). En el grupo tratado con láser CO2, la mayoría de los pacientes inició con niveles

moderados y marcados de elastosis solar (23.07%, n=3, y 69.23%, n=9, respectivamente), y finalizó el estudio con la mayoría de los pacientes con niveles leves de elastosis solar (84.61%, n=11). La prueba de Mann-Whitney para elastosis solar arrojó un valor de $p=0.259$, lo cual sugiere que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos de micropunciones y láser CO2 en términos de mejora de la elastosis solar (Figura 8).

Figura 8. Comparación de características entre el inicio y final en los lados tratados con CMTA en el grupo de micropunciones y en el grupo de láser CO2



Escala Subjetiva de Satisfacción (ESS)

Para evaluar la Escala Subjetiva de Satisfacción, se les realizaron dos preguntas a los pacientes de manera doble ciego; es decir, el paciente y el investigador no tenían conocimiento de qué lado de la cara se había tratado con placebo y qué lado con CMTA. Las preguntas fueron: #1 ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su rostro del lado derecho? Y, #2, ¿Qué tan satisfecho está con la apariencia de su

rostro del lado izquierdo? Y estas preguntas se realizaron antes de iniciar el estudio y un mes después de haberlo terminado.

Al evaluar los resultados obtenidos al inicio y al final del estudio en el grupo de láser CO₂, se observó un aumento en la satisfacción de los pacientes en la totalidad la población. Sin embargo, al comparar los porcentajes obtenidos en el lado de la cara tratado con placebo y en el lado de la cara tratado con CMTA, se destacó un mayor aumento en la ESS en el lado tratado con CMTA como se demuestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Escala Subjetiva de Satisfacción de los pacientes del grupo de láser CO₂. Resultados obtenidos al inicio y al final del estudio de cada lado de la cara.

	CMTA con Micropunciones		CMTA con Láser CO ₂	
	Inicio n (%)	Final n (%)	Inicio n (%)	Final n (%)
Nada	1 (7.1%)	0 (0%)	3 (23.1%)	0 (0%)
Levemente satisfecho	8 (57.1%)	0 (0%)	4 (30.8%)	0 (0%)
Moderadamente satisfecho	5 (35.7%)	1 (7.1%)	6 (46.4%)	0 (0%)
Muy satisfecho	0 (0%)	6 (42.9%)	0 (0%)	2 (15.4%)
Completamente satisfecho	0 (0%)	7 (50%)	0 (0%)	11 (84.7%)

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo

Evaluación Global del Médico (EGM)

La Evaluación Global del Médico (EGM) la realizamos a dos Evaluadores de manera doble ciego; es decir, estos no sabían de qué lado se aplicó el placebo y de qué lado se aplicó la solución de las CMTA. Comparando ambos lados de la cara que se trataron con CMTA, tanto en el grupo de micropunciones como en el grupo de láser CO₂, el Evaluador 1 calificó con mejoría mínima a 9 pacientes, mejoría regular a 4 pacientes y mejoría buena a 1 paciente en el lado de la cara tratado con CMTA y micropunciones; mientras que calificó a 2 pacientes con mejoría mínima, 5 pacientes con mejoría regular, 4 pacientes con mejoría buena y a 2 pacientes con

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

mejoría excelente en el lado de CMTA y láser CO2. El Evaluador 2 calificó con mejoría mínima a 8 pacientes, mejoría regular a 5 pacientes y con mejoría buena a 1 paciente en el lado de la cara tratado con CMTA y láser CO2, mientras que calificó con mejoría mínima a 2 pacientes, mejoría regular a 5 pacientes, mejoría buena a 3 pacientes y mejoría excelente a 3 pacientes del lado tratado con CMTA y láser CO2.

Viendo los resultados generales de la EGM, observamos que se calificaron a 17 pacientes con mejoría mínima en el lado tratado con micropunciones y CMTA, y 4 pacientes con mejoría mínima en el lado tratado con láser CO2 y CMTA. Se calificaron un total de 9 pacientes con mejoría regular en el lado tratado con micropunciones y CMTA, y 10 pacientes con mejoría regular en el lado tratado con láser CO2 y CMTA. Observamos una mayor diferencia en la categoría “mejoría buena”, ya que se calificaron un total de 2 pacientes en el grupo de micropunciones y CMTA, y un total de 7 pacientes en el grupo de láser CO2 y CMTA. Y por último, se calificaron a 5 pacientes con mejoría excelente en el lado tratado con láser CO2 y CMTA, y ningún paciente en esa categoría en el lado tratado con micropunciones y CMTA (Tabla 9).

Tabla 9. Evaluación Global del Médico (EGM)

	Micropunciones y CMTA		Láser CO2 y CMTA	
	Evaluador 1 n (%)	Evaluador 2 n (%)	Evaluador 1 n (%)	Evaluador 2 n (%)
Mejoría mínima (0-25%)	9 (64.3%)	8 (57.1%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)
Mejoría regular (26-50%)	4 (28.6%)	5 (35.7%)	5 (38.5%)	5 (38.5%)
Mejoría buena (51-75%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)
Mejoría excelente (76-100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)

CMTA: Células madre derivadas de tejido adiposo

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El envejecimiento cutáneo resulta de la combinación de factores intrínsecos y extrínsecos, como radiación solar, contaminación, tabaquismo, entre otros, que provocan una interrupción de la función fisiológica normal de la piel y disminución de la integridad estructural, como lo es el deterioro de la epidermis, la pérdida de colágeno y elastina en la dermis y el aumento de elastosis solar. (1)

El fotoenvejecimiento es el envejecimiento extrínseco prematuro de la piel debido a la exposición prolongada a la radiación solar. Este, junto con factores intrínsecos, resultan en arrugas finas y gruesas, aumento de poros, despigmentación de la piel, manchas, pérdida de elasticidad, cambios en la textura, incapacidad para cicatrizar correctamente, entre otros. (1)

Es posible prevenir y, en cierta medida, revertir el fotoenvejecimiento mediante el uso adecuado de protector solar y otros productos específicos. Sin embargo, las inquietudes relacionadas con el fotoenvejecimiento tienen un componente principalmente cosmético, ya que la apariencia de la piel tiene un papel crucial en la estimación de la edad y la salud de las personas. Por lo tanto, el deseo de mantener una apariencia joven es cada vez más pronunciado en la sociedad contemporánea, y la industria de farmacéuticos y cosméticos para rejuvenecimiento facial es cada vez más desarrollada y extensa. (1, 16)

Se han utilizado diversos métodos para tratar el envejecimiento como retinoides tópicos y orales, antioxidantes, factores de crecimiento, extractos de plantas, citocinas y células madre y tratamientos invasivos, dependiendo del grado de

fotoenvejecimiento. En los últimos años, la terapia con células madre se ha vuelto popular por su capacidad para regenerar tejidos. (16)

Las células madre son esenciales para diversas aplicaciones médicas y estéticas, y se encuentran principalmente en la médula ósea y el tejido adiposo subcutáneo. Este último, con 500 veces más células madre que la médula ósea, es una fuente conveniente y se ha observado que ciertas áreas, como el abdomen inferior y el muslo interno, tienen concentraciones más altas. La centrifugación es una técnica común para procesar el tejido graso, obteniendo la fracción vascular estromal como producto final. (17)

Las células madre de tejido adiposo (CMTA) autólogas se utilizan en dermatología, estética y traumatología, destacando su papel en el tratamiento del fotoenvejecimiento. Estas células pueden sintetizar antioxidantes y citocinas biológicamente activas, lo que las hace valiosas. En el rejuvenecimiento cutáneo, las CMTA secretan factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias, promoviendo la regeneración de tejidos, aumentando la hidratación y mejorando la apariencia de la piel. (17, 18)

Varios estudios respaldan la eficacia de las CMTA, ya sea utilizadas solas o en combinación con otros procedimientos, como micropunciones o láser fraccionado de dióxido de carbono, para aumentar la absorción en la piel de las moléculas y los factores de crecimiento en la solución de CMTA. Los resultados incluyen mejoría en la elasticidad, hidratación y satisfacción del paciente, y disminución de algunos signos de envejecimiento, como arrugas, poros y manchas. Esto se ha demostrado en estudios "split-face" que comparan un lado de la cara tratado con CMTA y el otro lado tratado con solución placebo. (19, 20)

A pesar de que existen reportes en la literatura que las CMTA se han utilizado para tratar el fotoenvejecimiento y se han obtenido resultados satisfactorios, no existen estudios que comparen distintos métodos de aplicación de las CMTA como tratamiento para rejuvenecimiento facial.

Este estudio representa el primer ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego que evalúa la eficacia de las células madre derivadas de tejido adiposo como tratamiento para rejuvenecimiento facial y compara dos métodos de aplicación, micropunciones y láser CO₂, para determinar cuál es mejor como tratamiento para rejuvenecimiento facial.

Las **variables objetivas** que medimos en el estudio fueron el análisis clínico de la piel que realizamos con el **sistema VISIA** y el **estudio histopatológico** de las biopsias de piel de la región de la sien que tomamos de cada lado de la cara.

En cuanto al **análisis con el sistema VISIA** en los pacientes del grupo de micropunciones, comparando los resultados obtenidos de cada lado de la cara, podemos observar que algunas variables sí mostraron mayor disminución en el lado tratado con CMTA que en el lado tratado con placebo en algunas categorías, como manchas (-3.00 en el lado CMTA vs +1.50 en el lado del placebo), manchas UV (-31.50 en el lado CMTA vs -11 en el lado del placebo), y manchas marrones (-13 en el lado CMTA vs -2.50 en el lado del placebo); sin embargo, la prueba de Wilcoxon no reveló diferencias estadísticamente significativas. En la comparación de los resultados obtenidos de cada lado de la cara con el sistema VISIA en los pacientes tratados con láser CO₂, observamos que no hubo grandes diferencias entre el lado tratado con las CMTA y el lado tratado con placebo. Sin embargo, comparando el lado de la cara de los pacientes tratados con micropunciones y CMTA y el lado de

la cara de los pacientes tratados con láser CO₂ y CMTA, observamos que hubo una mejoría de hasta cuatro veces mayor en algunas variables en los pacientes tratados con láser CO₂ y CMTA. En las manchas UV, se observó una reducción de -108 en los pacientes tratados con láser CO₂ y CMTA, a diferencia de -32 en los pacientes tratados con micropunciones y CMTA; y en las arrugas, obtuvimos una reducción de -3 en el lado tratado con láser CO₂ y CMTA, a comparación de +1 en el lado tratado con micropunciones y CMTA, obteniendo un valor de p con relevancia estadísticamente significativa de $p=0.002$ en ambas categorías. También se observó una mayor disminución del lado tratado con láser CO₂ y CMTA en la categoría de manchas, textura y poros; sin embargo, las pruebas de Wilcoxon no tuvieron relevancia estadística.

Respecto al **análisis histopatológico** de las biopsias de piel tomadas de cada lado de la cara (CMTA y placebo) en el grupo de pacientes tratados con micropunciones, se observó un aumento significativo del colágeno en ambos lados de la cara, siendo más notable en el lado tratado con CMTA en comparación con placebo, con una diferencia estadística significativa ($p=0.001$). También se observó un aumento de la cantidad de elastina y del grosor epidérmico de la piel de ambos lados de la cara, sin presentar diferencias entre el lado tratado con CMTA y el placebo. En cuanto a la elastosis solar, observamos que disminuyó mayormente en el lado tratado con CMTA de niveles marcados de elastosis solar a niveles leves, con un valor de $p=0.001$. En el grupo de pacientes a los cuales se les realizó láser CO₂, se observó una mayor mejoría en los niveles de colágeno del lado de la cara tratado con CMTA en comparación con el lado tratado con placebo, con una relevancia estadísticamente significativa ($p=0.0002$). En cuanto a la elastina, se observó

también una mayor mejoría en el lado de la cara tratado con CMTA; sin embargo, no se obtuvo un valor de p significativo. Respecto al grosor epidérmico, hubo mejoría global en la totalidad de la cara sin diferencias entre ambos lados. Y en la categoría de elastosis solar, hubo una mayor disminución en el lado tratado con CMTA que en el lado del placebo, con unos valores de $p=0.0002$ y $p= 0.0027$, respectivamente. Comparando el lado de la cara de los pacientes tratados con micropunciones y CMTA y el lado de la cara de los pacientes tratados con láser CO₂ y CMTA, observamos que hubo una mejora más notable en el grupo de láser CO₂ y CMTA en los niveles de colágeno y elastina; sin embargo, no existió una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al grosor epidérmico y la elastosis solar, no hubo diferencia importante entre el grupo de micropunciones y el de láser CO₂. Las **variables subjetivas** que analizamos en este estudio fueron la **Escala Subjetiva de Satisfacción (ESS)** y la **Evaluación Global del Médico (EGM)** de cada lado de la cara de cada paciente.

La **Escala Subjetiva de Satisfacción** que se realizó a los pacientes del grupo de micropunciones de cada lado de la cara se observó que hubo una ligera mayor mejoría en el lado de la cara tratado con CMTA que en el lado con placebo (50% de pacientes completamente satisfechos en el lado tratado con CMTA, a diferencia de 42.9% de pacientes completamente satisfechos en el lado tratado con placebo). En el grupo de pacientes tratados con láser CO₂, similarmente observamos que hubo una discreta mayor satisfacción en el lado de la cara tratado con CMTA teniendo al 84.7% de los pacientes completamente satisfechos, que en el lado tratado con placebo teniendo al 76.9% de los pacientes completamente satisfechos. Por último, comparando los lados de la cara tratados con micropunciones y CMTA con los lados

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

de la cara tratados con láser CO2 y CMTA, observamos que hubo una notable mayor satisfacción en los pacientes en los lados de la cara tratados con láser CO2 y CMTA, teniendo al 84.7% de los pacientes totalmente satisfechos al final del estudio, a diferencia de solamente el 50% de los pacientes tratados con micropunciones y CMTA completamente satisfechos.

Los resultados obtenidos en la **Evaluación Global del Médico** en el grupo de pacientes tratados con micropunciones, observamos que hubo una ligera mayor calificación en el lado tratado con CMTA con una valoración del 64.3% de los pacientes con mejoría regular, a diferencia del 57.1% de los pacientes con mejoría regular en el lado tratado con placebo. En el grupo de pacientes tratados con láser CO2, notamos mayores calificaciones en el lado tratado con CMTA con el 38.5% de los pacientes con mejoría excelente y 53.9% de los pacientes con mejoría buena, en contraste con el lado tratado con placebo con el 92.2% de los pacientes como mejoría buena. Por último, comparando los lados de la cara tratados con micropunciones y CMTA y láser CO2 y CMTA, observamos una notable mayor calificación de mejoría en los lados tratados con láser CO2 y CMTA, con el 38.5% de los pacientes con mejoría excelente y el 53.9% de los pacientes con mejoría buena, a diferencia de los lados tratados con micropunciones y CMTA con sólo el 14.2% de los pacientes con mejoría buena y el resto con mejoría regular y mínima.

Los resultados obtenidos en los pacientes después de realizar los tratamientos con micropunciones y láser CO2, tanto en las variables objetivas como subjetivas, fueron similares a los estudios publicados previamente (19, 20). La mejoría que presentaron los pacientes en el lado tratado con CMTA, tanto clínica como

histológicamente, pudiera ser atribuida al efecto añadido que ejercen las células madre que secretan diversos factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias que estimulan la regeneración de tejidos y secretan antioxidantes que neutralizan los radicales libres (17, 18).

En los estudios previamente realizados no comparaban métodos de aplicación de células madre derivadas de tejido adiposo para rejuvenecimiento facial, y en este estudio pudimos notar que la mejoría es mayor y los resultados son más notorios con una técnica ablativa, como lo es el láser CO2. Quizá esto se deba a que las aperturas de canales realizados con el láser son más grandes que las realizadas con micropunciones y eso permite que las CMTA se absorban mejor, penetren hasta la dermis y tengan un mayor efecto terapéutico. (20)

Entre los efectos adversos que reportaron los pacientes fueron edema y eritema después de cada sesión que resolvieron en el transcurso de los 4-6 días posteriores a la sesión. Una paciente que fue tratada con láser CO2 presentó hiperpigmentación postinflamatoria, la cual fue tratada al finalizar el estudio de investigación.

Las principales limitaciones de este estudio son la muestra pequeña de pacientes que se incluyó y que no se les dio seguimiento a largo plazo al finalizar el estudio. Sin embargo, con este estudio split-face pudimos comparar los resultados obtenidos al aplicar CMTA y placebo después de realizar micropunciones o láser CO2, y pudimos evaluar la mejoría que tuvieron clínica e histológicamente y qué tan satisfechos estaban los pacientes con cada lado tratado de su cara. Se necesitan futuros estudios con mayor número de pacientes para confirmar nuestros resultados.

CAPÍTULO VIII CONCLUSIÓN

- Las células madre derivadas de tejido adiposo aplicadas después de realizar una sesión de micropunciones o de láser CO2 en la región facial parecieran tener un posible efecto terapéutico para el rejuvenecimiento facial.
- La aplicación de células madre derivadas de tejido adiposo después de realizar láser CO2 tiene un mayor efecto terapéutico que aplicarlas después de realizar micropunciones.
- Se requieren estudios adicionales con una mayor muestra de pacientes y analizar su eficacia con un seguimiento a largo plazo para determinar los efectos del tratamiento.

CAPÍTULO IX ANEXOS

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	“Evaluación de dos métodos de aplicación de células madre mesenquimales de tejido adiposo como tratamiento para rejuvenecimiento facial.”
Nombre del Investigador Principal	Dr. Med. Osvaldo Tomás Vázquez Martínez
Servicio / Departamento	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL
Teléfono de Contacto	8183481465 ext. 314 8112559066 (contacto de emergencias 24 horas)
Persona de Contacto	Dra. Alejandra de la O Escamilla
Versión de Documento	Versión 3.0
Fecha de Documento	Enero 2023

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Usted ha sido diagnosticado con envejecimiento facial. El envejecimiento facial es un proceso natural de deterioro de todas las estructuras faciales. Se produce porque con el paso del tiempo las células se dividen y su metabolismo se hace cada vez más lento, lo que influye en la velocidad en la que se forman los tejidos de la piel, afectando la firmeza y elasticidad de la piel. Aunque este proceso se ve en la piel de todo el cuerpo, en la cara es más notorio; los primeros signos son adelgazamiento de la piel, aparición de arrugas y líneas de expresión alrededor de los ojos y la sonrisa, manchas oscuras en la cara. El propósito de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de una opción de tratamiento para el envejecimiento, el cual consiste en realizar micropunciones o láser CO2 y después aplicar células madre mesenquimales de tejido graso. Las células madre mesenquimales son un tipo de células especiales las cuales se encuentran en diferentes partes del cuerpo, como lo son la grasa, y la parte más profunda del folículo del pelo. Tienen como característica poderse convertir en diferentes tipos de células, ayudando a la regeneración de los tejidos, y en este caso en particular, en estimular las fibras de colágeno y elastina (estructuras en forma de fibras que dan a la piel firmeza e hidratación) para disminuir las arrugas. Las células madre mesenquimales se aplicarán a la piel después de realizar micropunciones y láser CO2. Las micropunciones se realizan mediante un dispositivo que contiene múltiples microagujas, las cuales perforan de forma superficial la piel, esto genera pequeños orificios para que puedan absorberse más fácilmente las células madre mesenquimales. El láser CO2 es un dispositivo que emite pequeños rayos de luz que penetran la piel formando pequeñas heridas que quedan rodeadas de tejido sano y éste promueve una rápida cicatrización y producción de colágeno; estas pequeñas heridas facilitarán la absorción de las células madre mesenquimales.

Se le pide participar porque el envejecimiento facial es de las causas más frecuentes de consulta, y cada vez, es más común que el paciente se preocupe por tratar los signos de envejecimiento. Sin

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

embargo, existen pocos estudios previos sobre el efecto de la aplicación de células madre de tejido graso después de realizar micropunciones o láser CO2.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera evaluar qué tan efectivo y seguro es este nuevo tratamiento permitiendo utilizarse en pacientes en quienes los tratamientos tradicionales no son una opción o no han sido efectivos.

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 4 meses aproximadamente. Durante el primer mes se realizará la toma de muestra de grasa del abdomen, toma de fotografías, aplicación de encuestas y procesamiento de la grasa para obtener las células madre. Los siguientes tres meses serán para realizar las sesiones de micropunciones o de láser CO2, seguimiento y evaluar la evolución y efectividad del tratamiento. Durante la realización del protocolo, acudirá al Servicio de Dermatología a cuatro citas de aproximadamente una hora y media de duración.

Se incluirán 26 sujetos de investigación, 13 en cada grupo de tratamiento respectivamente (micropunciones y aplicación de células madre versus láser CO2 y aplicación de células madre). Se asignará al grupo de tratamiento mediante un programa de aleatorización electrónico. La aleatorización es un método que nos permite asignar el grupo de tratamiento al “azar”, tal como sería lanzar una moneda al aire (cara o cruz). El estudio en el que usted participará es doble ciego, esto quiere decir que ni usted ni el médico que realiza el procedimiento conocerán qué tratamiento está siendo aplicado en cada lado de la cara.

El Investigador espera incluir 26 sujetos de investigación para realizar este estudio.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

- **Criterios de inclusión**
 - Hombres y mujeres sanos
 - 45 a 65 años
 - Con fotoenvejecimiento facial
 - Candidatos a rejuvenecimiento facial

- **Criterios de exclusión**
 - Fumadores
 - Pacientes con acné, psoriasis, dermatitis atópica, verrugas, herpes recurrente o infecciones en la piel
 - Pacientes con tendencia a cicatrices queloides
 - Enfermedades hematológicas o hemodinámicas
 - Enfermedades de tejido conectivo
 - Diabéticos tipo 1 y 2
 - Enfermedades metabólicas
 - Uso crónico de esteroides
 - Pacientes que se sometieron a un procedimiento dermatológico 6 meses previos

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide participar en este estudio de investigación su tratamiento consistirá ser asignado a un grupo “al azar” para realizarle micropunciones o láser CO2, y después, aplicación de células madre después de cada sesión.

En el grupo de micropunciones, el tratamiento consistirá en micropunciones en la piel de la cara, las cuales se efectuarán con un dispositivo llamado Dr. Pen. Este dispositivo cuenta con múltiples microagujas que perforan de manera superficial la piel (inyecciones intradérmicas), permitiendo realizar pequeños orificios para poder administrar la solución de células madres. Además, posterior a las micropunciones, se aplicarán 0.02 ml/cm² de solución de células madre en el lado derecho o izquierdo de la cara, según el caso, y solución salina sin células madre como placebo (sustancia inactiva que no tiene acción de tratamiento) del lado contrario de la cara. En cada sesión se aplicarán 4 mL de solución (2mL de solución de células madre mesenquimales de tejido graso de un lado de la cara y 2mL de solución salina sin células madre del otro lado de la cara). La frecuencia de las sesiones será cada 2 semanas, con un total de 3 sesiones.

En el grupo de láser CO₂, el tratamiento consistirá en emitir sobre la piel de la cara rayos de luz que se realizarán mediante un dispositivo llamado Edge One CO₂ Laser. Este láser es un dispositivo que emite pequeños rayos de luz que penetran de manera superficial la piel (inyecciones intradérmicas), formando pequeñas heridas para facilitar la absorción de las células madre. Además, posterior a la realización del láser CO₂, se aplicarán 0.02 ml/cm² de solución de células madre como placebo (sustancia inactiva que no tiene acción de tratamiento) en el lado derecho o izquierdo de la cara, según el caso, y solución salina sin células madre del lado contrario de la cara. En cada sesión se aplicarán 4 mL de solución (2mL de solución de células madre mesenquimales de tejido graso de un lado de la cara y 2mL de solución salina sin células madre del otro lado de la cara). La frecuencia de las sesiones será cada mes, con un total de 3 sesiones.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

1. Historia clínica y exploración física dermatológica.
2. Toma de fotografías clínicas de la cara.
3. Toma de fotografías de la cara con sistema el VISIA (fotografías de alto aumento), el cual es un dispositivo que nos permite obtener fotografías con gran acercamiento y detalle de la piel de la cara y realizar mediciones de interés para valorar respuesta al tratamiento.
4. Aplicación de cuestionario para valorar el impacto de la mejoría de los pacientes y la satisfacción.
5. Toma de dos biopsias en sacabocado de 4mm (2 fragmentos) de piel de la cara en la región de la sien de ambos lados de la cara para ver el cambio de las fibras de colágeno y elastina (2 ocasiones, antes de iniciar el tratamiento y al mes de haberlo terminado).
6. Realización de aspiración de grasa del abdomen (10mL) para obtener muestras de tejido graso y extraer y cultivar (multiplicar) las células madre mesenquimales de tejido graso.
7. Si fue seleccionado para micropunciones: Micropunciones de la piel de la cara con administración de solución de células madre mesenquimales de un lado de la cara y solución salina como placebo (sustancia inactiva que no tiene acción de tratamiento) del otro lado de la cara, según la aleatorización (3 sesiones).
8. Si fue seleccionado para láser CO₂: Realización de láser CO₂ en la piel de la cara con administración de solución de células madre mesenquimales de un lado de la cara y solución salina como placebo (sustancia inactiva que no tiene acción de tratamiento) del otro lado de la cara, según la aleatorización (3 sesiones).
9. Aplicación de encuesta para evaluar el dolor presentado durante cada sesión.

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que acceda a la toma de fotografías clínicas y con sistema VISIA, las cuales serán solamente del sitio de interés y no contendrán rasgos o señas características que puedan identificarlo. En caso contrario si aplica, las fotografías serán editadas para respetar su confidencialidad. Adicionalmente, se le solicitará contestar la Escala Subjetiva de Satisfacción para evaluar el impacto del tratamiento en los signos de envejecimiento y valorar su satisfacción con el tratamiento, y la Escala Visual Análoga del Dolor después de cada

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

sesión para valorar el dolor presentado durante la sesión. Asimismo, se le pide acudir a sus citas programadas para cada sesión, y al mes después de haber terminado el tratamiento. Es importante un adecuado apego a cada una de sus citas para cumplir con el esquema de tratamiento y evaluar de forma adecuada los resultados del mismo. Las fotografías recabadas durante el estudio serán utilizadas con fines académicos.

Sus responsabilidades consistirán principalmente en acudir cada una de las citas programadas, notificar al investigador en caso de no poder acudir para reagendarla a la brevedad, disponibilidad vía telefónica para seguimiento y/o agendar o modificar citas. Se le pide un adecuado apego en general tanto al tratamiento como al seguimiento.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen dolor leve a moderado durante la aplicación de anestesia tópica previo a la toma de muestra de tejido graso del abdomen. Posterior al efecto de la anestesia, el resto del procedimiento es totalmente indoloro. Asimismo, se puede presentar sangrado el cual se controla de forma adecuada con presión directa y posterior cierre primario con punto simple. Durante el tratamiento con micropunciones o láser CO2 es normal sentir una molestia o dolor discreto, así como un escaso sangrado puntiforme o eritema. Existe un riesgo mínimo de presentar infección posterior a la realización de la biopsia de piel, la toma de muestra de tejido graso, micropunciones o láser CO2. Con el uso de células madre, la FDA ha reportado algunos efectos adversos como reacciones en el lugar de administración, capacidad de las células de desplazarse desde el lugar en el que fueron colocadas y su multiplicación o transformación en tipos de células inapropiados, que las células no funcionen como se esperaba, aparición de tumores y riesgo de contaminación de las células madre al manipularlas.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Independientemente del grupo del tratamiento al cual usted sea asignado, ya sea micropunciones o láser CO2, y se le aplique solución de células madre en una mitad de la cara y solución salina placebo (sustancia inactiva que no tiene acción de tratamiento) en el otro, las micropunciones y el láser CO2 por sí mismo estimula las fibras de colágeno y elastina y reduce los signos de envejecimiento facial. Contara con la valoración continua por un médico dermatólogo, y en caso de decidir ya no participar en el estudio o al finalizar el mismo, se le recomendará algún tratamiento alternativo.

Los posibles beneficios para usted de este estudio incluye mejoría en la organización de las fibras de colágeno y elastina y su grosor, haciendo que a consecuencia de esto, mejoren los signos de envejecimiento facial como arrugas, manchas, líneas finas de expresión y pérdida de elasticidad.

La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor el efecto de las micropunciones y del láser CO2 con células madre mesenquimales de tejido graso en el rejuvenecimiento facial. Hasta la fecha, pocos estudios han valorado su efecto terapéutico. Sin embargo, se cree que su aplicación podría ser un nuevo tratamiento prometedor especialmente útil en casos sin adecuada respuesta a los tratamientos convencionales o si los mismos están contraindicados.

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede solicitar una consulta en el Servicio de Dermatología donde un médico dermatólogo le realizará una historia clínica completa y exploración física, e individualizar según el caso el tratamiento más apropiado a iniciar. Dentro de las opciones de tratamiento estándar para el fotoenvejecimiento facial se encuentra tratamiento tópico con retinoides y aplicación de toxina

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

botulínica, principalmente. Otras alternativas terapéuticas son realización de peelings, láser CO2, entre otros.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para usted por participar en este estudio. Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio. Se le otorgará la atención médica, procedimientos y tratamiento del estudio sin costo alguno.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se almacenarán muestras de tejido para futuras investigaciones.

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, se le dará el tratamiento médico necesario en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. Oscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética de Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 64460

Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (biopsias de piel y muestra de tejido graso) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

ESCALA SUBJETIVA DE SATISFACCIÓN

Nombre: _____ Fecha: _____

Sesión: _____

	0 No satisfecho	1 Levemente satisfecho	2 Parcialmente satisfecho	3 Moderadamente satisfecho	4 Completamente satisfecho
¿Qué tan satisfecho se siente con su piel?					

ESCALA DE EVALUACIÓN GLOBAL DEL MÉDICO

Nombre: _____ Fecha: _____

Sesión: _____

	0 Mejoría mínima 0-25%	1 Mejoría regular 26-50%	2 Mejoría buena 51-75%	3 Mejoría excelente 76-100%
¿Qué tanta mejoría notó?				

CAPÍTULO X BIBLIOGRAFÍA

1. Chen S, He Z, Xu J. Application of adipose-derived stem cells in photoaging: basic science and literature review. Vol. 11, Stem Cell Research and Therapy. BioMed Central Ltd; 2020.
2. Green AC, Hughes MC, McBride P, Fourtanier A. Factors associated with premature skin aging (photoaging) before the age of 55: a population-based study. *Dermatology*. 2011 Feb;222(1):74-80. doi: 10.1159/000322623. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21196710.
3. Green AC. Premature ageing of the skin in a Queensland population. *Med J Aust*. 1991 Oct 7;155(7):473-4, 477-8. doi: 10.5694/j.1326-5377.1991.tb93845.x. PMID: 1921818.
4. Goh SH. The treatment of visible signs of senescence: the Asian experience. *Br J Dermatol*. 1990 Apr;122 Suppl 35:105-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb16134.x. PMID: 2337528.
5. Talwar HS, Griffiths CE, Fisher GJ, Hamilton TA, Voorhees JJ. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Invest Dermatol*. 1995 Aug;105(2):285-90. doi: 10.1111/1523-1747.ep12318471. PMID: 7543550.
6. Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. *Stem Cells Int*. 2016;2016:7370642. doi: 10.1155/2016/7370642. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27148370; PMCID: PMC4842382.

7. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):874-87. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08108.x. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17711532.
8. Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *J Invest Dermatol*. 2012 Jul;132(7):1901-7. doi: 10.1038/jid.2011.476. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22318388.
9. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017 Mar;85(3):152-161. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27720464.
10. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2009 Aug;14(1):53-5. doi: 10.1038/jidsymp.2009.13. PMID: 19675554.
11. Malvy Jm, Guinot C, Preziosi P, Vaillant L, Tenenhaus M, Galan P, Hercberg S, Tschachler E. Epidemiologic determinants of skin photoaging: baseline data of the SU.VI.MAX. cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 1):47-55. doi: 10.1016/s0190-9622(00)90008-2. PMID: 10607319.
12. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis, and prevention. *Arch Dermatol*. 1997 Oct;133(10):1280-4. Erratum in: *Arch Dermatol* 1998 Jan;134(1):38. PMID: 9382567.
13. Chien AL, Qi J, Grandhi R, Kim N, César SSA, Harris-Tryon T, Jang MS, Olowoyeye O, Kuhn D, Leung S, Rainer BM, Poon F, Suh J, Cheng N, Okoye GA, Kang S. Effect of Age, Gender, and Sun Exposure on Ethnic Skin Photoaging: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale. *J Natl Med Assoc*. 2018

- Apr;110(2):176-181. doi: 10.1016/j.jnma.2017.05.001. Epub 2017 Jun 7. PMID: 29580452.
14. Durai PC, Thappa DM, Kumari R, Malathi M. Aging in elderly: chronological versus photoaging. *Indian J Dermatol.* 2012 Sep;57(5):343-52. doi: 10.4103/0019-5154.100473. PMID: 23112352; PMCID: PMC3482795.
 15. Baillie L, Askew D, Douglas N, Soyer HP. Strategies for assessing the degree of photodamage to skin: a systematic review of the literature. *Br J Dermatol.* 2011 Oct;165(4):735-42. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10416.x. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21574981.
 16. Karimineko S, Movassaghpour A, Rahimzadeh A, Talebi M, Shamsasenjan K, Akbarzadeh A. Implications of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. Vol. 44, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology.* Taylor and Francis Ltd.; 2016. p. 749–57.
 17. Chen S, He Z, Xu J. Application of adipose-derived stem cells in photoaging: basic science and literature review. Vol. 11, *Stem Cell Research and Therapy.* BioMed Central Ltd; 2020.
 18. Surowiecka A, Strużyna J. Adipose-Derived Stem Cells for Facial Rejuvenation. Vol. 12, *Journal of Personalized Medicine.* MDPI; 2022.
 19. El-Domyati M, Moftah NH, Nasif GA, Ameen SW, Ibrahim MR, Ragaie MH. Facial rejuvenation using stem cell conditioned media combined with skin needling: A split-face comparative study. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2020 Sep 1;19(9):2404–10.
 20. Zhou BR, Zhang T, bin Jameel AA, Xu Y, Xu Y, Guo SL, et al. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative carbon

dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation.
Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2016 Apr 2;18(3):138–48.

21. Lee JC, Daniels MA, Roth MZ. Mesotherapy, Microneedling, and Chemical Peels. Vol. 43, Clinics in Plastic Surgery. W.B. Saunders; 2016. p. 583–95.
22. Yalici-Armagan B, Elcin G. Fractional carbon dioxide laser for facial rejuvenation: A prospective study to evaluate the efficacy and the safety. J Cosmet Laser Ther. 2018 Feb;20(1):2-8. doi: 10.1080/14764172.2017.1358453. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28759274.
23. Goldsberry A, Hanke CW, Hanke KE. VISIA system: a possible tool in the cosmetic practice. J Drugs Dermatol. 2014 Nov;13(11):1312-4. PMID: 25607694.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Alejandra de la O Escamilla

Candidata para el Grado de Especialidad en Dermatología

Tesis: Evaluación de dos métodos de aplicación de células madre mesenquimales de tejido adiposo como tratamiento para rejuvenecimiento facial.

Campo de Estudio: Ciencia de la Salud.

Biografía: Nacida el 13 de febrero de 1993 en Monterrey, Nuevo León, México. Residente de Monterrey, Nuevo León, México desde el primer mes de vida. Padres: Manuel Enrique de la O Cavazos y Norma Olivia Escamilla González. Hermanos: Norma Olivia de la O Escamilla y Manuel Enrique de la O Escamilla. Abuelos paternos: Agustín de la O Guzmán y María Guadalupe Cavazos Flores. Abuelos maternos: José Ángel Escamilla Dávila y Olivia González Ramírez.

Educación: Preescolar, primaria y secundaria realizadas en el Latin American School of Monterrey en Monterrey, Nuevo León. Bachillerato bilingüe realizado en la Preparatoria Centro de Investigación y Desarrollo en Educación Bilingüe (CIDEB) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Egresada de Médico Cirujano y Partero de la UANL. Servicio Social Clínico en el Servicio de Pediatría del Hospital

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL. Actualmente, Residente de tercer año de la Especialidad de Dermatología.

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

14 de diciembre 2023

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

Presente.-

Por medio de la presente, me permito saludarlo y a su vez informar que el trabajo de tesis de la **Dr. Alejandra de la O Escamilla**, con matrícula 1513291, titulado **“Evaluación de dos métodos de aplicación de células madre mesenquimales de tejido adiposo como tratamiento para rejuvenecimiento facial”** fue evaluado mediante la herramienta Turnitin para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

- Porcentaje de similitud: 19%
- Similitud máxima con documentos existente: 4%

En base a lo anterior y a la reglamentación de no superar un 30% de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.

Se adjunta el documento de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación.

Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente,

Dra. Med. Minerva Gómez Flores

Coordinadora de Enseñanza de Posgrado del Programa de Especialización en Dermatología

Hospital Universitario Dr. José E. González

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407
www.dermatologiauanl.com



Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 14-dic.-2023 11:52 a. m. CST
 Identificador: 2259078307
 Número de palabras: 11510
 Entregado: 1

Tesis Alejandra de la O Por Alejandra De La O Escamilla

Índice de similitud	Similitud según fuente
19%	Internet Sources: 18% Publicaciones: 4% Trabajos del estudiante: 2%

7% match ()
[Rodríguez Tamez, Giselle. "Micropunciones con células madre del folículo piloso en alopecia androgenética masculina", 2022](#)

1% match ()
[Leal Villarreal, Lucía. "Hipo sensibilización en contra de Dermatophagoides Pteronyssinus mediante inmunoterapia sublingual \(SLIT\) en pacientes con rinitis alérgica", 2009](#)

1% match (Internet desde 12-abr.-2019)
<http://deutschepharma.cl/fotoenvejecimiento-como-prevenirlo/>

1% match (Internet desde 12-nov.-2020)
<https://lookformedical.com/es/search/tejido-adiposo>

1% match (Internet desde 20-abr.-2022)
<https://mujeresmedicina.wixsite.com/mmfmmed/post/el-sol-no-es-malo-lo-que-es-malo-es-el-bronceado>

1% match (Internet desde 16-abr.-2020)
<https://rodin.uca.es/handle/10498/17598>

< 1% match ()
[Garza Dávila, Valeria Fernanda. "Terapia combinada con fototerapia UVR-NB v suplemento de vitamina d oral en pacientes con vitiligo: un ensayo clínico, aleatorizado, triple ciego, placebo-controlado", 2022](#)

< 1% match (Internet desde 24-oct.-2022)
<http://eprints.uanl.mx/19383/1/DRA.%20JAQUELINA%20MARTINEZ%20SOTOMAYOR%20EFICACIA%20DE%20LA%20DEXMETOMIDINA%20>

< 1% match (Internet desde 24-oct.-2022)
<http://eprints.uanl.mx/20789/1/Valor%20de%20la%20elastograf%C3%ADa%20semicuantitativa%20en%20la%20evaluaci%C3%B3n%20de%20>

< 1% match (Internet desde 08-may.-2022)
<https://patents.google.com/patent/ES2479621T3/es>

< 1% match (Internet desde 11-feb.-2023)
<https://patents.google.com/patent/WO2009027563A1/en>

< 1% match (Internet desde 20-feb.-2023)
<https://patents.google.com/patent/WO2005070421A1>

< 1% match (Internet desde 21-abr.-2021)
<https://patents.google.com/patent/ES2467918T3/en>

< 1% match (Internet desde 20-ene.-2023)
<https://patents.google.com/patent/ES2610802T3/en>

< 1% match (Internet desde 14-mar.-2023)
<https://huggingface.co/datasets/lcampillos/ctehmso/raw/main/train.json>

< 1% match ()
[Romero Bustos, Vladimir. "Escala para valoración clínica de fotoenvejecimiento cutáneo en la cara". Especialización en Medicina Estética y Laser, 2014](#)

< 1% match ()
[Lambert Goitia, Carmen. "Intervenciones nutricionales en la prevención cardiovascular y efectos de los factores de riesgo en el tejido adiposo", 'Edicions de la Universitat de Barcelona', 2020](#)

< 1% match ()
[Chirveches Pérez, Emilia. "Repercusiones del cuidar en los cuidadores informales de pacientes quirúrgicos, en su domicilio", 'Edicions de la Universitat de Barcelona', 2014](#)

< 1% match ()
[Tamarit Borrás, Meritxell, Delgado Molina, Esther, Berini Aytés, Leonardo, Gav Escoda, Cosme. "Exéresis de las lesiones hiperplásicas de la cavidad bucal: estudio retrospectivo de 128 casos", 2005](#)

< 1% match ()
[Camino Martínez, Tamara. "Papel de las vesículas extracelulares liberadas por el tejido adiposo humano en la obesidad", 2022](#)

< 1% match (Internet desde 26-nov.-2022)
<https://eldia.com.do/danos-a-la-piel-se-evitan-con-proteccion-solar-adecuada/>

< 1% match (Internet desde 24-may.-2023)