



Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"

"Efecto cicatrizante y satisfacción del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en pacientes sometidos a cirugía maxilofacial".

Ensayo terapéutico controlado.

Hospital Calixto García, 2023-2024.

Tesis para optar por el título de Máster en Epidemiología

Autor: Dra Diana Laura Llovera Toledo

Especialista de 1er grado en Estomatología General Integral

Tutores: DrC Gabriel Manuel Coto Valdés

DraC Marta Castro Peraza.

La Habana, 2024

A todos los que confiaron
A todos los que enseñaron
A todos los que ayudaron
Gracias

Resumen

El número creciente de intervenciones quirúrgicas, los elevados costos sociales y económicos de las complicaciones derivadas de las heridas faciales y las limitaciones en la disponibilidad de tratamientos han llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas en el contexto internacional y nacional.

Se presentan los resultados de un estudio experimental exploratorio, de grupos paralelos, controlado con placebo y a triple ciego en el servicio de Cirugía maxilofacial del Hospital Universitario Calixto García de La Habana, para la estimación del efecto de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en el tratamiento de heridas quirúrgicas. Se consideró un grupo control en el que se utilizó la base de la crema sin principio activo. El horizonte temporal estuvo comprendido entre enero 2023 y enero 2024, Se incluyeron inicialmente 100 sujetos por muestreo consecutivo o accidental (1/1), Se combinaron la revisión documental, la entrevista clínica y la evaluación de la satisfacción de los pacientes. Se utilizó la escala validada internacionalmente POSAS para considerar la perspectiva del médico y de los pacientes tratados respectivamente. Se estimó una eficacia en la recuperación estética de la herida y las complicaciones tardías de la cicatrización que supera el 79 % y 86% respectivamente comparado con el uso de placebo.

Se concluye que la crema de colágeno y elastina tiene efecto cicatrizante en heridas faciales. El nivel de satisfacción de los pacientes concuerda con la evaluación de los observadores. La eficacia demostrada la hace comparable con las mejores alternativas de tratamiento tópicos reportadas en la literatura.

Índice

| | |
|---------------------------------|----|
| Introducción..... | 1 |
| Objetivos..... | 5 |
| Marco teórico | 7 |
| Metodología | 21 |
| Resultados y discusión..... | 28 |
| Conclusiones..... | 48 |
| Recomendaciones | 49 |
| Referencias bibliográficas..... | 50 |

Introducción

Las alteraciones faciales provocados por cirugías debido a una enfermedad o accidentes resultan en una importante carga de enfermedad, particularmente cuando se sobrevive y deja secuelas como cicatrices visibles, que afectan dominios de la calidad de vida como el físico, el social y el emocional^{1,2}.

En el mundo, no está totalmente esclarecida la prevalencia de cicatrices en la región maxilofacial. Sin embargo son cientos de miles de personas, quizás millones, las que tienen o podrían tener interés en eliminarlas. Para el paciente una cicatrización antiestética es; no solo un motivo de constante preocupación, sino también puede influir en su vida laboral, sobre todo en los empleos que requieran trato frecuente con el público.³

En general, los tejidos de la región maxilofacial pueden ser dañados por causa de eventos traumáticos, es decir, todos aquellos agentes nocivos que de manera accidental o no, los perturban y lesionan, o por las incisiones generadas cuando se interviene a un paciente que son propias de la técnica quirúrgica aplicada⁴.

El mundo a pesar de las diferencias de desarrollo económico, ha transitado en la búsqueda de alternativas cada vez más cercanas al uso de productos naturales para ayudar a la mejoría estética de las heridas quirúrgicas, que incrementen los beneficios y resulten sustentables desde el punto de vista económico⁵. Cuba, víctima de un bloqueo económico y financiero de más de 60 años y un recrudecimiento de la crisis generada por la COVID 19, no ha cesado en la búsqueda de estas alternativas , incluso a nivel de la industria biotecnológica⁶.

La capacidad de respuesta a una agresión de un tejido se determina por una serie de eventos que, de manera progresiva, se activan para restablecer las condiciones de integridad que haya tenido el tejido antes de ser dañado. Con frecuencia, el hecho de alteraciones de estos mecanismos puede traer como consecuencia procesos de cicatrización y regeneración defectuosos⁷.

Una vez ocurrida una herida, comienzas una serie de reacciones que pueden ser divididas para su estudio didáctico en tres etapas básicas: de inflamación, fibroblástica o proliferativa y de remodelación. El conocimiento de su evolución es una de las bases teóricas más

importantes en la educación médica y objeto obligatorio de estudio de los primeros semestres de todas las carreras de las ciencias de la salud^{8,9}.

La cicatriz puede evolucionar exitosamente o no a pesar de la mejor técnica quirúrgica utilizada. El pronóstico de la cicatrización de una herida es un tema de gran importancia, no solo para el paciente, sino también para el cirujano. Nuevos conocimientos provenientes de disciplinas tales como la biología molecular y la bioingeniería han brotado espectacularmente en los últimos años, y se puede pensar que serán decisivos para un manejo más racional de la cicatrización¹⁰.

La disponibilidad de factores de crecimiento, materiales quirúrgicos y energía provenientes de campos eléctricos, entre otros, son armas poderosas con las cuales manipular la cicatrización, la cual constituye una respuesta básica hacia la vida y produce un restablecimiento satisfactorio de la integridad de los tejidos. Algunos especialistas dan por hecho o ignoran la biología de la reparación¹¹⁻¹³.

En Cuba existe el Centro de Histoterapia Placentaria "Doctor Carlos Manuel Miyares Cao", con la nueva imagen corporativa HISPLACEN, institución dedicada a la investigación, producción y aplicación terapéutica de medicamentos y cosméticos, extraídos de la placenta humana desde la década de los 80¹⁴, en esta institución se ha desarrollado la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina (Crema C+E).

Los colágenos y la elastina son componentes estructurales de las membranas fetales como se ha demostrado en estudios de extracción, caracterización e inmunolocalización específica. Existe una gran capacidad de los tejidos fetales de reparar las heridas con poca inflamación favorecido por estar rodeado de un microambiente estéril.¹⁴⁻¹⁶

La molécula de colágeno es una proteína fibrosa que forma largas cadenas conteniendo grandes cantidades del aminoácido glicina (33%) y posee una estructura secundaria característica de triple cadena muy compacta que se enrolla de forma helicoidal¹⁶⁻¹⁸.

Mientras que la elastina es el componente fundamental de las fibras elásticas y la responsable de que los tejidos tengan la capacidad de recobrar a su forma y situación habitual luego de ser sometida a fuerzas externas¹⁶. Es una proteína del tejido conjuntivo con funciones estructurales, que a diferencia del colágeno que proporciona resistencia, esta confiere elasticidad a los tejidos^{19,20}.

Se han descrito la utilización de otros productos para favorecer la cicatrización como el Tisuacryl, el ácido hialurónico y el concentrado de plaquetas⁸⁻¹³. Como antecedente del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en Cuba para tratar cicatrices se encuentra un estudio piloto realizado en el Hospital Calixto García con 3 pacientes que fueron sometidos a cirugía maxilofacial con resultados satisfactorios y sin reporte de reacciones adversas. Los resultados de este estudio fueron presentados en el XI Congreso Cubano de Dermatología y el V Seminario Internacional de Histoterapia Placentaria, realizado en mayo de 2022²¹.

Justificación

Ante el número creciente de intervenciones quirúrgicas realizadas por el servicio de maxilofacial en el Hospital Calixto García de la Habana se impone la búsqueda de productos biotecnológicos que favorezcan la curación definitiva de los pacientes y la disminución de los riesgos de complicaciones al garantizar una rápida cicatrización; así como su posterior incorporación a la sociedad en el menor tiempo posible, pero también con beneficios de su calidad de vida y de su estética. El tratamiento de las complicaciones derivadas de alteraciones en el proceso de cicatrización, además provoca elevados costos sociales y económicos.

La Crema de Colágeno y Elastina es producida en Cuba por el Centro de Histoterapia Placentaria que constituye una fortaleza para el Sistema de Salud Pública. Contar con un producto de fabricación nacional que tuviera un efecto positivo en la cicatrización tardía, potencialmente posibilitaría su aplicación a todos los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, mejorando su calidad de vida y reduciendo los elevados costos de las cicatrices con alteraciones estéticas.

Aprovechando los antecedentes del uso de esta crema y las bondades de las moléculas de colágeno y elastina hidrolizadas derivadas de las membranas fetales, nos proponemos probar su posible efecto en la cicatrización tardía, en un mayor número de pacientes intervenidos quirúrgicamente por la especialidad de cirugía maxilofacial en el mismo hospital, en el periodo 2023-2024.

Problema científico:

- ¿Es eficaz el uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en el tratamiento de las heridas quirúrgicas para evitar trastornos de la pigmentación y secuelas en la cicatrización tardía?
- ¿Cuál es el grado de satisfacción en los pacientes al usar el producto?

Hipótesis

La Crema de Colágeno Amniótico y Elastina resulta una alternativa eficaz para evitar trastornos de la pigmentación y secuelas en la cicatrización tardía y aceptada por pacientes con heridas quirúrgicas maxilofaciales, comparada con la utilización de la crema base sin principio activo.

Objetivos

Objetivo general:

Evaluar la eficacia y aceptabilidad del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en pacientes sometidos a cirugía maxilofacial en el Hospital Calixto García, entre enero de 2023 y enero de 2024.

Objetivos específicos

- ✓ Evaluar el efecto en la cicatrización tardía del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en el grupo de estudio
- ✓ Explorar la satisfacción de los pacientes incluidos asociado al uso de la Crema de Colágeno y Elastina.
- ✓ Estimar la eficacia en la aparición de secuelas cicatrización tardía y en los cambios de pigmentación ,comparada con un la administración de placebo en un grupo control.

Novedad científica:

- Se reportan nuevas evidencias científicas sobre el efecto de la aplicación de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en el área de la cirugía maxilofacial.
- Se demuestra la eficacia de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina para favorecer la cicatrización tardía y reducir el tiempo en alcanzar una cicatriz madura sin alteraciones, a través de un ensayo terapéutico controlado con placebo.
- Se propone, basado en evidencias científicas, un nuevo uso para productos de la biotecnología cubana, que contribuyen a resolver problemas urgentes de la salud pública.

Aporte teórico:

- Se aportan nuevos resultados que corroboran el efecto de la combinación de los derivados de las moléculas de colágenos y elastina presentes en la membranas fetales en la mejoría del proceso de cicatrización en heridas quirúrgicas.

Valor práctico-social:

- Las evidencias permiten el desarrollo de nuevas líneas de producción que se incorporarían a la actual gama de productos para contribuir al desarrollo biotecnológico del país.
- Con los resultados de la investigación se podrá capacitar al personal que se desempeña en la labor quirúrgica, brindando una opción para mejorar la atención de los pacientes.

Marco teórico

Antecedentes históricos de los tratamientos para ayudar a la cicatrización.

Desde la antigüedad el hombre ha tenido la necesidad común e imperiosa para la preservación de la especie, es así como se origina y se desarrolla el arte de curar, en la lucha por subsistir ante la agresión del medio²².

El desarrollo de la Cirugía comienza desde la antigüedad como necesidad, surgieron las más disímiles formas de empirismo, donde el hechicero, mago o religioso fungía como médico. Luego, este evolucionaría al cambiar notablemente sus características en los diferentes periodos de la historia, de acuerdo con la estructura socioeconómica de cada sociedad²².

La Cirugía General como profesión desde sus inicios fue catalogada más como un arte manual que como una ciencia, lo que hace que surja su denominación etimológica derivada del griego antiguo, donde cirujano significa "trabajar con las manos" y este es todo aquel médico que sea capaz de prevenir, diagnosticar y curar enfermedades ejerciendo la Cirugía²³.

Las características biológicas de la reparación también tienen raíces históricas. Los primeros escritos médicos conocidos se ocupan ampliamente del cuidado de las heridas. Siete de los 48 informes de casos incluidos en el Papiro Smith (1770 a. C.) describen heridas y su atención. En forma empírica, los antiguos médicos de Egipto, Grecia, India y Europa crearon métodos adecuados para tratar heridas y advirtieron la necesidad de extraer cuerpos extraños, suturar, cubrir las heridas con material limpio y protegerlas de la acción de agentes corrosivos²⁴.

Durante el siglo XIV, con el empleo extenso de la pólvora y la frecuencia cada vez mayor de heridas por bala, surgió una nueva época del tratamiento de las heridas. En vez de adoptar una actitud pasiva en la atención de las heridas y depender de los procesos naturales de reparación, los cirujanos asumieron una postura más dinámica y emprendieron actos impresionantes para facilitar la "curación de las heridas". En vez del lavado suave con agua tibia y hervida y la aplicación de ungüentos emolientes, se comenzó a aplicar aceite en ebullición, cauterios al rojo y agua hirviente. Se olvidó la limpieza, y produjo resultados desastrosos²⁴.

A mediados del siglo XVI Ambroise Paré , el gran cirujano militar francés, redescubrió los métodos atraumáticos. Como ocurre en muchas contribuciones científicas y en biología, la casualidad intervino. Durante la batalla de Villaine se agotó el abasto de aceite, y Paré no tuvo más remedio que aplicar tratamientos suaves a heridas por amputación. Para su sorpresa, las heridas cicatrizan rápidamente sin las complicaciones previstas. Desde ese comienzo, evolucionó la época actual de la asistencia atraumática. John Hunter, William Stewart Halsred, Alexis Carrel y otros grandes clínicos biólogos demostraron que minimizar la lesión tisular permitía la cicatrización rápida y eficaz²³.

La mayor parte de los progresos técnicos en el cuidado de la herida realizados en el siglo pasado se basaron en el concepto de la interferencia mínima; es decir, si el cirujano podía eliminar todos los impedimentos, los procesos de cicatrización normales culminaría en el mejor resultado posible. En la mayor parte de las situaciones clínicas este concepto sencillo y elegante tenía bases sólidas²³.

Sin embargo, la reacción normal de los tejidos a la lesión no siempre culmina en un resultado perfectamente funcional. Los mismos procesos que generan potencia e integridad en las incisiones puede producir estenosis fibrosas, encarcelamiento de tendones, queloides, adherencias y otras anormalidades. Se han desarrollado métodos eficaces para controlar forma, tamaño y propiedades físicas de las cicatrices en el tratamiento de las heridas. Ya no se consideran inevitables los fenómenos fisiopatológicos producto de la formación de cicatrices²⁴.

Epidemiología de las secuelas de las intervenciones quirúrgicas

Cada año se interviene quirúrgicamente a nivel mundial a uno de cada 25 ciudadanos²⁵. Lima y col, en su trabajo investigativo han referido que en todo el mundo se ha estimado un promedio de 234 millones de cirugías anualmente²⁶.

A nivel mundial la frecuencia de complicaciones quirúrgicas oscila entre 3% y 17%, además existe una distribución desigual en dependencia de la especialidad quirúrgica¹⁰. Algunos autores han informado que las complicaciones relacionadas con la cirugía, la anestesia o ambas, representan el 20 % de todas las complicaciones hospitalarias. Estas posibles complicaciones están referidas a dehiscencia de la herida, dolor de la herida, acumulación

de suero, hemorragia, infección de la herida, cicatrices hipertróficas, queloides y eventraciones entre otros⁷.

Las complicaciones quirúrgicas se encuentran asociadas a diversos factores como: la edad mayor de 60 años, la desnutrición o malnutrición, la inmunosupresión, las enfermedades concomitantes preexistentes, tiempo quirúrgico prolongado, el tipo de cirugía (limpia, contaminada o sucia), la estancia preoperatoria prolongada y el uso de drenajes²⁷.

El tratamiento de las heridas es costoso en los sistemas de salud de todo el mundo, es un problema importante el tema de la curación de las heridas. Entre 1-1,5% de la población en los países industrializados, en algún momento de su vida llegará a verse afectado por alguna herida de difícil cicatrización. Estos costes se esperan que vayan en aumento a causa del envejecimiento de la población y de las patologías crónicas, como la diabetes²⁸.

Bases teóricas de la cicatrización

La piel

Es el órgano más extenso del cuerpo, conforma la capa límite exterior entre el ser humano y el medio ambiente, actúa por una parte como barrera de las agresiones externas, y por otra como enlace estableciendo relaciones sensoriales entre el mundo exterior y los órganos internos²⁹.

La piel es un órgano destinado a mantener la forma del cuerpo, surge en los primeros días de la vida del embrión humano, en pocas semanas las células que se están multiplicando para formar los distintos tejidos se distribuyen en tres estratos, llamados "hojas embrionarias". La maduración de la piel sólo termina con el nacimiento, aunque sigue perfeccionándose después³⁰.

La piel es un órgano metabólicamente activo que para mantener su elasticidad y conservar la integridad de su función de barrera necesita agua como componente esencial, por lo tanto, su ausencia afecta a la cicatrización. El contenido de agua de la capa córnea superior se encuentra en la piel joven entre el 10 y el 20% del contenido total de agua del organismo³¹.

Mantiene su humedad gracias al agua procedente de las capas más profundas (agua transepidérmica) y a la secreción normal del sudor. Debido a diversos factores, por ejemplo, la falta de sustancias que retengan el agua, la sequedad excesiva del aire o una función

barrera dañada, puede verse aumentada la pérdida de agua hacia el exterior por la presencia de una cicatriz. Por debajo del 10 %, la piel se seca, se vuelve más frágil, áspera, apagada y más expuesta a enfermedades cutáneas. El déficit de agua también hace más visible las arrugas . Se encuentra en constante descamación, aunque en condiciones normales este fenómeno es imperceptible, así la piel se renueva constantemente³².

La piel cumple diferentes funciones como son:^{10,30,33}

- ✓ Mantener la integridad del cuerpo: La piel es una barrera semipermeable que posee una película superficial en la capa córnea que protege los tejidos subyacentes de la abrasión, bacterias, deshidratación y radiación ultravioleta.
- ✓ Protección: Función barrera frente a microorganismos. Interviene en mecanismos inmunológicos .
- ✓ Recepción de estímulos. La piel contiene numerosas terminaciones y receptores nerviosos que detectan los estímulos relacionados con temperatura, tacto, presión y dolor.
- ✓ Absorber y excretar líquidos. Para eliminar las impurezas la piel dispone de glándulas sudoríparas que cumplen la función de eliminar parte del material de desecho de las células como el sudor. Con su acción, se libera agua, sales, algunos minerales y también algunas sustancias tóxicas. Esta función de la piel es paralela a la de los riñones y de los pulmones.
- ✓ Termorregulación. La piel regula la temperatura corporal a través de las glándulas sudoríparas y la irrigación sanguínea en tejido adiposo subcutáneo actúa como una capa aislante. En respuesta a un incremento de la temperatura ambiental o al ejercicio extenuante, la producción de la transpiración por las glándulas ayuda a disminuir la temperatura o el calor corporal hasta el nivel normal, los cambios en el flujo sanguíneo hacia la piel también alteran las propiedades de aislamiento y ayuda a equilibrar la temperatura corporal.
- ✓ Metabolizar la vitamina D
- ✓ Queratogenesis. Función de la piel para la formación de queratina.
- ✓ Melanogenesis. Función de la piel para la formación de la melanina.

Los agentes causantes que provocan las heridas pueden ser de origen físico y químico. Entre los físicos se pueden señalar lesiones por aplastamiento, laceraciones, contusiones, incisiones, exposición a temperatura extrema o irradiación, desecación y obstrucción del flujo venoso o arterial, entre otros producidos por objetos perforantes, los cortantes, los perforo-cortantes, contundentes y los proyectiles por armas de fuego⁴.

Además están las heridas quirúrgicas, que se pueden denominar heridas incisales, son causadas por el bisturí y con frecuencia de bordes regulares y por lo general limpias.

Los de origen químico, por su parte, son los agentes que pueden tener un pH no fisiológico, enzimas que desintegran las proteínas o sustancias que provocan isquemia generando una constricción vascular⁴.

Las heridas agudas son de corta evolución y se caracterizan por una curación completa en un tiempo aproximado de 6 semanas, y están causadas por un agente externo traumático. En cuanto a las heridas crónicas, suele haber un componente endógeno principal, ya sea de origen metabólico o alguna enfermedad de base produciendo un retraso en el tiempo de curación y una ausencia de crecimiento de los tejidos, como; úlceras vasculares, úlceras diabéticas, procesos neoplásicos o iatrogénicas como las úlceras por presión³⁴.

La cicatrización puede ocurrir de diferentes maneras. Por primera intención es una forma de cicatrización primaria que se observa en las heridas operatorias y las heridas incisales. Se observa ausencia de infección de la herida, hemostasia perfecta, afrontamiento correcto de los bordes y ajustes por planos anatómicos de la herida durante la sutura. Requiere una pequeña formación de tejido nuevo, su cicatriz es estética, tienden a evolucionar hacia una cura espontánea. Cuando el afrontamiento es perfecto el proceso de cicatrización demora de 3 a 4 días³⁵. La de segunda intención ocurre de forma lenta y por un tejido de granulación bien definido y deja como vestigio una cicatriz larga, retraída y antiestética. Por lo general sucede cuando hay pérdida de sustancia o dificultad para afrontar los bordes de una herida o también cuando existe un compromiso infeccioso³⁵.

Cuando se unen los dos bordes de una herida, en fase de granulación, con una sutura secundaria se denomina de tercera intención; mientras la cicatrización por cuarta intención es cuando se acelera la cura de una herida por medio de injertos cutáneos³⁶.

Otro aspecto a tener en consideración después de la ocurrencia de una herida son los fenómenos fisiopatológicos que se desencadenan por componentes tisulares que

garantizan la limpieza y eliminación de agentes nocivos y sintetizan material necesario para la reparación de la misma. Permiten la proliferación y de reconstrucción mediante la formación de colágeno y elastina que aumenta la resistencia a una posible separación de los bordes de la herida³⁶.

Independientemente de la causa que originó la lesión, en la herida se inicia un proceso, el cual tiene como fin último, trabajar para devolver la integridad del tejido y es dividido en tres etapas básicas para su estudio: de inflamación, fibroblástica y de remodelación.

Es de destacar que la de formación del colágeno y aumento de resistencia de separación de los bordes de la herida es a partir del quinto día del proceso de curación⁷.

Toda herida puede verse alterada por una serie de factores que pueden dificultar su cicatrización, divididos en factores generales y otros que se dan a nivel local.

Los factores generales^{26,34,35,37}:

- ✓ La edad: debido a que la velocidad de cicatrización es inversamente proporcional a la edad del paciente, aunque incluso en niños se suele producir cicatrices hipertróficas.
- ✓ La nutrición: Los estados de malnutrición proteica, vitamínica (C y A), déficit de sales minerales como el Zn, Ca, Cu y el Fe estos elementos contribuyen a la síntesis de DNA y la división celular, se consideran cofactores de la síntesis de colágeno maduro
- ✓ Cantidad y calidad de elementos formes de la sangre: globulos blancos, rojos y plaquetas
- ✓ Enfermedades crónicas. Vasculopatía periférica y arteriosclerosis, hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal, insuficiencia hepática, diabetes, que producen una alteración de los glóbulos blancos, entre otras anomalías por lo que la cicatrización no procede del modo habitual, cuando la glucemia se mantiene de manera constante por encima de 200 mg/dL. Arteriosclerosis que es el depósito de lípidos y colesterol en las paredes de los vasos produciendo una disminución del aporte sanguíneo. Hipertiroidismo: Disminuye la síntesis de colágeno, insuficiencia renal crónica. Hipotiroidismo que disminuye la degradación del tejido y la síntesis de colágeno.
- ✓ La anemia, si la concentración de hemoglobina es inferior a 10 g/dL.

- ✓ Enfermedades hereditarias.
- ✓ Enfermedades infecciosas: sífilis, tuberculosis
- ✓ Otras enfermedades: cirrosis hepática, fibrosis retroperitoneal, fibrosis pulmonar intersticial, epilepsia, lepra, enfermedad valvular reumática.
- ✓ Enfermedades neurológicas: pará y tetraplejía
- ✓ Dificultad en la circulación sanguínea: un aporte inadecuado de nutrientes y oxígeno a las células dificultará su actividad reparadora.
- ✓ Tabaquismo: El humo del tabaco disminuye la presión parcial de oxígeno en la herida disminuyendo así la síntesis de colágeno, la angiogénesis y la actividad fagocítica.
- ✓ Medicamentos: Corticoides: interfieren en la migración y fagocitosis de los glóbulos blancos, disminuyendo la descontaminación de la herida. Povidona yodada y el agua oxigenada: puede retardar la cicatrización destruyendo células durante la fase proliferativa de la herida. Algunas hormonas: la progesterona favorece la angiogénesis, pero deprime la fibroplasia. Los estrógenos inhiben ambas fases. Antiagregantes y anticoagulantes orales. AINES (Antiinflamatorios No Esteroideos).
- ✓ Consumo de Alcohol.

b) Factores locales:^{26,34,35,37}

- ✓ Contaminación crítica, produce una fase de inflamación duradera en el tiempo, al aumentar las bacterias en la herida aumenta el número de glóbulos blancos, consecuentemente aumenta la permeabilidad de los vasos para facilitar el paso de leucocitos, produciéndose edema en el lugar de la lesión y una disminución del número de fibroblastos.
- ✓ Exceso de exudado, que retrasa la proliferación de los fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos ya que, estas enzimas alteran la sustancia fundamental de la matriz extracelular.
- ✓ La temperatura alrededor de la herida debe ser de 37 °C, pero si disminuye provoca una vasoconstricción, dificultando el aporte de glóbulos blancos a la herida y una alteración en el transporte de oxígeno y nutrientes.
- ✓ Deshidratación de la herida retrasa la cicatrización, por eso se recomienda realizar curas en ambiente húmedo. Si se deja al descubierto la herida, posibilitamos la

formación de una escara o costra, que actúa de barrera física para los queratinocitos, dificultando su migración al lecho ulceral. Además, reduce la proliferación celular y su división.

- ✓ Factores Mecánicos: Cruce de las líneas de tensión
- ✓ Localización: región escapular, esternón
- ✓ Inflamación prolongada: (quemaduras)
- ✓ Factores raciales e individuales: razas mediterráneas, negros, pelirrojos
- ✓ Alteración local previa (radioterapia).

La apariencia de las cicatrices puede ser también dependiente del tamaño y la profundidad de la herida y su localización. Las cicatrices suelen desaparecer con el tiempo, pero en algunos casos no desaparecen completamente. Si la apariencia de una cicatriz es molesta, hay varios tratamientos que actualmente pueden minimizarla. Entre ellos se encuentran la revisión quirúrgica, la dermoabrasión, los tratamientos con láser, las inyecciones, la eliminación de células muertas con productos químicos y las cremas reparadoras que contienen colágeno, elastina, ácido hialurónico entre otros^{38,39}.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas^{30,34,40}

Como se discutió anteriormente el proceso de cicatrización puede verse alterado por una serie de factores locales y generales que a su vez pueden generar complicaciones. A continuación se señalan las más comunes:

- Infección: incorporación de gérmenes que penetran en los tejidos y se multiplican generando daños.
- Dehiscencia: separación de los bordes de una herida, producto de la ruptura de los puntos de sutura debido a una mala técnica o por la generación de grandes tensiones sobre la herida.
- Hemorragia: extravasación de sangre debido a un trauma o pérdida de las suturas.

Alteraciones de la cicatrización: ^{21,24,32,41,42}

Formación de queloides, hipertrofia, plastomas y ulceración de la cicatriz, así como también alteraciones de la vecindad (sinequias, anquilosis, adherencias, fistulas mucocutáneas).

Las fístulas mucocutáneas son canales anómalos originados a partir de procesos infecciosos o traumáticos que comunican la superficie cutánea de la cara con la mucosa de la cavidad oral. El diagnóstico es clínico y se confirma con radiografía panorámica. Los diagnósticos diferenciales son principalmente actinomicosis, tuberculosis cutánea crónica, histoplasmosis y neoplasias. El tratamiento consiste en la extracción quirúrgica de la causa y del trayecto fistuloso.

La cicatriz hipertrófica: es una lesión fibrosa, eritematosa, levantada y pruriginosa que se forma dentro de los bordes iniciales de una herida, habitualmente en un área de tensión. Suelen tener un patrón de regresión espontánea, aunque sea parcial y tiene poca tendencia a la recidiva pos extirpación quirúrgica.

La cicatriz queloidea es una lesión con aspecto tumoral, color rojo rosado o púrpura y a veces hiperpigmentada. Los contornos están bien demarcados, pero son irregulares sobrepasando los márgenes iniciales de la herida. El epitelio sobre la lesión es delgado y puede presentar áreas focales de ulceración, puede presentarse con prurito y dolor. Raramente regresa en forma espontánea y la recidiva es muy frecuente pos extirpación quirúrgica.

Cicatriz atrófica: Son las más comunes y se producen por la destrucción del colágeno y una respuesta inflamatoria persistente. Se caracterizan por pérdida de tejido y se subdividen en distensibles, cuando desaparecen con el estiramiento de la piel y no distensibles, no desaparecen con el estiramiento.

Existen una serie de productos biofarmacéuticos que pueden usarse como coadyuvantes al éxito del tratamiento y la eficaz reparación del tejido como los factores de crecimiento, las interleuquinas, ácido hialurónico, la quitina, el ozono, el éter polivinilbutílico comercializado con el nombre de Balsamos de Shostakowsky, la oligoterpaia que se basa en la aplicación de compuestos químicos inorgánicos como el calcio, el zinc, el magnesio y el cobre. Existen también en el mercado productos cosméticos como la crema Repavar elaborada con un 6% de rosa mosqueta e incluye colágeno y Vitamina E, la crema Aquaphor de Eucerin, Cicaplast Baume, el gel cicatrizante Cicatricure, Crema Avene Cicalfate+, crema cicatrizante Cicapost, crema Hansaplast.^{33-37,43-47}

Nuevos dispositivos como la terapia de presión negativa que aplica vacío sobre la lesión para favorecer su curación. Las vendas inteligentes también se usan en las heridas crónicas y en las úlceras cutáneas que no responden al tratamiento convencional.²⁷

Entre estos productos resalta el colágeno, que tiene la capacidad de destruir o evitar la formación de tejido fibroso e inadecuado y evitar el sangrado, además induce la cicatrización. Igualmente tiene un efecto desbridante, reduce la carga bacteriana, estimula las células inflamatorias, la fagocitosis, la angiogénesis y la fibroplasia, así como el proceso de granulación, además aumenta la fuerza tensil de las cicatrices²¹.

El colágeno es una proteína fibrosa e insoluble, sin embargo, existen tratamientos que la solubilizan para su empleo en la industria alimentaria y farmacéutica como la hidrólisis y la glicosilación⁴⁸. En cartílagos se ensambla con condroitina y glucosamina, creando una masa de alta concentración molecular capaz de resistir impactos. Constituye un alto porcentaje de las proteínas totales en mamíferos y aves¹⁸.

Membranas fetales

Todos los vertebrados, desde los ovíparos hasta los vivíparos, tienen tejidos extraembrionarios accesorios los cuales contienen al feto, conocidos como membranas fetales. Ellas son genéticamente idénticas al feto, pero tienen un tiempo de vida limitado, estando presentes sólo hasta el punto en el que el feto se desarrolla lo suficiente para convertirse en un individuo funcional, la placenta puede ser considerada como una región especializada de las membranas; se puede pensar que las membranas son apéndices de la placenta. Ambos son puntos altamente especializados de la interacción materno-fetal, las cuales parecen tener su mayor importancia⁴⁹.

Durante el embarazo existe la necesidad que las membranas fetales sean lo suficientemente fuertes y elásticas para soportar un estiramiento del doble de su tamaño al momento del término del embarazo y simultáneamente resistir los movimientos fetales vigorosos. Por otro lado, la construcción de una estructura gruesa pero elástica, como son los tejidos elásticos normales, pudieran prevenir la necesidad de una ruptura programada de las membranas, lo cual es un evento normal durante la primera etapa del trabajo de parto¹⁹.

Colágenos

La mayor fuerza ténsil del amnios es dada por los colágenos de la capa compacta más allá del epitelio amniótico. Sin embargo, este arreglo de los colágenos más allá del intersticio y conectados a los colágenos de la membrana amniótica basal da fuerza extra a los tejidos expuestos a las fuerzas mecánicas tanto de tipo repetitivo, como en los vasos sanguíneos, o de tipo continuo como el que es necesario cuando las membranas son estiradas en el embarazo a término^{16,50}.

La colágena (del griego κόλλα que significa cola o pegamento) es una proteína estructural muy abundante en el organismo, donde representa del 25 al 35 % del total de proteínas. Los miembros de esta súper familia están formados por tres cadenas polipeptídicas en una conformación triple helicoidal, llamadas cadenas α (alfa); cada cadena tiene un giro levógiro y la triple hélice un giro dextrógiro²⁰.

La triple hélice es el "motivo" que caracteriza a estas proteínas. Todas las cadenas α presentan una secuencia de aminoácidos Gly X Y, llamado dominio colagenoso, donde la X y la Y puede ser cualquier aminoácido, pero con mucha frecuencia son la prolina y la hidroxiprolina. En algunas variedades de esta súper familia de proteínas existen interrupciones de la triple hélice, así como dominios no colagenosos⁵¹.

Hasta el momento se conocen 28 tipos de colágenas, compuestas por, al menos, 46 cadenas polipeptídicas diferentes y que se nombran con números romanos del I al XXVIII multiplexinas con múltiples interrupciones del dominio triple helicoidal⁵¹.

De acuerdo al papel importante del colágeno se identifican las siguientes características en su estructura:⁵¹

- Existencia de 3 cadenas lineales péptidas de igual longitud en posición helicoidal.
- Presencia de glicina en cada tercera posición a lo largo de la cadena (Gly-X-Y)
- La presencia de hidroxilisina e hidroxiprolina en la posición (Y) Ganma de la cadena.

Desde el punto de vista bioquímico, la síntesis del colágeno es compleja porque uno de sus iminoácidos básicos, la hidroxiprolina, no puede ser incorporado directamente a la molécula del colágeno, sino tras la hidroxilación previa del iminoácido precursor que se produce con la ayuda de una serie de sustancias como por ejemplo el ácido ascórbico (vitamina C)⁴⁷.

Cuando el tropocolageno (colágeno joven recién formado) se ha polimerizado es completamente soluble en agua fría, mientras que la molécula de colágeno mantiene una cohesión interna mediante enlace intramolecular. A este proceso se denomina de la

maduración del colágeno, solo se transforma por la ebullición, pues se rompe su estructura terciaria y se convierte en gelatina⁴⁷.

Tipos más comunes de colágenos:⁵¹

Tipo I: Abundante en la dermis, hueso, tendón y córnea. Su función principal es la de resistencia al estiramiento.

Tipo II: Localizado sobre todo en el cartílago formando fibrillas finas. Se sintetizan por los condrocitos que se encargan de mantener la matriz cartilaginosa. Su función fundamental es la resistencia a la presión intermitente. Es el más utilizado en los estudios revisados para curar o mantener la salud de las articulaciones.

Tipo III: Abunda en el tejido conjuntivo laxo, paredes de vasos sanguíneos, dermis y el estroma de glándulas. Sintetizado por el estroma del músculo liso, fibroblasto y glía. Tiene una función de sostén de los órganos expandibles

Tipo IV: Forma la lámina basal que subyace a los epitelios. Sintetizado por células epiteliales y endoteliales. Tiene una función de sostén y filtración.

Los colágenos pueden agruparse también en las siguientes subfamilias: las que forman fibras intersticiales o bandeadas, las que forman láminas, las colágenas asociadas a las fibras con triple hélice interrumpida, las que se asocian a la membrana plasmática, las que forman fibrillas de anclaje y por último el grupo de las multiplexinas con múltiples interrupciones del dominio triple helicoidal⁵¹.

Elastina y microfibrillas

Las membranas fetales han sido descritas como tejidos visco-elásticos debido a su componente elástico recuperable y un elemento no recuperable o de arrastre. Los esfuerzos para identificar las fibras elásticas dentro de la matriz extracelular como base para su elasticidad, por coloración histológica o por análisis químico de los extractos, no habían sido exitosos hasta hace poco tiempo¹⁵.

El ensamblaje de la fibra elástica es altamente complejo, como se esperaría de tan grandes polímeros multicomponentes. La elastina es un componente amorfo de las fibras elásticas la cual es ensamblada de una familia de proteínas precursoras colectivamente llamadas tropoelastina. Las isoformas solubles de tropoelastina son ensambladas en fibras elásticas insolubles fuera de las células¹⁹.

La enzima lisiloxidasa es responsable de los puentes, estabilización y formación de las uniones entre desmosina e isodesmosina las cuales son únicas para la elastina. Sin embargo, los depósitos y cruces de elastina son el último evento en la formación de una fibra, la estructura sobre la cual se construye está formada por microfibrillas basadas en fibrilina⁴⁶.

Los datos de las membranas fetales sugieren un buen grado de puentes de estas fibras muy pequeñas. Tal estabilización puede ser importante para este sistema de pequeñas fibras la cual está dispersa dentro de la matriz extracelular. Estas pequeñas fibras se encuentran justo en el límite inferior de visualización a la microscopia de luz luego de la coloración clásica de hierro hematoxilina de Verhoeff^{12,15}.

Cicatrización fetal

Existen evidencias recientes, clínicas y experimentales, de que el feto posee un mecanismo de cicatrización esencialmente diferente al de los niños y adultos. Hacia la mitad de la gestación la cicatrización fetal se hace por proliferación mesenquimal sin la participación inflamatoria significativa y con regeneración tisular más que formación de cicatriz. El líquido y las membranas amnióticas contienen los elementos requeridos para la cicatrización fetal. Esta característica puede contribuir a la capacidad fetal de reparar las heridas con poca inflamación y rodeado de un microambiente estéril¹⁹.

El estudio y comprensión del proceso de cicatrización durante la vida fetal y en particular de la razón por la cual el feto repara las heridas por regeneración más que por cicatrización es de potencial importancia para entender los mecanismos y quizás sirva de modelo para lograr reparar las heridas con la menor formación posible de cicatriz¹⁹.

Durante la etapa intrauterina del desarrollo de los seres humanos, en cambio, las lesiones (también las heridas quirúrgicas producidas por la cirugía prenatal) curan mediante regeneración completa, no produciéndose cicatriz alguna. Es como si la naturaleza fuera consciente de que ningún patógeno amenaza nuestro organismo ni existe urgencia alguna por recuperar movilidad (ya que todas las necesidades están cubiertas por la placenta), con lo que puede tomarse todo el tiempo necesario para reconstruir los tejidos dañados. En cambio, en la vida postnatal, la incapacidad que produce una herida abierta más el riesgo

de infección amenazan seriamente la supervivencia, siendo recomendable el cierre inmediato, aun a costa de pérdida de tejido funcional¹⁶.

Crema de colágeno amniótico y elastina ²¹

Entre los tratamientos para mejorar la estética de las cicatrices se encuentran las cremas, que son preparaciones homogéneas y semisólidas consistentes en sistemas de emulsión opacos. Su consistencia y sus propiedades dependen del tipo de emulsión, y la naturaleza de los sólidos de la fase interna. La crema de Colágeno Amniótico y Elastina elaborada en Cuba por el centro de Histoterapia Placentaria se produce a partir de las membranas fetales, que son ricas en diferentes tipos de colágenos y elastina que son moléculas proteicas muy empleadas en preparaciones cosméticas.

Para utilizar las membranas fetales es necesario un tratamiento enzimático previo, para lograr su solubilización y mezcla con los excipientes hidrosolubles de la crema, favoreciendo a una mejor absorción en la zona de aplicación.

Metodología

Se realizó un estudio experimental exploratorio, de grupos paralelos, controlado con placebo y a triple ciego en el servicio de Cirugía maxilofacial del Hospital Universitario Calixto García de La Habana para la estimación del efecto de la Crema C+E en el tratamiento de heridas quirúrgicas, se consideró un grupo control en el que se utilizó la base de la crema sin principio activo.

Se consideró un horizonte temporal y analítico en el período comprendido desde enero de 2023 hasta enero de 2024. El horizonte analítico se consideró de tres meses, desde la primera aplicación de la crema hasta su evaluación en cada paciente.

Descripción del sitio de estudio

El Hospital Universitario General Calixto García es una institución que constituye el centro de politrauma de la ciudad de La Habana. Es una unidad de nivel secundario del Sistema Nacional de Salud, de carácter médico-social, que brinda atención integral médica y paramédica especializada preventivo-curativa y de rehabilitación a pacientes hospitalizados y ambulatorios con elevada eficiencia. El servicio de Cirugía Maxilofacial del hospital está integrado por un total de 15 especialistas y 28 residentes, Consta con un salón mayor y menor para cirugías y una sala con 16 camas para la atención de los pacientes. Se operan al año aproximadamente 6500 pacientes.

Universo de estudio y muestra

Pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en el servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Calixto García de la Habana.

Como estudio exploratorio, no se calculó tamaño de muestra y se decidió incluir hasta 100 sujetos por muestreo consecutivo o accidental (1/1), a partir de la fecha de inicio del estudio. El arranque (asignación a estudio o control del primer sujeto) se realizó utilizando una tabla de números aleatorios. Las cremas que se asignaron a cada uno de los sujetos fueron identificadas por un código indistinguible, que fue realizado por un operador de la planta de producción del centro Hisplacen.

Tratamiento (Intervención)

Grupo estudio: Se aplicó la Crema C+E. Se indicó iniciar la aplicación la crema sobre la herida pasadas 21 días de la intervención, después del lavado con abundante agua y jabón, 1 vez al día (antes de dormir), durante 3 meses.

Grupo control: Igual indicación (conteniendo la base de la crema sin principio activo).

Se entregó a cada paciente un método con las indicaciones para el correcto uso del producto. (Anexo 1)

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 a 60 años.
- Consentimiento informado para participar
- Heridas limpias, no contaminadas

Criterios de exclusión

- Pacientes con tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores
- Embarazadas
- Mujeres que lactan
- Pacientes con incapacidad mental
- Pacientes que no fue posible realizar su seguimiento evolutivo
- Pacientes que presentaron algún trastorno de la cicatrización en los primeros 21 días de postoperatorio.

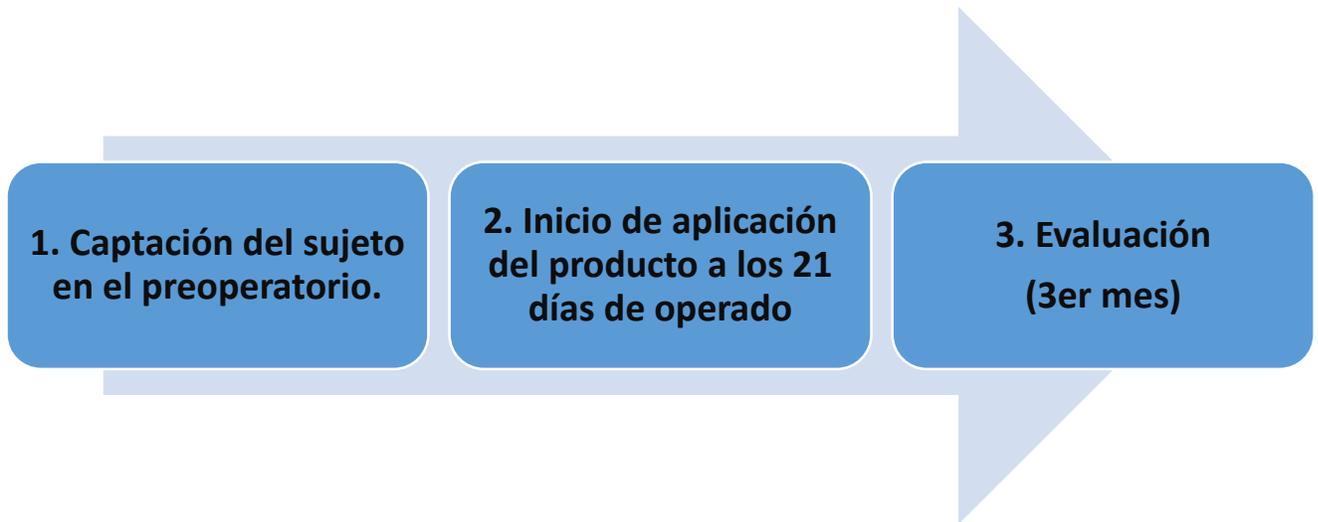
Criterios de interrupción del tratamiento

- Por solicitud del paciente
- Fallecimiento por causa ajena al estudio
- Aparición de algún efecto adverso grave
- Ausencia a las consultas de seguimiento

Tabla 1: Operacionalización de las variables del estudio

| VARIABLES | Clasificación | Categorías | Valores | Descripción | Indicador |
|---|--------------------------------|--|--------------------|--|---|
| Sexo | Cualitativa nominal dicotómica | Femenino Masculino | F M | Se refiere a sexo biológico | Frecuencia absoluta y relativa |
| Edad | Cuantitativa discreta | | 19 años-60 años | Edad en años cumplidos | Media, Mediana, Desviación estándar, Mínimo, Máximo |
| Color de la piel | Cualitativa nominal politómica | Blanca Negra Mestiza | B N M | Se refiere al color de la piel luego del examen físico | Frecuencia absoluta y relativa |
| Hábito de fumar | Cualitativa nominal dicotómica | Si no | 1 0 | Según el interrogatorio al paciente | Frecuencia absoluta y relativa |
| Reacción adversa al producto | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | 1 0 | Si existen evidencias de reacción alérgica o adversa posterior a la utilización del medicamento. | Frecuencia absoluta y relativa |
| Complicaciones tardías de la cicatrización | Cualitativa nominal politómica | Cicatriz atrófica Queloides Fístula mucocutánea Cicatriz hipertrófica | CA Q F CH | Se refiere a la presencia o ausencia de alguna complicación tardía. | Frecuencia absoluta y relativa |
| Nivel de agrado o de satisfacción al producto (Álvarez Torres, 2018) 16 | Cualitativa nominal politómica | Me disgusta extremadamente | 1 | Se utiliza una escala facial para especificar el nivel de agrado al producto | Frecuencia absoluta y relativa |
| | | Me disgusta mucho | 2 | | |
| | | Me disgusta levemente | 3 | | |
| | | No me gusta ni me disgusta | 4 | | |
| | | Me gusta levemente | 5 | | |
| | | me gusta mucho | 6 | | |
| | | Me gusta extremadamente | 7 | | |

Línea de tiempo del estudio con las actividades realizadas y los procedimientos que se siguieron en cada una de ellas.



1. El primer momento es la captación de los sujetos que se realizó de forma secuencial teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión hasta completar los pacientes. En la etapa preoperatoria donde se reclutó a los candidatos potenciales, se solicitó el consentimiento informado (Anexo 2). Al concluir la intervención quirúrgica se entregó al sujeto una tarjeta (Anexo 3) que lo identifica como miembro del estudio y donde quedan registrados sus datos generales y aspectos relacionados con el proceder quirúrgico a que fue sometido.
2. Se citó al paciente 21 días posteriores, donde presentó su tarjeta de identificación y teniendo en cuenta su evolución se entregó el producto que se comenzó a aplicar por el propio paciente en la herida inmadura. Se entregó un método con las indicaciones para el correcto uso del producto.
La crema tuvo un código que no fue conocido ni por el paciente ni el médico, luego de concluido el tiempo de evaluación se reveló la información para conocer los grupos.
3. La consulta de evaluación se realizó al 3er mes de uso del producto, donde se evaluó por el observador y se registró en un modelo de evaluación clínica y se tomaron fotografías. La etapa de evaluación terminará pasados 3 meses de aplicación del producto

Técnicas y procedimientos para la recolección de la información

Todos los datos pertinentes fueron recogidos en un modelo de recolección de información diseñado para la investigación (Anexo 4).

Se realizó por el autor una revisión documental detallada de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y se incluyeron exámenes de laboratorio y radiográficos complementarios. Las historias clínicas fueron facilitadas por el departamento de Archivo y Admisión del hospital, controlando la calidad de los datos obtenidos y que estos sean lo más completos posibles.

Para obtener la información sobre las características cosméticas de la herida se utilizó la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) que incluye una evaluación hecha por el paciente además del observador. Esta escala ofrece una herramienta adecuada, confiable y completa para la evaluación de cicatrices fue creada por el grupo holandés de Draaijers y colaboradores ⁵² (Anexo 5).

Evaluación de la satisfacción

Se utilizó una escala diseñada por Álvarez Torres, 2018 ⁵³ (Anexo 6) que contiene una escala de 7 valores que abarca desde el desagrado extremo, una posición intermedia de no me gusta ni me disgusta, hasta el agrado extremo. Se compararon los de grupos estudio y control en cuanto a la proporción de sujetos en cada posición en la escala de satisfacción.

Procesamiento y análisis de la información.

Los datos obtenidos fueron introducidos en un formulario diseñado en Microsoft Infopath (herramienta de Office), con interfaz similar al anexo 4. A partir del mismo, se exportó a Microsoft Excel 16.0 y de ahí a SPSS versión 25.0 donde se hizo el análisis estadístico.

Para resumir la información de las variables cuantitativas se utilizaron estadígrafos descriptivos como la media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y valores

mínimos y máximos. Para todas las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y porcentajes.

Las diferencias en los puntajes de la escala POSAS entre los grupos se analizó usando la prueba U de Mann-Whitney.

La relación entre la cicatrización y el tratamiento se evaluó a través de la prueba exacta de Fisher. Se estimaron los intervalos de confianza al 95% para la diferencia entre los grupos. Para la estimación de la eficacia de la crema en los aspectos de alteraciones en la pigmentación de la piel y la presencia de complicaciones tardías, se construyeron tablas de contingencia, con las que se calcularon las razones de prevalencia y sus intervalos de confianza del 95%. Seguidamente se sustrajo de la unidad la razón de prevalencia (1-RP) y ambos extremos del intervalo de confianza. Se consideró una RP significativa si su intervalo de confianza no contenía el 1.

Para todas las pruebas estadísticas se prefijó nivel de significación del 5% ($\alpha=0.05$) o intervalos de confianza que no contenían el cero o el uno, en dependencia si se estaba estimando una diferencia o una razón.

Presentación de resultados

El informe final se realizó en el procesador de textos de Word y la presentación de los resultados se realizó según las guías internacionales estandarizadas CONSORT⁵⁴, para facilitar su comprensión, comparándolo con los resultados de otros estudios similares nacionales e internacionales. Las conclusiones y recomendaciones derivaron exclusivamente de los hallazgos de la investigación y en respuesta al objetivo general y a las preguntas científicas. La bibliografía se acotó según las normas Vancouver.

Control de sesgos

- Fue a triple ciego: para evitar el sesgo de información relacionado con “sesgo del vidente”.
- Fue realizado por un solo observador entrenado para evitar el sesgo de clasificación y estandarizar la información.
- El análisis estadístico se realizó antes de la apertura de los códigos para evitar la manipulación de los datos.

- El cuestionario fue autoadministrado y se evitó influenciar sobre la opinión de los sujetos.

Consideraciones éticas

Se tuvieron en consideración los aspectos éticos y jurídicos en la obtención de la información en sus principios básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y el de justicia, según la Declaración de Helsinki⁵⁵. Se solicitó al paciente la firma del consentimiento informado, donde se aclaró que una vez terminado los 3 meses del estudio, y conocidos los códigos de los pacientes que fueron incluidos en el grupo placebo, se entregará la Crema de Colágeno y Elastina para su posterior uso.

Se obtuvo la autorización de la dirección del Centro de Histoterapia Placentaria, quien es el centro encargado de suministrar el producto. luego de obtener el aval del consejo científico (Anexo 7).

Fue avalado por el consejo científico del Hospital Calixto García (Anexo 8) y se solicitó autorización al jefe de servicio de maxilofacial del hospital para realizar el estudio (Anexo 9) y para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes que serán sometidos a cirugía electiva también la autorización al Departamento de Registros Médicos del Centro (Anexo 10). Fue avalado por el consejo científico del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (Anexo 11).

Limitaciones del estudio

- Escaso tamaño de muestra: Baja potencia para demostrar significación estadística.
- La alternativa considerada placebo, es finalmente una crema con efecto hidratante que pudiera tener también un efecto sobre la cicatrización.
- Escasos estudios de eficacia para comparaciones internacionales.

Resultados y discusión

De un total de 152 pacientes elegibles, se incluyeron 100, teniendo en cuenta la disponibilidad del producto, 40 fueron excluidos previo a la aleatorización fundamentalmente debido a la imposibilidad del seguimiento (31/40). Como se representa en la figura 1, la muestra quedó constituida por 60 pacientes sometidos a cirugía en el servicio de maxilofacial del Hospital Calixto García, por diferentes causas (traumáticas, tumores o estéticas). De ellos 30 fueron tratados con Crema de Colágeno y Elastina e igual cantidad con la crema sin principio activo (proporción 1:1).

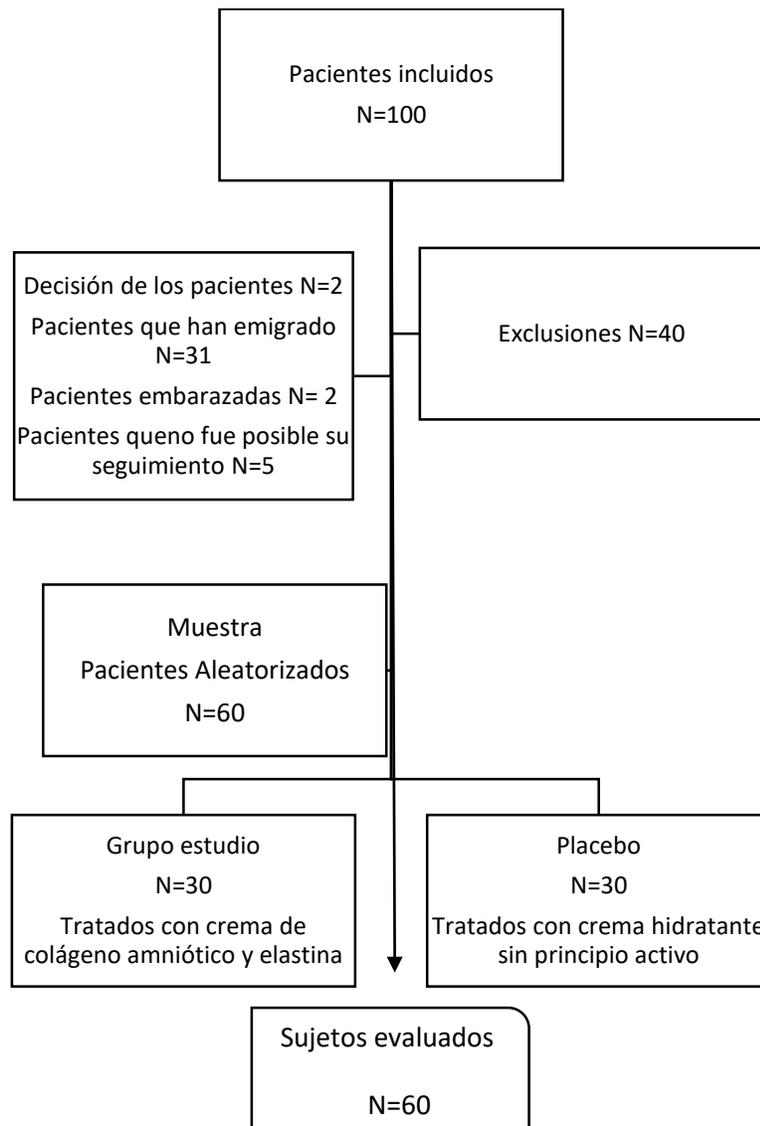


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión de sujetos en estudio

En una revisión sistemática realizada por Sidgwick⁵⁶ en 2015, se encontraron 39 artículos que evidencian el rol de los tratamientos tópicos e hidratantes en el manejo de las cicatrices. En total incluyeron 1703 pacientes, pero refieren que aun es muy limitada la evidencia sobre estimación de la eficacia. La mayoría de los estudios corresponden a series de casos, no aleatorizados y con corto periodo de seguimiento para demostrar el efecto. Los tratamientos usados resultan muy diversos, en su mayoría a partir de productos naturales (extracto de cebolla, té verde, aloe de vera, vitamina E) . En general, el nivel de evidencia aportado resulta de nivel 4.

La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas de los pacientes incluidos aleatoriamente en los grupos de tratamiento. Se observa cierto desbalance en cuanto al sexo. Las mujeres predominaron en el grupo tratado con colágeno (66.7%), mientras los hombres lo hicieron en el grupo placebo (60%).

Tabla 1 Características sociodemográficas de los sujetos incluidos en la investigación. Hospital Calixto García, 2023-2024.

| N=60 | | Tratamiento | | Total |
|-------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Crema C+E | Placebo | |
| | | N=30 | n=30 | |
| | | No. (%) | No. (%) | No. (%) |
| Sexo | Femenino | 20 (66.7) | 12 (40.0) | 32 (53.3) |
| | Masculino | 10 (33.3) | 18 (60.0) | 28 (46.7) |
| Color de la piel | Blanca | 18 (60.0) | 22 (73.3) | 40 (66.7) |
| | Mestiza | 10 (33.3) | 7 (23.3) | 17 (28.3) |
| | Negra | 2 (6.7) | 1 (3.3) | 3 (5.0) |
| Edad | Media | 43.8 (13.9) | 44.4 (11.6) | 44.1 (12.7) |
| | ±(DE) | | | |
| | Mediana | 48.0 (26.0) | 46.0 (22.0) | 46.0 (24.0) |
| | (RI) | | | |
| | (Mínimo; Máximo) | (21; 60) | (26; 60) | (21; 60) |
| Fumador | Sí | 8 (26.7%) | 13 (43.3%) | 21 (35.0%) |

| | | | |
|----|------------|------------|----------|
| No | 22 (73.3%) | 17 (56.7%) | 39 (65%) |
|----|------------|------------|----------|

La mayoría de los pacientes tenían piel de color blanca en ambos grupos (60.0% y 73.3%, respectivamente). La mediana de edad fue de 48 y 46 años, respectivamente, (rango 21 y 60 años). El 35% de los pacientes reportaron hábito de fumar, con una frecuencia mayor, pero no significativa ($p > 0.05$) en el grupo placebo (26.7% vs. 43.3%).

En una investigación realizada por Bazzano y cols³², en Uruguay se incluyeron diez pacientes (seis varones y cuatro mujeres) con edades comprendidas entre 14 y 75 años. Como tratamiento tópico con función hidratante se usaron apósitos hidrocoloidales en heridas quirúrgicas y se evaluaron los efectos estéticos como buenos. Por su parte, Pontillo y cols⁵⁷ utilizaron amnios en cobertura de heridas quirúrgicas en edades similares al estudio entre 19 y 61 años; demostrando la regeneración tisular y la repitelización en un muy limitado número de casos (7).

La distribución porcentual de los pacientes que recibieron tratamiento en cada uno de los grupos según diagnóstico se muestra en la Figura 2

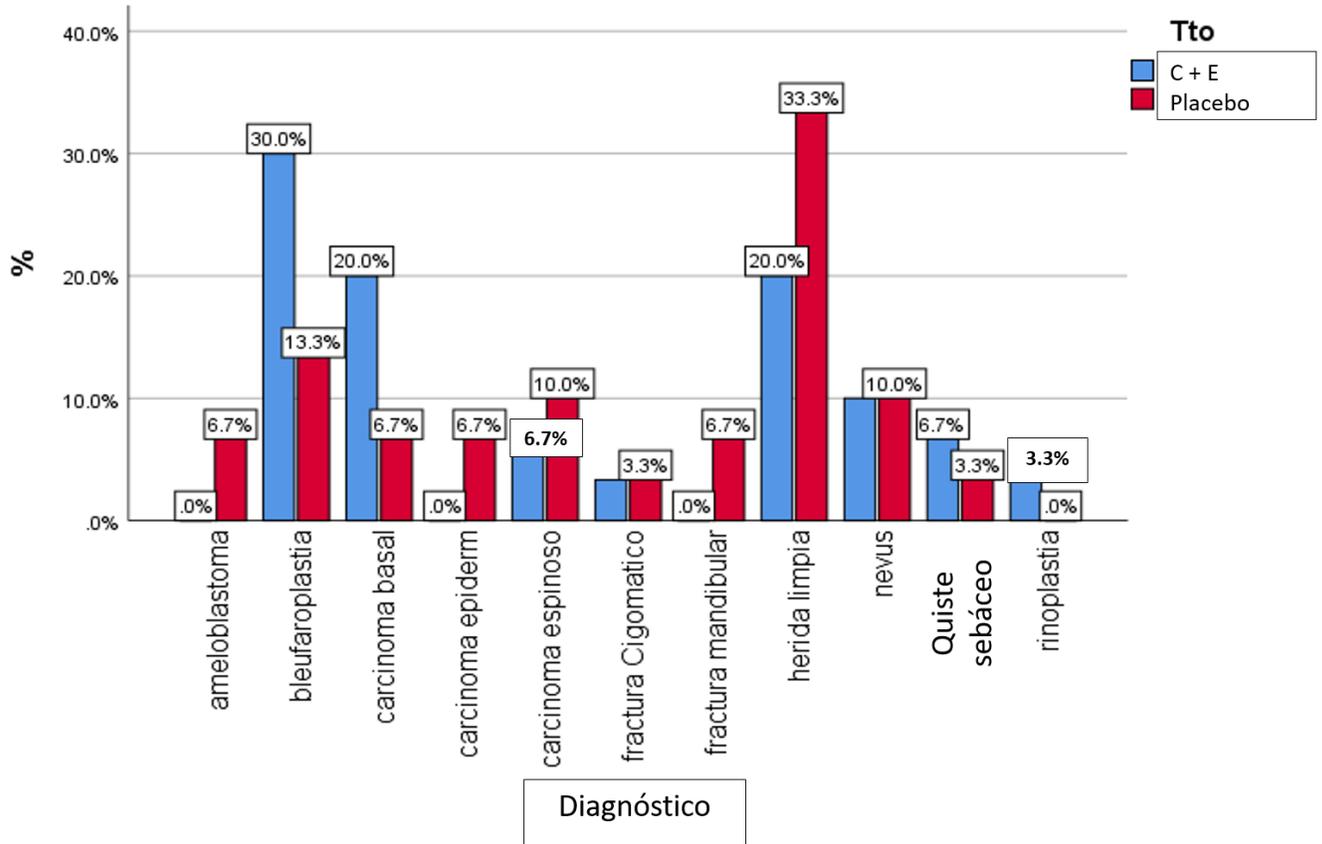


Figura 2. Distribución proporcional de los pacientes incluidos según diagnóstico en cada grupo. Hospital Calixto García, 2023-2024.

Del total de pacientes operados, predominaron los diagnosticados como pacientes suturados por heridas limpias (20% y 33% en el grupo estudio y control respectivamente), y los sometidos a cirugía estética de bleufaroplastia (30% y 13% respectivamente). Mientras que en las bleufaroplastia la mayoría fueron tratados con crema de Colágeno Amniótico y Elastina, en el caso de las heridas limpias la mayoría se incluyeron en el grupo que fueron tratados con placebo. El 100% de los operados por ameloblastoma y por carcinoma epidermide quedaron incluidos en el grupo placebo. A diferencia, todas las rinoplastias fueron tratadas con crema de C+E. En los diagnosticados con carcinoma basal, carcinoma escamosos, nevus y los intervenidos por fracturas y quistes sebáceos quedaron pacientes en ambos grupos, como se muestra en la figura 2. Esta distribución fue completamente aleatoria según los pacientes incluidos consecutivamente.

En la revisión de la literatura se aprecia un amplio uso de productos tópicos para el mejoramiento estético de la cicatrices en disímiles diagnósticos. Rueda y cols⁵⁸ en Colombia utilizaron por ejemplo, máscaras termoplástica recubierta de silicona en heridas de blefaroplastia para reducir el riesgo de retracción de los párpados. Este dispositivo acompaña el proceso de cicatrización y contribuye a minimizar las complicaciones que deja el crecimiento desorganizado del colágeno, redujo en un 94% el grosor de la cicatriz y mejoría del color en un 3.49%.

No solo las ventajas de los tratamientos tópicos ha sido referidas en la literatura para el tratamiento de heridas recientes. Por ejemplo, Leite y cols⁵⁹ reportan aplicaciones farmacoterapéuticas con oleoresina de copaíba en Brasil, en el tratamiento de las heridas crónicas. Este diagnóstico no fue incluido en esta investigación, por el contrario se inició la aplicación del producto 21 días posteriores a la cirugía una vez que la herida estuviera cerrada, pero inmadura. Así mismo Roehrs⁶⁰ en 2023 publicó un estudio usando ácido hialurónico para el tratamiento de úlceras crónicas en pacientes diabéticos obteniendo como resultado una mejoría en el estado de los pacientes.

La mediana y los rangos intercuartílicos (25; 75 percentil) de los puntajes para cada ítem de la escala POSAS del componente Observador (OSAS) se resume en la Tabla 2.

Tabla 2 Puntajes del componente Observador (OSAS) de la escala POSAS sobre la apariencia estética de la herida. Hospital Calixto García, 2023-2024.

| Variables | Tratamiento | | | | p (U de Mann-Whitney) |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|---------|-------------------------|--------------------------|
| | Colágeno y elastina | | Placebo | | |
| | Mediana | Percentiles (25; 75) | Mediana | Percentiles (25; 75) | |
| A (Vascularización) | 1 | (1; 1) | 2 | (1; 4) | 0.001* |
| B (Pigmentación) | 1 | (1; 2) | 3 | (2; 7) | 0.000005* |

| | | | | | |
|-------------------------|----|----------|----|------------|------------|
| C (Espesor) | 1 | (1; 1) | 1 | (1; 2.2) | 0.007* |
| D (Superficie) | 1 | (1; 2.2) | 3 | (1.8; 5.2) | 0.0001* |
| E (Flexibilidad) | 1 | (1; 1) | 1 | (1; 3.2) | 0.005* |
| F (Tamaño) | 6 | (4; 7.2) | 9 | (7; 10) | 0.002* |
| OSAS | 12 | (9; 17) | 20 | (17; 27) | 3.0941E-7* |

**(puntuación
general)**

* $p < 0.05$: estadísticamente significativo

En todos y de manera global (OSAS), se detectan medianas superiores, que se traducen en peores resultados, con significación estadística en el grupo tratado con Placebo. Los mayores puntajes en ese grupo control estuvieron relacionados con afectaciones en el tamaño de la herida (Mediana 9), seguidas de la regularidad de la superficie de la cicatrización y los trastornos de la pigmentación (Medianas 3). Todo ello avala la hipótesis de que a pesar que el efecto hidratante de la crema placebo podría resultar de alguna forma beneficioso, la calidad estética de la cicatrización de la herida es menor a lo observado en el tratamiento con la crema C+E.

En la Figura 3 se representan las características cosméticas, es decir, la proporción de sujetos en cada categoría de clasificación. Se consideró la estimación del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para la diferencia en las proporciones de mayor éxito.

En todos los casos, la magnitud y el límite inferior del intervalo de confianza es mejor el efecto en la calidad estética para los sujetos tratados con la Crema C+E. En el caso del tamaño, se estimó el intervalo de confianza fusionando las categorías 1-2 y 3-4 (herida inexistente o menor de 1 cm).

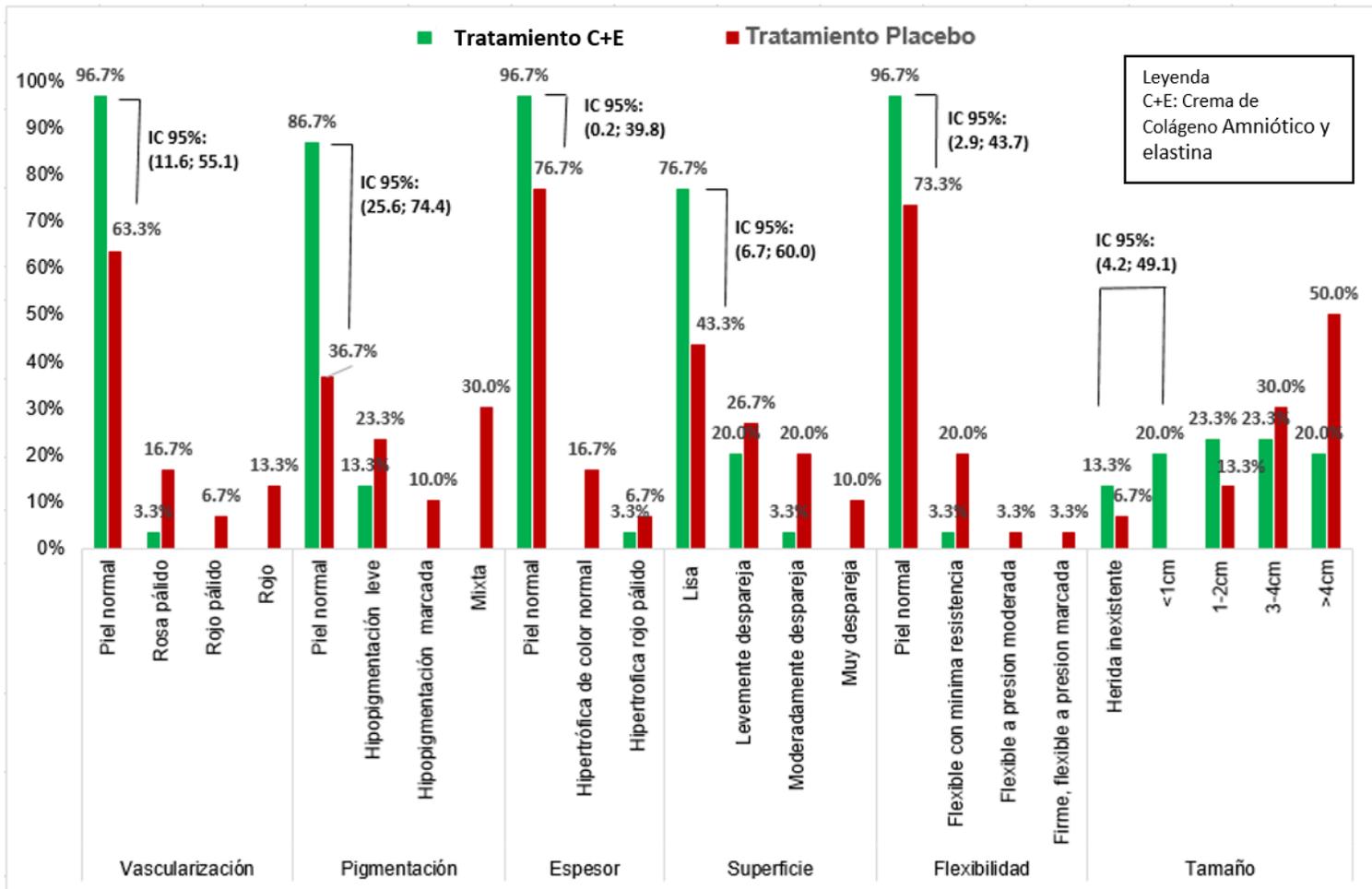


Figura 3 Características cosméticas de la evaluación según el observador

González y cols⁴⁵ en Chile, hicieron un estudio comparativo para evaluar el efecto en mejorar la pigmentación en injertos cutáneos en 36 pacientes. Se obtuvieron efectos cosméticos favorables en la pigmentación y la elevación favorables con los tratamientos tópicos.

Se puede apreciar en la Figura 4 la diferencia en la distribución de frecuencias para el puntaje total, donde los puntajes más bajos (más favorables) se detectan en los pacientes tratados con Crema C+E.

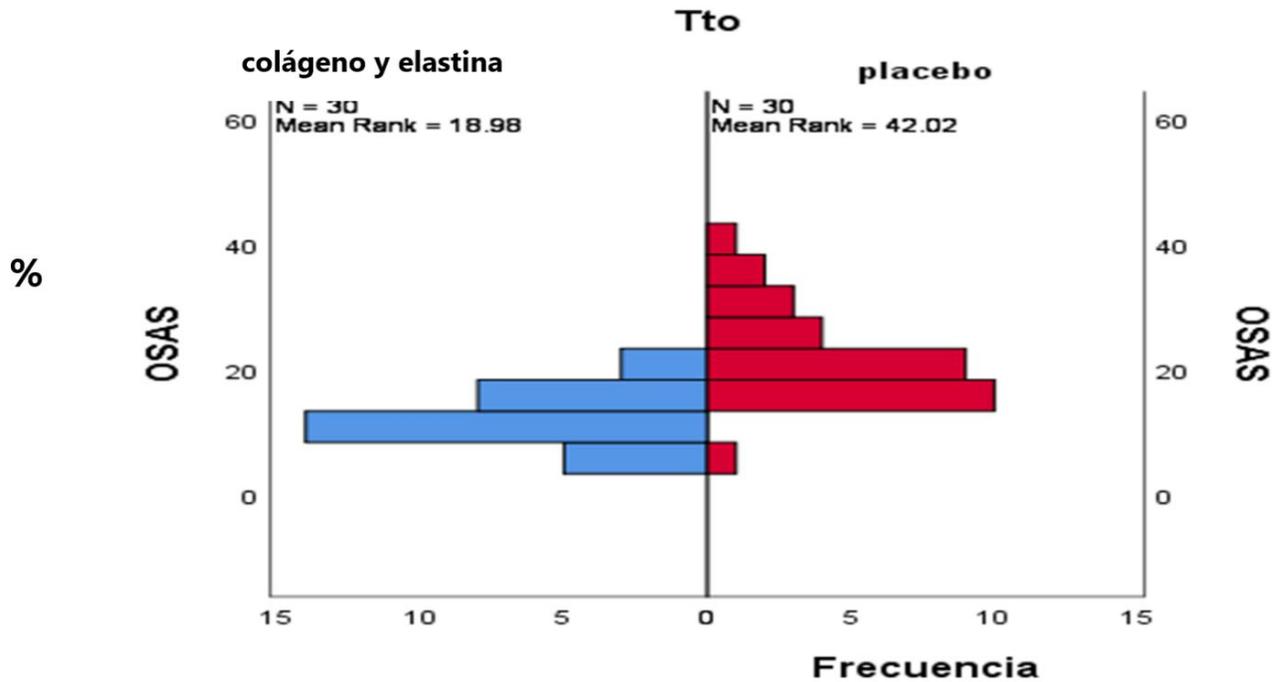


Figura 4. Frecuencia del puntaje total del componente Oservador (OSAS). Hospital Calixto García, 2023-2024

Por su parte, desde la evaluación otorgada por el componente Paciente, como se muestra en la figura 5 también la distribución porcentual muestra diferencias entre los grupos. Se detectan puntajes significativamente superiores, con significado negativo en el grupo tratado con placebo para los ítems incluidos como picazón, color, grosor y regularidad.

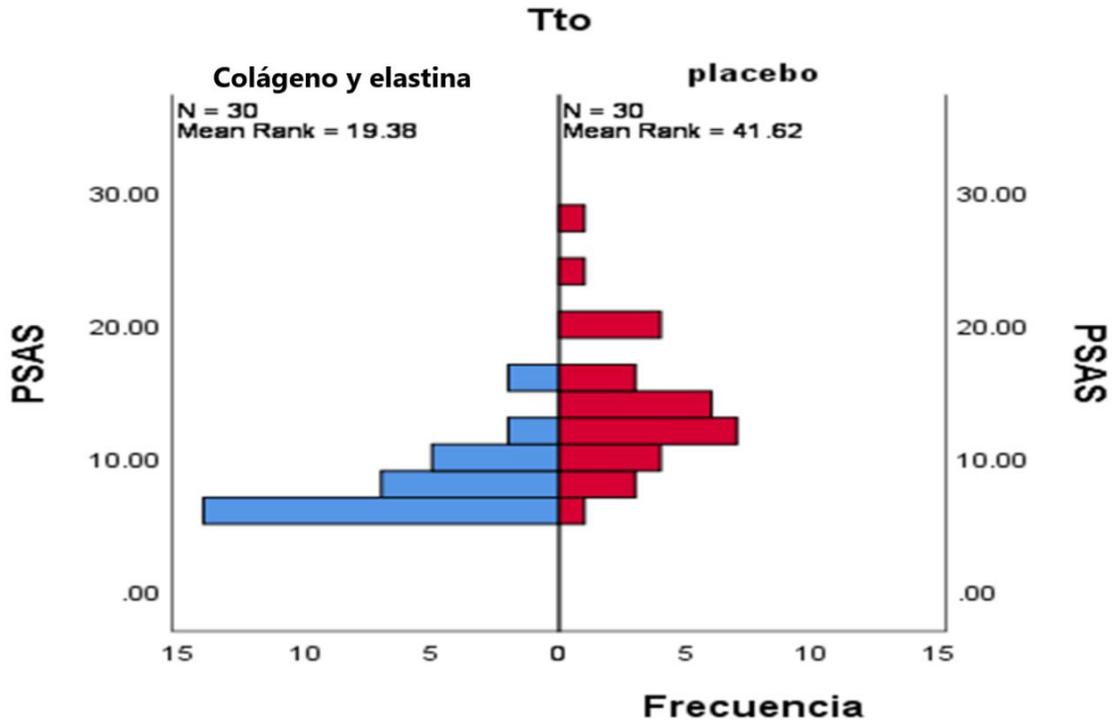


Figura 5. Frecuencias del Puntaje Total del componente Paciente (PSAS). Hospital Calixto García, 2023-2024.

Chung y cols⁶¹ en 2021 realizaron un estudio donde utilizaron la escala PSOAS en pacientes sometidos a tiroidectomía, demostrando la alta consistencia interna de la escala entre los resultados de las puntuaciones del observador y el paciente. Al igual que Durani y cols⁶² en 2009 que validaron esta herramienta para evaluar las cicatrices incluyendo un total de 667 pacientes y verificó la consistencia interna de la escala.

La Tabla 3 muestra el nivel de satisfacción de los pacientes con el tratamiento recibido. Como se puede observar, en el grupo que se administró la Crema C+E no se encuentran sujetos en ninguna de las categorías de insatisfacción. En la categoría de máxima satisfacción se observa una diferencia del 30% a favor del grupo tratado con Crema C+E (40% vs. 10%). Uniendo las categorías con cierto grado de satisfacción (5-7), se detecta igualmente una diferencia del 30% (96.7% vs. 66.7%), pudiendo esperar con una confiabilidad del 95%, que la misma sea superior al 8%.

Tabla 3. Nivel de satisfacción de los pacientes según escala hedónica facial. Hospital Calixto García, 2023-2024.

| | | | Tratamiento | | | Tratamiento | |
|----------------------------|---|---|---------------------|--------------|--------------|---------------------|------------|
| | | | Colágeno y elastina | Placebo | | Colágeno y elastina | Placebo |
| Me disgusta extremadamente |  | 1 | 0 | 0 | Insatisfecho | 0 | 7 (23.3%) |
| |  | 2 | 0 | 1 (3.3%) | | | |
| |  | 3 | 0 | 6 (20.0%) | | | |
| No me gusta ni me disgusta |  | 4 | 1 (3.3%) | 3 (10.0%) | Neutral | 1 (3.3%) | 3 (10.0%) |
| |  | 5 | 6 (20.0%) | 9 (30.0%) | | | |
| Me gusta extremadamente |  | 6 | 11 (36.7%) | 8 (26.7%) | Satisfecho | 29 (96.7%) | 20 (66.7%) |
| |  | 7 | 12 (40.0%) | 3 (10.0%) | | | |
| | | | | Dif.: IC 95% | | | |

Hultman y cols⁶³ hicieron un estudio para medir la satisfacción de los pacientes en cicatrices por quemaduras usando laserterapia a través de una escala de Likert con puntuación entre 1 y 5. A partir de una muestra de 20 pacientes con una media de edad de 35.4 años, concluyeron que la mayoría (16 pacientes) tuvieron mejoría con un puntaje medio ubicado en un 4.4 de satisfacción.

La Tabla 4 muestra la distribución proporcional de las secuelas en el proceso de cicatrización de las heridas. No se detecta dependencia entre la cicatrización sin complicaciones y el tratamiento recibido ($p=0,25$). Se observó un 93.35% de cicatrización sin complicaciones en el grupo tratado con colágeno y un 80.5% en el grupo placebo. Las complicaciones tardías que se presentaron fueron cicatrices atroficas, fístula mucocutaneas y queloides en los tratados con placebo, mientras en los que recibieron Crema C+E solo 1 paciente (3,3%), presentó una cicatriz atrófica.

Tabla 4. Distribución proporcional de las secuelas en la cicatrización tardía, según grupo de tratamiento. Hospital Calixto García, 2023-2024.

| | | Tratamiento | | Total No (%) | p (Fisher) |
|-------------------------------|---------------------|---------------|-------------------|-----------------|---------------|
| | | C+E No (%) | Placebo No (%) | | |
| | | 30 (50) | 30 (50) | 60 (100) | |
| Cicatrización | Sin complicaciones | 29 (96.6) | 23 (76.6) | 52 (86.7) | 0.254 |
| | Con complicaciones | 1 (3.3) | 7 (23.0) | 8 (13.3) | |
| Complicaciones tardías | Cicatriz atrófica | 1 (3.3) | 3 (10.0) | 4 (6.7) | |
| | Fístula mucocutánea | 0 | 1 (3.3) | 1 (1.7) | |
| | Queloides | 0 | 3 (10.0) | 3 (5.0) | |

Las imágenes fotográficas que se muestran a continuación se conformaron como paneles de casos para robustecer la evidencia.

En la Figura 6 se muestran 3 paneles de casos (3 parejas de casos relevantes) pareados según diagnóstico, edad y color de la piel, Los datos relevantes se muestran al pie de cada panel

Panel I.

| Caso 1 Crema C+E | Caso 2 Crema placebo |
|---|--|
|  |  |
|  |  |
| <p>Paciente de 54 años de edad, con diagnóstico de carcinoma epidermoide en la region preauricular. Cirugía y evolución</p> | <p>Paciente de 58 años de edad con diagnostico de carcinoma epidermiode en la región preauricular y geniana. Cirugía y evolución</p> |

Panel II

| Caso 3 Crema C+E | Caso 4 crema placebo |
|---|---|
|  |  |
| Evolución de paciente de 57 años de edad sometida a cirugía electiva de Bleufaroplastia | Evolución de paciente de 59 años de edad sometida a cirugía electiva de Bleufaroplastia |

Panel III

| Caso 5 Crema C+E | Caso 6 crema placebo |
|---|--|
|  |  |

| | |
|---|--|
|  |  |
| <p>Paciente femenina de 21 años de edad suturada posterior a una herida provocada por violencia con arma blanca. Cirugía y evolución.</p> | <p>Paciente masculino de 21 años de edad suturado posterior a una herida provocada por violencia con arma blanca. Cirugía y evolución.</p> |

Figura 6. Evidencias fotográficas de casos relevantes (3 parejas de casos estudio y control) pareados según diagnóstico, edad y color de la piel

La Figura 7, muestra las que se han considerado como evoluciones más favorables entre los sujetos tratados con la Crema C+E. Ha sido conformada a partir de 4 paneles que incluye la imagen antes/después de 4 casos con heridas quirúrgicas por motivos diferentes. Al pie de cada panel se reflejan las características particulares de cada uno.

Panel I

Paciente de 24 años de edad sometida a cirugía por diagnóstico de quiste sebáceo.



Antes



Después

Panel II



Antes



Después

Paciente de 17 años de edad suturada posterior a una herida provocada por una mordedura de perro.

Panel III



Antes



Después

Paciente femenina de 27 años de edad suturada posterior a sufrir un accidente automovilístico

Panel IV



Antes

Después

Paciente de 56 años de edad sometido a cirugía por diagnóstico de carcinoma basal

Figura 7. Paneles de casos antes/después con los sujetos que mostraron evoluciones muy favorables entre los tratados con Crema de Colágeno Amniótico y Elastina

La Figura 8, también conformada a partir de tres paneles de casos, muestra las complicaciones más frecuentemente detectadas, independientemente del tratamiento recibido. Las características principales se describen en cada panel

Panel I. Cicatriz atrófica

Paciente femenina de 33 años de edad sometida a cirugía por nevus pigmentado. Se utilizó la Crema C+E.



Panel II

Paciente de 19 años sometido a cirugía por fractura mandibular provocada por aplastamiento por un accidente laboral, quedando posteriormente una fístula mucocutánea se utilizó crema placebo.



Panel III

Paciente femenina de 20 años de edad, suturada posterior a una herida traumática, observándose queloide en la región afectada usando crema placebo.



En la tabla 5 se muestra la eficacia calculada a partir del riesgo probable de no presentar alteraciones en la cicatrización.

Como se observa, la eficacia de la crema C+E es del 79% con un IC (46-92%). El mayor porcentaje (86.6%) de no presentar alteraciones cosméticas, correspondió a los tratados con Crema C+E. Sin embargo, más de un 30% de los tratados con placebo también resultaron beneficiados.

Tabla 5 Eficacia a partir del riesgo relativo de presentar alteraciones cosméticas de pigmentación.

| Tratamiento | Efectivo | No efectivo | Total | Eficacia |
|--------------------|-----------------|--------------------|--------------|---------------------|
| | No (%) | No (%) | No (%) | (1-RR;IC95%) |
| Placebo | 11(36.6) | 19(63.3) | 30(50) | |
| Crema C+E | 26(86.6) | 4(13.3) | 30(50) | |
| Total | 37(61.6) | 23(38.3) | 60(100) | 79% (46-92%) |

*Se consideró efectivo los criterios 1 y 2 de pigmentación en la escala OSAS

** se consideró no efectivo los criterios del 3 al 7 de pigmentación en la escala OSAS

RR: riesgo relativo

La eficacia de la Crema C+E fue del 79%. Eso a pesar de que se conoce que las cremas hidratantes, como la crema que se usó placebo tienen un efecto positivo en la cicatrización⁶⁵. Probablemente, si los pacientes no hubieran recibido ningún tratamiento, la eficacia de C+E hubiera sido mayor.

Por su parte, la efectividad en la prevención de las complicaciones tardías (Tabla 6) fue del 86% (IC-9-98%). Sólo 1 (3,3%) de los tratados con cremas de colágenos reportaron complicaciones después de 90 días de seguimiento. En este caso fue la aparición de una cicatriz atrófica en la herida quirúrgica.

Tabla 6 Eficacia a partir del riesgo relativo de presentar complicaciones tardías

| Tratamiento | Efectivo | No efectivo | Total | Eficacia (1-RR; IC95%) |
|--------------------|-----------------|--------------------|--------------|---|
| | No(%) | No(%) | No(%) | 86%(-9-98%) |
| Placebo | 23(76.6) | 7(23.3) | 30(50) | |
| Crema C+E | 29(96.6) | 1(3.3) | 30(50) | |
| Total | 52(86.6) | 8(13.3) | 60(100) | |

*Se consideró efectivo los casos que no presentaron complicaciones tardías

**Se consideró no efectivo los casos con complicaciones tardías de la cicatrización

De manera general existe una muy limitada evidencia clínica sobre la eficacia de los tratamientos tópicos en las heridas faciales, la mayoría basada en series de casos. Una revisión exhaustiva de la literatura⁵⁶ que incluye 39 artículos, concluyó que en 23 de ellos

hay una reducida calidad en la evidencia. Por otra parte, como han sido estudios conducidos en diferentes contextos, las comparaciones resultan difíciles.

En la literatura se encontraron escasos estudios de eficacia de productos tópicos para la cicatrización encontrándose en su mayoría series de casos descriptivas. En Cuba se cuenta con la crema Hebermin⁶⁶ contiene, cada 100 g, 1 mg de Factor de Crecimiento Epidérmico humano y 1 g de Sulfadiazina de Plata en una base hidrófila, mayormente utilizada en quemaduras, aunque también se puede utilizar en otros procesos que requieran cicatrización o regeneración tisular, como lesiones provocadas por radiaciones, heridas quirúrgicas, úlceras por extravasación de citostáticos y úlceras por insuficiencia circulatoria así como en la profilaxis de lesiones por radioterapia superficial. Aunque no se encontraron publicados estudios de eficacia de este producto. También el Hepalce⁶⁷ que es una crema producida del extracto de cebolla para el tratamiento de cicatrices, aunque no de encontró estudios epidemiológicos para medir su efecto. Ambos son productos de fabricación nacional pero se encuentran en déficit del cuadro de medicamentos.

Nuevos estudios serán necesarios para soportar las evidencias sobre la eficacia de tratamientos tópicos en las heridas faciales tanto nacional, como internacionalmente. Sin embargo, la necesidad de encontrar soluciones efectivas se hace urgente más aun en contextos de elevadas restricciones económicas.

Conclusiones

- La Crema de colágeno y elastina tiene efecto cicatrizante en heridas faciales, medida en términos de mejora en la vascularización, pigmentación, espesor de la herida, regularidad de la superficie y flexibilidad.
- El nivel de satisfacción de los pacientes concuerda con la evaluación de los observadores . El nivel de máxima satisfacción comparado con placebo la convierte en una alternativa muy aceptable.
- La eficacia demostrada por la Crema de colágeno y elastina en las características cosméticas de las heridas y las complicaciones tardías la hace comparable con las mejores alternativas de tratamiento tópicos reportadas en la literatura.

Recomendaciones

Para los investigadores

- Divulgar los resultados de investigación para incorporar al registro sanitario del producto.
- Continuar estudios con series mas amplias para documentar los efectos, soportados en evidencias científicas robustas.

Para la tomadores de decisiones

- Considerar la Crema de Colágeno y Elastina como una alternativa de tratamiento en el manejo de heridas y traumatismos faciales.
- Incorporar como alternativa para mejorar el déficit de otros productos registrados, asociado a restricciones económicas.

Referencias bibliográficas

1. Mardones M, Fernández T, Bravo R, Pedemonte Ch, Ulloa C. Traumatología máxilo facial: diagnóstico y tratamiento. Rev Med Clin Condes.;22(5):607-16.[Internet]. 2011 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-traumatologia-maxilo-facial-diagnostico-tratamiento-S0716864011704722>.
2. Wu Y, Hua Z, Xiang Y, Zhu S, Chen W, Wei P. Evaluation of Facial Trauma Scars After Treating by Refining Plastic Surgery Techniques: A Follow-Up Study. J Craniofac Surg. 2023;34(4):e376-80. [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: Doi: 10.1097/SCS.00000000000009298. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36944605; PMCID: PMC10205111.
3. Rodrigo N. Manejo del trauma facial: Una guía práctica | Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2010.[citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-del-trauma-facial-una-S0716864010705034>.
4. Valenzuela A, Raposo A, Preisler G, Salinas F. Manejo de Herida Quirúrgica en Infección del Territorio Maxilofacial. Int J Odontostomat [Internet]. 2017; Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2013000200020&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2013000200020>.
5. Escobar D. Cosmética natural - Qué es, características, productos - The Free Nature [Internet]. 2023. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://thefreenature.com/cosmetica-natural/>
6. Valdés ML, Díaz YG, Arencibia BD. Retos y desafíos de la Biotecnología cubana en el enfrentamiento a la COVID-19. I Jornada Provincial de farmacología, fármaco salud Artemisa 2021 [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://farmasalud2021.sld.cu/index.php/farmasalud/2021/paper/viewFile/132/57>

7. Cotran RS, Komar V, Collins T. Reparación de los tejidos: proliferación celular, fibrosis y curación de las heridas. En: Graw-Hill MC, ed. Robbins Patología estructural y funcional. 6 ed. Madrid. Interamericana; 2020.p 95-120.
8. Pechersky AV, Pechersky VI, Shpilenya ES, Gaziev AH, Semiglazov VF. Regeneration and Cicatrization. J Stem Cells. [Internet]. 2016; 11(2):89-97. PMID: 28296867. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296867/>
9. Zavala AG, Benzaquen RC, Malavé EZ, Sáenz AM, Calebotta A, Rivero AL. Cicatrización de las heridas. Dermatología Venezolana [Internet]. 2009 [citado 5 de junio de 2024];47(3 y 4). Disponible en: <http://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/20>.
10. Viera LDCH, Contenido RIS, Egues JAN, Ramírez PMA. Falla en la cicatrización de herida quirúrgica. RECIAMUC. [Internet] 2019;3(3):47-62. [citado 5 de junio de 2024]. Disponible en : <http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/266>.
11. González TJH. Medicamentos no tradicionales en el tratamiento de pacientes con heridas que curan por segunda intención. MediSan. [Internet] 2014;18(11):1603-1610. . [citado 5 de junio de 2024]. Disponible en : <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54005#:~:text=Por%20ello%20se%20decidió%20efectuar%20una%20revisión%20bibliográfica,y%20bioactivos%2C%20y%20la%20cura%20en%20ambiente%20húmedo>.
12. Rodríguez Orlando L, Pérez MC, Gutiérrez R, Ávila F. Síntesis de heridas bucofaciales con aplicación de tisuacryl. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2003 Abr [citado 2024 Jun 11] ; 40(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072003000100003&lng=es.
13. Rodríguez R, González JH. Métodos alternativos para el tratamiento de pacientes con heridas infectadas. MEDISAN [Internet]. 2011 Abr [citado 2024 Jun 11] ; 15(4): 503-514. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000400015&lng=es.
14. Miyares E, Riccardi Y, Amaro KR. Centro de Histoterapia Placentaria “Dr. Carlos Manuel Miyares Cao”, 35 años de entrega a la Ciencia Cubana. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. octubre de 2021 [citado 11 de junio de 2024];20(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2021000500004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 15. Reyna-Villasmil E, Torres-Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejias-Montilla J. Estructura y función de la matriz extracelular de las membranas fetales humanas. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. [Internet] enero de 2003;63(1):19-30. [citado 11 de junio de 2024] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262558604_Estructura_y_funcion_de_la_matriz_extracelular_de_las_membranas_fetales_humanas
 16. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. La placenta humana. EMC - Ginecología-Obstetricia. [Internet] 2015;51(3):1-19. 2015. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X15728353>
 17. Salazar-Monsalve L, Sterling-Castaño D, Méndez-Vega D., Otálora M, Pineda-Amaya W., Hermann S et al . Desarrollo embriológico e importancia clínica de la membrana amniótica. Revisión narrativa de literatura. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2024 Feb [citado 2024 Jun 11] ; 89(1): 52-61. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262024000100052&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24875/rechog.23000071>.
 18. Brodsky B, Persikov AV. Molecular structure of the collagen triple helix. Adv Protein Chem. [Internet] 2015;70:301-39. doi: 10.1016/S0065-3233(05)70009-7. PMID: 15837519. [citado 2023 Nov 03] Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30769916/>
 19. Plaza F, Espinoza L, Colmenares G, Plaza F. Usos de la placenta y del cordón umbilical. GacMéd Caracas [Internet]. 2018 Abr [citado 2023 Nov 03] ; 110(2): 166-170. Disponible en:

- http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622002000200002&lng=es.
20. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. [Internet] 2021 Jan 1;3(1):a004978. doi: 10.1101/cshperspect.a004978. PMID: 21421911; PMCID: PMC3003457. [citado 2023 Nov 03] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421911/>
 21. Bostaji F, Llovera DL. Crema de Colágeno amniótico y elastina en pacientes sometidos a cirugía maxilofacial: Presentación de casos. Hospital Universitario "General Calixto García". 2022. XI Congreso Cubano de Dermatología en La Habana Cuba; 2022.
 22. Torres-Montes de Oca A, Campos-Muñoz M, Ramírez-López B. Historia de la Cirugía General en Cuba y el mundo. *Revista Información Científica* [Internet]. abril de 2022 [citado 31 de marzo de 2024];101(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-99332022000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 23. Tamayo ID, Maceo C, González ME, Martínez BA. Surgimiento y desarrollo de la medicina hasta el siglo XIX. En: Primer Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma, 2020 [Internet]. Granma: Cibamanz; 2020 [citado 5 Oct 2021]. Disponible en: <http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/viewPDFInterstitial/387/327>
 24. García-Sancho ML. Cirugía. Concepto. Hitos históricos. En: Rodríguez Montes JA, Noguerales Fraguas F. *Patología quirúrgica general*. [Internet]. Madrid: editorial Universitaria Ramón Areces; S.A. p:1-25. [citado 23 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.cerasa.es/media/areces/files/lookup-attachment-2983.pdf>
 25. Vásquez FJ. Atenuación de cicatrices atróficas e hipertróficas con láser de CO₂: Resultados y análisis de la eficacia y seguridad del tratamiento en 40 pacientes en la clínica Vásquez Lapel durante el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2018. Repositorio institucional - URP [Internet]. 2020 [citado 31 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/3378>

26. Lima NB, Soares M. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry* [Internet]. 16 de junio de 2020 [citado 15 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832>
27. Rodríguez-Fuentes G, Romero-Rodríguez T, Rodríguez-Fuentes G, Romero Rodríguez T. Fisioterapia en cicatrices. Revisión del estado actual. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. [Internet] marzo de 2022 ;48(1):69-80 [citado 15 de mayo de 2024]. Disponible en : https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0376-78922022000100069&lng=es&nrm=iso&tlng=es
28. Taberner R, Vila AT, Puig L, Artés M, Martínez JJ. Prevalencia de cicatrices en la población española y su abordaje terapéutico. *Piel*. [Internet] 1 de febrero de 2005;20(2):63-7. [citado 15 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925105722279>
29. Galarreta IB. Evaluación del efecto cicatrizante de una crema dermocosmética con el aceite esencial de Citrus aurantium Naranja. 2014 [citado 10 de enero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.uap.edu.pe/xmlui/handle/20.500.12990/9759>
30. Colectivo de autores. Manual MSD Estructura y funcionamiento de la piel - Trastornos de la piel. [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-de-la-piel/biología-de-la-piel/estructura-y-funcionamiento-de-la-piel>
31. Cerda AL, Villanueva CV, Román QA, Contreras AJ. Manejo de cicatrices patológicas excesivas en el Servicio de Rehabilitación. *Rev. Hosp. Clín. Univ. Chile* (En línea) [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 11 de junio de 2024];29(1):pp. 34-47. Disponible en: <https://ultimadecada.uchile.cl/index.php/RHCUC/article/view/70382>
32. Bazzano C, Álvarez M, Martínez M. Apósitos hidrocoloidales en la cicatrización por segunda intención de heridas quirúrgicas. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2008 Mar [citado 2024 Jun 11] ; 24(1): 32-36. Disponible en:

- http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902008000100005&lng=es.
33. Colectivo de autores. MedlinePlus enciclopedia médica. Capas de la piel: [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/8912.htm
 34. Condori-Rodriguez E, Ajllahuanca-Callisaya V. Factores de riesgo asociados a complicaciones de heridas quirúrgicas en pacientes COVID-19. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2021 [citado 2024 Jun 11] ; 24(2): 95-101. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332021000200095&lng=es. Epub 31-Dic-2021. <https://doi.org/10.51581/rccm.v24i2.397>.
 35. Rodríguez OB, Fuentes Z, Puerto T, Rodríguez OB, Fuentes Z, Puerto T. Estimación de factores de riesgo del retardo en la cicatrización en pacientes quemados. Revista Cubana de Cirugía [Internet]. diciembre de 2023 [citado 22 de abril de 2024];62(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74932023000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 36. Ferranti-Ramos A, Garza-Garza G, Bátiz-Armenta J, Martínez-Delgado G, De la Garza-Álvarez F, Martínez-Menchaca HR. et al . Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización. Medicas UIS [Internet]. 2017 Aug [citado 2024 June 11] ; 30(2): 55-62. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192017000200055&lng=en. <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n2-2017006>.
 37. García Andrés I, Sisamón Marco I Ponce Lázaro MJ.Revisión sistémica: factores que afectan a la cicatrización de las heridas. [Internet]. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/revision-sistemica-factores-que-afectan-a-la-cicatrizacion-de-las-heridas/>
 38. Rodríguez-Salazar OB, Lebron-Matéo F, Fuentes-Díaz Z, Rodríguez-Hernández O, et al. Evaluación del plasma rico en plaquetas para la cicatrización de los pacientes con quemaduras dérmicas. Revista Archivo Médico de Camagüey

- [Internet]. 2022 [citado 22 de abril de 2024];26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-02552022000100032&lng=es&nrm=iso&tlng=es
39. Wilhelmi, BJ. Widened and Hypertrophic Scar Healing Treatment & Management: Medical Therapy, Surgical Therapy, Complications [Internet]. [citado 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1298541-treatment>.
 40. Canto Vidal B, Gil Milá JD, Pérez García A, Gil Ojeda E, Molina Macías D, Aguilar Colina D. Cirugía reparadora en el servicio de Cirugía Maxilofacial. Cienfuegos, 2015-2019. Medisur [Internet]. 2020 Dic [citado 2024 Jun 11] ; 18(6): 1130-1137. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000601130&lng=es. Epub 02-Dic-2020.
 41. Fabian Amador ME. Estudio comparativo del efecto cicatrizante del gel Aloe vera (Aloe), Piper aduncum (matico) y gel mixto (Aloe vera y Piper aduncum) sobre herida inducida en mucosa palatina en *Oryctolagus cuniculus*, Trujillo, año 2020. Complications [Internet]. [citado 29 de mayo de 2024]. Disponible en: http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/20.500.13032/17314/1/ALOE%20VERA_CICATRIZACI%c3%92N_FABIAN_AMADOR_MANUEL_ENRIQUE.pdf
<http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/20.500.13032/17314/2/license.txt>
 42. Guerrero Serrano L. Cicatriz hipertrófica y queloide: rompiendo paradigmas con el uso de Z-plastias. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. 2020 Jun [citado 2024 Jun 11] ; 46(2): 177-186. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922020000300007&lng=es. Epub 17-Ago-2020. <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922020000300007>.
 43. Tillán Capo J, Castro Méndez I, Bueno Pavón V, Carrillo Domínguez C, Ortiz Infante M. Efecto cicatrizante de la crema de extracto etanólico de cera de caña. Rev Cubana Plant Med [Internet]. 2004 Ago [citado 2024 Jun 11] ; 9(2): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000200002&lng=es.

44. Medina Mamani M, Rivera Escobar D. Efecto cicatrizante de la crema a base de caqui (*Diospyros kaki* Thumb) en conejos albinos New Zealand. Universidad Inca Garcilaso de la Vega [Internet]. 11 de agosto de 2022 [citado 10 de enero de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/6429>
45. González MA, Egaña MP, Muñoz N, Correa PB. Crema de caracol para tratamiento coadyudante de cicatrices de quemaduras e injertos. Rev. Chil. Ter. Ocup. [Internet]. 1 de enero de 2004 [citado 11 de junio de 2024];(4):Pág. 5 - 10. Disponible en: <https://revistaterapiaocupacional.uchile.cl/index.php/RTO/article/view/156>
46. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, Sohail M, Ramli NA, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. Int J Biol Macromol. [Internet] 2018 Dec;120(Pt B):1682-1695. [citado 11 de junio de 2024] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287361/> doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30287361.
47. Abels C, Angelova-Fischer I. Skin Care Products: Age-Appropriate Cosmetics. Curr Probl Dermatol. 2018;54:173-182. doi: 10.1159/000489531. Epub [Internet] 2018 Aug 21. [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130785/> PMID: 30130785.
48. Llerena Daza TE, Rodríguez T. WP. Obtención y caracterización de un hidrolizado de colágeno purificado producido mediante el uso de la enzima delvolase. Anales Científicos. [Internet] 2017 [citado 11 de junio de 2024];78(2):251-9. Disponible en : <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6244099#:~:text=El%20objetivo%20de%20la%20investigación%20fue%20obtener%20un,pescado%2C%20m mediante%20el%20uso%20de%20la%20proteasa%20Delvolase.>
49. Hernandez ZL, Monteagudo GL, Jiménez EM, Clemente MB. Ensayo de Irritabilidad Dérmica de Productos Cosméticos elaborados a partir de Placenta Humana. [Internet] Acta Farm. Bonaerense 19 (1): 41-4 (2000) [citado 11 de junio

- de 2024]. Disponible en: www.latamjpharm.org/trabajos/19/1/LAJOP_19_1_1_7_0H213WTXS0.pdf
50. Oliveira SH dos S, Soares MJGO, Rocha P de S. Uso de cobertura com colágeno e aloe vera no tratamento de ferida isquêmica: estudo de caso. . [Internet] Rev esc enferm USP. junio de 2010;44:346-51. [citado 11 de junio de 2024] Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342010000200015>
51. Herrera-Batista A, Ruiz-Candina H, Zumeta-Dubé M. La super familia de las colágenas. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2019 [citado 11 Jun 2024]; 36 (2) Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/44>
52. van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, Draaijers LJ, van der Horst CM, van Zuijlen PP. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. Plast Reconstr Surg. 2005 Aug;116(2):514-22. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079683/doi:10.1097/01.prs.0000172982.43599.d6>. PMID: 16079683.
53. Álvarez PS, Peña JS. Evaluación de la eficacia cosmética in vivo de fórmulas cosméticas elaboradas con aceites esenciales de *Aristeguetia glutinosa* (matico) y *Ocotea quixos* (ishpingo) [Internet] [masterThesis]. 2018 [citado 26 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/15042>
54. Colectivo de autores. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials | EQUATOR Network [Internet].2010 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>
55. Colectivo de autores. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki [Internet] 2020 [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>
56. Sidgwick GP, McGeorge D, Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. Arch Dermatol Res. [Internet]. 2015 Aug;307(6):461-77. [citado 31 de enero de 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044054/> doi: 10.1007/s00403-015-1572-0. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26044054; PMCID: PMC4506744.

57. Pontillo M, González D, Ruso L. Eficacia del amnios en cobertura de heridas quirúrgicas. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2013 Mar [citado 2024 Jun 11]; 29 (1) : 12-15. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902013000100003&lng=es.
58. Rueda-Gutiérrez JA, Rodríguez-Fanco K, Quintero-Moya SY, Gutiérrez-Solano M, Meléndez-Florez GL. Máscara termoplástica recubierta de silicona para el manejo de la cicatriz hipertrófica facial. *Medicas UIS* [Internet]. 2020 Dic [citado 11 de junio de 2024]; 33(3): 49-58. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192020000300006&lng=en. Epub Oct 30, 2020. <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n3-2020006>.
59. Leite VV, Januário LH, Borges EL, Ruas CM, Leite VV, Januário LH, et al. Cicatrização de feridas crônicas tratadas com oleorresina de copaíba. *Revista de Enfermagem Referência* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 22 de abril de 2024]; serVI(2). Disponible en: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0874-02832023000100216&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
60. Roehrs H, Stocco JGD, Pott F, Blanc G, Meier MJ, Dias FAL. Dressings and topical agents containing hyaluronic acid for chronic wound healing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2023, [citado 22 de abril de 2024] Issue 7. Art. No.: CD012215. DOI: 10.1002/14651858.CD012215.pub2. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD012215/WOUNDS_acido-hialuronico-para-la-cicatrizacion-de-heridas-cronicas
61. Chung JH, Kwon SH, Kim KJ, et al. Reliability of the Patient and Observer Scar Assessment Scale in Evaluating Linear Scars after Thyroidectomy. *Advances in Skin & Wound Care.* [Internet] 2021 Jun;34(6):1-6. [citado 22 de abril de 2024] Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/33979825> DOI: 10.1097/01.asw.0000744344.46898.6e. PMID: 33979825.
62. Durani P, McGrouther DA, Ferguson MW. The Patient Scar Assessment Questionnaire: a reliable and valid patient-reported outcomes measure for linear

- scars. *Plast Reconstr Surg*. [Internet] 2009 May;123(5):1481-1489 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407619/> doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a205de. PMID: 19407619.
63. Hultman CS, Friedstat JS, Edkins RE. Efficacy of intense pulsed light for the treatment of burn scar dyschromias: a pilot study to assess patient satisfaction, safety, and willingness to pay. *Ann Plast Surg*. [Internet] 2015 Jun;74 Suppl 4:S204-8. [citado 11 de junio de 2024] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803326/> doi: 10.1097/SAP.0000000000000447. PMID: 25803326.
64. Aparicio-Salcedo SV, Carranza-Aldana BS, Chávez-Salas SA, Quispe-Tinco LS, Palomino-Zevallos CA, Peralta-Medina AN et al . Eficacia farmacológica del aloe vera en la cicatrización de heridas: Una revisión narrativa. *Rev. Fac. Med. Hum.* [Internet]. 2023 Ene [citado 2024 Jun 11]; 23(1): 110-120. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312023000100110&lng=es. Epub 25-Ene-2023. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v23i1.4341>.
65. Nestor MS, Berman B, Fischer DL, Han H, Gade A, Arnold D, et al. A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Trial Evaluating a Novel Topical Treatment for Keloid Scars. *J Drugs Dermatol*.2021;20(9):964-8. DOI: 10.36849/jdd.6197.
66. Colectivo de autores. Cuba's Health Care™ .Hebermin (Facdermin) Healing Cream for Burns and Scars Treatment | [Internet].2020 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://cubamedicos.com/products/hebermin-30>
67. Colectivo de autores. CECMED. HEPALCE® | [Internet]. 2020 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/medicamentos/hepalce-r>.

Anexos

Anexo 1 Método

Indicaciones al paciente

1. Se aplicará el producto todas las noches, previa higienización con agua y jabón de la zona afectada y de las manos.
2. Distribuir el producto con el dedo índice y frotar suavemente en la herida.
3. Debe aplicarse una capa fina y cubrir toda la zona.
4. Debe mantener el frasco correctamente cerrado y a temperatura ambiente, en un lugar seco, fresco y protegido por la luz para evitar su contaminación y deterioro.

Anexo 2

Consentimiento informado a los pacientes a incluir en el estudio

El Hospital Universitario General Calixto García de La Habana en colaboración con el Centro de Histoterapia Placentaria Carlos Manuel Miyares Cao están conduciendo el presente estudio para la utilización de productos derivados de la placenta humana: *“Efecto cicatrizante y satisfacción del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en pacientes sometidos a Cirugía Maxilofacial”*. Ensayo terapéutico controlado. Hospital Calixto García, 2023-2024.

Usted ha sido seleccionado por cumplir con los criterios pertinentes, pero su inclusión definitiva requiere de su disposición voluntaria a participar.

Le presentamos el siguiente documento constituido por dos partes:

Hoja informativa: con información mínima necesaria sobre el estudio

Certificado de consentimiento: donde usted firmará en caso de que acceda a participar en el estudio, como constancia de su consentimiento y aceptación de los términos descritos en la hoja informativa

Parte I: Hoja informativa

Estamos realizando una investigación titulada: *“Efecto cicatrizante y satisfacción del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en pacientes sometidos a Cirugía Maxilofacial”*. Ensayo terapéutico controlado. Hospital Calixto García, 2023-2024”, se realiza con el objetivo de obtener las evidencias científicas necesarias que avalen el uso de este producto como cicatrizante y regenerante de los tejidos luego de 21 días de realizar un proceder quirúrgico en cirugía maxilofacial. El Centro de Histoterapia Placentaria aportará el producto necesario garantizando su conservación y estado óptimo, luego de cumplir todas las pruebas de calidad indispensables.

Los médicos especialistas consideran que usted es elegible para incluirlo en este estudio, sin embargo su participación es un acto voluntario. Por medio de este estamos brindándole información e invitándolo a participar. Este documento puede contener palabras que usted

no comprenda. Por favor tómese su tiempo para hacer todas las preguntas que necesite relacionada con el estudio. Puede reflexionar, incluso consultarlo con su familia u otro médico.

Propósitos y descripción de la investigación

Este tipo de investigación llamada estudio experimental se realiza para evaluar nuevos tratamientos.

Justificación

Ante el número creciente de intervenciones quirúrgicas realizadas por el Servicio de Maxilofacial en el Hospital Calixto García de La Habana se impone la búsqueda de medicamentos y productos biotecnológicos que favorezcan la curación definitiva de los pacientes; así como su posterior incorporación a la sociedad en el menor tiempo posible, pero también con beneficios de su calidad de vida y de su estética. El tratamiento de las complicaciones derivadas de alteraciones en el proceso de cicatrización trae consigo elevados costos sociales y económicos. Contamos en Cuba con el Centro de Histoterapia Placentaria que constituye una fortaleza para el Sistema de Salud Pública cubano y que durante su existencia no ha cesado en la innovación y fabricación de productos de origen biológico para contribuir a la salud de nuestro pueblo. De esta forma sería opción terapéutica de fabricación nacional y posteriormente podría generalizarse a otras especialidades médicas-quirúrgicas.

Participantes

Podrán participar todos pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Calixto García de la Habana que se encuentren en el rango de 19 a 60 años y que sean sometidos a cirugía electiva (planificada) o de urgencia y que las heridas sean limpias y no contaminadas. No se incluirán los pacientes con tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores, las embarazadas, las mujeres que lactan, personas discapacitadas mentalmente y aquellos que no sea posible realizar su seguimiento evolutivo. Tampoco se tendrán en cuenta aquellos donde las heridas han presentado algún trastorno de la cicatrización en los primeros 21 días de operado.

Procedimientos

El estudio constará con dos grupos paralelos:

Un grupo al que se aplicará el colágeno amniótico y elastina en forma de crema en la herida y otro grupo control que se aplicará una crema, pero sin la sustancia activa en toda la zona de la herida; en ambos casos 21 días posteriores a la intervención quirúrgica.

La diferencia es que a este grupo control se le aplicará una formulación inocua que no contiene el ingrediente farmacéutico activo o componente responsable de inducir la cicatrización.

La inclusión en cada uno de los grupos será de forma aleatoria.

Como la investigación se realizará a doble ciego usted no sabrá en cuál de los dos grupos estará incluido, tampoco el médico hasta finalizar la etapa de seguimiento que será hasta 3 meses después de su cirugía.

Voluntariedad

Usted ha sido seleccionado a participar en el estudio. No obstante, su participación en el mismo es totalmente voluntaria. Es su elección participar o no. Y si decide hacerlo, puede retirarse cuando así lo desee sin perjuicio para usted.

Privacidad y confidencialidad de la información

La información obtenida será totalmente confidencial. Solo los investigadores involucrados en el estudio tendrán acceso a ella. A usted se le asignará un número como participante y no se utilizará su nombre en ningún momento. La información no se reportará de manera individual, sino de conjunto con la de otros participantes del estudio.

Beneficios

Su participación tendrá como beneficios que de recibir el medicamento en estudio, la herida que se produce por la cirugía se verá favorecida por un mejor proceso de cicatrización, acorde con los efectos conocidos del colágeno y la elastina derivados de la placenta. Por lo que se espera que se reducirán las complicaciones tardías propias de las heridas como heridas hipertróficas, queloides y fístulas. Esto permitirá una rápida recuperación e incorporación a su vida normal. Si usted en cambio es incluido en el grupo placebo el producto utilizado no afectará en ningún sentido ni alterará los procesos normales de

cicatrización. Una vez terminado el periodo de evaluación de 3 meses si usted está incluido en el grupo placebo, recibirá posteriormente la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina para su aplicación en la zona de la herida. Los resultados de la investigación ayudarán no solo a sus participantes, sino que contribuirá lograr la autorización de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina como una nueva opción en todas las especialidades médicas quirúrgicas que finalmente contribuirá a mejorar la calidad de vida de la población. De esta forma se desarrollará una nueva línea de este producto en la industria de nuestro país.

Riesgos

Los riesgos por participar en el estudio son mínimos. No son conocidos efectos adversos de los productos de las membranas placentarias en el organismo humano, sin embargo de producirse alguna reacción adversa será solo locales en el área tratada y sin compromiso para la vida por su forma de aplicación tópica.

Uso de los resultado de la investigación

Los resultados que se obtengan en el presente estudio serán compartidos con usted antes de hacerse públicos. Está prevista la publicación de los resultados de la investigación en revistas médicas, libros, u otros materiales con fines científicos; así como su utilización con fines educativos.

Contacto en caso que le surjan otras dudas o preguntas

Si usted desea hacer alguna otra pregunta que se le presente durante el periodo de estudio, puede contactar a la Dra Diana Laura Llovera teléfono: 53392335, coordinador de la investigación.

Parte II: Certificado de consentimiento

He leído con detenimiento y comprendo el documento de Consentimiento informado; y poseo una copia del mismo. Tengo conocimiento de los objetivos de la presente investigación, los procedimientos que se realizarán así como de los beneficios y posibles riesgos de participar en la misma. Las preguntas o dudas que me surgieron al leer el documento, me han sido aclaradas satisfactoriamente. Como mi firma lo indica, estoy en

disposición a participar en el estudio, y sé que puedo retirarme del mismo cuando así lo desee sin perjuicio para mí.

Nombre de participante

Firma

Fecha

Testigo

He sido testigo de la lectura del consentimiento informado al participante potencial. El mismo ha tenido la oportunidad de aclarar sus dudas con respecto al documento. Yo confirmo que el individuo ha firmado el consentimiento libremente.

Nombre de testigo

Firma

Fecha

Investigador

He presenciado la lectura del consentimiento informado al participante potencial. El mismo ha tenido la oportunidad de aclarar sus dudas con respecto al documento. Yo confirmo que el individuo ha firmado el consentimiento libremente.

Nombre de investigador

Firma

Fecha

Anexo 3 Modelo de identificación del sujeto

Tarjeta de identificación del sujeto
Investigación: Evaluación del efecto de la crema de Colágeno
amniótico y elastina en cirugía maxilofacial

Paciente #: _____
HC _____
Fecha de la cirugía: _____
Edad: _____
Sexo: _____
Color de la piel: _____
Hábito de fumar: si _____ no _____
Diagnóstico: _____
Longitud de la herida: _____

Anexo 4 Modelo de recogida de la información

| Datos Generales | | Evaluación | | | |
|-----------------------|--|-----------------------|------------|---------------------|------------|
| | | Componente observador | Puntuación | Componente paciente | Puntuación |
| # caso | | Vascularización | | Dolor | |
| Diagnóstico | | Pigmentación | | Picazón | |
| Sexo | | Espesor | | Color | |
| Edad | | Regularidad | | Rigidez | |
| Color de la piel | | Flexibilidad | | Grosor | |
| Hábito de fumar | | Tamaño | | Irregularidad | |
| Grado de satisfacción | | Complicaciones: | | | |

Anexo 5: Componente Observador (OSAS) de la escala POSAS

| Característica cosmética de la herida | Puntaje (1-110) 1 = Piel normal 10 = Peor cicatriz imaginable |
|---|--|
| A. Vascularización (enrojecimiento) | 1-2 = Piel normal 3-4 = Rosa pálido 5-6 = Rojo pálido 7-8 = Rojo 9-10 = Rojo oscuro |
| B. Pigmentación (coloración amarronada) | 1-2 = Piel normal 3-4 = Hipopigmentación leve 5-6 = Hipopigmentación marcada 7-8 = Mixta (áreas de hipo/normal + hiper) 9-10 = Hiperpigmentación |
| C. Espesor (altura según nivel de vascularización) | 1-2 = Piel normal 3-4 = Hipertrófica de color normal 5-6 = Hipertrófica rojo pálido 7-8 = Hipertrófica rojo 9-10 = Hipertrófica rojo oscuro |
| D. Superficie (irregularidad del relieve) | 1-2 = Lisa 3-4 = Levemente despareja 5-6 = Moderadamente despareja 7-8 = Muy despareja 9-10 = Desfigurante |
| E. Flexibilidad (deformación ante la fuerza digital) | 1-2 = Piel normal 3-4 = Flexible con mínima resistencia 5-6 = Flexible a presión moderada 7-8 = Firme (flexible a presión marcada) 9-10 = Contractura (sin flexibilidad) |
| F. Tamaño (longitud de la cicatriz) | 1-2 = Herida inexistente 3-4 = <1 cm 5-6 = 1-2 cm 7-8 = 3-4 cm 9-10 = >4 cm |

Anexo 6 Escala facial para medir la satisfacción del producto a partir de cuestionario autoadministrado.



Anexo 7 Autorizo del Centro de Histoterapia Placentaria

El Centro de Histoterapia Placentaria (Hisplacen) Carlos Manuel Miyares Cao avalado por su experiencia en la producción de medicamentos y cosméticos derivados de la placenta humana autoriza al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario General Calixto García para el uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en procedimientos de cirugía electiva y de urgencia con el objetivo de realizar un estudio experimental para evaluar su eficacia en la cicatrización tardía.

Nuestra institución tendrá la responsabilidad de garantizar la conservación y transportación del producto necesario para la realización de la investigación.

Ratificamos que nuestro único interés es trabajar desinteresadamente en beneficio de la salud de nuestra población.

A partir de los resultados alcanzados contaremos con la evidencia científica necesaria para que sea una alternativa en la Cirugía Maxilofacial y posteriormente su uso podrá extenderse a la Cirugía General. Así se podrán trazar nuevas líneas de producción que se incorporarían a la actual gama de productos biotecnológicos, para contribuir al desarrollo del país.

Director del Centro de Histoterapia Placentaria

Nombre: _____

Firma: _____

Anexo 8



15 de Septiembre de 2023

“Año 65 de la Revolución”

El consejo científico del departamento de Maxilofacial del Universitario General Calixto García, en reunión ordinaria emite el siguiente aval a favor del trabajo de Terminación de Tesis de Maestría de Epidemiología titulado: *“Efecto cicatrizante y satisfacción del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en pacientes sometidos a Cirugía Maxilofacial”. Ensayo terapéutico controlado. Hospital Calixto García, 2023-2024.*” de la autora Dra Diana Laura Llovera Toledo, Especialista en Primer Grado en Estomatología General Integral.

Ante el número creciente de intervenciones quirúrgicas realizadas por el Servicio de Maxilofacial en el Hospital Calixto García de la Habana se impone la búsqueda de medicamentos y productos biotecnológicos que favorezcan la curación definitiva de los pacientes y la disminución de los riesgos de complicaciones estéticas; así como su posterior incorporación a la sociedad en el menor tiempo posible, con beneficios en su calidad de vida. El tratamiento de las complicaciones derivadas de alteraciones en el proceso de cicatrización trae consigo elevados costos sociales y económicos.

De esta forma al ser comprobados los posibles efectos beneficiosos de la Crema de Colágeno amniótico y elastina derivada de la placenta humana, sería una opción de fabricación nacional y posteriormente podría generalizarse a otras especialidades médicas quirúrgicas en nuestro centro.

Presidente del Consejo Científico

Anexo 9



Consentimiento informado de la dirección hospitalaria

Antes del comienzo de esta investigación, se ha aclarado que la información obtenida es de carácter confidencial y que no serán divulgados, ni publicados, datos de identidad, ni detalles personales de las personas que se incluyen, no practicándoseles ningún examen o proceder que comprometa la moral ni la integridad. De incumplirse alguno de los principios del estudio se puede decidir suspender su realización sin tener que dar razones para esto y sin que afecte las relaciones con el equipo de investigación; por lo que el paciente tendrá derecho a continuar recibiendo la atención médica necesaria.

Yo _____ Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario General Calixto García; expreso que he sido informado de los propósitos y procedimientos a realizar en la investigación.

Me encuentro en plenas condiciones físicas y mentales, que me permiten avalar la realización de la presente investigación titulada *“Efecto cicatrizante y satisfacción del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en pacientes sometidos a Cirugía Maxilofacial”. Ensayo terapéutico controlado. Hospital Calixto García, 2023-2024.*” que se desarrollará en este centro de salud, con vistas a aportar los datos necesarios para el uso de este nuevos producto biotecnológico.

Y para que así conste, firmo la presente en La Habana, Cuba, a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Firma del Jefe de Servicio

Firma del Investigador

Anexo 10

Solicitud de autorizo al departamento de registros médicos del Hospital Calixto García

La Habana, 2023.

A quien corresponda:

Por la presente comunicamos al Departamento de Registros Médicos del Hospital Universitario General Calixto García, el interés de desarrollar una investigación en el Servicio de Cirugía Maxilofacial titulada *“Efecto cicatrizante y satisfacción del uso de la Crema de Colágeno Amniótico y Elastina en pacientes sometidos a Cirugía Maxilofacial ”. Ensayo terapéutico controlado. Hospital Calixto García, 2023-2024.”*

Por lo cual necesitamos obtener la información de las historias clínicas de los pacientes que se les realizará cirugía electiva, con que cuenta el Departamento de Archivo del centro, manifestando nuestro compromiso de introducir y generalizar todo resultado provechoso que se obtenga como fruto de esta investigación.

Ratificamos que nuestro único interés en esta investigación es trabajar desinteresadamente en beneficio de la salud de nuestra población.

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Anexo 11 Aval del Consejo Científico del IPK

