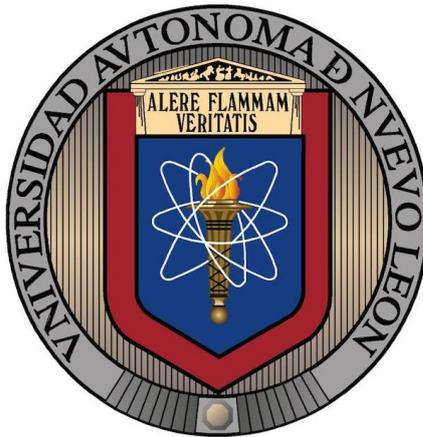


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"**



**EFFECTOS DE LA SOLUCIÓN DE SUPEROXIDACIÓN  
(MICRODACYN®) EN LA ANGIOGÉNESIS DEL TEJIDO DE  
GRANULACIÓN**

**Por:**

**DR. OMAR FEDERICO LÓPEZ LUGO**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA PLÁSTICA,  
ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA**

**FEBRERO 2016**

**EFFECTOS DE LA SOLUCIÓN DE SUPEROXIDACIÓN  
(MICRODACYN®) EN LA ANGIOGÉNESIS DEL  
TEJIDO DE GRANULACIÓN**

**Aprobación de tesis:**

---

**Dr. Sergio Armando Pérez Porras**

**Director de Tesis**

**Profesor Titular del Curso Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva**

---

**Dr. MCM Gabriel Ángel Mecott Rivera**

**Co-Director de Tesis**

**Coordinador de Investigación del Curso de Cirugía Plástica, Estética  
y Reconstructiva**

---

**Dra. Ivette Miranda Maldonado**

**Co-Asesor**

**Profesor Titular del Curso de Anatomía Patológica y Citopatología**

---

**Dr. Mauricio Manuel García Pérez**

**Profesor Titular del Curso Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva**

---

**Dr. Yanko Castro Govea**

**Coordinador de Enseñanza del Curso de Cirugía Plástica, Estética y  
Reconstructiva**

---

**Dr. med. Raquel Garza Guajardo**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis se la dedico a Dios, a mis padres y hermano, quienes han sido mis pilares para construir mi carrera y mis sueños.

Agradezco a mi familia, en especial a mi madre por su apoyo, consejos, comprensión y amor en los buenos y malos momentos, que sin duda estos últimos no han sido tan difíciles gracias a ella. A mi padre, mi mejor amigo, que aunque no este físicamente a mi lado, siempre esta allí cuando lo necesito. Mis padres me han dado todo lo que soy como persona por tal motivo nunca dejare de agradecerles.

A mi hermano por estar siempre presente, aconsejándome y cuidando más de cerca a mi madre.

A mis maestros, compañeros y amigos que gracias a sus enseñanzas, consejos y empujones estoy aquí, culminando esta etapa de mi preparación y listo para lo que sigue...

Gracias de todo corazón.

Dr. Omar Federico López Lugo

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN .....	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	10
2.1 CICATRIZACIÓN.....	10
2.2 TEJIDO DE GRANULACIÓN.....	11
2.3 ANGIOGÉNESIS .....	13
2.4 SOLUCIONES DE SUPEROXIDACIÓN.....	18
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS .....	21
3.1.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	21
3.1.2 HIPÓTESIS NULA .....	21
3.2 ORIGINALIDAD Y JUSTIFICACIÓN .....	21
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS .....	23
4.1 OBJETIVO GENERAL .....	23
4.2 OBJETIVO ESPECIFICO .....	23
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	24
5.1 DISEÑO METODOLÓGICO .....	24
5.2 CALCULO Y TAMAÑO DE MUESTRA .....	24
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	24
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	25
5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	25
5.6 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO .....	25
5.7 ANÁLISIS ESTADISTICO .....	29
Capítulo VI	
6. RESULTADOS .....	30

Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN .....	32
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN .....	37
Capítulo IX	
9. ANEXOS.....	38
10.1 ESQUEMAS .....	38
10.2 FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS .....	42
10.3 GRÁFICAS DE RESULTADOS .....	49
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA.....	55
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	57

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema</b>	<b>Página</b>
1. Sitio de heridas en el dorso del animal.....	38
2. Aleatorización de curaciones.....	38
3. Cronología de biopsias y curaciones en cada perro.....	39
4. Biopsias.....	39
5. Bitácora para el uso del bioterio.....	39

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

<b>Fotografía</b>	<b>Página</b>
1. Marcaje de heridas en el dorso del animal 6x4cm.....	42
2. Asepsia y antisepsia.....	43
3. Incisión en piel de espesor total.....	43
4. Corte de segmentos de piel de espesor total.....	43
5. Toma de biopsia en sacabocado.....	44
6. Aplicación de parche de hidrocloide.....	44
7. Aplicación de vendaje.....	44
8. Aleatorización de frascos con soluciones de curación.....	45
9. Vasos sanguíneos presentes, leves (capilares).....	45
10. Vasos sanguíneos presentes, leves (capilares).....	46
11. Vasos sanguíneos presentes, abundantes, tejido de granulación.....	46
12. Vasos sanguíneos presentes, abundantes, tejido de granulación.....	47
13. Inflamación ausente.....	47
14. Inflamación presente, leve.....	48
15. Inflamación presente, abundante, polimorfonucleares.....	48
16. Inflamación presente, abundante, polimorfonucleares.....	49

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>Gráfica</b>	<b>Página</b>
1. Cantidad de vasos semana 0.....	49
2. Cantidad de vasos semana 1.....	50
3. Cantidad de vasos semana 2.....	50
4. Cantidad de vasos semana 3.....	51
5. Cantidad de inflamación semana 0.....	51
6. Cantidad de inflamación semana 1.....	52
7. Cantidad de inflamación semana 2.....	52
8. Cantidad de inflamación semana 3.....	53
9. Vascularidad en las 3 semanas de seguimiento.....	53
10. Inflamación en las 3 semanas de seguimiento.....	54

# CAPITULO I

## 1. RESUMEN

Dr. Omar Federico López Lugo

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva, Hospital Universitario UANL.

Título del Estudio: Efectos de la Solución de Superoxidación (Microdacyn®) en la Angiogénesis del Tejido de Granulación

Número de páginas: 54

Área de Estudio: Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva

**Propósito y Método del Estudio:** Las soluciones de superoxidación son de uso común en la curación de las heridas sin embargo desconocemos científicamente los efectos del Microdacyn® en la angiogénesis del tejido de granulación. El propósito del estudio es demostrar los efectos de la solución de superoxidación (Microdacyn®) en la formación de vasos sanguíneos del tejido de granulación. *Material y métodos:* Se incluyeron como modelo animal 6 perros de la raza mongrel, confinados al Bioterio de la Facultad de Medicina UANL. A cada perro bajo sedación y anestesia local se le realizaron 6 heridas de 6x4cm en el dorso, las heridas se dividieron aleatoriamente en dos grupos: Grupo control (curaciones con solución fisiológica) y grupo experimental (curaciones con Microdacyn®). Las curaciones fueron realizadas por el investigador de manera cegada. Las curaciones se iniciaron a las 24hrs de realizar las heridas y se cubrieron con parche de hidrocoloide, se repitió la curación cada 72hrs hasta cumplir un seguimiento de 3 semanas (6 curaciones), se tomaron biopsias en sacabocado en los días 1, 6, 14 y 22 de seguimiento. Las muestras fueron evaluadas por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario UANL de manera cegada buscando densidad vascular e inflamación mediante tinción con Hematoxilina y Eosina. *Resultados:* un total de 144 biopsias (72 grupo control y 72 grupo Microdacyn®). *Cantidad de Vasos:* Semana 0: grupo Microdacyn® fueron 1 ausente, 11 leve, 5 moderado y 1 abundante; grupo control fueron 1 ausente, 10 leve, 7 moderado y 0 abundante ( $p= 0.710$ ). Semana 1: grupo Microdacyn® fueron 1 leve, 5 moderado y 12 abundante; grupo control fueron 0 leve, 4 moderado y 14 abundante ( $p= 0.531$ ). Semana 2: grupo Microdacyn® fueron 1 leve, 1 moderado y 16 abundante; grupo control 0 leve, 3 moderado y 15 abundante ( $p= 0.362$ ). Semana 3: grupo Microdacyn® 0 leve, 6 moderado y 12 abundante; grupo control 1 leve, 4 moderado y 13 abundante ( $p= 0.487$ ). *Cantidad de Inflamación:* semana 0: grupo Microdacyn® fueron 18 ausente y 0 moderado; grupo control fueron 16 ausente y 2 abundante ( $p= 0.146$ ). Semana 1: grupo Microdacyn® fueron 6 moderado y 12 abundante; grupo control fueron 5 moderado y 13 abundante ( $p= 0.717$ ). Semana 2 el grupo Microdacyn® fueron 1 ausente, 1 leve, 11 moderado y 5 abundante; grupo control 0 ausente, 0 leve, 6 moderado y 12 abundante ( $p= 0.006$ ). Semana 3: grupo Microdacyn® 1 leve, 9 moderado y 8 abundante; grupo control 1 leve, 12 moderado y 5 abundante ( $p= 0.591$ ). **Conclusion:** Los resultados en cuanto a cantidad de vasos durante el seguimiento fueron similares en ambos grupos ( $p>0.05$ ). El Microdacyn® no tiene efecto en la vascularidad del tejido de granulación comparado con la solución fisiológica.

Aprobación del Resumen:

---

Dr. Sergio Armando Pérez Porras  
Director de Tesis.

---

Dr. Gabriel Ángel Mecot Rivera  
Co-Director de Tesis.

## CAPITULO II

## **2. INTRODUCCION**

El tejido de granulación es de vital importancia debido a que forma una sustitución transitoria para la formación de dermis y posteriormente epidermis en la cicatrización de las heridas.

Su adecuado manejo puede acelerar el proceso de cicatrización. Por tal motivo el determinar si los productos de limpieza de heridas no son perjudiciales en dicho proceso es de vital importancia.

En este estudio evaluamos la etapa de angiogénesis en heridas sobre un modelo experimental animal.

### **2.1 CICATRIZACIÓN**

El proceso de cicatrización es muy complejo y requiere colaboración entre diferentes tejidos y líneas celulares, así como una variedad de señales intracelulares y extracelulares. Es conocido que las lesiones inician una cascada de eventos morfológicos y fisiopatológicos, incluyendo el proceso de inflamación, proliferación y remodelación de tejidos, todos genéticamente programados e implementados en etapas <sup>1</sup>.

En este proceso, la restauración de la red de dermis vascular es esencial para la curación de las heridas, tanto para el desarrollo, remodelación y maduración del tejido de granulación, así como para la

sobrevida de los queratinocitos. El tejido de granulación es vital para promover un medio idóneo para la neoformación de vasos sanguíneos dañados, movilización y proliferación de fibroblastos, inicio de la fuerza tensil de la herida y el servir de andamio para la migración de las células epidérmicas (epitelización) <sup>1</sup>.

En toda herida se inicia inmediatamente un proceso de reparación. En algunas circunstancias este proceso de reparación se dificulta, por ejemplo: en heridas infectadas, pacientes con diabetes mellitus, hipotiroidismo, desnutrición; pacientes con síndromes asociados con cicatrización anormal: cutis laxa, Ehlers-Danlos, homocistinuria y osteogénesis imperfecta, pacientes con insuficiencia arterial, falta de humedad en la herida. Muchos medicamentos han sido clínicamente utilizados para tratar las heridas en piel, tales como la sulfadiazina, Iodopovidona, soluciones con peróxido de hidrógeno y ungüentos de antibiótico, estos sin embargo son desinfectantes y pueden ser citotóxicos para los nuevos tejidos en crecimiento, sin embargo ninguno ha sido reportado como efectivo para la cicatrización de heridas en piel <sup>2</sup>.

## **2.2 TEJIDO DE GRANULACIÓN**

El tejido de granulación se forma para proporcionar la sustitución transitoria de la dermis normal. Inicia su formación a partir del 3er y 4to día posterior a la lesión y llega a su maduración a las 2 semanas. Su composición es una red densa de vasos sanguíneos y capilares

(angiogénesis), fibroblastos, macrófagos y fibras de colágeno. El término deriva de su apariencia de color rosa suave y granular <sup>3</sup>.

Existen diversos factores que disminuyen la formación adecuada del tejido de granulación en las heridas tales como: la infección, colonización bacteriana (biofilm), sustancias irritantes (antisépticos), falta de humedad, insuficiente flujo sanguíneo (insuficiencia arterial) y presencia de tejido necrótico en la herida <sup>4</sup>.

El manejo de este tejido de granulación es vital para promover un medio idóneo para formación de vasos sanguíneos dañados (nutrición), movilización y proliferación de fibroblastos (síntesis de colágeno), para iniciar la fuerza tensil de la herida y para formar un andamio para la migración de las células epidérmicas (epitelización) <sup>5</sup>.

La neoformación de vasos sanguíneos (angiogénesis) provee a las heridas de oxígeno y nutrientes necesarios para llevar a cabo la movilización y actividad de fibroblastos y células epiteliales imperativo para la cicatrización.

## **2.3 ANGIOGÉNESIS**

La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes y es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento y en la cicatrización de las heridas <sup>6</sup>.

El fenómeno de angiogénesis describe el crecimiento de nuevos capilares de los vasos sanguíneos existentes, este es el proceso más importante en la formación y desarrollo de vasos, este proceso promueve la cicatrización de heridas y la granulación de tejidos, también es conocido como angiogénesis fisiológica. Para mantener un balance entre la formación e inhibición de nuevos vasos, el cuerpo controla la angiogénesis. Cuando este balance es alterado, la formación de vasos sanguíneos presenta aumento del crecimiento o una reducción de los mismos <sup>6,7</sup>.

La angiogénesis en la curación de heridas esta estrechamente asociada con la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual promueve la neovascularización al estimular la proliferación de células endoteliales. Existe una fuerte evidencia en la literatura de que los efectos angiogénicos del *VEGF* en la curación de heridas es primariamente regulado por la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). Este factor es una proteína heterodimérica compuesta de una subunidad alfa y otra beta, siendo la subunidad alfa primariamente regulada por oxígeno en los tejidos. En la presencia de hipoxia, la HIF-1 alfa se acumula en los tejidos en vez de degradarse, lo que normalmente

ocurre en tejidos normoxémicos, se activa la expresión de genes blanco incluyendo VEGF. Está bien demostrado el aumento de la producción de HIF-1 alfa en las heridas hipóxicas, al menos en las etapas iniciales de la cicatrización. Este incremento en la producción de HIF-1 alfa estimula la expresión de VEGF y sus receptores en la cicatrización de heridas para promover la angiogénesis <sup>8</sup>.

En diferentes estudios se ha evaluado la neovascularización en el tejido de granulación. Esta neovascularización (angiogénesis) puede ser determinada por tinciones inmunohistológicas (CD31, CD34 ó integrina de los vasos), con niveles de trazador radiactivo en sangre y los niveles de sangre-hemoglobina contenidos en una esponja.

La cuantificación de angiogénesis en los métodos de determinación utilizan la medición de los niveles de hemoglobina o la valoración de regiones seleccionadas de secciones histológicas en búsqueda de densidad vascular, sin embargo los métodos que utilizan la hemoglobina no son muy confiables y algunas veces resultan engañosos debido a que el contenido de sangre depende del tamaño de los vasos y por la extensión de la posible sangre inactiva <sup>6</sup>.

Los resultados de angiogénesis pueden ser evaluados por el uso de un microscopio y calculando los vasos sanguíneos los cuales son

formados de novo dentro del área observacional dentro del campo <sup>6</sup>.

Existen métodos de cultivo celular basándose en que las células endoteliales juegan un papel primordial en la angiogénesis. Estos métodos son basados en el conteo celular, incorporan timidina ó tinciones de inmunohistoquímica para valorar la proliferación o muerte celular <sup>6</sup>.

En un estudio animal (ratas) en el que se valoró la angiogénesis en heridas por quemadura de tercer grado mediante tinciones con Hematoxilina–Eosina y Tricrómico de Goldner-Szekely, en el estudio inmunohistoquímico se utilizaron anticuerpos Anti-CD34, Anti-SMA, Anti-Colágena IV, Anti-Laminina, y Anti-Fibronectina, concluyendo que la angiogénesis comienza en la periferia de la quemadura y que la remodelación y maduración vascular continúa hasta después de la completa epitelización de la herida <sup>1</sup>.

Un estudio en el que se valoró la epitelización, angiogénesis y formación de tejido de granulación en heridas utilizó la expresión de colágena tipo I y III así como el factor de crecimiento endotelial vascular con tinciones de inmunofluorescencia <sup>9</sup>.

Otro estudio en el que se valoró el tejido de granulación en quemaduras de segundo grado en un modelo porcino, dentro de su metodología se realizaron biopsias en los días 0 (antes de la quemadura)

a los días 1, 4, 7, 10, 14 y 21. En su análisis histológico las muestras se fijaron con parafina, se cortaron en secciones de 5 micrómetros teñidas con hematoxilina-eosina. Se utilizó un sistema semicuantitativo de medición para evaluar la cicatrización de la herida: angiogénesis: crecimiento de nuevos vasos como: 1=ausente, 2=leve, 3=moderada, 4=marcada, 5=exuberante; y formación de tejido de granulación: el porcentaje de tejido de granulación llenando los defectos dérmicos, el cual consiste en los vasos sanguíneos recién formados, fibroblastos proliferando y los nuevos depósitos de colágeno: rangos: 0= <5%, 1= 6-25%, 2= 26-50%, 3= 51-70%, 4= 71-90%, 5= 91-100% <sup>10</sup>.

En otro estudio, tinciones estándar de hematoxilina-eosina fueron realizadas en secciones representativas para la evaluación histopatológica en la formación de tejido de granulación y epitelización. Cada uno de estos parámetros fueron evaluados semicuantitativamente bajo microscopio de bajo poder de luz por el patólogo cegado a la procedencia de los especímenes, dando una escala de 4 puntos: (0=ausente, 1=leve, 2=moderada, 3=abundante) <sup>8</sup>.

En un estudio basado en ratas a las que les fue aplicado en el dorso con aguja de 13-G a nivel subcutáneo un hilo de algodón de 1cm de longitud y 7mg de peso, posteriormente el hilo de algodón fue retirado bajo anestesia (éter dietílico), y el tejido de granulación fue pesado. La angiogénesis fue valorada midiendo el contenido de hemoglobina

espectrofotométricamente <sup>11</sup>.

Otro estudio realizado en ratas de nueve semanas de edad con un peso de 300-360 gramos, se les realizó heridas de espesor total en la espalda con un diámetro de 19 mm. La herida fue cubierta con gasa y un mililitro de isodine (grupo experimental) ó solución salina (grupo control) fue aplicada a la herida inmediatamente después de la operación, se le dio seguimiento diariamente en un total de 15 días. Las heridas fueron fotografiadas una vez al día con una regla calibrada en milímetros siendo 7-8 ratas en cada grupo. Un anillo de plexiglás fue insertado en cada herida y suturado a sus bordes, el diámetro de este anillo fue de 20 mm y su profundidad de 9 mm, el anillo fue cubierto con una maya de nylon. Una jeringa fue utilizada para aplicar las soluciones previamente mencionadas, una vez al día por 7 días. Después de tomar biopsia el tejido de granulación fue utilizado para determinación de hidroxiprolina y extracción de DNA. El exudado formado en la parte superior del tejido de granulación fue utilizado para la determinación de proteína y ácido urónico. Para el análisis histológico las muestras de la heridas de los días 3, 7, 11 y 15 fueron fijadas en 4% de formaldehído con tinción de hematoxilina y eosina o azul de tricrómico, el grosor del epitelio fue medido en cada sección histológica en ambos lados de la herida en 4 diferentes sitios <sup>12</sup>.

En un estudio animal en el que se valoró la angiogénesis se incluyeron 35 ratas adultas, pesando entre 280-310grs. Los animales

recibieron anestesia general por inyección intramuscular de hidrocloreuro de ketamina a 85 ml/kg e hidrocloreuro de xylazina 6mg/kg. Un área de 4-5 cm<sup>2</sup> de pelo fue removida de la porción superior dorsal de cada animal sobre la cual un metal en forma de cono (acero inoxidable) con un diámetro de 1 cm equipado con un termómetro de control calentado a 100 grados centígrados hirviendo en agua fue aplicado por segundos. Después de producir las quemaduras cada animal fue vendado aplicando una gasa sobre la herida. Bajo anestesia general se realizaron biopsias a los días 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 21 con el objetivo de observar el proceso dinámico de la angiogénesis en la herida. Los fragmentos de piel fueron fijadas con formalina, se realizó tinción con Hematoxilina –Eosina y Tricromico de Goldner-Szekely. El estudio inmunohistoquímico se utilizaron anticuerpos Anti-CD34, Anti-SMA, Anti-Colágena IV, Anti-Laminina, y Anti-Fibronectina <sup>1</sup>.

## **2.4 SOLUCIONES DE SUPEROXIDACIÓN**

Las soluciones de superoxidación son electroquímicamente procesadas de soluciones acuosas (agua y sal). Durante un proceso de electrólisis, las moléculas son disociadas y especies reactivas de cloro y oxígeno son formadas.

Estas especies reactivas pueden potencialmente dañar ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Por ejemplo, radicales libres de oxígeno tales

como superóxido ( $O_2^-$ ) y el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) podrían reactivarse directamente con proteínas y otras macromoléculas para producir carbonilos (aldehídos y cetonas) y peroxidación lipídica. Otras moléculas como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) e hipoclorito ( $OCl^-$ ) aunque no son radicales libres contienen oxígeno y facilitan la formación de radicales libres

4.

En los últimos 20 años estas sustancias de superoxidación han sido utilizadas como potentes agentes antimicrobianos (desinfectantes de instrumental y superficies inanimadas), así como su uso en humanos. Las soluciones de superoxidación a pH neutro (Microdacyn®) son utilizadas en productos de cuidados de heridas en varios países. Estas últimas son soluciones hipotónicas con una osmolaridad de 13 mOsm y conocidas especies químicas incluyendo agua superoxidada (99.98%), ácido hipocloroso, hipoclorito de sodio y cloruro de sodio en pH 7.2 a 7.8. Debido a su potencial oxido-reducción ( $>800$ ), eficientemente mata bacterias, hongos, virus y esporas en segundos a minutos dependiendo del tipo de estudio evaluado. El mecanismo de acción del Microdacyn® en la erradicación de varios microorganismos no ha sido totalmente definido pero este involucra dos procesos: alteración de la integridad de la pared bacteriana ó cápside viral debido a su alto potencial de óxido-reducción y lisis celular por diferencias de presión osmótica entre la célula y la solución hiposmótica (Microdacyn®). Usando microscopía, el edema bacterial es observado dentro de los primeros 30 segundos de exposición al

Microdacyn® seguido por la ruptura de la célula (bacteria) <sup>4</sup>.

El Microdacyn® no induce sensibilización o irritación en la piel en estudios animales a pesar de su alto potencial de oxido-reducción y actividad antimicrobiana sin embargo una preocupación ha sido el potencial daño oxidativo a las células humanas <sup>4</sup>.

En nuestro medio utilizamos de manera rutinaria las soluciones de superoxidación para la limpieza y manejo de heridas. Sin embargo, no hemos encontrado estudios que muestren los efectos de las soluciones de super-oxidación en la angiogénesis del tejido de granulación de las heridas. En consecuencia se diseñó el presente estudio para determinar los efectos del Mycrodacyn® en la angiogénesis del tejido de granulación en un modelo animal.

## **CAPITULO III**

### **3. HIPOTESIS**

### **3.1.1 HIPOTESIS DE TRABAJO**

La utilización de la solución de superoxidación (Microdacyn®) modifica la angiogénesis del tejido de granulación.

### **3.1.2 HIPOTESIS NULA**

La utilización de la solución de superoxidación (Microdacyn®) no modifica la angiogénesis del tejido de granulación.

### **3.2 ORIGINALIDAD Y JUSTIFICACION**

Actualmente utilizamos las soluciones de superoxidación en cualquier tipo de herida manejada en nuestro servicio.

En nuestra apreciación clínica hemos observado que las heridas manejadas con soluciones de superoxidación no evolucionan favorablemente, evidenciando clínicamente un retardo en su cicatrización.

Desconocemos científicamente los efectos de las soluciones de super-oxidación en la angiogénesis del tejido de granulación por lo que se realizó el presente trabajo.

## **CAPITULO IV**

### **4. OBJETIVO**

#### **4.1 Objetivo General:**

Demostrar los efectos de la solución de superoxidación (Microdacyn®) en la angiogénesis del tejido de granulación.

#### **4.2 Objetivo Especifico:**

Determinar la Densidad Vascular en muestras de tejido de granulación en heridas tratadas con solución de superoxidación (Microdacyn®).

Determinar la presencia de Inflamación (Leucocitos) en muestras de tejido de granulación tratados con Solución de Superoxidación (Microdacyn®).

## **CAPITULO V**

### **5. MATERIAL Y METODOS:**

#### **5.1 Diseño Metodológico del Estudio:**

Estudio experimental, aleatorizado, comparativo, prospectivo, doble ciego. Ensayo clínico controlado.

Revisión y Aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y Hospital Universitario. (Registro con Clave CP14-001).

## **5.2 Cálculo y Tamaño de Muestra**

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

## **5.3 Criterios de inclusión:**

- Perros de raza mongrel
- 1 a 3 años de edad
- 20-30 kg de peso

## **5.4 Criterios de exclusión:**

- Enfermedad clínica en el perro.

## **5.5 Criterios de eliminación**

- Perros que por enfermedad o muerte no puedan concluir el estudio.

## **5.6 Descripción del Estudio**

### **Modelo Animal**

En este protocolo se utilizaron perros mongrel, de 1 a 3 años de edad, de 20 a 30 kg de peso.

Los perros fueron clínicamente evaluados y cuidados por médicos veterinarios en las instalaciones del Bioterio del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina UANL, según la Norma Oficial Mexicana para las especificaciones técnicas en la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio (NOM 06-ZOO-999).

Los animales fueron alimentados y suplementados con croquetas durante 2 semanas previas al procedimiento quirúrgico y hasta el final del protocolo, teniendo acceso libre a agua.

Los procedimientos quirúrgicos y curaciones se realizaron bajo sedación (Ketamina 5mg/kg IV y Midazolam 0.2mg/kg IV) y anestesia local (lidocaína 1%), apoyados por el personal veterinario del Bioterio de la Facultad de Medicina UANL, posteriormente se realizó rasurado de pelo en el dorso del animal. (Ver esquema 4, Bitácora para el uso del Bioterio).

Posteriormente se realizaron 6 heridas en el dorso de cada perro (6x4cm) de espesor total, incluyendo piel y tejido celular subcutáneo. Se les asignó un número a cada herida. Se procedió a la toma de biopsia en sacabocado en fascia muscular, con punch marca Miltex® de 5mm. Se aplicó cobertura de las heridas con gasa simple y vendaje por 24horas (ver Esquema 1. Sitio de heridas en dorso de animal; ver fotografías 1 a 7, marcaje e incisión de heridas en dorso de animal).

Se dividieron las heridas aleatoriamente en dos grupos con el programa de computo Excel:

- *Heridas Control:* Curaciones con solución fisiológica.
- *Heridas Experimental:* Curaciones con solución de superoxidación (Microdacyn®).

El investigador encargado de las curaciones (cegado) tenía la solución de limpieza en seis botes idénticos numerados previamente (1 al 6) proporcionados por un segundo investigador encargado de aleatorizar

las heridas de cada perro (ver esquema 2, Aleatorización de Curaciones en el Programa de Cómputo Excel; ver fotografía 8, Aleatorización de frascos con soluciones de curación).

Las curaciones se iniciaron a las 24hrs de realizar las heridas, con la solución de limpieza previamente aleatorizada, posteriormente se cubrieron con parche de hidrocloide y se repitió el procedimiento para cada grupo cada 72hrs hasta cumplir un seguimiento de 3 semanas (6 curaciones en total por animal).

Se realizaron 4 tomas de biopsias a cada herida al día 1, 6, 14 y 22 de realizadas las heridas en cada perro, siendo un total de 24 biopsias por animal (ver Esquema 3, Cronología de Biopsias y Curaciones en cada Perro y Esquema 4, Biopsias).

Las biopsias fueron enviadas al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario UANL donde el Patólogo recibió las muestras de las heridas de manera cegada y busco:

- Densidad vascular
- Inflamación

### **Densidad Vascular**

Por cada caso se revisaron secciones en hematoxilina-eosina a 40x. buscando:

- Presencia/Ausencia de tejido de granulación.

En caso de estar presente el tejido de granulación se clasificó de la siguiente forma:

- Abundante
- Moderado
- Escaso

(Ver ejemplos de vasos sanguíneos en muestras del estudio, fotografías 9,10,11 y 12).

### **Inflamación**

Por cada caso se revisaron secciones en hematoxilina-eosina a 40x.

buscando:

- Presencia/Ausencia de inflamación

En caso de estar presente se clasificó de la siguiente forma:

- Leve
- Moderado
- Abundante

(Ver ejemplos de inflamación en muestras del estudio, fotografías 13,14,15 y 16).

## **5.7 Análisis Estadístico**

La información se recabó en la Base de Datos Excel.

Análisis de datos con prueba de chi cuadrada (para variables categóricas)

Confiabilidad del 95% y se consideró estadísticamente significativa  $p < 0.05$ .

Se utilizó Software SPSS (versión 20.0 de IBM Company).

# **CAPITULO VI**

## **6. RESULTADOS**

6 perros fueron incluidos en el estudio, a cada uno de ellos se les realizaron 6 heridas y se tomaron 24 biopsias durante su seguimiento, teniendo un total de 144 biopsias: 72 biopsias aleatorizadas para el grupo experimental (Microdacyn®) y 72 biopsias aleatorizadas para el grupo control (solución fisiológica).

Los resultados para la Cantidad de Vasos en la semana 0, para el grupo de experimental (Microdacyn®) fueron 1 ausente, 11 leve, 5 moderado y 1 abundante; para el grupo control (fisiológica) fueron 1 ausente, 10 leve, 7 moderado y 0 abundante, con una  $p= 0.710$ . (Ver Gráfica 1). Para la semana 1: grupo experimental (Microdacyn®) fueron 1 leve, 5 moderado y 12 abundante; para el grupo control (fisiológica) fueron 0 leve, 4 moderado y 14 abundante, con una  $p= 0.531$  (ver Gráfica 2). Para la semana 2 en el grupo experimental (Microdacyn®) fueron 1 leve, 1 moderado y 16 abundante; para el grupo control (fisiológica) 0 leve, 3 moderado y 15 abundante, con una  $p= 0.362$  (ver Gráfica 3). Para la semana 3 el grupo experimental (Microdacyn®) 0 leve, 6 moderado y 12 abundante; el grupo control (fisiológica) 1 leve, 4 moderado y 13 abundante, con una  $p= 0.487$  (ver gráficas 4 y 9).

Los resultados para la Cantidad de Inflamación en la semana 0, para el grupo de experimental (Microdacyn®) fueron 18 ausente y 0 moderado; para el grupo control (fisiológica) fueron 16 ausente y 2 abundante, con una  $p= 0.146$  (ver Gráfica 5). Para la semana 1: grupo experimental (Microdacyn®) fueron 6 moderado y 12 abundante; para el grupo control (fisiológica) fueron 5 moderado y 13 abundante, con una  $p= 0.717$ . (Ver Gráfica 6). Para la semana 2 el grupo experimental (Microdacyn®) fueron 1 ausente, 1 leve, 11 moderado y 5 abundante; para el grupo control (fisiológica) 0 ausente, 0 leve, 6 moderado y 12 abundante, con una  $p=$

0.006 (ver Gráfica 7). Para la semana 3 el grupo experimental (Microdacyn®) 1 leve, 9 moderado y 8 abundante; el grupo control (Fisiológica) 1 leve, 12 moderado y 5 abundante, con una  $p= 0.591$  (ver gráficas 8 y 10).

## **CAPITULO VII**

### **7. DISCUSION**

Es una práctica común el evaluar la eficacia y seguridad de la curación de heridas de las sustancias antisépticas demostrando la actividad antimicrobiana y disminución de irritación de piel en modelos animales. Las soluciones de superoxidación han mostrado ser efectivos antimicrobianos

con distintas aplicaciones clínicas. Estas sustancias de superoxidación de pH neutro como el Microdacyn® tienen actualmente un amplio uso en las curaciones de heridas sin inducir irritación en piel en modelos animales a pesar de su alto potencial de óxido-reducción (>800) <sup>4</sup>.

Sin embargo una interrogante es el potencial de inducir el estrés oxidativo en las células que intervienen en el proceso de cicatrización cuando utilizamos estas soluciones de superoxidación en heridas. En nuestra apreciación clínica observamos una disminución en la vascularidad del tejido de granulación al utilizar soluciones de superoxidación de pH neutro.

Hasta el momento de la realización de este estudio no hemos encontrado evidencia científica de los efectos de estas sustancias de curación en la vascularidad del tejido de granulación, por tal motivo realizamos un estudio experimental para valorar el efecto del Microdacyn® en la vascularidad del tejido de granulación en un modelo animal. Comparamos los efectos en la vascularidad del tejido de granulación del Microdacyn® con la solución fisiológica (producto para la limpieza de heridas sin potencial citotóxico). La vascularidad fue valorada con tinciones de hematoxilina y eosina, reportando el patólogo como vascularidad ausente, leve, moderada y abundante, método utilizado para valorar la vascularidad del tejido de granulación en estudios previos <sup>8,10</sup>. La Vascularidad del tejido de granulación entre estos dos grupos fue similar,

no encontrando diferencia estadísticamente significativa en las tres semanas de seguimiento ( $p > 0.05$ ).

En cuanto a la inflamación nuestros resultados reportan una disminución significativa ( $p=0.006$ ) para el grupo experimental (Microdacyn®) sólo en la semana 2 de seguimiento, motivo por el que sería conveniente realizar más estudios clínicos con respecto a la inflamación y el uso de Microdacyn®.

En un estudio de viabilidad de fibroblastos in vitro, los autores encontraron una viabilidad de los mismos del 70% al estar en contacto 30 minutos con el Microdacyn® <sup>4</sup>. En nuestro estudio no encontramos evidencia de daño a la vascularidad del tejido de granulación en el grupo curado con Microdacyn® cuando se comparó con el grupo al que se le realizaron curaciones con solución fisiológica (NaCl).

El diseño de la herida de 6 cm por 4 cm se basó en el concepto de la contracción de la herida dada por los miofibroblastos y evitando con esto el cierre por segunda intención <sup>13</sup>. En un estudio de heridas en perros para valorar la cicatrización de heridas en su dorso comparando ungüento de polietilenglicol (con propiedades de absorción hídrica) con una pasta de Propolis (extracto de plantas extraído por abejas). En dicho estudio realizaron heridas de 3cm de diámetro encontrando una contracción y cicatrización de la herida de 87% para el grupo de polietilenglicol y de 96%

para el grupo de pasta de Propolis a los 21 días de seguimiento <sup>14</sup>.

Una limitante del estudio es que por cuestiones económicas no utilizamos la técnica de inmunohistoquímica con anticuerpos CD34+ (células precursoras endoteliales) y anti-SMA (anticuerpo contra músculo liso) como lo reportan estudios previos en los que evaluaron la angiogénesis del tejido de granulación <sup>1,6</sup>. La inmunohistoquímica permite la localización microanatómica de su expresión (anticuerpo específico) y su correlación con los parámetros morfológicos, aumentando la sensibilidad y especificidad, sin embargo las muestras de tejido de granulación fueron evaluadas por el patólogo utilizando el método de Hematoxilina/Eosina y microscopio de luz siendo reportada esta técnica útil y efectiva en estudios previos <sup>1,8,10,12</sup>.

Puntos a favor en el diseño de nuestro estudio son la aleatorización de las heridas y que estas fueron doblemente cegadas tanto para el investigador encargado de las curaciones y biopsias, como para el patólogo encargado de revisar las mismas. Con esto disminuimos al máximo cualquier sesgo en las muestras analizadas.

Actualmente en el manejo avanzado de heridas es necesario una cobertura que proporcione y mantenga un ambiente húmedo, absorba el exudado, mantenga un intercambio gaseoso, proteja del ambiente externo, aisle térmicamente, que tenga poca adherencia y sea costo-efectivo (pocos

recambios) <sup>15</sup>. En este estudio elegimos el hidrocoloide por ser un parche para la curación de heridas que cumple con los objetivos mencionados. Por otro lado, las curaciones húmedas-secas no son actualmente el estándar de tratamiento en las heridas debido a que estas curaciones son dolorosas, secan la herida y lesionan las células de curación, impidiendo con esto la adecuada cicatrización <sup>16,17</sup>. Además consideramos que las curaciones diarias no son factibles en nuestra metodología por los riesgos anestésicos que implican las mismas en nuestro modelo animal.

El tejido de granulación comienza a producirse a partir del tercer o cuarto día posterior a producirse la herida, teniendo su máxima maduración a las dos semanas, posteriormente la epitelización se produce y continua una etapa de maduración de la herida que puede durar varios meses <sup>3</sup>. El seguimiento de nuestras heridas fue de tres semanas, tiempo en el que la angiogénesis en el tejido de granulación está presente y puede ser evaluada en las muestras de los tejidos.

## **CAPITULO VIII**

### **8. CONCLUSIÓN**

El uso de solución de superoxidación (Microdacyn®) no modifica la vascularidad del tejido de granulación comparado con la solución fisiológica en las heridas limpias del modelo animal estudiado. Al mismo tiempo, el Microdacyn® disminuye la inflamación en la segunda semana de seguimiento, por lo que se necesitan más estudios que evalúen la relevancia clínica de este hallazgo.

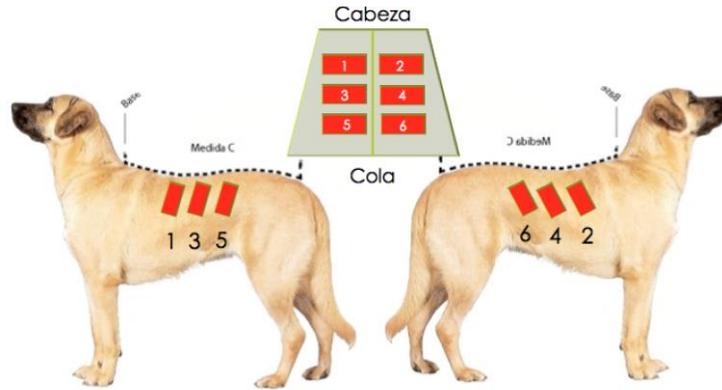
## **CAPITULO IX**

### **9. ANEXOS**

#### **9.1 ESQUEMAS**

##### **Esquema 1.**

**Sitio de heridas en dorso de animal**



**Esquema 2.**

### Aleatorización de Curaciones en el Programa de Cómputo Excel

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	P1-1	Frasco 1		P3-1	Frasco 6		P5-1	Frasco 3
2	P1-2	Frasco 2		P3-2	Frasco 4		P5-2	Frasco 3
3	P1-3	Frasco 2		P3-3	Frasco 4		P5-3	Frasco 5
4	P1-4	Frasco 2		P3-4	Frasco 6		P5-4	Frasco 5
5	P1-5	Frasco 1		P3-5	Frasco 4		P5-5	Frasco 3
6	P1-6	Frasco 1		P3-6	Frasco 6		P5-6	Frasco 5
7								
8	P2-1	Frasco 5		P4-1	Frasco 1		P6-1	Frasco 4
9	P2-2	Frasco 3		P4-2	Frasco 2		P6-2	Frasco 4
10	P2-3	Frasco 5		P4-3	Frasco 2		P6-3	Frasco 6
11	P2-4	Frasco 3		P4-4	Frasco 2		P6-4	Frasco 6
12	P2-5	Frasco 3		P4-5	Frasco 1		P6-5	Frasco 6
13	P2-6	Frasco 5		P4-6	Frasco 1		P6-6	Frasco 4
14								

**Esquema 3.**

### Cronología de Biopsias y Curaciones en cada Perro

Curación		1	2	3	4	5	6
Día	1	2	6	10	14	18	22
Biopsia	*		*		*		*

#### Esquema 4.

#### Biopsias



#### Esquema 5.

#### Bitácora para el uso del Bioterio

Perro 1	
<b>Martes 10 de Junio 2014</b>	Realización de heridas en dorso de perro y toma de biopsias.
<b>Viernes 13 de Junio 2014</b>	Curación y aplicación de parches de hidrocoloide.
<b>Martes 17 de Junio 2014</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide
<b>Viernes 20 de Junio 2014</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 24 de Junio 2014</b>	Toma de Biopsia y curación con parche de hidrocolide.
<b>Viernes 27 de Junio 2014</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Lunes 30 de Junio 2014:</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.

<b>Perro 2</b>	
<b>Martes 9 de Septiembre 2014</b>	Realización de heridas en dorso de perro y toma de biopsias.
<b>Viernes 12 de Septiembre 2014</b>	Curación y aplicación de parches de hidrocoloide.
<b>Martes 16 de Septiembre 2014</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 19 de Septiembre 2014</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 23 de Septiembre 2014</b>	Toma de Biopsia y curación con parche de hidrocolide.
<b>Viernes 26 de Septiembre 2014</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 30 de Septiembre 2014:</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.

<b>Perro 3</b>	
<b>Martes 4 de Noviembre 2014</b>	Realización de heridas en dorso de perro y toma de biopsias.
<b>Viernes 7 de Noviembre 2014</b>	Curación y aplicación de parches de hidrocoloide.
<b>Martes 11 de Noviembre 2014</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 14 de Noviembre 2014</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 18 de Noviembre 2014</b>	Toma de Biopsia y curación con parche de hidrocolide.
<b>Viernes 21 de Noviembre 2014</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 25 de Noviembre 2014:</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.

<b>Perro 4</b>	
<b>Martes 3 de Febrero 2015</b>	Realización de heridas en dorso de perro y toma de biopsias.
<b>Viernes 6 de Febrero 2015</b>	Curación y aplicación de parches de hidrocoloide.

<b>Martes 10 de Febrero 2015</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 13 de Febrero 2015</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 17 de Febrero 2015</b>	Toma de Biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 20 de Febrero 2015</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 24 de Febrero 2015</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.

#### **Perro 5**

<b>Martes 3 de Marzo 2015</b>	Realización de heridas en dorso de perro y toma de biopsias.
<b>Viernes 6 de Marzo 2015</b>	Curación y aplicación de parches de hidrocoloide.
<b>Martes 10 de Marzo 2015</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 13 de Marzo 2015</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 17 de Marzo 2015</b>	Toma de Biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 20 de Marzo 2015</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 24 de Marzo 2015</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.

#### **Perro 6**

<b>Martes 5 de Mayo 2015</b>	Realización de heridas en dorso de perro y toma de biopsias.
<b>Viernes 8 de Mayo 2015</b>	Curación y aplicación de parches de hidrocoloide.
<b>Martes 12 de Mayo 2015</b>	Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 15 de Mayo 2015</b>	Curación con parche de hidrocoloide.
<b>Martes 18 de Mayo 2015</b>	Toma de Biopsia y curación con parche de hidrocoloide.
<b>Viernes 22 de Mayo 2015</b>	Curación con parche de hidrocoloide.

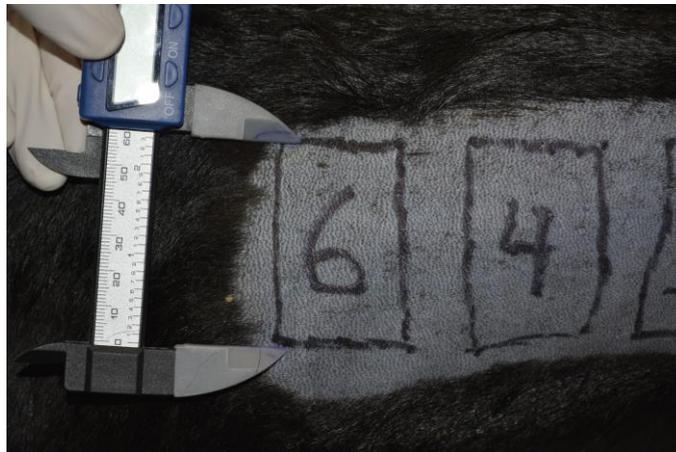
**Martes 26 de Mayo 2015**

Toma de biopsia y curación con parche de hidrocoloide.

## 9.2 FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS

**Fotografía 1.**

**Marcaje de heridas en dorso de animal 6x4cm.**



**Fotografía 2.**

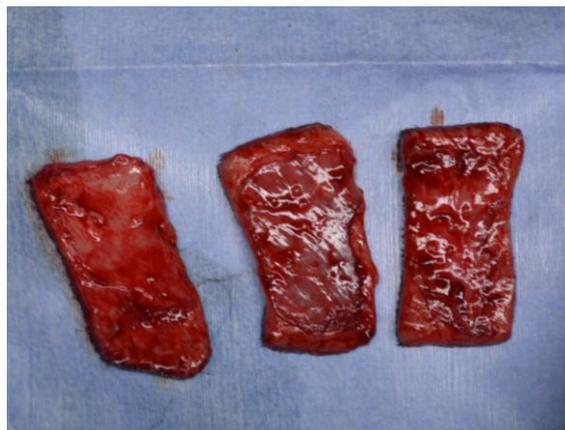
**Asepsia y antisepsia**



**Fotografía 3.**  
**Incisión en piel de espesor total.**



**Fotografía 4.**  
**Corte de segmentos de piel de espesor total.**



**Fotografía 5.**  
**Toma de biopsia en sacabocado**



**Fotografía 6.**  
**Aplicación de parche de hidrocloide**



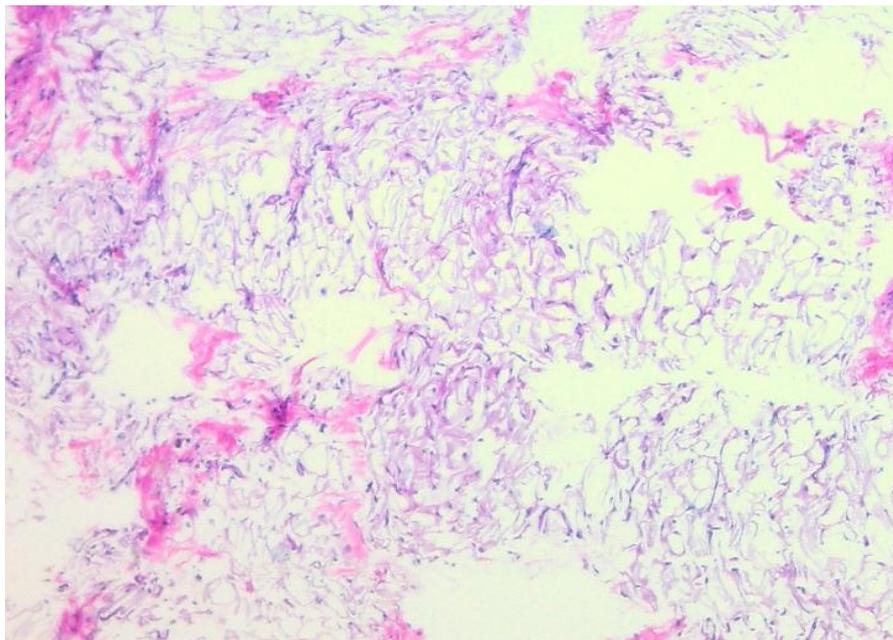
**Fotografía 7.**  
**Aplicación de vendaje**



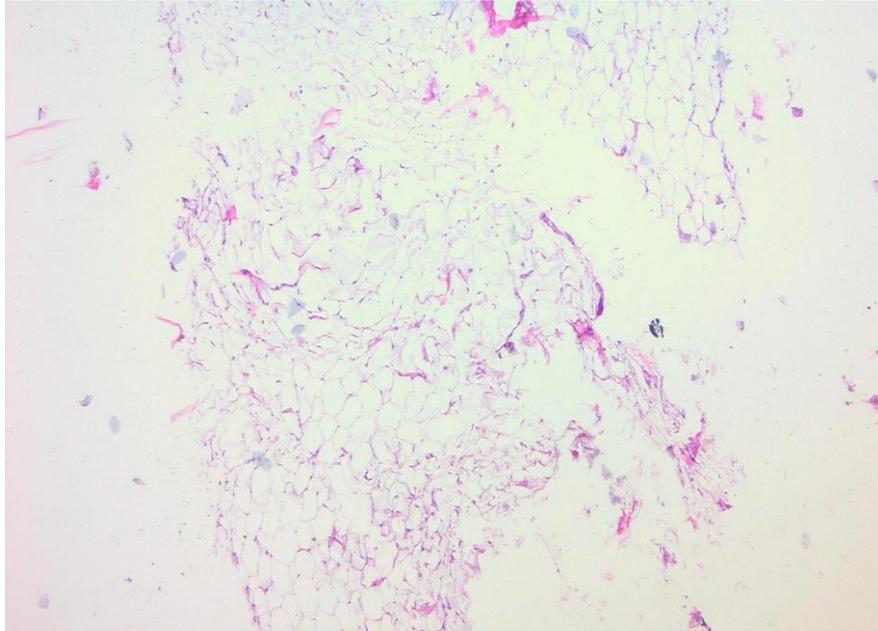
**Fotografía 8.**  
**Aleatorización de frascos con soluciones de curación.**



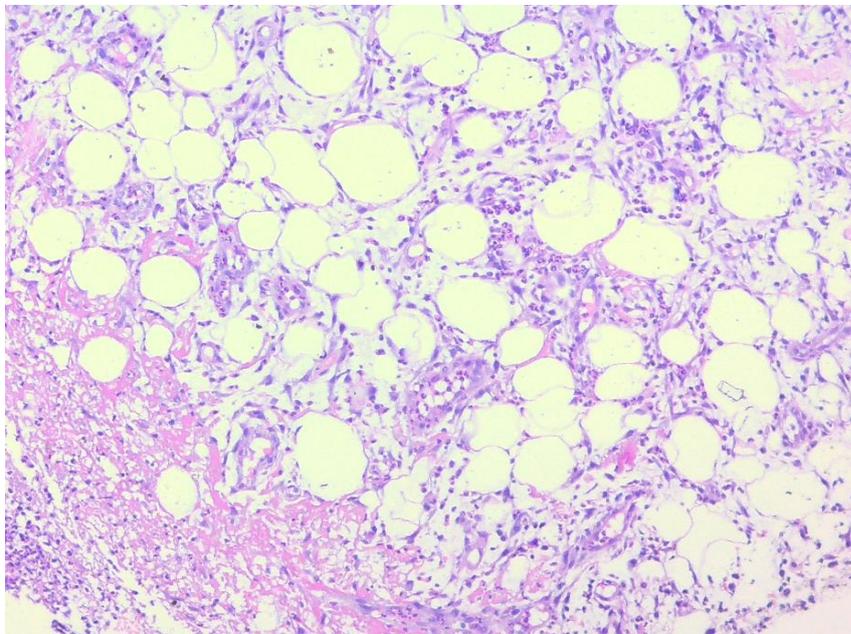
**Fotografía 9.**  
**Vasos sanguíneos presentes, leves (capilares).**



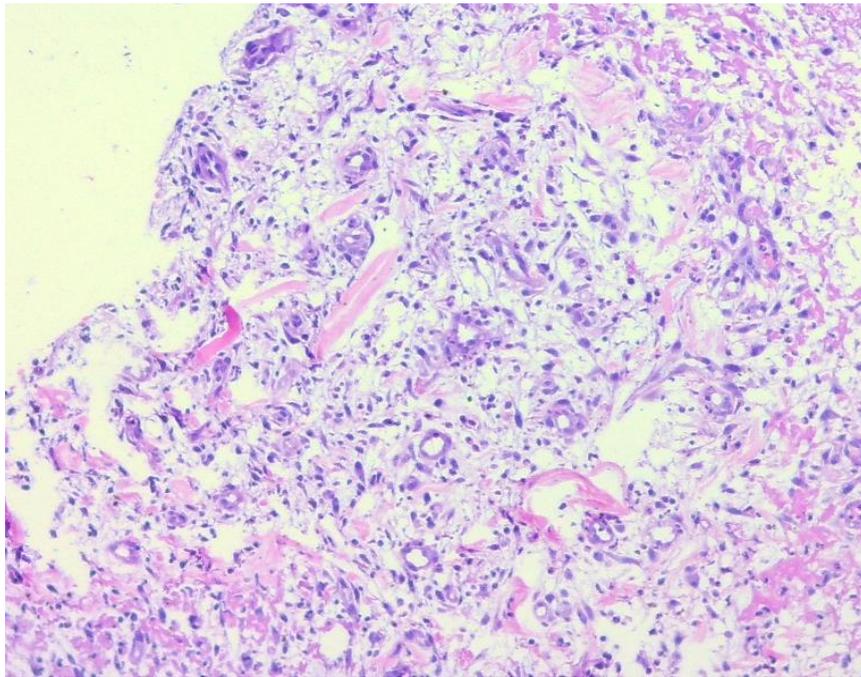
**Fotografía 10.**  
**Vasos sanguíneos presentes, leves (capilares).**



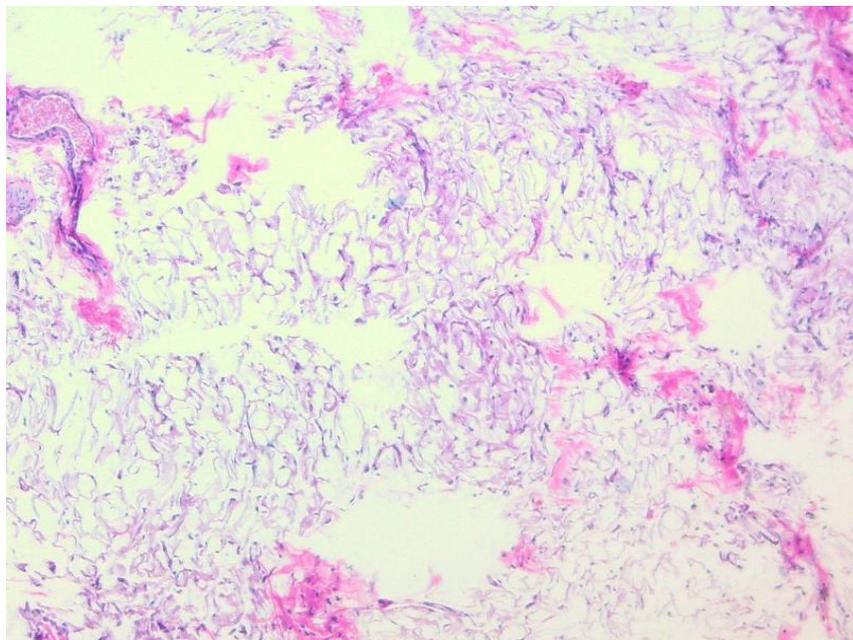
**Fotografía 11.**  
**Vasos sanguíneos presentes, abundantes, tejido de granulación (capilares).**



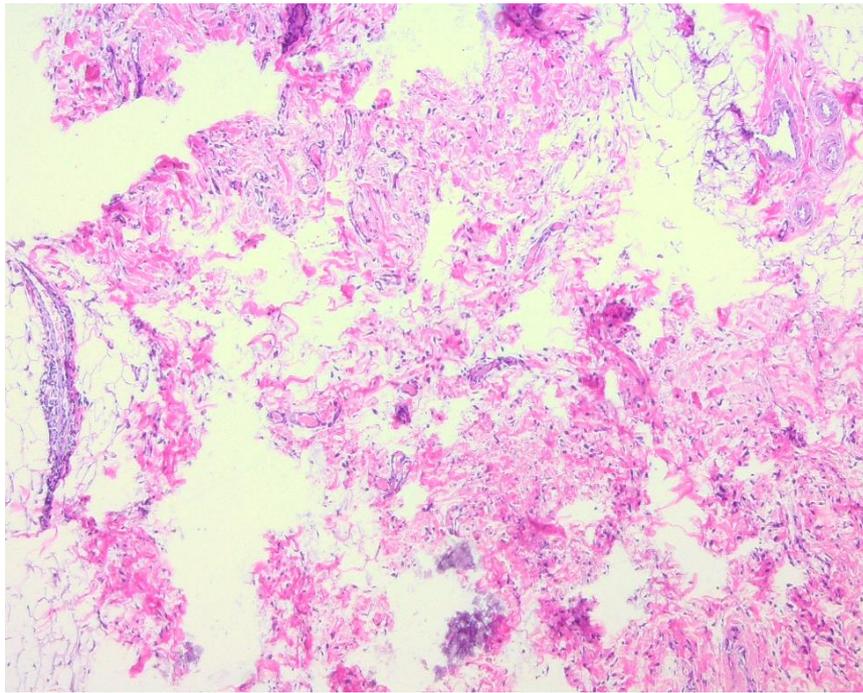
**Fotografía 12.**  
**Vasos sanguíneos presentes, abundantes, tejido de granulación (capilares)**



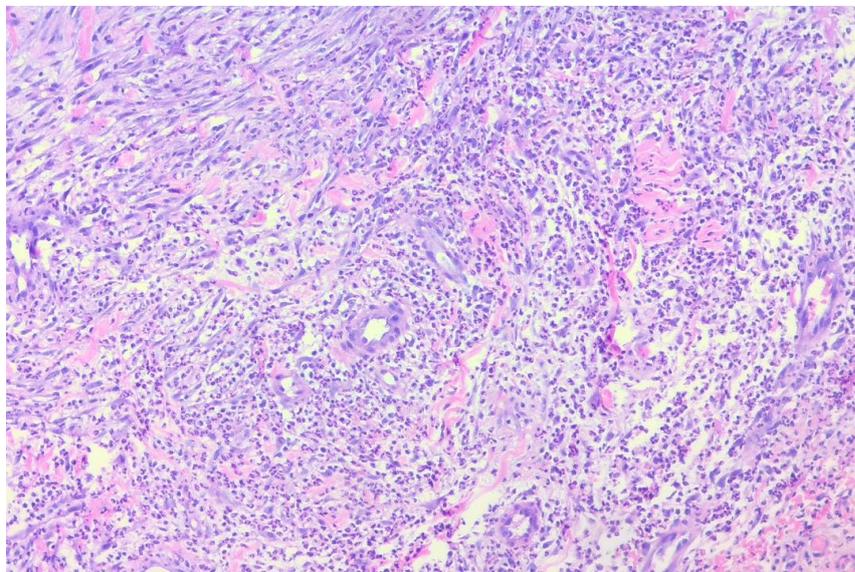
**Fotografía 13.**  
**Inflamación ausente**



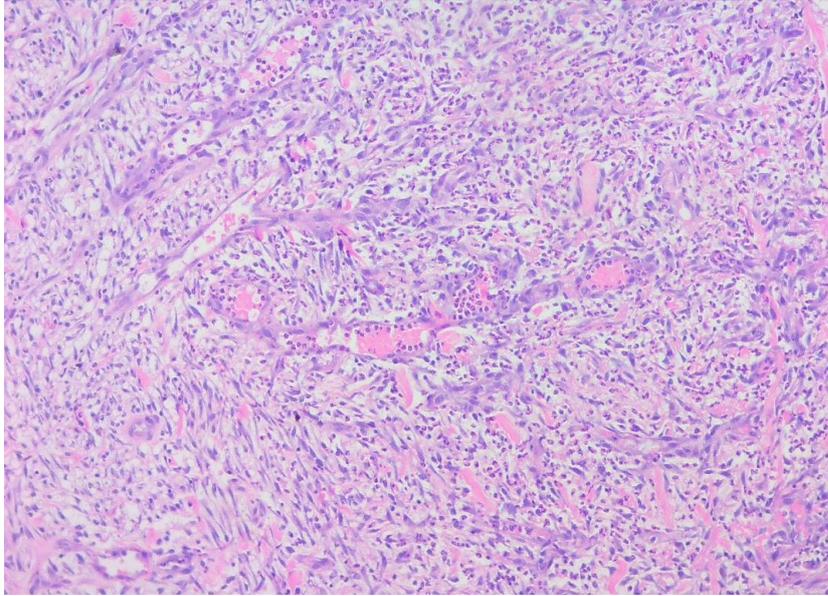
**Fotografía 14.**  
**Inflamación presente leve**



**Fotografía 15.**  
**Inflamación presente, abundantes, polimorfonucleares**

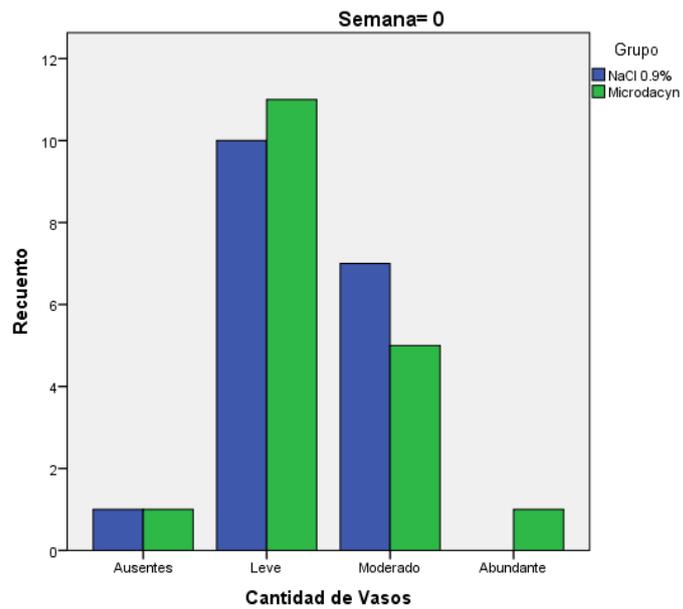


**Fotografía 16.**  
**Inflamación presente, abundantes, polimorfonucleares**

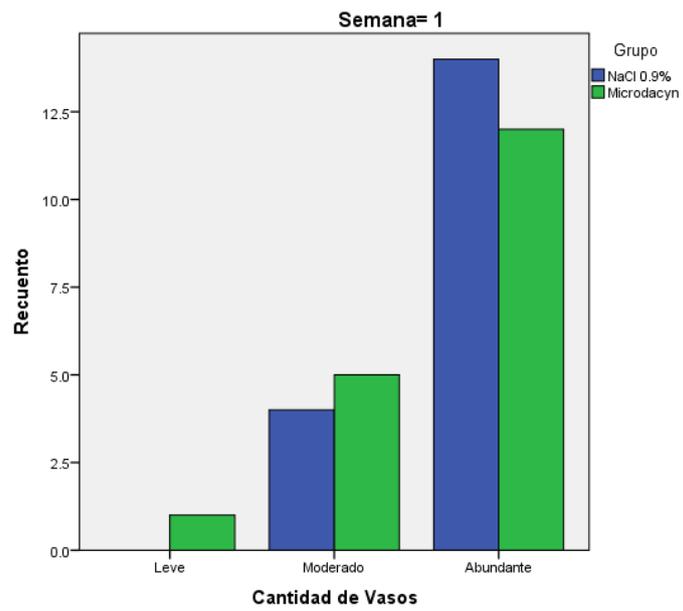


### 9.3 GRÁFICAS DE RESULTADOS

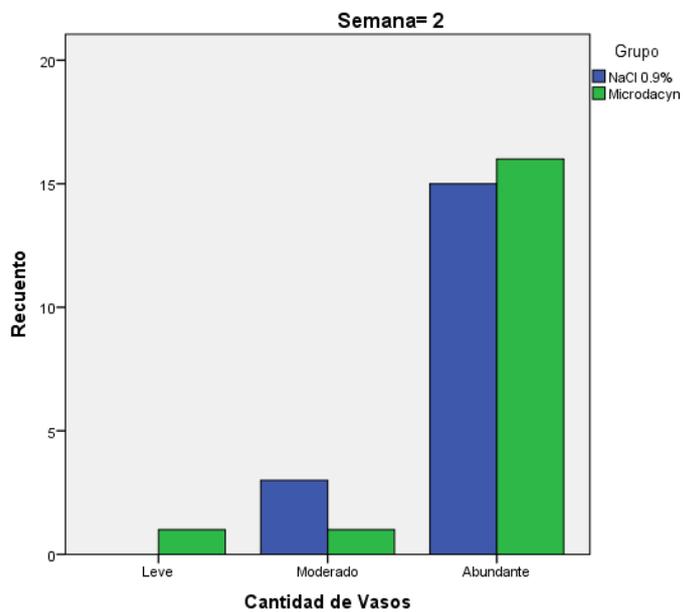
**Gráfica 1.**  
**Cantidad de vasos semana 0**



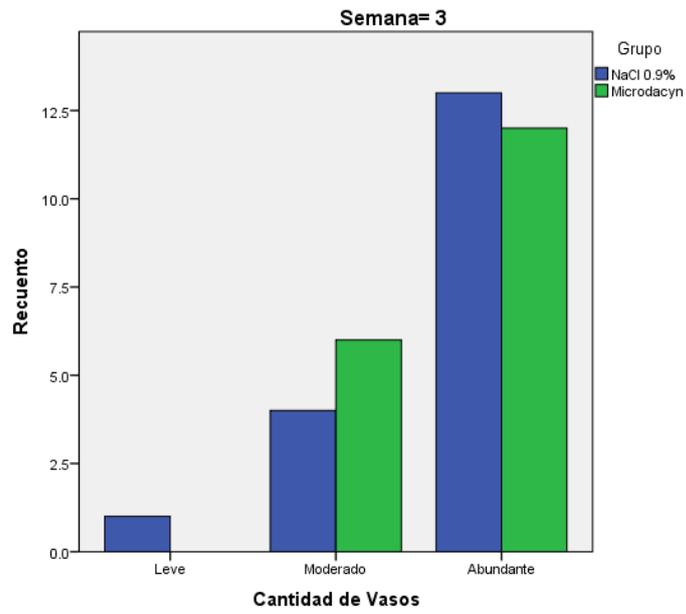
**Gráfica 2.**  
**Cantidad de vasos semana 1**



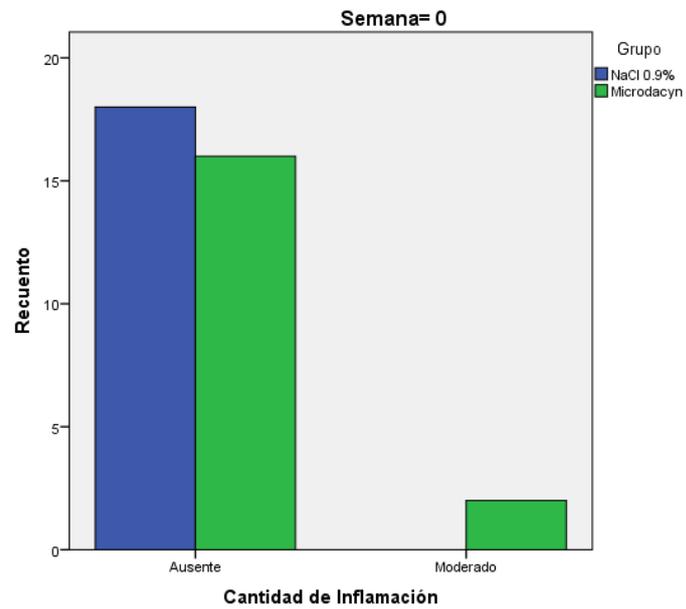
**Gráfica 3.**  
**Cantidad de vasos semana 2**



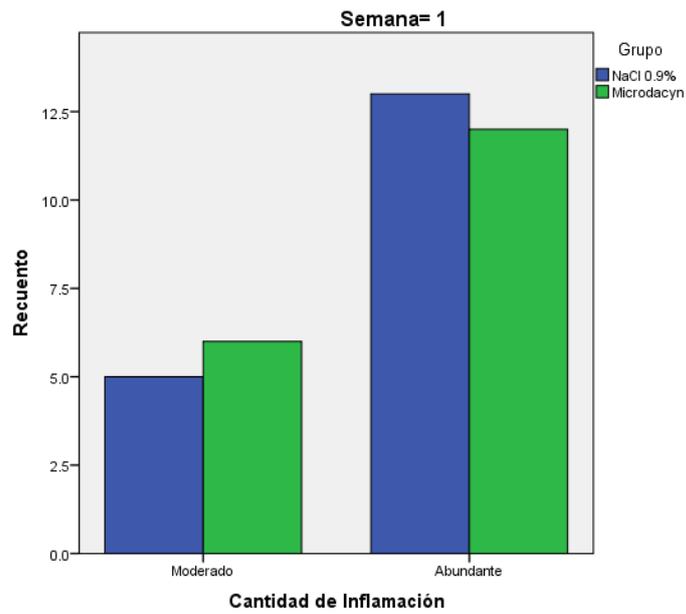
**Gráfica 4.**  
**Cantidad de vasos semana 3**



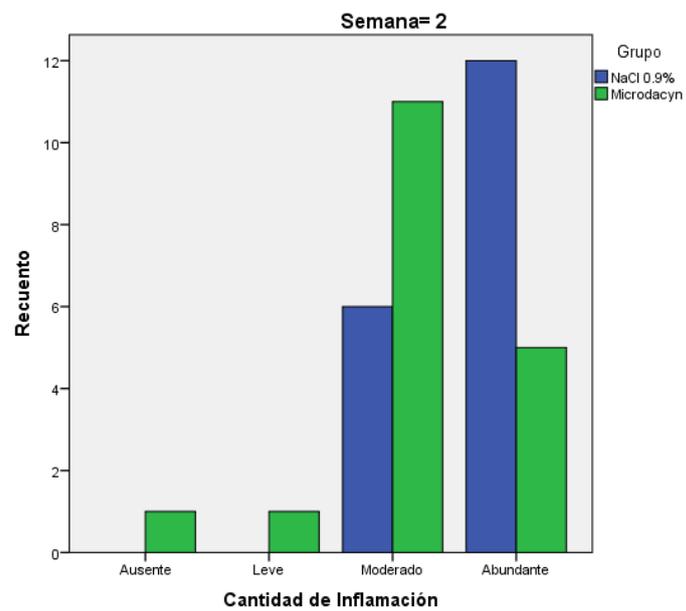
**Gráfica 5.**  
Cantidad de inflamación semana 0



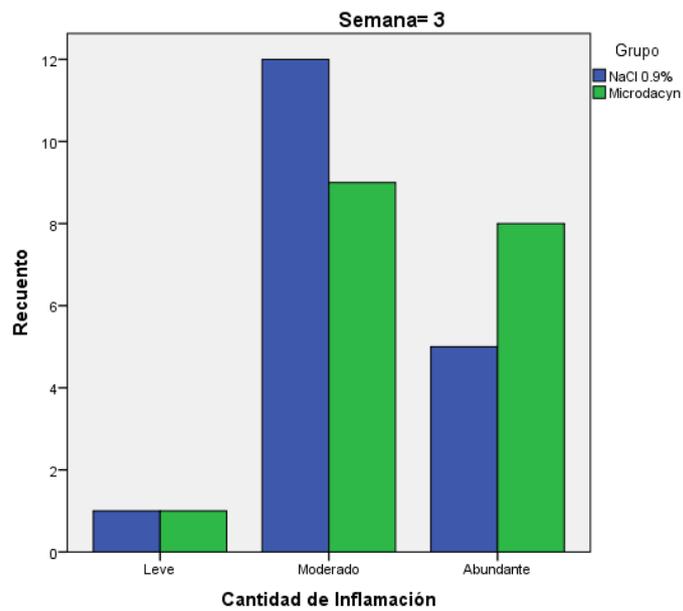
**Gráfica 6.**  
Cantidad de inflamación semana 1



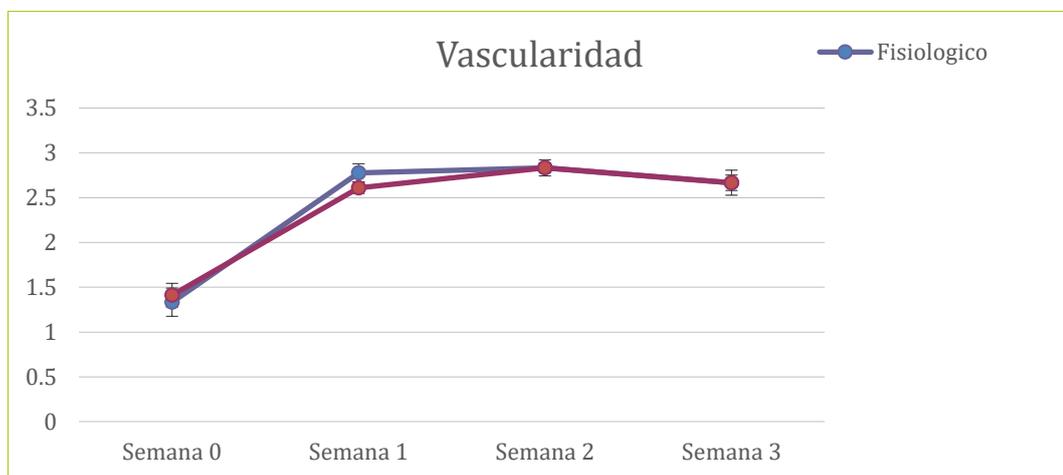
**Gráfica 7.**  
Cantidad de inflamación semana 2



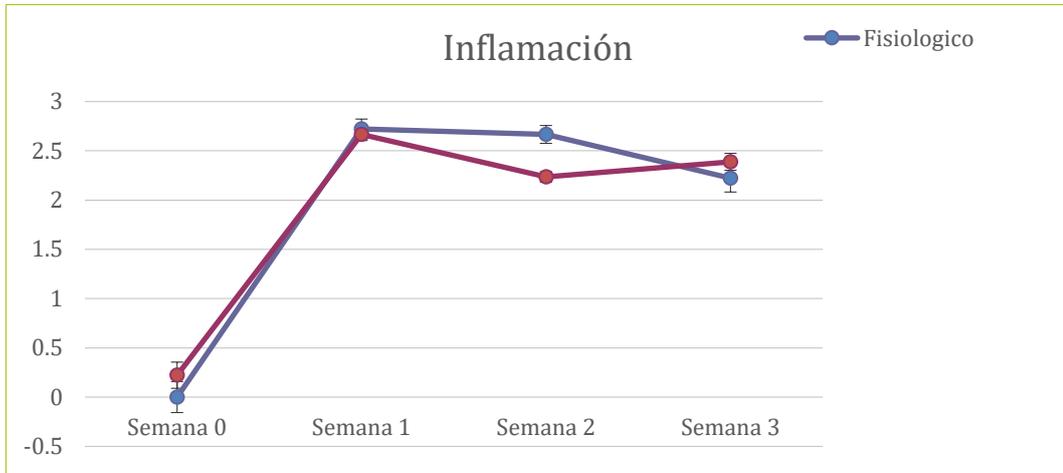
**Gráfica 8.**  
Cantidad de inflamación semana 3



**Gráfica 9.**  
**Vascularidad en las tres semanas de seguimiento.**



**Gráfica 10.**  
**Inflamación en las tres semanas de seguimiento.**



## CAPITULO X

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Busuioc CJ, Mogoșanu GD, Popescu FC, Lascăr I, Pârvănescu H, Mogoantă L. Phases of the cutaneous angiogenesis process in experimental third-degree skin burns: histological and immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(1):163-171. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529325>. Accessed January 28, 2016.
2. Lu P-J, Yang C, Lin C-N, et al. Shiunko and Acetylshikonin Promote Reepithelialization, Angiogenesis, and Granulation Tissue Formation in Wounded Skin. *Am J Chin Med.* 2008;36(01):115-123. doi:10.1142/S0192415X08005631.
3. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):12S - 34S. doi:10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2.
4. González-Espinosa D, Pérez-Romano L, Guzmán-Soriano B, Arias E, Bongiovanni CM, Gutiérrez AA. Effects of pH-neutral, super-oxidised solution on human dermal fibroblasts in vitro. *Int Wound J.* 2007;4(3):241-250. doi:10.1111/j.1742-481X.2007.00331.x.
5. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999;341(10):738-746. doi:10.1056/NEJM199909023411006.
6. AlMalki WH, Shahid I, Mehdi AY, Hafeez MH. Assessment methods for angiogenesis and current approaches for its quantification. *Indian J Pharmacol.* 46(3):251-256. doi:10.4103/0253-7613.132152.
7. Bauer SM, Bauer RJ, Velazquez OC. Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vasc Endovascular Surg.* 39(4):293-306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079938>. Accessed January 19, 2016.
8. Vural E, Berbée M, Acott A, Blagg R, Fan C-Y, Hauer-Jensen M. Skin graft take rates, granulation, and epithelialization: dependence on myeloid cell hypoxia-inducible factor 1alpha. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(7):720-723. doi:10.1001/archoto.2010.103.
9. Li J, Ollague Sierra J, Zhu L, et al. Effects of a topical aqueous oxygen emulsion on collagen deposition and angiogenesis in a porcine deep partial-thickness wound model. *Exp Dermatol.* 2013;22(10):674-676. doi:10.1111/exd.12225.

10. Li J, Zhang Y-P, Zarei M, et al. A topical aqueous oxygen emulsion stimulates granulation tissue formation in a porcine second-degree burn wound. *Burns*. 2015;41(5):1049-1057. doi:10.1016/j.burns.2014.11.016.
11. Yamamoto H, Arai T, Ben S, Iguchi K, Hoshino M. Expression of galanin and galanin receptor mRNA in skin during the formation of granulation tissue. *Endocrine*. 2011;40(3):400-407. doi:10.1007/s12020-011-9529-3.
12. Slavkovsky R, Kohlerova R, Jiroutova A, et al. Effects of hyaluronan and iodine on wound contraction and granulation tissue formation in rat skin wounds. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):373-379. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03559.x.
13. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(5):349-363. doi:10.1038/nrm809.
14. Abu-Seida AM. Effect of Propolis on Experimental Cutaneous Wound Healing in Dogs. *Vet Med Int*. 2015;2015:672643. doi:10.1155/2015/672643.
15. Boateng J, Catanzano O. Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing-A Review. *J Pharm Sci*. 2015;104(11):3653-3680. doi:10.1002/jps.24610.
16. Spear M. Wet-to-dry dressings-evaluating the evidence. *Plast Surg Nurs*. 28(2):92-95. doi:10.1097/01.PSN.0000324782.18708.bd.
17. Lee JC, Kandula S, Sherber NS. Beyond wet-to-dry: a rational approach to treating chronic wounds. *Eplasty*. 2009;9:e14. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2680240&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 29, 2016.

## CAPITULO XI

### 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

DR. OMAR FEDERICO LOPEZ LUGO

Candidato para el Grado de  
Subespecialidad de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva

**TESIS:**  
**EFFECTOS DE LA SOLUCIÓN DE SUPEROXIDACIÓN  
(MICRODACYN®) EN LA ANGIOGÉNESIS DEL TEJIDO DE  
GRANULACIÓN**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

**Biografía**

Datos personales:

Nacido en Mexicali Baja California, el 31 de mayo de 1983.

**Educación:**

Egresado de la Universidad Autónoma de Baja California, grado obtenido  
Médico, en 2008.

4 años de Residencia de la Especialidad de Cirugía General en el  
Hospital Universitario de la Facultad de Medicina UANL.

3 años de Residencia de la Subespecialidad de Cirugía Plástica, Estética  
y Reconstructiva en el Hospital Universitario de la Facultad de Medicina  
UANL.

