



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO
CÁTEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN
“Dr. José Rafael Luna”
UNIDAD CURRICULAR TRABAJO DE GRADO II**



**EFECTO HIPOPIGMENTANTE DE LA FIBRINA RICA EN
PLAQUETAS INYECTABLE SOBRE MÁCULAS
HIPERPIGMENTADAS EN ADULTOS**

Trabajo Especial de grado como requisito para optar al título de
Licenciadas en Bioanálisis

www.bdigital.ula.ve

AUTORAS:

Andrea Valentina Vivas Posada

C.I 25.980.008

Jennifer Del Valle Marrero Pellicer

C.I 22.712.838

TUTORA:

MSc. Anajulia González

Mérida, diciembre de 2023

DEDICATORIA

A Dios Padre Celestial por darme la vida, iluminarme, acompañarme en cada uno de mis pasos y guiarme a alcanzar este logro profesional.

A mis padres y abuela, a quien les debo todo lo que soy, por su amor y apoyo incondicional a lo largo de mi carrera y ser los pilares fundamentales que impulsan mi vida, por creer en mí en todo momento, por sus consejos, esfuerzos para ayudarme a alcanzar esta gran meta y enseñarme que con dedicación trabajo y constancia todo se logra.

A mi hermana Karina y a Daniel, mi compañero de vida, por estar a mi lado y apoyarme en todo momento en esta etapa tan importante.

Este logro también es de ustedes.

Andrea Valentina Vivas P

A Dios quien ha sido mi guía y fortaleza, su mano de fidelidad ha estado conmigo hasta el día de hoy, por permitirme lograr cada una de mis metas, por ser mi guía en cada uno de los pasos que doy y por su amor incondicional que me acompaña todos los días de mi vida.

A mis padres que siempre me han dado el apoyo incondicional, por todo su amor y entrega, por ser mis pilares, este logro es de ustedes, en especial a mi madre que siempre ha estado en cada instante impulsándome a ser cada día mejor, aún en la distancia siento que tú bendición me acompaña, sin ti no lo habría logrado.

A mis tías por confiar en mí y siempre hacerse presente en cada paso que doy, por enseñarme que con constancia y dedicación todo se logra.

A mis abuelas, que sin ellas saberlo me recargan de felicidad.

A mis hermanas y a Carlos Marmolejo que me ha acompañado durante esta etapa tan importante, gracias por tu amor y por ser incondicional conmigo motivándome cuando sentía que no podía más.

Jennifer Marrero Pellicer

AGRADECIMIENTOS

A Dios todo poderoso, por habernos guiado a lo largo de nuestra carrera por ser nuestra fortaleza y darnos salud para alcanzar nuestras metas.

A nuestros padres, por ser los principales promotores de nuestros sueños, por cada día confiar y creer en nosotras y en nuestras expectativas, por habernos inculcado valores y darnos la oportunidad de tener una excelente educación.

A la Universidad de Los Andes por abrirnos sus puertas y brindarnos una educación de calidad, formándonos como profesionales de excelencia.

A la Prof. Anajulia González, tutora de tesis, por su apoyo, esfuerzo, paciencia, dedicación y cariño.

No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor, a su inmensa bondad y apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos, les agradecemos no solo por estar presentes sino por los grandes lotes de felicidad y de diversas emociones que nos han causado. Hacemos presente nuestro gran amor y cariño a nuestros amigos Bárbara, Leidimar, Yulieth, Carolay, Ariana, Anny, Jennifer, Geraldine, Yusma, Hectmer, Michelle, Joel, Gabo, Ociel, Rosa, Félix, Valentina, Carolina. Por hacer de la etapa universitaria, un trayecto de vivencias que nunca olvidaremos.

Valentina y Jennifer

Tabla de Contenido

Tabla de Contenido.....	v
Lista de Tablas.....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Resumen.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	1
Antecedentes del problema.....	1
Situación actual del problema.....	3
Justificación de la investigación.....	4
Alcances y limitaciones.....	5
El problema.....	5
Antecedentes de la hipótesis.....	7
Trabajos previos.....	7
Antecedentes históricos.....	9
Antecedentes teóricos.....	10
Generalidades de la piel.....	10
Regulación de los melanocitos.....	12
Alteraciones del color de la piel.....	14
Diagnóstico y evaluación de las alteraciones del color de la piel..	15
Luz de Wood.....	15
Índice MASI.....	15
PGA (<i>Physicians Global Assesment</i>).....	16
Tratamientos para las alteraciones del color de la piel.....	16
Fotoprotección.....	16
Derivados fenólicos (Hidroquinona).....	17
Retinoides.....	17
Esteroides.....	17
Ácido kójiko.....	17
Ácido azelaico.....	17
Ácido ascórbico (Vitamina C) y antioxidantes.....	18
Niacinamida (Vitamina B3) e inhibidores de la transferencia a melanosoma.....	18
Ácido tranexámico (TXA) liposomado.....	18
Concentrados plaquetarios.....	18
Fibrina rica en plaquetas (PRF).....	19
Características del plasma rico en fibrina.....	19
Factores de crecimiento importantes en el PRF.....	20
Modificaciones en la técnica de obtención del PRF.....	21

Fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF).....	21
Fibrina rica en plaquetas de titanio (T-PRF).....	21
Fibrina avanzada rica en plaquetas (A-PRF).....	21
Fibrina rica en plaquetas inyectable (iPRF).....	22
Albúmina fibrina rica en plaquetas (Alb-PRF).....	22
Técnica de micropunción o microneedling.....	22
Reparación tisular.....	24
Definición de términos.....	25
Operacionalización del evento de estudio.....	27
Hipótesis.....	29
Objetivos de la investigación.....	30
Objetivo general	30
Objetivos específicos.....	30
MATERIALES Y MÉTODOS	31
Tipo de investigación.....	31
Diseño de investigación.....	31
Población y muestra.....	31
Unidad de investigación.....	31
Selección del tamaño de la muestra.....	32
Sistema de variables.....	32
Instrumento de recolección de datos.....	33
Procedimientos.....	33
Diseño de análisis.....	36
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	65
RECOMENDACIONES	66
REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS	67
ANEXOS	75

Lista de Tablas

Tabla 1. Operacionalización de la variable dependiente.....	28
Tabla 2. Operacionalización de la variable independiente.....	28
Tabla 3. Variables estadísticas según la naturaleza, escala de medición e indicadores estadísticos.....	37
Tabla 4. Resultados de laboratorio de los análisis hematológicos...	40
Tabla 5. Valores de hemoglobina y volumen de iPRF obtenido.....	42
Tabla 6. Ancho y largo de la mácula en los meses 1, 2 y 3.....	44
Tabla 7. Ancho y largo de la mácula en los meses 4, 5 y 6.....	46
Tabla 8. Homogeneidad de las máculas durante los 6 meses de estudio.....	52

www.bdigital.ula.ve

Lista de Figuras

Figura 1. Capas de la piel.....	11
Figura 2. Ruta biosintética de las melaninas.....	14
Figura 3. Velocidad y profundidad del dispositivo <i>Dermapen®</i>	23
Figura 4. Escala de Fitzpatrick.....	34
Figura 5. Obtención de la Fibrina rica en plaquetas.....	34
Figura 6. Aplicación del iPRF con técnica de micropunción.....	35
Figura 7. Registro fotográfico de la evolución post-tratamiento de la mácula.....	36
Figura 8. Distribución porcentual de los antecedentes familiares....	38
Figura 9. Distribución porcentual de los antecedentes personales...	39
Figura 10. Distribución del fototipo de piel según la escala de Fitzpatrick.....	41
Figura 11. Distribución porcentual de los antecedentes estéticos de las máculas.....	41
Figura 12. Volumen obtenido de iPRF.....	43
Figura 13. Índice MASI en la fase de tratamiento de la mácula.....	45
Figura 14. Índice MASI post-tratamiento de la mácula.....	46
Figura 15. Parámetro Porcentaje involucrado del Índice MASI.....	47
Figura 16. Parámetro Oscuridad del Índice MASI en la zona frontal.	48
Figura 17. Índice MASI de la zona frontal de una paciente durante los seis meses de estudio.....	48
Figura 18. Parámetro Oscuridad del Índice MASI del pómulo izquierdo.....	49
Figura 19. Índice MASI de la zona pomular izquierda de una paciente durante los seis meses de estudio.....	49
Figura 20. Parámetro Oscuridad del Índice MASI del pómulo derecho.....	50
Figura 21. Índice MASI de la zona pomular derecha de una paciente durante los seis meses de estudio.....	51
Figura 22. Clasificación de la mácula según la homogeneidad.....	52
Figura 23. Humectación durante los seis meses de estudio.....	53
Figura 24. Paciente con mejoría en la humectación.....	54
Figura 25. Paciente con mejoría en las líneas de expresión.....	54
Figura 26. Paciente con mejoría de una posible “dermatitis”.....	55



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO
CÁTEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN
“Dr. José Rafael Luna”
UNIDAD CURRICULAR TRABAJO DE GRADO II



**EFFECTO HIPOPIGMENTANTE DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS
INYECTABLE SOBRE MÁCULAS HIPERPIGMENTADAS EN ADULTOS**

AUTORAS:

Andrea Valentina Vivas Posada
C.I. 25.980.008
Jennifer Del Valle Marrero Pellicer
C.I. 22.712.838

TUTORA:

MSc. Anajulia González

La mácula es un área hiperpigmentada de la piel caracterizada por un aumento de melanina, muy frecuente en el género femenino, afectando su calidad de vida. Los tratamientos despigmentantes son variados destacándose la fibrina rica en plaquetas inyectable (iPRF); sin embargo, hay pocos estudios que relacionen el uso del iPRF en el tratamiento de las máculas. El objetivo de este estudio fue confirmar el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable sobre máculas hiperpigmentadas en adultos que asistieron al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes. El tipo de investigación fue confirmatoria con un diseño de campo, evolutivo, contemporáneo y univariable. Previo consentimiento informado, se realizó una ficha clínica, una valoración del fototipo de piel (escala Fitzpatrick), la captación fotográfica, la medición de la mácula y el índice MASI. Posteriormente, se tomaron muestras de sangre a 15 pacientes de género femenino con edades comprendidas entre 31 y 57 años; centrifugando la muestra a 700 rpm por 3 minutos; el iPRF fue infiltrado en la mácula hiperpigmentada empleando *Dermapen®*, una vez al mes por tres meses; los tres meses siguientes se evaluaron mediante registro fotográfico, índice MASI y mediciones del tamaño de la mácula. Las pacientes presentaron un fototipo Fitzpatrick II, IV y V, mientras que el índice MASI inicial fue leve (84,6%) y moderado (15,4%); estos resultados variaron en el tercer mes a leve (92,3%) y moderado (7,7%) manteniéndose hasta el final del estudio, difiriendo con lo reportado en la literatura, Sin embargo, el iPRF disminuyó la oscuridad de la mácula pasando de hiperpigmentada a pigmentada, aunque no se observaron cambios en el porcentaje involucrado y la homogeneidad de la misma. Finalmente, se concluye que el iPRF podría ser una alternativa para disminuir la hiperpigmentación de las máculas.

Palabras claves: Mácula, fibrina rica en plaquetas inyectable, hipopigmentación, hiperpigmentación, índice MASI.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes del problema

La fibrina rica en plaquetas inyectable (iPRF), es una variación de la técnica de PRF, el cual es un concentrado de plaquetas de segunda generación, que libera factores de crecimiento de manera prolongada. La iPRF se obtiene mediante la centrifugación de sangre del propio paciente a una baja velocidad, se separa de los demás elementos celulares, aplicándose a través de inyecciones en la piel, desencadenando así la estimulación de fibroblastos, dando comienzo a la proliferación, síntesis de colágeno, elastina, diferenciación y metabolismo celular, iniciando el proceso de reparación de la piel; al presentar un recuento superior de plaquetas, hay un mayor potencial regenerativo¹.

Por otra parte, las máculas hiperpigmentadas (mancha o cambio de coloración de la piel sin relieve ni cambio de textura), son áreas hiperpigmentadas, debido al aumento de melanina o por depósito de pigmentos exógenos producto de un incremento del número de melanocitos^{2,3}.

Los melanocitos son células derivadas de la cresta neural, la cual a su vez es parte del neuroectodermo. La principal función de los melanocitos es la producción de melanina la cual es un pigmento producto de un proceso químico llamado melanogénesis que tiene como objetivo brindar fotoprotección a la piel. La melanina es un polímero de estructura química compleja y es el principal pigmento responsable del color normal de piel y cabello. Tiene lugar en el interior de los melanosomas (feomelanosomas si contiene feomelanina y eumelanosomas si contienen eumelanina), a partir de la tirosina. Una sucesión de oxidaciones de tirosina catalizada por la tirosinasa conduce a la síntesis de DOPA (dihidroxifenilalanina) para producir, a continuación, un compuesto intermediario común: la dopaquinona.

A partir de este punto, dos vías distintas conducen a la formación de las eumelaninas y de las feomelaninas³.

La piel cuenta con la unidad melano-epidérmica, la cual es responsable de la producción y distribución de melanina, a través de un proceso llamado melanogénesis. Esta unidad se compone de un melanocito rodeado de queratinocitos y está regulado por un sistema intrínseco y extrínseco. La melanogénesis es un proceso complejo constituido por diferentes etapas; cuando se altera, puede generar diferentes tipos de defectos en la pigmentación que se clasifican como hipo o hiperpigmentación y pueden ocurrir con o sin alteración en el número de melanocitos³.

La melanina tiene numerosas propiedades que son beneficiosas para el cuerpo: absorción y dispersión de la luz UV, neutralización de radicales libres, reacciones de óxido-reducción acopladas y almacenamiento iónico. La disponibilidad de sustratos y la función de las enzimas involucradas en la melanogénesis deciden sobre los tipos de melaninas que se van a producir, como, por ejemplo, las proteínas claves implicadas en la pigmentación de la piel, los componentes de la matriz fibrilar que van a anclar la melanina (glicoproteína Pmel17) y las enzimas implicadas en la melanogénesis que se encuentran dentro de los melanosomas⁴.

De tal manera, como lo refirió Lemmel: “Dos de los métodos principales para aclarar el color de la piel por reducción de la pigmentación cutánea son decolorar la melanina ya formada y prevenir que se forme nueva melanina. Las sustancias despigmentantes frenan o retardan este proceso de melanogénesis o formación de melanina por dos vías: Destrucción selectiva de los melanocitos e inhibición de la biosíntesis de la tirosinasa”⁵.

Por lo tanto, el fundamento de la mayoría de los despigmentantes es inhibir la producción de tirosinasa, responsable de producir la melanina. Por su origen químico se pueden clasificar de forma práctica en dos grupos: fenólicos (hidroquinona), y no fenólicos, que incluye al resto de los agentes despigmentantes comúnmente utilizados⁵.

La hidroquinona (hq) químicamente se conoce como 1,4-dihidroxibenceno. Es un agente anti-melanogénico que inhibe competitivamente la enzima tirosinasa bloqueando la conversión de l-3,4-dihidroxifenilalanina a melanina. Los retinoides actúan en múltiples vías en la síntesis y dispersión de melanina en la piel, los corticoesteroides pueden evitar la pigmentación mediante la supresión no selectiva de la melanogénesis y también tienen efecto antiinflamatorio, el ácido azelaico (aa), siendo un derivado de *Malassezia furfur*, funcionan como un inhibidor competitivo débil de la tirosinasa y tiene efecto antiinflamatorio, con una concentración del 20%. Además, interfiere en la acción de la dopacromotauromerasa (quelante del cobre), desviando la vía eumelánica (oscura) a la feomelánica (clara). Por otra parte, el ácido kójico (ak) se obtiene de metabolitos fúngicos producidos por especies de *Acetobacter*, *Aspergillus* y *Penicillium*, actúa como inhibidor de la tirosinasa y antioxidante, y entre otros despigmentantes como la vitamina C y niacinamida^{5,6}.

Ahora bien, desde el punto de vista molecular, la fibrina rica en plaquetas, libera citoquinas y factores de crecimiento, como la IL-1 que puede inhibir la actividad de la tirosinasa. Por otra parte, el TNF- α y el TGF- β disminuyen la actividad de la misma e inhiben la proliferación del melanocito, teniendo así un efecto hipopigmentante en la piel, por lo tanto, se observan zonas despigmentadas debido a que las células de este órgano pierden pigmento y se hacen más claras⁷.

Situación actual del problema

Las máculas hiperpigmentadas constituyen un problema actual estético importante, sobre todo si la lesión afecta al rostro. Se ha comprobado que el melasma o cloasma presenta una importante carga emocional y psicosocial para las mujeres que lo padecen, cambiando el modo en que una persona se ve a sí misma⁸.

Estudios manifiestan que a nivel mundial el 90% de las consultas dermatológicas están relacionadas con la despigmentación de las máculas, ocupando el primer lugar de consultas referidas por discromías. Si bien todas las razas son afectadas, y hay un predominio particular entre los latinos; tiende a afectar a las personas de piel más oscura⁸.

Por otra parte, es un trastorno pigmentario frecuente causado por distintos factores, uno de ellos es la luz solar, estimulando la melanogénesis, proliferación y migración de melanocitos, debido a que la exposición incontrolada a dichas radiaciones viene acompañada de una serie de efectos negativos en la piel que causan alteraciones dermatológicas; como la fotodermatitis, el fotoenvejecimiento y en el peor de los casos, la fotocarcinogénesis. Otro de los factores son las alteraciones hormonales, ya que la hiperpigmentación tiene mayor prevalencia en mujeres que reciben anticonceptivos y durante el embarazo (segundo y tercer trimestre), conocida también como máscara del embarazo, donde aumentan los niveles de hormonas placentarias, ováricas y pituitarias, las cuales son un estímulo para la melanogénesis⁸.

Justificación de la investigación

La piel del rostro es más fina y delicada que la del resto del cuerpo, además se encuentra expuesta durante todo el año a múltiples agentes externos que pueden dañarla como la contaminación o los cambios extremos de temperatura. Por lo tanto, su cuidado es muy necesario para evitar en este caso máculas; causando en las personas afectadas un impacto negativo en la calidad de vida, provocando alteraciones emocionales como ansiedad, baja autoestima e incluso depresión; afectando la vida social, la salud física y la situación económica⁹.

Muchas de las personas afectadas con este diagnóstico recurren a diversos tratamientos; desde caseros hasta más especializados. Uno de los

tratamientos de más fácil acceso, económico y que no causa ninguna reacción adversa a la persona sería la fibrina rica en plaquetas inyectable, un derivado de los concentrados plaquetarios, que tienen un amplio potencial regenerativo; ya que liberan factores de crecimiento de manera prolongada. En este sentido, existen pocos estudios relacionados con el uso del iPRF en el tratamiento de las máculas: lo que nos motivó a estudiar, el efecto hipopigmentante del iPRF en las máculas hiperpigmentadas.

Alcances y limitaciones

Según Hernández et al. (2010)¹⁰, los alcances de una investigación están relacionados al diseño de la misma. Es por esto, que el diseño será quien determinara las estrategias que se utilizaran para dar respuesta a la pregunta de investigación.

De esta manera, el alcance fue confirmar la relación entre el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable sobre máculas hiperpigmentadas en adultos que asistieron al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, desde enero hasta noviembre de 2023.

Respecto a las limitaciones de esta investigación, no estuvieron sujetas a los recursos metodológicos, de financiamiento y de materiales, sino al compromiso por parte de las pacientes al momento de asistir a cada una de las citas correspondientes y al cumplimiento de las recomendaciones sobre el cuidado post-infiltración del iPRF.

El problema

Luego de describir la situación actual del problema, se propuso el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuál es la relación entre el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable en las máculas hiperpigmentadas de adultos, que asistieron al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, desde enero hasta noviembre de 2023?

www.bdigital.ula.ve

Antecedentes de la hipótesis

Trabajos Previos

Hugo Valera y colaboradores publicaron en el 2018 en la revista *Clinical Oral Investigations* un trabajo titulado: *Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization*. El objetivo fue evaluar el contenido de células sanguíneas, aspectos morfológicos, expresión génica de colágeno tipo I y la liberación de factores de crecimiento en la fibrina rica en plaquetas inyectable (i-PRF). El diseño de investigación fue de campo, evolutivo contemporáneo y univariable. Para el estudio se recogieron muestras de sangre de 15 voluntarios para la obtención del i-PRF. Se cultivaron muestras de coágulos de sangre en i-PRF durante 10 días; las muestras de i-PRF y sangre se caracterizaron biológicamente mediante un análisis histológico e inspección de la red de fibrina, la distribución de plaquetas y leucocitos en la sangre. Los resultados obtenidos registraron una mayor concentración de plaquetas y leucocitos en i-PRF que, en sangre periférica, las imágenes SEM revelaron aglomeración de plaquetas en algunas regiones, y se observó una red de fibrina en toda la muestra de i-PRF. Para finalizar, los autores concluyeron que la fibrina rica en plaquetas inyectable se convierte en un buen enfoque para la curación de tejidos blandos, debido a la formación de fibrina tridimensional rica en plaquetas, leucocitos, colágeno tipo I y factores de crecimiento. Este trabajo se incluye como antecedente previo debido a la relevancia clínica, caracterización morfológica, celular y proteica de la fibrina rica en plaquetas, ya que proporciona una mejora de las guías clínicas para varias aplicaciones médicas, el uso de fibrina rica en plaquetas inyectable puede extenderse a otras aplicaciones en otros campos¹¹.

Xuzhu y colaboradores publicaron en el 2019 en la revista *J Cosmet Dermatol* un trabajo titulado: *Fluid platelet-rich fibrin stimulate greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when*

compared to platelet-rich plasma. El objetivo fue comparar el PRF fluido con el PRP sobre el comportamiento y la regeneración de las células de la piel; siendo el diseño de investigación de laboratorio, evolutivo contemporáneo y univariable. Para el estudio se cultivaron fibroblastos cutáneos dérmicos con PRF fluido o con plasma rico en plaquetas (PRP) y se investigó su capacidad para promover en la viabilidad celular, la migración, la propagación, la proliferación. Los resultados obtenidos demuestran que con el PRF fluido, los fibroblastos de la piel migraron más del 350% en comparación con el control; además indujo significativamente una mayor proliferación celular a los 5 días. Finalmente, el PRF fluido demostró una capacidad significativamente mayor para inducir la síntesis de la matriz de colágeno en comparación con el PRP. Los autores concluyeron que el PRF fluido tuvo un mayor potencial regenerativo en los fibroblastos de piel humana planteando que es necesario evaluar las ventajas potenciales de la eliminación de anticoagulantes de los concentrados plaquetarios para el futuro uso clínico del PRF fluido en el campo de la estética facial. Este trabajo es de gran importancia, pues de los resultados del mismo surgió la propuesta de investigación del proyecto a elaborar¹².

Haidar Hassan y colaboradores publicaron en 2020 en la revista *Journal of Cosmetic Dermatology* un trabajo titulado: *Injectable platelet-rich fibrin for facial rejuvenation: A prospective, single-center study*. El objetivo fue evaluar la eficacia de la fibrina rica en plaquetas inyectable (i-PRF) para el rejuvenecimiento de la piel del rostro, mediante un sistema objetivo de análisis de la piel y medidas de resultado validadas e informadas por los pacientes. La tecnología del sistema PRF se utilizó para preparar i-PRF. Se incluyeron 11 mujeres en el estudio y durante 3 meses recibieron inyecciones intradérmicas mensuales de i-PRF en 3 regiones faciales: áreas malaras (1 cc de cada lado), pliegue nasolabial (0,5 cc de cada lado) y piel del labio superior (1 cc). La eficacia de los procedimientos estuvo evaluada mediante un análisis objetivo de la piel (visia®) y una evaluación subjetiva del resultado

informado por el paciente (face-Q) al inicio y después de 3 meses de tratamiento. En los resultados obtenidos se observó una mejora significativa en las manchas superficiales de la piel ($P = 0,01$) y los poros ($P = 0,03$) a los 3 meses de seguimiento. Otras variables, como la textura de la piel, las arrugas y las manchas mostraron una mejora numérica. Todas las escalas face-Q que miden la satisfacción con la apariencia mostraron una mejora significativa desde el inicio, donde se incluyó la satisfacción con la piel ($P = 0,002$), la apariencia facial ($P = 0,025$), mejillas ($P = 0,001$), mentón ($P = 0,002$) y labios ($P = 0,04$); no se presentaron efectos adversos importantes. Para finalizar los autores concluyeron que tras una serie de tres inyecciones de i-PRF dio como resultado un rejuvenecimiento significativo de la piel del rostro a los 3 meses de seguimiento, como lo demuestran los parámetros mejorados del análisis de la piel y las puntuaciones de autoevaluación del paciente. Este trabajo se incluye como antecedente previo debido a su importancia en la regeneración de la piel; debido a que las preparaciones derivadas de plaquetas autólogas se han utilizado en muchos campos quirúrgicos para mejorar los resultados de curación, con beneficios reportados en varias indicaciones estéticas¹³.

Antecedentes Históricos

En las últimas dos décadas, se mejoró la comprensión de las propiedades fisiológicas de las plaquetas en la reparación de heridas, lo que llevó al aumento de sus aplicaciones terapéuticas¹⁴.

En 1915, el Dr. Grey fue el primero en usar fibrina de la sangre para el control del sangramiento en una cirugía cerebral. Luego en 1974, el potencial regenerativo de las plaquetas fue introducido por Ross y otros científicos, quienes fueron los primeros en describir un factor de crecimiento a partir de plaquetas. Pero fue hasta 1986 cuando Knighton y colaboradores reportaron

por primera vez el primer resultado clínico del uso de concentrados plaquetarios promoviendo la cicatrización local¹⁴.

En el año 2000 el Dr. Choukron, médico anestesiólogo, dedicado al tratamiento del dolor; en Francia desarrolla una nueva familia de concentrados plaquetarios, como la fibrina rica en plaquetas (PRF), para el manejo de heridas de difícil reparación; utilizada inicialmente en la implantología oral. Esta técnica al emplear solo sangre centrifugada sin aditivos, hizo posible evitar todas las restricciones de la ley francesa sobre la recolección de productos derivados de la sangre. Actualmente, varias investigaciones muestran su aplicación en diversas disciplinas de la odontología, y en el año 2006 introdujo el uso de PRF para tratamientos estéticos¹⁵.

Antecedentes teóricos

Generalidades de la piel

La piel es el órgano más grande de nuestra anatomía y representa aproximadamente el 16% del peso corporal. Es un órgano complejo de defensa primaria, que protege al individuo contra las agresiones del medio, como la radiación ultravioleta (ruv) a través de la melanina. Además, participa en la termorregulación y síntesis de la vitamina D, posee funciones sensoriales y excretoras, actuando como un órgano inmune¹⁶.

La piel se compone de tres capas principales: la epidermis (capa exterior), el corion (Dermis) y el tejido subcutáneo (Hipodermis)¹⁶, como se muestra en la Figura 1.

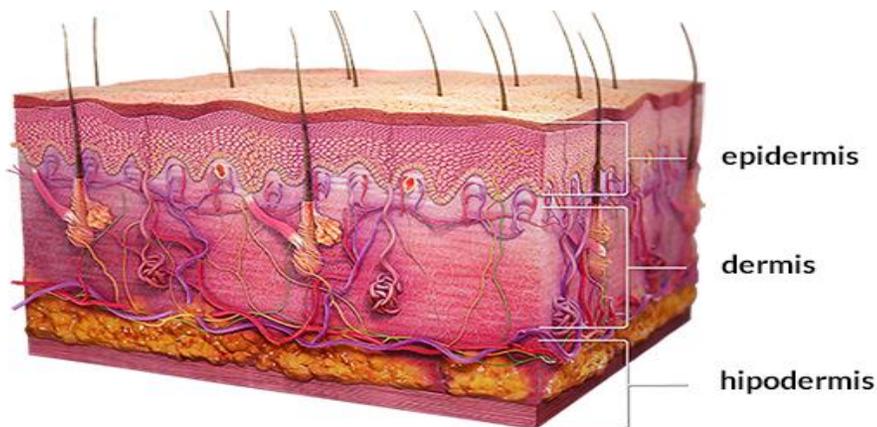


Figura 1. Capas de la piel. Disponible en: <https://abs.bimedica.com/cuidado-corporal/todo-lo-que-tenes-que-saber-sobre-la-piel/>

En la epidermis existen otras poblaciones celulares, como son los melanocitos, que inyectan el pigmento formado por ellos a los queratinocitos; las células de Langerhans, que tienen funciones inmunológicas, y las células de Merkel, de función sensorial poco conocida. Este epitelio carece de vasos y nervios, y se ve perforado por los anejos que pueden ser glandulares como las glándulas sebáceas y sudoríparas ecrinas y apocrinas y otros queratinizados como pelos y uñas. Inmediatamente por debajo, y separada por la unión dermo-epidérmica, se encuentra la dermis, estrato conjuntivo 20 a 30 veces mayor que la capa anterior, que alberga en su interior los plexos vasculonerviosos y sirve de sostén a la epidermis y a sus anejos. Está formada por un componente fibroso, que incluye fibras de colágeno (principal estructura de la dermis) y fibras elásticas¹⁷.

Sus células constitutivas son los fibroblastos, como las células más importantes junto a los mastocitos y los histiocitos. Estos componentes se encuentran dentro de una sustancia fundamental, en la que predominan los mucopolisacáridos hidratados, con gran capacidad para retener agua. Por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis, panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, que, aparte de contener algunos elementos vasculonerviosos, es un perfecto aislante térmico y sirve de protección frente

a los traumatismos a los órganos internos. Ya debajo, existe una fascia fibrosa profunda, que se considera el límite cutáneo¹⁷.

En la mayor parte de las ocasiones, la piel es la primera barrera frente a agresiones externas; la de mayor relevancia es la exposición a las radiaciones solares, las cuales pueden conducir al denominado fotoenvejecimiento, por la destrucción sistemática de sus elementos constitutivos por efecto directo y por la generación de especies reactivas del oxígeno; aunque el organismo por sí mismo también las genera en el proceso de envejecimiento natural. Los daños provocados o inducidos a causa del fotoenvejecimiento pueden ser contrarrestados a través de distintos tratamientos, como son los diferentes compuestos protectores y regeneradores, tanto naturales como no naturales; estas radiaciones estimulan poblaciones celulares, como los melanocitos¹⁸.

Regulación de los melanocitos

Los melanocitos son un grupo de células especializadas que tienen un importante papel en la pigmentación de la piel, debido a su capacidad para producir y distribuir melanina. Se localizan en la base de la epidermis y en el folículo piloso, de tamaño variable y núcleo ovoide, sintetizan a la melanina mediante el proceso de la melanogénesis. Son caracterizadas por presentar largas prolongaciones, denominadas prolongaciones dendríticas, que se extienden y ramifican entre los queratinocitos vecinos. A través de estas prolongaciones cada melanocito hace contacto con alrededor de 30 – 40 queratinocitos; constituyendo, el conjunto formado por el melanocito y los queratinocitos con los que se relaciona la denominada unidad melano-epidérmica. Esta asociación permite al melanocito transferir melanina a los queratinocitos, lo que determina el color de la piel y confiere protección frente a los efectos dañinos de la radiación ultravioleta¹⁹.

Otro de los factores determinantes de la coloración de la piel es el tipo de melanina producida por los melanocitos. Los melanocitos humanos producen tanto el pigmento negro-marrón (eumelanina) como el rojizo-amarillo (la feomelanina). La feomelanina es el tipo principal en el pelo pelirrojo y predomina en la epidermis de los tipos de piel I y II (blanca y muy blanca, respectivamente). La eumelanina está presente en grandes cantidades en los queratinocitos de individuos de cabello y piel oscura siendo este tipo de melanina la de mayor acción fotoprotectora^{19,20}.

La síntesis de melanina tiene lugar en el melanosoma, orgánulo intracelular especializado rodeado de membrana que se origina a partir del retículo endoplasmático. Durante el proceso de la biogénesis de este orgánulo, caracterizado por la sucesión de distintas etapas, el melanosoma adquiere la enzima tirosinasa, enzima que cataliza la conversión del aminoácido tirosina (Tyr) a dihidroxifenilalanina quinona (DOPAquinona) y las proteínas 1 y 2 relacionadas con la tirosinasa (TRP-1 y TRP-2 ó DCT); proteínas que actúan en la melanogénesis como oxidasa del ácido 5,6-dihidroindol-2-carboxílico (DHICA) y tautomerasa de la dihidroxifenilalanina cromo (DOPAcromo), respectivamente. La tirosinasa también interviene en pasos específicos de la eumelanogénesis lo que explica que este proceso sea dependiente de esta enzima. El control de la síntesis de feomelanina es poco conocido, aunque parece ser menos dependiente de la tirosinasa, pudiendo tener lugar incluso cuando los niveles de tirosinasa son prácticamente indetectables.^{3,19,20} (Figura 2)

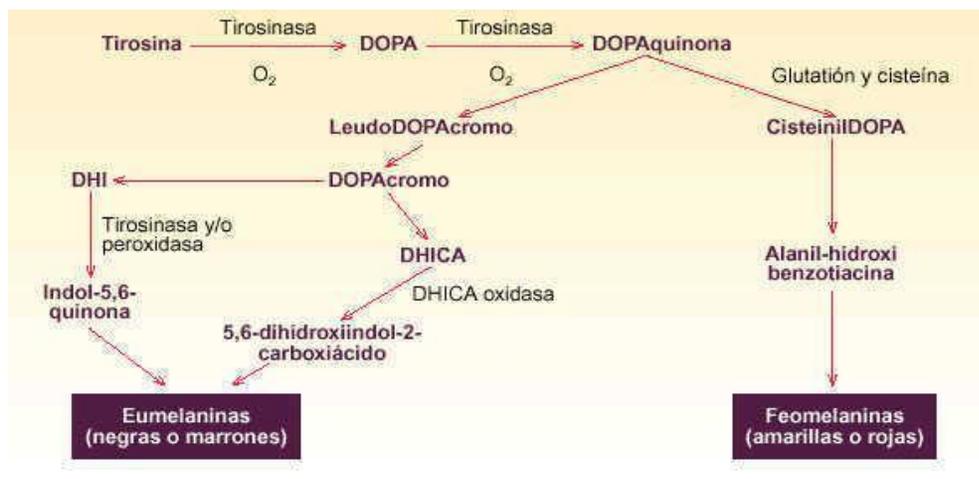


Figura 2. Ruta biosintética de las melaninas. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-despigmentantes-i--13021243>

Alteraciones del color de la piel

Se definen como cambios de color en la piel, reflejadas por un aumento o ausencia de pigmento, generalmente melánico, aunque también pueden estar producidas por cambios vasculares, extravasación hemática o depósito de diferentes sustancias como amiloide, fármacos, etc. Se pueden clasificar en: hipopigmentaciones e hiperpigmentaciones cutáneas²¹.

En el grupo de la hipopigmentación se encuentra gran variedad de patologías que también pueden ser localizadas o generalizadas según su causa. Las alteraciones más frecuentes corresponden a hipopigmentaciones post-inflamatorias, entre las que se incluyen; enfermedades infecciosas, inflamatorias, procedimientos y causas misceláneas^{21,22}.

Por otra parte, las hiperpigmentaciones adquiridas son afecciones importantes ya que representan una de las principales causas de consulta dermatológica. Estas se deben a un incremento en la síntesis de melanina, aumento en el número de melanocitos, o son secundarias a procesos inflamatorios; como el desorden pigmentario adquirido común, caracterizado por la presencia de máculas hiperpigmentadas irregulares, localizadas en zonas foto expuestas, como resultado de un incremento de la melanina epidérmica y/o dérmica. Estas hiperpigmentaciones se ubican principalmente

en el rostro, sobre todo en la región centro facial, malar y mandibular, resaltando, que la genética, los factores hormonales y la exposición a radiación ultravioleta (ruv) son los principales aspectos implicados en la patogénesis²³.

Diagnóstico y evaluación de las alteraciones del color de la piel

Existen muchos protocolos de diagnóstico, pero los principales o los más empleados son la luz de Wood y el índice MASI; además, para la evaluación del tratamiento se utiliza PGA. A continuación, se explican cada uno de ellos:

Luz de Wood. Es un haz de luz emitido por una lámpara de mercurio, cuya longitud de onda está en el rango de 400 y 450 nm, el cual estudia los trastornos de la pigmentación. En las lesiones hiperpigmentadas facilita la localización de la hiperpigmentación, acentuando los cambios de pigmentación por depósito de melanina. El diagnóstico del melasma es primordialmente clínico, por lo tanto, se utiliza la luz de Wood como ayuda diagnóstica²⁴.

Posteriormente, el melasma se divide en cuatro patrones de pigmentación de acuerdo con el examen con la luz de Wood, el tipo epidérmico, bajo la luz normal generalmente es de color marrón claro; al visualizarse con luz de Wood, el contraste del color de la piel lesionada se distingue y en la histología presenta depósitos de melanina en las capas basal y supra basal de la epidermis^{24,25}.

Índice MASI. Se emplea para evaluar de forma cuantitativa la severidad del melasma, como el Melasma Area and Severity Index (MASI), el cual es un método clinimétrico que permite establecer con mayor precisión la severidad del trastorno de una manera más sistemática. El MASI inicialmente divide la cara en cuatro áreas: frente (F), malar derecho (MD), malar izquierdo (MI), y el mentón (M, peribucal), que corresponde al 30%, 30%, 30% y 10%,

respectivamente, de la superficie total o área (A) de la cara. Evalúa oscurecimiento o intensidad de la pigmentación (O) y homogeneidad de la pigmentación (H)^{25,26}.

El rango de severidad oscila de 0 a 48. Se sugirieren los siguientes puntos de corte para calificar a los pacientes como portadores de un melasma leve, moderado o severo²⁴.

- ≤ 15 leve
- 16-31 moderado
- ≥ 32 severo

MASI es la medida de resultados predominante que se ha empleado en la valoración del melasma durante las últimas 2 décadas para evaluar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento^{25,26}.

PGA (Physicians Global Assessment). Es el primer criterio de valoración de eficacia en ensayos clínicos en el melasma. Es una medida subjetiva clínicamente relevante del cambio en la severidad de la pigmentación después del tratamiento en comparación con la línea de base. Implícita en la evaluación se encuentra una cartografía muy precisa de las lesiones iniciales. “PGA dinámico”, se consigue con fotografía al inicio del estudio y después del tratamiento, esto se considera una herramienta importante para evaluar la eficacia terapéutica²⁴.

Tratamientos para las alteraciones de la piel

En la actualidad existen diversos tratamientos para controlar las alteraciones que se presentan en la piel, y los más resaltantes son:

- *Fotoprotección*. Es el mejor método de control establecido para el melasma. La luz ultravioleta, así como la luz visible pueden causar un empeoramiento sostenido de la pigmentación en todo tipo de piel, especialmente los tipos de piel más oscura. Este hecho proporciona una justificación para la

recomendación del uso diario de protector solar con agentes físicos, como dióxido de titanio y óxido de zinc^{24,25}.

- *Derivados fenólicos (Hidroquinona)*. La hidroquinona es una de las moléculas más efectivas para el tratamiento de trastornos hiperpigmentarios. La tirosinasa es una enzima clave que participa en procesos limitantes de la melanogénesis, y varias de las terapias disponibles en la actualidad, incluida la hidroquinona (HQ), están dirigidas a inhibir esta enzima. Inhibe la conversión de l-3,4-dihidroxifenilalanina a melanina por la inhibición competitiva de la tirosinasa. Los productos oxidativos derivados de la HQ también causan daño oxidativo a los lípidos y proteínas de membrana^{6,24,25}.

- *Retinoides*. Logran un efecto despigmentante por descamación epidérmica, aumento en el recambio epidérmico, inhibición del factor de conversión de la tirosinasa y dopacromo sin causar toxicidad al melanocito interfiriendo además con la transferencia de melanosomas a los queratinocitos^{24,25}.

- *Esteroides*. Son capaces de suprimir citoquinas melanogénicas, como la endotelina -1 (ET-1) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que son mediadores de la melanogénesis inducida por radiación UV^{25,26}.

- *Ácido kójico*. Antibiótico producido a partir de diferentes tipos de hongos como *Aspergillus* y *Penicillium*, es un quelante del cobre en la tirosinasa e inhibe NF-κB en los queratinocitos, lo que resulta en una actividad que favorece a una disminución en la pigmentación. Bloquea la síntesis de dopa y dopaquinona. Previene la transformación de dopacromo a eumelanina^{25,26}.

- *Ácido azelaico*. Ácido dicarboxílico natural, sintetizado por *Malassezia furfur*, es un inhibidor competitivo reversible débil de la tirosinasa, que

conduce a las máculas hipopigmentadas comúnmente observadas en la tiña versicolor^{24,26}.

- *Ácido ascórbico (Vitamina C) y antioxidantes.* Los antioxidantes pueden interactuar con el cobre en el sitio activo de la tirosinasa. Por lo tanto, el antioxidante puede inhibir la actividad de la tirosinasa y prevenir la polimerización oxidativa del melasma a través de su capacidad para quelar iones mediadores de melanina. El ácido ascórbico, un agente antioxidante bien conocido, es otro tratamiento quelante del cobre^{24,25,26}.

- *Niacinamida (Vitamina B3) e inhibidores de la transferencia al melanosoma.* Una reducción en la transferencia de melanosomas resulta en hipopigmentación al bloquear la dispersión de pigmento a los queratinocitos. Un inhibidor de la serina proteasa ha sido reportado como modulador de la activación del receptor 2 activado por proteasa, que resulta en la acumulación de melanosomas dentro de los melanocitos in vitro. Lectinas y neoglicoproteínas también han demostrado reducir la transferencia de melanosomas in vitro. En un ensayo de rostro dividido demostraron que la niacinamida al 5% en crema reduce significativamente la hiperpigmentación y aligera el color basal de la piel en 8 semanas²⁴.

- *Ácido tranexámico (TXA) liposomado.* El TXA tópico liposomal puede considerarse como una forma segura y efectiva de opción terapéutica para el tratamiento del melasma sin efectos secundarios significativos. Sin embargo, más ensayos con concentraciones más altas de TXA y muestras de mayor tamaño son necesarios para confirmar los efectos que se puedan producir al momento de su uso²⁴.

- *Concentrados plaquetarios.* Son biomateriales autógenos obtenidos por centrifugación sanguínea a un determinado tiempo y revoluciones, consecuentemente de dicho procedimiento se separan las plaquetas.

Contienen factores de crecimiento en alto volumen, tienen naturaleza proteica y su importancia, en los procesos de cicatrización y reparo, radica en su capacidad para modificar respuestas biológicas, regulando procesos como migración, proliferación, diferenciación y metabolismo^{15,27}.

Por consiguiente, existen diferentes investigaciones que respaldan el uso de los concentrados plaquetarios, considerándolos como una alternativa terapéutica a disposición. Estos concentrados son clasificados como de; 1° Generación: Plasma Rico en Plaquetas (PRP), el cual requiere de anticoagulante y activador, y de 2° Generación: Fibrina Rica en Plaquetas (FRP), obtenida de la centrifugación y sin el uso de aditivos como anticoagulantes u otro agente gelificante¹⁵.

Fibrina rica en plaquetas (PRF)

Es un concentrado plaquetario de segunda generación, con alto potencial regenerativo. Las plaquetas contenidas en la PRF liberan factores de crecimiento, leucocitos y citoquinas que optimizan el proceso de regeneración, además la matriz de fibrina promueve la angiogénesis, facilitando el acceso a la zona lesionada, desempeñando un importante papel en la cicatrización y renovación de la piel. El proceso de obtención de la PRF es considerado simple y de bajo costo. Estos concentrados plaquetarios proporcionan alternativas terapéuticas, utilizando material autógeno con potencial para estimular el proceso fisiológico de la cicatrización, y auxiliar en la regeneración de diversos tejidos^{14,27}.

- Características del plasma rico en fibrina.

Presenta una mayor cantidad de plaquetas, leucocitos y factores de crecimiento (PDGF, VEGF y TGF) en comparación del PRP. La disposición de la malla de fibrina tiene una estructura trimolecular, presenta una baja concentración de trombina que da origen a una estructura flexible que favorece el atrapamiento de las plaquetas para atraer a células madre

circulantes, es usada como una verdadera membrana o tejido por su arquitectura fuerte de fibrina; la liberación de factores de crecimiento y proteínas de la membrana se dan durante más de siete días y la técnica para su obtención es bastante rápida (menos de 20 min), no requiere uso de aditivos, por ello se considera una técnica autógena^{27,28}.

- *Factores de crecimiento importantes en la PRF.*

PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas): actúa en la reparación y proliferación celular. Su actividad mitogénica estimula la quimiotaxis de monocitos y macrófagos, además de la fagocitosis de monocitos, neutrófilos y síntesis del colágeno^{14,28}.

VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular): es un mitógeno selectivo de células endoteliales con acción angiogénica in vivo, es el más poderoso de los promotores del crecimiento vascular, presenta 5 isoformas distintas y la más abundante en las plaquetas es la VEGF-A. Pertenece a la familia que incluye al Factor de Crecimiento Placentario (PLGF). Entre las células productoras de este factor además de las plaquetas, se encuentran los macrófagos, osteoblastos y células musculares lisas principalmente en estado de hipoxia²⁹.

TGF-beta (factor de crecimiento transformador beta): mejora la deposición de la matriz extracelular, aumentando su síntesis e inhibiendo la degradación de colágeno¹⁴.

IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo I): es el más abundante en el tejido óseo, es producido por osteoblastos y estimula la formación de hueso, induciendo la proliferación celular, diferenciación y la biosíntesis de colágenos tipo I; también es encontrado en cantidades significativas en las plaquetas. Cuando es liberado por estas últimas, es un factor quimiotáctico poderoso para células endoteliales vasculares, causando un aumento en la neovascularización de la herida¹⁴.

EGF (factor de crecimiento epidérmico): los niveles en plasma son indetectables, pero en las plaquetas son encontrados en cantidades

apreciables. Después de la activación de las plaquetas, es liberada una cantidad suficiente para inducir la migración y mitosis celular. Así mismo, se le atribuye la capacidad de estimular la proliferación y diferenciación de la epidermis, dermis, epitelio corneal, pulmones y tráquea, durante la reparación tisular¹⁴.

Modificaciones en la técnica de obtención del PRF

La fibrina rica en plaquetas inyectable (i-PRF) es el avance más reciente y exitoso en PRF. En esencia, se creó retrasando el método de centrifugación, omitiendo la formación de una membrana de PRF. Se ha demostrado que las modificaciones en la velocidad y el tiempo de centrifugación permiten obtener diferentes tipos de protocolos de fibrina rica en plaquetas^{30,31}:

- *Fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF)*: este protocolo se basa en la obtención de un coágulo de fibrina mediante una velocidad de centrifugación de 2700 rpm por 12 minutos, empleando tubos de vidrio sin aditivos. Fue patentado por Choukroun en el año 2000 como un producto farmacéutico indicado para la regeneración de tejidos duros y blandos³².

- *Fibrina rica en plaquetas de titanio (T-PRF)*: es una variación del protocolo anterior propuesto por Choukroun, diferenciándose por el empleo de tubos de titanio para evitar la posibilidad de que las partículas de sílice cuelguen de la estructura de fibrina en un tubo de vidrio y lleguen al paciente; pero manteniendo la misma velocidad y tiempo de centrifugación (2700rpm por 12 minutos) aplicado por Tunali en el año 2014³³.

- *Fibrina avanzada rica en plaquetas (A-PRF)*: este protocolo se fundamenta en disminuir la velocidad de centrifugación de 2700 a 1300 rpm y aumentando el tiempo de centrifugación de 12 a 14 minutos, con el uso de tubos recubiertos de vidrio. Este procedimiento lo realizó Choukroun en el año 2014, demostrando además, que en el A-PRF la liberación de los

factores de crecimiento fueron significativamente mayores al compararlo con PRP y L-PRF³⁴.

- *Fibrina rica en plaquetas inyectable (I-PRF)*: este protocolo se basa en una baja centrifugación que permite obtener la fibrina rica en plaquetas en forma líquida, permitiendo la separación antes de la formación de coágulos, sin construir una membrana de PRF. Esta modificación fue realizada por Mourão en el año 2015, el cual estableció un protocolo de centrifugación de 700 rpm durante 3 minutos, sustituyendo a su vez el uso de tubos de vidrio por tubos de plástico³⁵.

- *Albúmina fibrina rica en plaquetas (Alb-PRF)*: este protocolo se basa en disminuir la velocidad y el tiempo de centrifugación a 1300 rpm durante 8 minutos utilizando tubos de plástico, anexando un paso adicional de calentamiento. Fue establecido por Fujioka en el año 2020, demostrando un aumento en la liberación de factores de crecimiento con el tiempo³⁶.

Técnica de micropunción o microneedling

Es una técnica mínimamente invasiva que se basa en realizar micropunciones en la epidermis, a fin de estimular el proceso natural de autorreparación de la piel, empleando un dispositivo automático denominado *Dermapen®*, el cual se utiliza con el objetivo de inducir la regeneración y el rejuvenecimiento de la piel. Utiliza un cabezal descartable que puede ser plano, llamado nano o contener 9, 12, 36 o 42 agujas estériles de acero inoxidable y un calibre de 32 G. Cuenta con un motor silencioso mediante el cual se generan un total de 110 revoluciones por segundo, lo que, junto con los cabezales de agujas, llegan a realizar más de 1.300 micro-canales por segundo³⁷.

Las agujas perforan la piel, abriendo micro-canales que facilitan la absorción transdérmica de activos con función reestructurante y

regeneradora. Al lesionar la piel con las microagujas, se provoca una lesión controlada con el objetivo de obtener una reacción inflamatoria y la liberación de factores de crecimiento, que estimulan la multiplicación de los fibroblastos en la dermis y así la generación de nuevo colágeno y elastina³⁷.

Se debe colocar el cabezal seleccionado y programar la profundidad, la cual se expresa en (mm) y la velocidad representada por distintos colores, que van aumentando según el nivel, desde el más leve (nivel 1) hasta el más intenso (nivel 5) como se muestra en la Figura 3; lo mencionado anteriormente, dependerá de la zona a tratar y las condiciones de la piel³⁷.

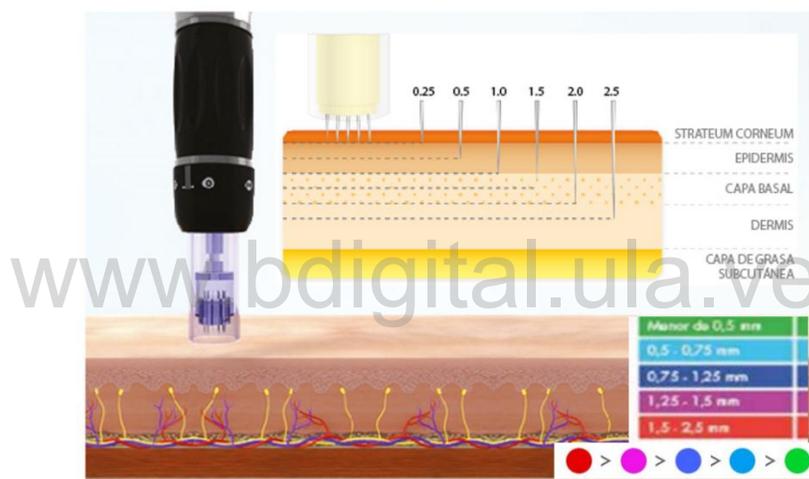


Figura 3. Velocidad y profundidad del dispositivo *Dermapen®*. Disponible en: <https://vivadermoestetica.com/dermapen/>

Profundidad:

- Frente: piel delgada (0,25-0,50mm); piel gruesa (0,50-0,75mm).
- Entre cejas: piel delgada (0,25-0,50mm); piel gruesa (0,50-1,0mm).
- Nariz: piel delgada (0,25mm); piel gruesa (0,50mm).
- Área de los ojos: piel delgada (0,25mm); piel gruesa (0,25-0,50mm).
- Pómulos: piel delgada (0,50mm); piel gruesa (0,50-1,0mm).
- Mentón: piel delgada (0,50-1,0mm); piel gruesa (1,0-2,0mm).
- Labio superior: piel delgada (0,25mm); piel gruesa (0,25-0,75mm).

- Cicatrices faciales: piel delgada (1,0-1,25mm); piel gruesa (1,50-2,0mm).
- Estrías: piel delgada (1,50-2,0mm); piel gruesa (1,5-2,0mm).
- Cicatrices quirúrgicas y quemaduras: piel gruesa (2,0-3,0mm).

Velocidad:

- Color verde: nivel 1.
- Color azul cielo: nivel 2.
- Color azul oscuro: nivel 3.
- Color rosa: nivel 4.
- Color rojo: nivel 5.

Reparación tisular

Es un proceso por el cual la piel u otros tejidos se reparan después de una lesión accidental, enfermedad o intervención quirúrgica. Por esta razón la reparación tisular ha fascinado desde siempre en el ámbito de la investigación médica, constituyendo un complejo proceso biológico que comprende la integración de diversos estadios tales como la inflamación, la quimiotaxis, división celular, la angiogénesis, la síntesis de las proteínas de la matriz extracelular y la remodelación del tejido neoformado³⁸.

La reparación tisular se puede dividir en tres fases principales:

Fase inflamatoria: comienza al instante de producirse la lesión, suele tener una duración de 2-3 días y tiene como objetivo local eliminar todas las sustancias nocivas, limpiar los tejidos dañados y detener la hemorragia preparando la zona para la reconstrucción y reparación de la lesión^{38,39}.

Fase proliferativa: comienza al culminar la fase inflamatoria aproximadamente al cuarto día de producida la lesión y suele durar 3 semanas. En esta fase va a ocurrir una migración de fibroblastos a la zona que van a formar nuevo tejido de colágeno junto con un proceso de angiogénesis que va a aportar oxígeno y nutrientes^{38,39}.

Fase de remodelación: las miofibrillas maduran y se reorganizan formándose una cicatriz de colágeno que permanece junto con una disminución de los vasos sanguíneos formados durante la angiogénesis^{38,39}.

Definición de términos

Angiogénesis: es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a expensas de un lecho vascular preexistente. En este proceso las células endoteliales son los principales artífices. Dichas células constituyen una monocapa que tapizan el interior de la luz de los vasos sanguíneos, y que se encuentran en íntimo contacto con la lámina basal (matriz extracelular), que a su vez mantiene una relación estrecha con las células musculares lisas y con el tejido conectivo circundante⁴⁰.

Citocinas: Son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Asimismo, intervienen como factores de crecimiento de distintas células, entre las cuales y de forma destacada, las células hematopoyéticas⁴¹.

Fibroblasto: es una célula dinámica, la cual ejerce funciones tisulares a nivel local y del sistema inmune. Dentro de sus principales funciones se encuentra la formación de fibras del tejido conectivo denominadas colágeno y elastina; sin embargo, cabe anotar que tienen la capacidad de sintetizar y fagocitar el colágeno y los componentes de la matriz extracelular en procesos de remodelación del tejido conectivo⁴².

Fibrinógeno: es también llamado factor I, una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 400 mg/dl. Tiene un importante papel en todas las fases de la hemostasia, cuando se

daña un vaso sanguíneo el cuerpo forma un coágulo para detener el sangrado. Por otro lado, el fibrinógeno es la proteína estructural que da origen a la fibrina, participando como puente entre plaquetas para la agregación plaquetaria y como sustrato para la interacción con otras proteínas⁴³.

Matriz extracelular: representa una red tridimensional que engloba todos los órganos, tejidos y células del organismo. Constituye un filtro biofísico de protección, nutrición, respuesta inmune, angiogénesis, fibrosis y regeneración tisular. Constituye un medio de transmisión de fuerzas mecánicas a la membrana basal, que a través de las integrinas soporta el sistema de tenseguridad y activa los mecanismos celulares⁴⁴.

Melanosomas: son los compartimentos donde se fabrica y almacena el pigmento, melanina, dentro de las células pigmentarias. Son unos orgánulos subcelulares, sacos membranosos, donde se acumulan y organizan todas las enzimas necesarias para la biosíntesis de melanina⁴⁵.

Plaquetas: son células sanguíneas anucleadas, que en su citoplasma contienen numerosos gránulos alfa, que son los que almacenan los factores de crecimiento. Con la activación de las plaquetas, empieza la agregación plaquetaria, donde los gránulos alfa liberan leucocitos y factores de crecimiento, correspondiendo a los elementos más importantes en los procesos de cura y reparación. Estos factores de crecimiento tienen naturaleza proteica y su importancia, en los procesos de cicatrización y reparo, radica en su capacidad para modificar respuestas biológicas¹⁴.

Quimiotaxis: la migración de granulocitos, macrófagos y linfocitos en tejidos dañados o inflamados es uno de los eventos principales en la quimiotaxis. Estas células están involucradas con el proceso de eliminación de patógenos

extraños, toxinas, productos de autólisis, la reacción inmune contra antígenos extraños y la eventual reparación del sitio dañado⁴⁶.

Queratinocito: es una célula puramente epitelial que constituye el 90% del epitelio plano estratificado. Se denomina queratinocito ya que, a lo largo de su desarrollo, mientras es empujado desde la base del epitelio hacia los estratos superiores por el crecimiento de nuevas células, se va cargando de queratina. Su crecimiento y diferenciación están influenciados por diversas citocinas, entre ellas: el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la interleucina-1 (IL-1), que actúan como estimulantes, y el factor transformador del crecimiento (TGF), que suprime su proliferación y diferenciación¹⁶.

Tirosinasa: es una metaloenzima multifuncional que puede catalizar la oxidación de monofenoles, o-difenoles y o-quinonas. Esta enzima se encuentra ampliamente distribuida en bacterias, hongos, plantas y animales donde está involucrada en la formación de pigmentos de melanina. En humanos, es responsable de anomalías en la pigmentación de la piel⁴⁷.

Operacionalización del evento de estudio

La operacionalización es un proceso que permite identificar aquellos aspectos perceptibles de un evento, lo que posibilita precisar los indicadores y las dimensiones. Las variables se operacionalizaron con el fin de medirlas. Se refiere que las variables son conceptos abstractos y de esta manera no se pueden medir; para medirlas, es necesario transformarlas en empíricas, por ello, se definen y categorizan para identificar el indicador específico. El proceso de la operacionalización de las variables garantizó que los objetivos propuestos fueran alcanzados, y permitió el análisis respectivo (Tabla 1-2)⁴⁸.

Tabla 1. Operacionalización de la variable dependiente

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual
Máculas hiperpigmentadas	Dependiente	La mácula es una mancha o cambio de coloración de la piel sin relieve ni cambio de textura, por lo que no es palpable, hiperpigmentada, por aumento de melanina o por depósito de pigmentos exógenos, son debidas a un aumento del número de melanocitos.
Definición operacional	Dimensiones	Indicador
Índice MASI: Método clinimétrico que permite establecer con mayor precisión la severidad del trastorno de una manera más sistemática.	<ul style="list-style-type: none"> • Leve. • Moderado. • Severo. 	Índice MASI: <ul style="list-style-type: none"> • Frente (F). • Malar derecho (MD). • Malar izquierdo (MI). • Mentón (M). • Superficie total o área (A).

Fuente: Vivas, Marrero y González, 2019.

Tabla 2. Operacionalización de la variable Independiente

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual
Fibrina rica en plaquetas inyectable	Independiente	Es un concentrado plaquetario de segunda generación, con alto potencial regenerativo. Las plaquetas contenidas en la PRF liberan factores de crecimiento, leucocitos y citoquinas que optimizan el proceso de regeneración.
Definición Operacional	Dimensiones	Indicador
La separación de los componentes de una muestra de sangre es llevada a cabo colocando la muestra extraída en un tubo de ensayo, es centrifugado por 3 minutos a 700 rpm. Se separan dos fases.	Volumen: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 2\text{ml}$ • $\leq 2\text{ml}$ 	Columna superior del tubo de ensayo centrifugado.

Fuente: Vivas, Marrero y González, 2019.

Hipótesis

Es un enunciado presunto de la relación entre dos o más variables. Se clasifican en: la hipótesis alternativa es la que afirma la relación entre los eventos, mientras que la hipótesis cero o nula es la que niega tal relación⁴⁸.

En la presente investigación, las hipótesis que se plantean son:

H₁: Si hay relación entre el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable y las máculas hiperpigmentadas de adultos que asistieron al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, desde enero hasta noviembre de 2023.

H₀: No hay relación entre el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable y las máculas hiperpigmentadas de adultos que asistieron al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, desde enero hasta noviembre de 2023.

www.bdigital.ula.ve

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Confirmar el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable sobre máculas hiperpigmentadas en adultos que asistieron al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, desde enero hasta noviembre de 2023.

Objetivos específicos

- Analizar las máculas hiperpigmentadas de lo(a)s pacientes en correspondencia con el índice MASI.
- Interpretar la variabilidad de la pigmentación de la mácula de lo(a)s pacientes en correspondencia con el índice MASI posterior a la infiltración de fibrina rica en plaquetas inyectable.
- Verificar la relación de causa y efecto entre la hipopigmentación de las máculas de lo(a)s pacientes y la fibrina rica en plaquetas inyectable.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación

Existen varios tipos de investigación, los cuales revelan el grado de elaboración del proceso indagatorio⁴⁸. Dependiendo de los fines que se persiguen, los investigadores se decantan por un tipo de método u otro o la combinación de más de uno. Específicamente, los tipos pueden ser: exploratorio, descriptiva, analítica, comparativa, explicativa, predictiva, proyectiva, interactiva, confirmatoria y evaluativa⁴⁹.

En tal sentido, esta investigación fue confirmatoria, ya que se confirmó la relación de causa y efecto entre el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable y las máculas hiperpigmentadas.

Diseño de investigación

Para recolectar los datos, se requiere estrategias que refieran el diseño de investigación⁴⁹. Específicamente, estas estrategias están relacionadas con el dónde y cuándo se recolectaron los datos, y con la amplitud de la información. El dónde comprende de fuentes vivas o directas en su contexto natural, se denomina diseño de campo. El cuándo a lo largo del tiempo presente, diseño evolutivo contemporáneo, la amplitud y organización de los datos, un solo evento de cada tipo, se denomina diseño univariable. Fue un diseño experimental con pruebas pretest y posttest⁵⁰.

Población y muestra

Unidad de investigación

La unidad de investigación estuvo representada por las muestras de mujeres con máculas hiperpigmentadas. Previo consentimiento informado, se incluyeron los adultos con máculas hiperpigmentadas que asistieron al

Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes de género femenino, con edades comprendidas entre 30 y 65 años con máculas hiperpigmentadas.

Selección del tamaño de la muestra

En el presente estudio, la muestra fue no probabilística. El muestreo no probabilístico es una técnica de muestreo donde las muestras se recogen en un proceso que no brinda a todos los individuos de la población iguales oportunidades de ser seleccionados. Los sujetos en una muestra no probabilística generalmente son seleccionados en función de su accesibilidad o a criterio personal e intencional del investigador, para crear muestras de acuerdo a la facilidad de acceso, la disponibilidad de las personas de formar parte de la muestra, en un intervalo de tiempo dado o cualquier otra especificación práctica de un elemento particular⁵¹.

En tal sentido, el número de muestra fue a conveniencia de los investigadores, se incluyeron 15 personas. Fue un muestreo intencional, debido a que la muestra se seleccionó en términos de criterios teóricos; se utiliza este muestreo en investigaciones confirmatorias cuando se quiere hacer un control de variables por igualación⁴⁸.

Sistema de variables

Las variables de esta investigación fueron máculas hiperpigmentadas y fibrina rica en plaquetas inyectable; como variable dependiente se designó a las máculas hiperpigmentadas con sus categorías de leve, moderado y severo, mientras que la variable independiente fue la fibrina rica en plaquetas inyectable y las categorías correspondientes a un volumen ≥ 2 ml y ≤ 2 ml.

Instrumento de recolección de datos

Los instrumentos de registro permitieron tener un soporte de la información en períodos de tiempo relativamente largos⁴⁵. En primer lugar, un consentimiento informado mediante el cual el sujeto expresó voluntariamente su intención de participar en la investigación, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos de la misma, los beneficios, las molestias, los posibles riesgos y las alternativas, sus derechos y responsabilidades. En segundo lugar, una ficha clínica, donde se consideraron los siguientes criterios: datos personales, fecha, código (por paciente), antecedentes clínicos, tipo de mácula, intensidad, tamaño, evolución e índice MASI. Luego fotografía clínica pre/post y control para observar la interacción mácula-iPRF de cada paciente para su registro.

Procedimientos

El protocolo de trabajo que se empleó en la presente investigación consistió en tres fases:

Fase I. Pre-tratamiento de la mácula: Posterior a la firma de consentimiento informado y llenado de la historia clínica, se procedió a realizar una limpieza facial con toallitas desmaquillantes; esto con la finalidad de tener un rostro limpio para poder delimitar la extensión e intensidad de color de la mácula. Una vez limpio el rostro, se realizó la captación fotográfica de frente, perfil izquierdo y derecho) y $\frac{3}{4}$ (derecho e izquierdo). Además, se valoró el fototipo de piel según la escala de Fitzpatrick, la cual comprende los siguientes tipos: (I, II, III, IV, V, VI) como se muestra en la Figura 4.



Figura 4. Escala de Fitzpatrick. Disponible en: <https://www.currentbody.es/blogs/editorial/determining-your-skin-type-on-the-fitzpatrick-scale>

Fase II: Tratamiento de la mácula empleando iPRF: se obtuvo 10 cc de sangre en la región antecubital de cada paciente, previamente con las condiciones de asepsia correspondientes. Seguidamente se dispuso el volumen obtenido en 2 tubos sin anticoagulante de la marca *Precisión care®*, calibrándolos y dejándolos en posición vertical evitando de esta forma muestras hemolizadas. Se centrifugaron las muestras durante 3 minutos a 700 rpm en una centrifuga (*Digisystem®*) y una vez finalizado el tiempo de centrifugación se obtuvieron dos capas como se muestra en la Figura 5; la capa superior correspondió a la fibrina rica en plaquetas inyectable (iPRF) y la capa inferior al paquete globular; posteriormente, se extrajo con una jeringa de 1 cc estéril el volumen obtenido de iPRF.

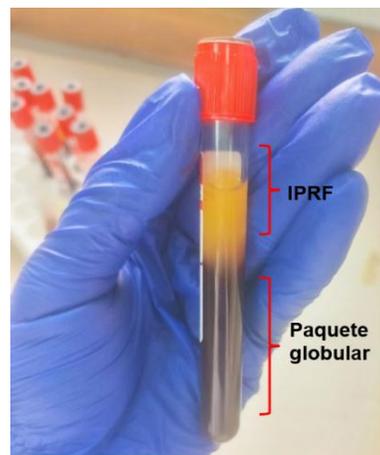


Figura 5. Obtención de la fibrina rica en plaquetas inyectable. Tubo de centrifugación detallando la zona correspondiente a la porción del iPRF.

Mientras se realizaba el proceso de obtención de la muestra se realizaron delimitaciones en las zonas afectadas, obteniendo mediciones de ancho y

largo de cada mácula, utilizando marcador y regla flexible, registrando este proceso con una cámara fotográfica; además, se realizó la valoración con el índice MASI. Luego, se procedió a remover el marcador con gasas impregnadas de *Peridont*[®]; limpiando nuevamente el rostro de la paciente con toallitas desmaquillantes para realizar la infiltración de la fibrina rica en plaquetas inyectable (iPRF) empleando la técnica de micropunción o microneedling usando como equipo el *Dermapen*[®] del modelo ultima N2-W de la marca *Dr. Pen*[®] (Figura 6a) , la técnica consistió en gotear el iPRF en la zona a aplicar y pasar el equipo con movimientos circulares de manera ascendente el cual estaba previamente graduado para la zona específica a aplicar teniendo un tiempo máximo de aplicación de 6 minutos para evitar la coagulación de la fibrina. Las agujas empleadas para el equipo fueron agujas para *Dermapen*[®] de 36 microagujas estériles (Figura 6b), y las condiciones de profundidad y velocidad del equipo dependía de la zona a tratar: en la zona pomular se trabajó a una profundidad de 0,50 mm y a una intensidad de color azul cielo (nivel 2); mientras que la zona frontal fue de 0,25 mm y a una intensidad de color verde (nivel 1). Se repitieron estos pasos el segundo y tercer mes.



Figura 6. a) Aplicación del iPRF con técnica de micropunción (*Dermapen*[®]). b) Agujas para *Dermapen*[®] de 36 microagujas estériles.

Al culminar la aplicación de la fibrina rica en plaquetas inyectable se le indicó a cada paciente que cumplieran con una serie de cuidados post-infiltración inmediata, como no usar cremas o cualquier producto que pudiese

intervenir en el efecto del estudio y la exposición excesiva a los rayos UV. Resaltando el uso del protector solar diariamente transcurridas las 24 horas del procedimiento, enfatizando el uso del mismo durante los seis meses de estudio.

Fase III: Evaluación post-tratamiento de la mácula: Esta evaluación consistió en la medición y registro fotográfico de las pacientes al cuarto, quinto y sexto mes, con las condiciones de asepsia correspondientes utilizando toallitas desmaquillantes. Una vez limpio el rostro, se realizó la captación fotográfica de frente, perfil izquierdo y derecho) y $\frac{3}{4}$ (derecho e izquierdo). Se procedió a delimitar cada mácula con la finalidad de obtener las medidas correspondientes, además, se realizó la evaluación con el índice MASI, llevando así, un registro durante estos meses; al terminar las mediciones se limpió el rostro de las pacientes utilizando gasas impregnadas de *Peridont*®. Destacando que durante esta fase no se realizó la aplicación de iPRF, solo se observó la evolución de las máculas (Figura7).

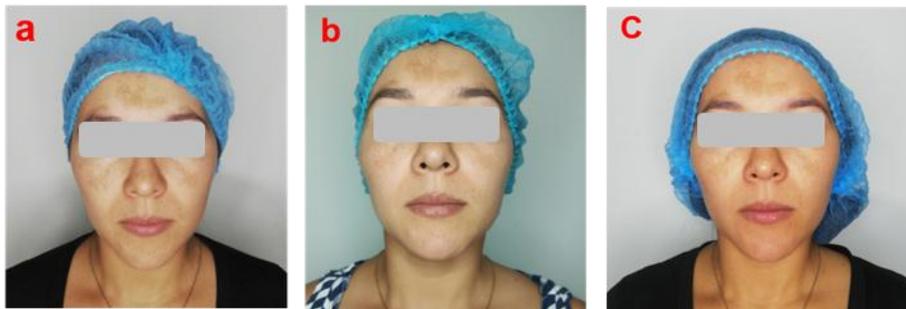


Figura 7. Registro fotográfico de la evolución post-tratamiento de la mácula. a) Cuarto mes. b) Quinto mes. c) Sexto mes.

Diseño de Análisis

Los datos recolectados fueron analizados a través del enfoque cuantitativo. El dato fue medido numéricamente con el fin de ser analizado a

través de operaciones matemáticas. Las características que se midieron presentaron como punto de partida su naturaleza cuantitativa o cualitativa. En tal sentido, las variables cualitativas tuvieron una escala de medida nominal y ordinal. Mientras que las variables cuantitativas manifestaron una escala de medida de intervalo y de razón⁴⁸ (Tabla 3).

Tabla 3. Variables estadísticas según la naturaleza, escala de medida e indicadores estadísticos.

Variables	Tipo de variable			Escala de medida				Indicador estadístico
	Cualitativa	Cuantitativa		Nominal	Ordinal	Intervalo	Razón	
		Discreta	Continua					
Índice MASI	X				X			Porcentaje
Volumen de fibrina			X				X	Promedio Desviación estándar

Fuente: Vivas, Marrero, González 2019.

RESULTADOS

Se evaluaron 15 pacientes del género femenino, con edades comprendidas entre 31 y 57 años con una media de 47 años, las cuales presentaron máculas hiperpigmentadas, siendo las áreas más afectadas la zona frontal y pomular. Vale destacar que dos de las pacientes no pudieron continuar con el tratamiento a partir del cuarto mes de evolución; por lo tanto, los datos recolectados corresponden a las 13 pacientes que culminaron la investigación. Los resultados obtenidos en cada fase, según el procedimiento metodológico se presentan a continuación:

Fase I. Pre-tratamiento de la mácula:

Los resultados corresponden a los antecedentes familiares, antecedentes personales, clasificación de las pacientes según la escala de Fitzpatrick, exámenes de laboratorio de hematología completa y tiempos de coagulación y antecedentes estéticos de las máculas:

Antecedentes familiares

En cuanto a los antecedentes familiares, se destacó la presencia de enfermedades cardiovasculares en un 53,85%, seguido de cáncer en un 30,77%, en última instancia se observó la presencia de enfermedades renales y tiroideas (hiper/hipotiroidismo) en un 15,38% como se muestra en la Figura 8.

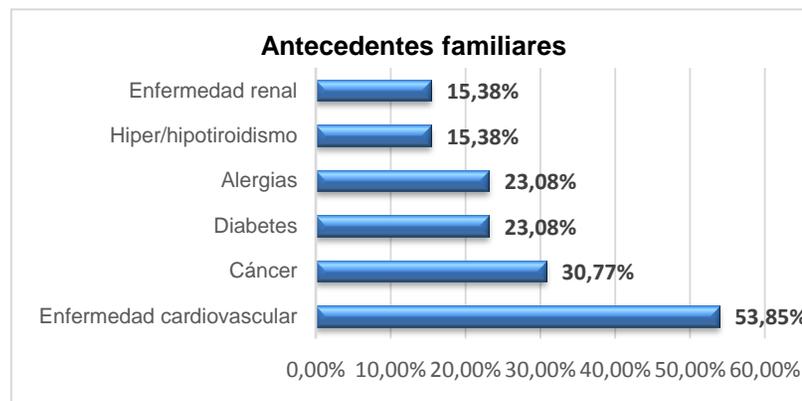


Figura 8. Distribución porcentual de los antecedentes familiares.

Antecedentes personales

Dentro de los antecedentes personales resaltó la presencia de SARS COVID-19 en un 69,3% de las pacientes, mientras que un 7,7% estuvo representado por enfermedades cardiovasculares y renales (Figura 9).

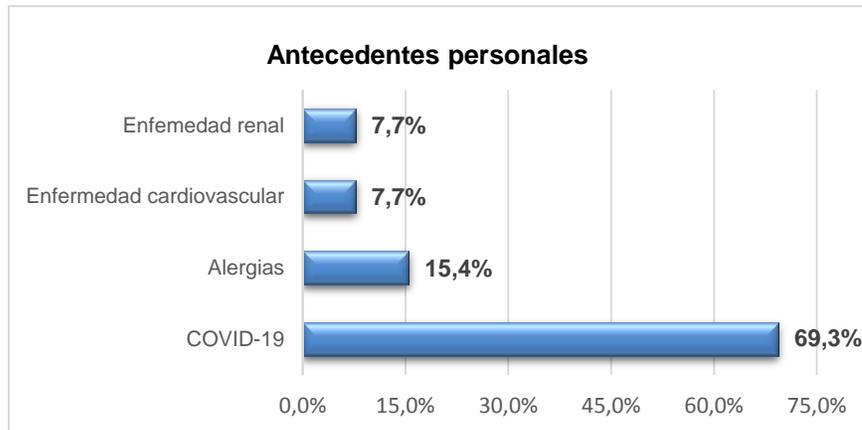


Figura 9. Distribución porcentual de los antecedentes personales.

En la Tabla 4, se describen los resultados de laboratorio de los análisis hematológicos en donde se observó que la mayoría de las pacientes obtuvieron resultados dentro de los valores de referencia, excepto dos pacientes quienes tuvieron valores fuera del rango para el género femenino (Hemoglobina de 16,3 g/dL, Hematocrito 51%) y tiempos de coagulación prolongado en función de los valores de referencia del laboratorio que realizó el análisis [Tiempo de Tromboplastina Parcial (PTT) = 36,5 seg].

Tabla 4. Resultados de laboratorio de los análisis hematológicos de las pacientes de estudio.

Paciente	HB (g/dL)	HTO (%)	PLAQ (mm3)	LEU (mm3)	GR (10 ⁶ mm ³)	PT (seg)	PTT (seg)
1	13,8	42,9	352.000	6.100	NR	12,5	28,0
2	16,3	51	271.000	7.350	NR	13,0	29,0
3	13,5	41	298.000	6.000	NR	13,0	30,0
4	14,2	40	360.000	7.750	NR	11,0	29,3
5	12,6	38,0	300.000	7.800	NR	12,33	32,41
6	14,4	44,9	276.000	5.800	4,93	13,40	33,57
7	13,5	45	374.000	5.700	NR	10,75	29,80
8	11,9	38	331.000	4.300	38	10,85	29,36
9	12,3	37	312.000	6.800	NR	14,0	30,0
10	12,8	38,5	343.000	6.300	NR	17,6	32,4
11	13,9	42	359.000	5.900	NR	11,73	27,29
12	12,9	40	232.000	6.100	NR	14,0	30,0
13	13,50	42	349.000	6.850	4,66	11,5	36,5

*NR: no reportado.

Clasificación de las pacientes según la escala Fitzpatrick

Según la clasificación de la escala de Fitzpatrick, el fototipo predominante fue el tipo IV con un 46,15%, seguido de un 30,77% de tipo II y en menor porcentaje el tipo V con un 23,08% como se muestra en la Figura 10a. Por otra parte, en la Figura 10b se muestra el fototipo de piel que predominó en las pacientes que participaron en el estudio, correspondientes a los fototipos encontrados.

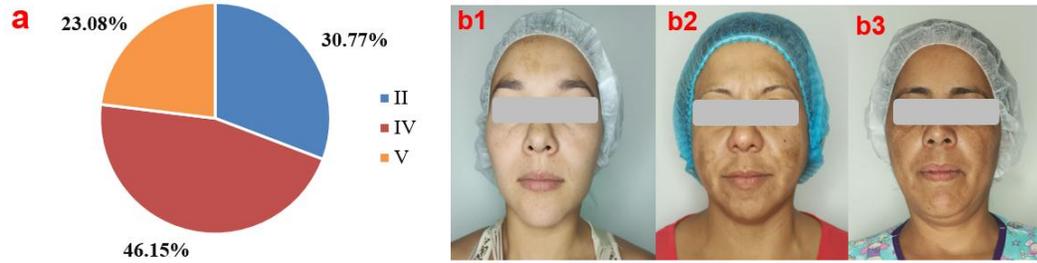


Figura 10. Fototipos de piel según la escala de Fitzpatrick. a) Distribución porcentual del fototipo de piel según la escala de Fitzpatrick. b) Imagen fotográfica de los fototipos de las pacientes (b1: II, b2: IV, b3: V).

Antecedentes estéticos de las máculas

Cuando se indagó en la historia del paciente sobre sus antecedentes previos en el tratamiento de las máculas, destacaron la exposición de los elementos involucrados en la aparición de la misma, como son: la exposición a rayos solares en un 61,5% y la exposición a otros elementos como la luz blanca en un 38,5%; sin embargo, solo un 38,5% de las pacientes mencionó que usaba protector solar. Por otra parte, un 23,1% de las pacientes refirieron que se hicieron al menos una vez tratamientos caseros (sábila, limón y bicarbonato de sodio) para la eliminación de las máculas y vale resaltar que la mácula se hiperpigmentó posterior a ese tratamiento casero. Solo un 15,38% refirió un tratamiento especializado con peeling, y un menor porcentaje de pacientes manifestó el uso de anticonceptivos orales (Figura 11).

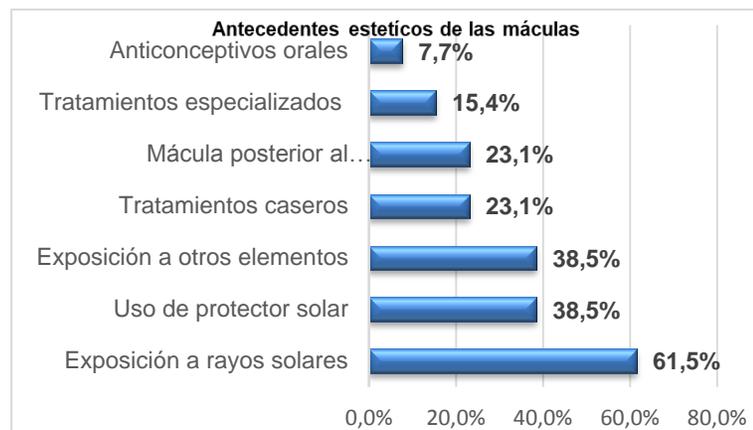


Figura 11. Distribución porcentual de los antecedentes estéticos de las máculas.

Fase II. Tratamiento de la mácula

A continuación, se presentan los resultados correspondientes al volumen obtenido de iPRF, las zonas trabajadas con el *Dermapen*®, mediciones de ancho y largo de la mácula y el índice MASI de los primeros tres meses:

Volumen de iPRF

Posterior a la centrifugación a 700 rpm por 3 minutos, el volumen de iPRF obtenido de las pacientes osciló entre 1 a 2 cc, según se refleja en la Tabla 5 y Figura 12. Vale mencionar que los valores de hemoglobina varían entre 11,9 - 16,3 g/dL con un promedio de $13,51 \pm 1,12$ g/dL, y la mayoría de las pacientes presentaron una hemoglobina dentro del rango de referencia según el género femenino (12 a 15 g/dL); sin embargo, una de las pacientes tuvo una hemoglobina fuera del rango de los valores de referencia (16,3 g/dL), por lo que se evidenció en un menor volumen de iPRF recolectado (1 cc).

Tabla 5. Valores de hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos y volumen de iPRF obtenido.

Paciente	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	Glóbulos rojos (10^6mm^3)	Volumen de iPRF (cc)
1	13,8	42,9	NR	1,5
2	16,3	51	NR	1
3	13,5	41	NR	2
4	14,2	40	NR	1,5
5	12,6	38	NR	2
6	14,4	44	4,93	2
7	13,5	45	NR	1,5
8	11,9	38	38	2
9	12,3	37	NR	1,5
10	12,8	38,5	NR	2
11	13,9	42	NR	1,5
12	12,9	40	NR	1,5
13	13,5	42	4,66	1,5

NR: no reportado.

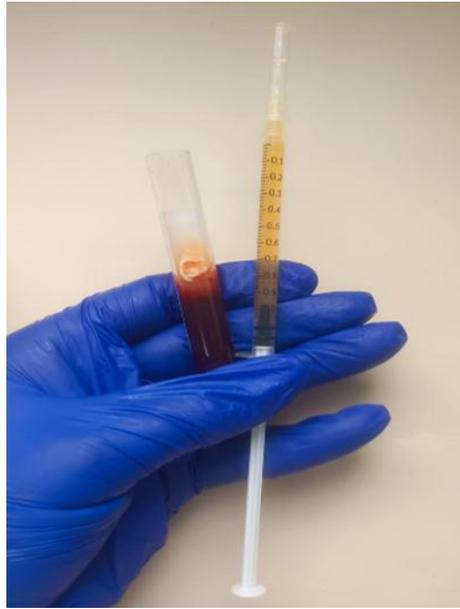


Figura 12. Volumen obtenido de iPRF.

Zonas trabajadas con el *Dermapen*®

Durante los 3 meses de tratamiento se empleó el *Dermapen*® en las zonas afectadas, principalmente en la zona frontal y pomular, no hubo presencia de máculas hiperpigmentadas en la zona del mentón. La mayoría de las pacientes presentaron piel fina, las cuales fueron tratadas de la siguiente manera: en la zona frontal se trabajó con una profundidad de 0,25 mm y una velocidad nivel 1 representado por el color verde; mientras que en la zona pomular la profundidad fue de 0,50 mm con una velocidad nivel 2 representado por el color azul cielo. Es importante mencionar que dos pacientes presentaron enrojecimiento posterior a la aplicación.

Mediciones de la mácula

Como se mencionó anteriormente, se trabajaron las zonas pomulares derecha e izquierda en todas las pacientes y solo en tres pacientes la zona frontal. Se puede observar en la Tabla 6, que el ancho de la mácula en la zona frontal fue disminuyendo muy lentamente ya que hubo una disminución

de 0,20 cm (Medida inicial = 5,83 cm, Medida al tercer mes = 5,63 cm); con respecto al largo prácticamente se mantuvo. Este mismo patrón de disminución, se observó en el ancho de la mácula del pómulo izquierdo, con una disminución de 0,17 cm. En contraste, el ancho de la mácula del pómulo derecho no disminuyó significativamente, pero se observaron en una misma paciente la presencia de dos máculas adicionales, distanciadas y bien definidas. Con respecto al largo, en la zona frontal y en el pómulo izquierdo, no hubo una disminución relevante; sin embargo, en el pómulo derecho, se observaron variaciones ya que el promedio de la medida inicial fue de 4,71 cm, la cual aumento a 5,02 cm en el segundo mes, y disminuye a 4,56 cm en el tercer mes.

Tabla 6. Ancho y largo de la mácula en los meses 1, 2 y 3.

Medidas de la Mácula		Mes 1		Mes 2		Mes 3	
		N°	Media	N°	Media	N°	Media
Ancho de la mácula (cm)	Zona frontal	3	5,83	3	5,77	3	5,63
	Pómulo izquierdo	13	3,82	13	3,81	13	3,65
	Pómulo derecho	15*	3,13	15	3,13	15	3,09
	Mentón	0		0		0	
Largo de la mácula (cm)	Zona frontal	3	4,43	3	4,43	3	4,40
	Pómulo izquierdo	13	5,12	13	4,96	13	4,96
	Pómulo derecho	15*	4,71	15	5,02	15	4,56
	Mentón	0		0		0	

Fuente: cálculos propios. *Paciente con dos máculas bien definidas en el pómulo derecho.

Índice MASI

La escala del índice MASI se clasifica en leve, moderado y severo en función de la distribución (porcentaje involucrado, oscuridad y homogeneidad) de las máculas en el paciente. El 84,6% de las pacientes tuvieron un índice MASI leve mientras que el 15,4% presentaron un índice MASI moderado, como se observa en la Figura 13. Posterior a la aplicación del tratamiento en el segundo mes, se observó que el índice MASI disminuyó

en la escala leve, pero aumentó en el nivel moderado, lo que se revierte en el tercer mes, donde los porcentajes vuelven a variar en un 92,3% en la escala leve y un 7,7% en la escala moderado.

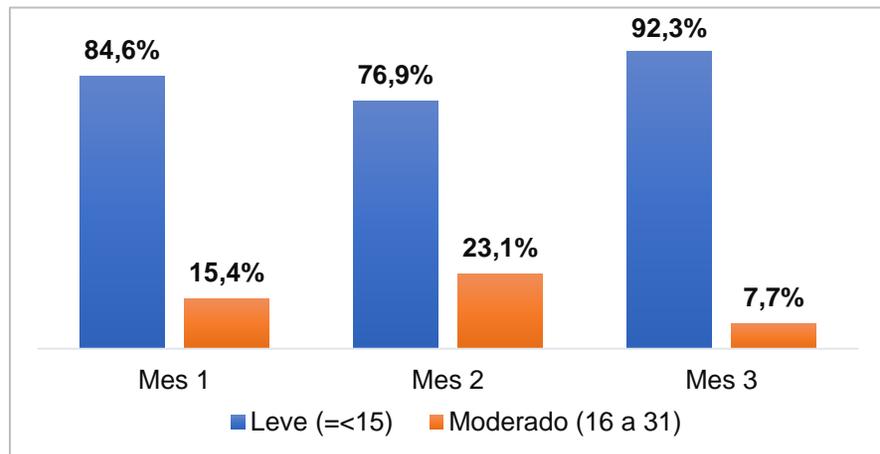


Figura 13. Índice MASI en la fase de tratamiento de la mácula.

Fase III. Evaluación post-tratamiento de la mácula:

En esta fase, se presentan los resultados obtenidos en la medición de ancho y largo de la mácula, el índice MASI con sus parámetros de evaluación y los hallazgos adicionales (humectación, líneas de expresión y otros), así como el registro fotográfico del primer al sexto mes.

Mediciones de la mácula

En cuanto al ancho de la mácula en la zona frontal y en el pómulo derecho no se evidenciaron cambios significativos, sin embargo, en las máculas del pómulo izquierdo, en el cuarto mes se obtuvo una medición de 3,65cm y al sexto mes pasó a 3,58 cm, hubo una mínima disminución de 0,07cm. En relación al largo, en la zona frontal y pomular no se mostraron cambios notables.

Tabla 7. Ancho y largo de la mácula en los meses 4, 5 y 6.

Medidas de la Mácula		Mes 4		Mes 5		Mes 6	
		N°	Media	N°	Media	N°	Media
Ancho de la mácula (cm)	Zona frontal	3	5,53	3	5,53	3	5,53
	Pómulo izquierdo	13	3,65	13	3,64	13	3,58
	Pómulo derecho	15*	3,02	15	3,02	15	2,99
	Mentón	0		0		0	
Largo de la mácula (cm)	Zona frontal	3	4,33	3	4,30	3	4,28
	Pómulo izquierdo	13	4,98	13	4,98	13	4,95
	Pómulo derecho	15*	4,53	15	4,53	15	4,51
	Mentón	0		0		0	

Fuente: cálculos propios. *Paciente con dos máculas bien definidas en el pómulo derecho

Índice MASI

En los meses 4, 5 y 6 el índice MASI se mantuvo en la escala leve en el 92,3% de las pacientes, sugiriendo que las pacientes cumplieron con los cuidados post-tratamiento, solo un 7,7% permaneció en moderado (Figura 14).

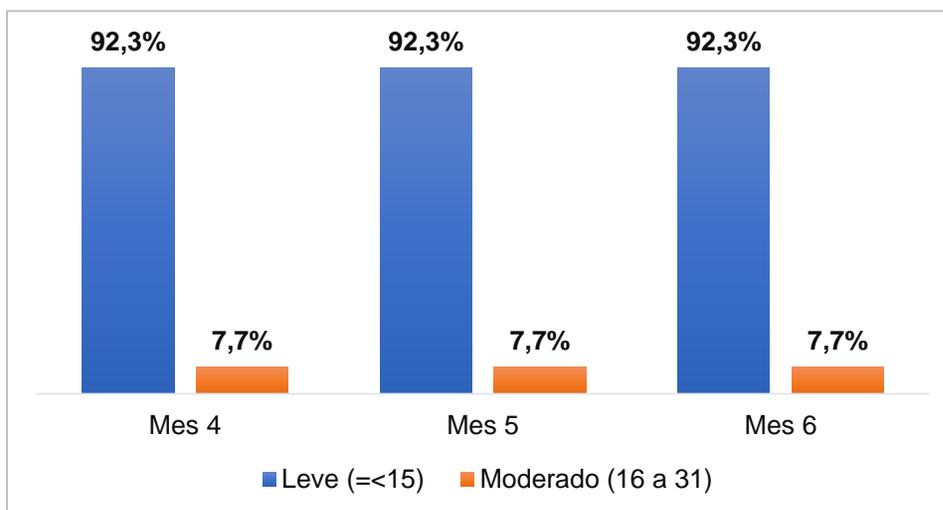


Figura 14. Índice MASI post-tratamiento de la mácula.

Dentro de los parámetros para calcular el índice MASI se toma en cuenta el porcentaje involucrado que se refiere al área que ocupa la mácula y se clasifica en leve (0 a 33), moderada (34 a 66) y severa (67 a 100). La oscuridad que se relaciona con el grado de pigmentación y la homogeneidad que está relacionada al grado de uniformidad que presenta la misma. En función de estos parámetros se presentan los resultados obtenidos para cada ítem:

- *Porcentaje involucrado de la mácula (zona frontal y pomular):* en la Figura 15a se observó que en la zona frontal no hubo ninguna variación, manteniéndose el mismo porcentaje involucrado durante los 6 meses de estudio. Pero en la zona pomular, solo en el pómulo izquierdo se observa una variación, una de las pacientes inició con un porcentaje severo (67 a 100) pero en el tercer mes disminuyó, ubicándose en un porcentaje moderado (34 a 66) como se muestra en la figura 15b. Referente al pómulo derecho, no mostró ninguna variación en el porcentaje involucrado durante los 6 meses de estudio (Figura 15c).

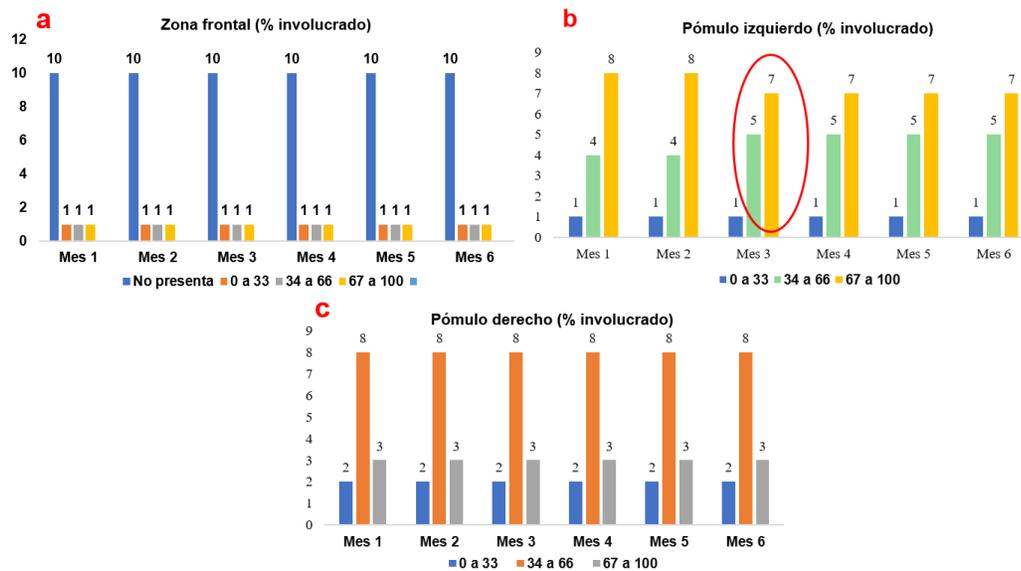


Figura 15. Parámetro Porcentaje involucrado del Índice MASI. a) zona frontal. b) pómulo izquierdo. c) pómulo derecho.

- *Oscuridad de la mácula (zona frontal)*: en referencia a la oscuridad de la mácula, se clasificó en ligera, moderada, marcada y severa. En función de esto, las tres pacientes que presentaron máculas en la zona frontal estaban clasificadas en ligera, moderada y marcada (Figura16); solo en el tercer mes, una de las pacientes que estaba en la escala moderada pasa a la escala ligera y se mantiene hasta el final de tratamiento como se muestra en la Figura 17.

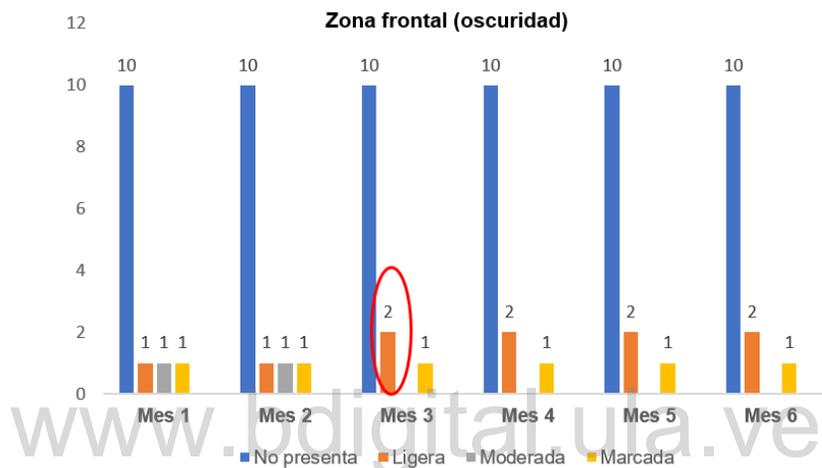


Figura 16. Parámetro Oscuridad del Índice MASI en la zona frontal



Figura 17. Índice MASI de la zona frontal de una paciente durante los seis meses de estudio. a) mes 1. b) mes 2. c) mes 3. d) mes 4. e) mes 5. f) mes 6. (la flecha roja indica como inició la mácula de la paciente y la flecha amarilla indica el efecto del tratamiento).

- *Oscuridad de la mácula (pómulo izquierdo)*: en la Figura 18 se observa que en el primer mes se ubicaron cuatro pacientes en la escala ligera, dos en

moderada, cuatro en marcada y tres en severa; posteriormente en el segundo mes se observó una variación en dos pacientes, pasando de la escala ligera a moderada, sin embargo, en el tercer mes se refleja que en cuatro pacientes la oscuridad de las máculas pasó de moderada a ligera, por otro lado, en otras dos pacientes las máculas pasaron de marcada a moderada, y por último se evidenció en una paciente el cambio de severa a marcada, manteniéndose de esta forma hasta el final del estudio, como se observa en la Figura 19.

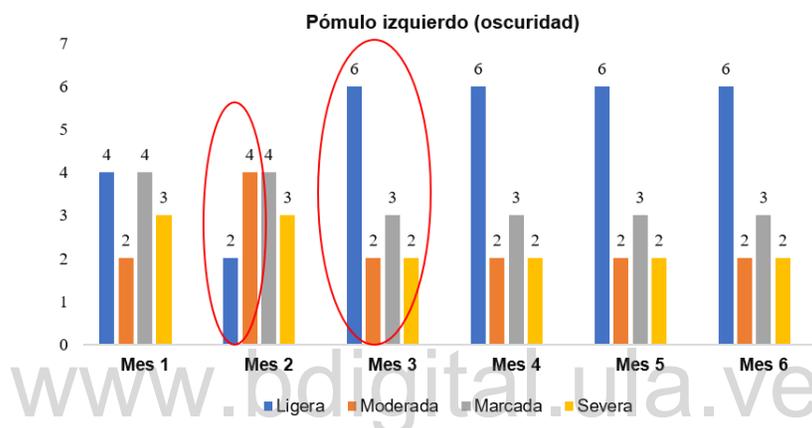


Figura 18. Parámetro Oscuridad del Índice MASI del pómulo izquierdo.



Figura 19. Índice MASI de la zona pomular izquierda de una paciente durante los seis meses de estudio. a) mes 1. b) mes 2. c) mes 3. d) mes 4. e) mes 5. f) mes 6. (la flecha roja indica como inició la mácula de la paciente y la flecha amarilla indica el efecto del tratamiento).

- *Oscuridad de la mácula (pómulo derecho)*: en la Figura 20 se observa que, en el primer mes, cuatro pacientes se ubicaron en la escala ligera, una en moderada, seis en marcada y dos en severa. Para el segundo mes hubo variación en dos pacientes aumentando la oscuridad de ligera a moderada; ambas pacientes refirieron que no habían cumplido con el cuidado post-tratamiento. En contraste, en el tercer mes, hubo cambios en 6 pacientes: tres pasaron de oscuridad marcada a moderada y tres de moderada a ligera (se destaca que dos de las tres pacientes fueron las que no habían cumplido con los cuidados post-tratamiento en el segundo mes) manteniéndose de esta forma hasta el final del estudio, como se observa en la Figura 21.

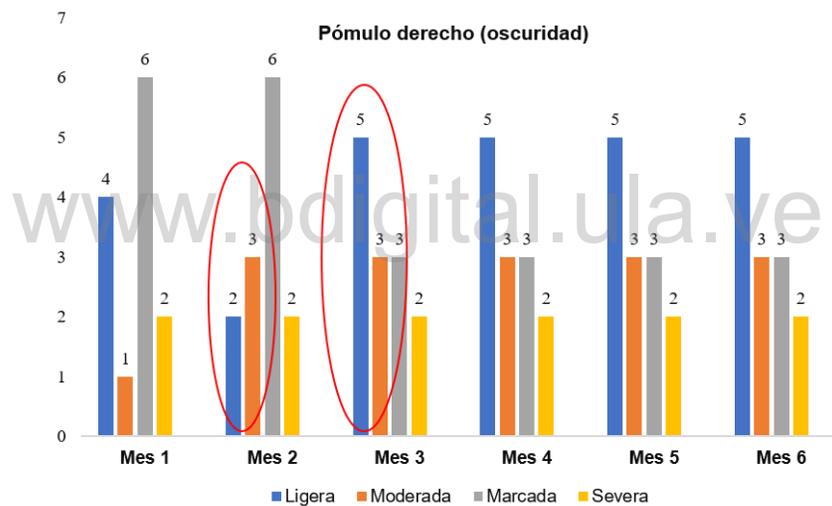


Figura 20. Parámetro Oscuridad del Índice MASI del pómulo derecho durante los seis meses de estudio.



Figura 21. Índice MASI de la zona pomular derecha de una paciente durante los seis meses de estudio. a) mes 1. b) mes 2. c) mes 3. d) mes 4. e) mes 5. f) mes 6. (la flecha roja indica como inició la mácula de la paciente y la flecha amarilla indica el efecto del tratamiento).

www.bdigital.ula.ve

Es importante destacar que la oscuridad se clasifica en función del fototipo de piel, por lo tanto, algunas se verán más intensas que otras. Por esta razón, aquellas pacientes que fueron clasificadas como moderadas marcadas y severas, con el tratamiento bajaron a un tono menor.

- *Homogeneidad de la mácula:* la homogeneidad se clasifica en ligera cuando la mácula está dispersa, moderada cuando se observan espacios en la mácula, marcada se refiere a una homogeneidad con pocos espacios sin llegar a ser compacta, mientras que severa es una mácula totalmente uniforme, como se muestra en la Figura 22. En resumen, no hubo variación porque todas las pacientes que llegaron desde el primer mes se comportaron así durante todo el tratamiento como se muestra en la Tabla 8.



Figura 22. Clasificación de la mácula según la homogeneidad. a) ligera. b) moderada. c) marcada. d) severa.

Tabla 8. Homogeneidad de las máculas durante los 6 meses de estudio.

Máculas	No presenta	Ligera	Moderada	Marcada	Severa
Zona frontal	10	1	1	1	0
Pómulo izquierdo	0	3	7	1	2
Pómulo derecho	0	2	6	3	2

Hallazgos adicionales

En el transcurso del estudio, se observaron cambios adicionales al objeto de la investigación, ya que las pacientes reportaron ciertos cambios como; (humectación, líneas de expresión y otros como la dermatitis). La humectación consiste en atrapar y retener la humedad para mantener la barrera protectora natural de la piel. Las líneas de expresión son pliegues que aparecen debido a la contracción natural de los músculos y especialmente cuando la piel va perdiendo su elasticidad y la capacidad de recuperar su forma original.

- *Humectación:* en la Figura 23, se muestra que al inicio del tratamiento nueve pacientes no presentaron signos de humectación; mientras que las

otras cuatro pacientes mantienen una rutina de cuidado facial que les permite tener una piel humectada y que sostuvieron ese cuidado durante el periodo de esta investigación. En el segundo mes, 7/9 pacientes manifestaron un cambio con respecto a la humectación, sintiendo el rostro mucho más fresco, lo que se mantuvo durante el tercer mes (Figura 24); sin embargo, en el cuarto mes, 5/7 pacientes refirieron que ya no sentían el rostro tan humectado como en los dos primeros meses, manteniéndose de esta forma hasta el final del tratamiento.

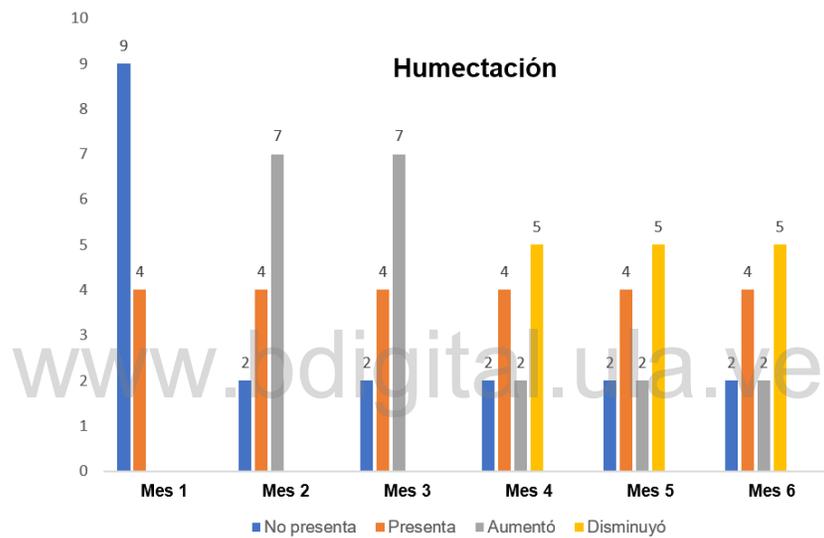


Figura 23. Humectación durante los seis meses de estudio.



Figura 24. Paciente con mejoría de la humectación. La flecha amarilla indica el efecto del tratamiento a partir del segundo mes y se mantiene hasta el cuarto mes: a) mes 1. b) mes 2. c) mes 3. d) mes 4. e) mes 5. f) mes 6

Líneas de expresión: al inicio del tratamiento, siete pacientes presentaron líneas de expresión leves, una moderada y cinco acentuadas. En el tercer mes de las cinco pacientes que presentaron líneas de expresión acentuadas, tres manifestaron que las mismas disminuyeron. En los siguientes meses, solo en una paciente se observó que las líneas de expresión siguieron disminuyendo hasta el final del tratamiento como se observa en la Figura 25.

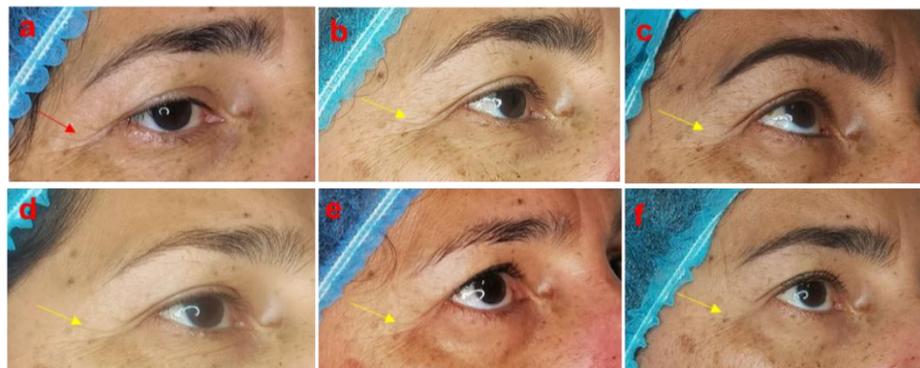


Figura 25. Paciente con mejoría en las líneas de expresión. La flecha roja indica como se encontraban las líneas de expresión al inicio y la flecha amarilla indica el efecto durante todo el tratamiento: a) mes 1. b) mes 2. c) mes 3. d) mes 4. e) mes 5. f) mes 6.

- *Mejoramiento de la "dermatitis"*: en una paciente se observaron cambios notables con respecto a una posible "dermatitis" en la zona nasal. La paciente refirió mejoría durante los 3 meses de aplicación, sin embargo, en los meses 5 y 6 como no se siguió aplicando el tratamiento, la posible "dermatitis" se volvió a manifestar (Figura 26).

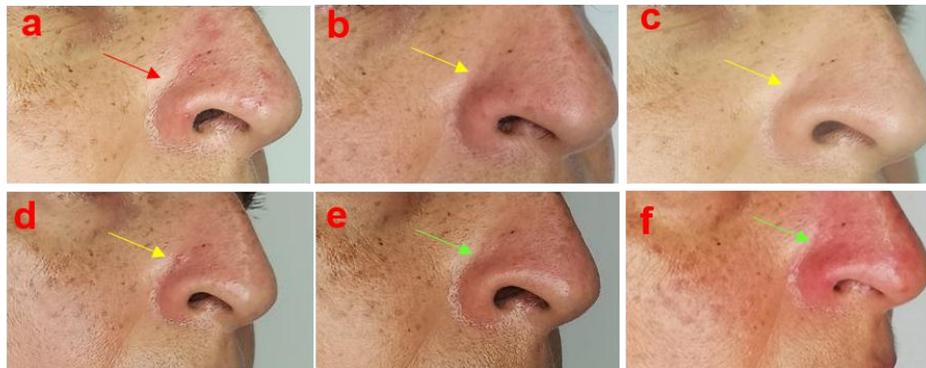


Figura 26. Paciente con mejoría de una posible "dermatitis". La flecha roja indica como se encontraba la paciente, la flecha amarilla muestra el efecto del tratamiento y la flecha verde indica nuevamente la aparición de la posible "dermatitis": a) mes 1. b) mes 2. c) mes 3. d) mes 4. e) mes 5. f) mes 6.

www.bdigital.ula.ve

DISCUSIÓN

La presencia de máculas hiperpigmentadas es un padecimiento cutáneo que genera molestias emocionales y psicosociales en la persona que lo padece, desempeñando un papel importante en el deterioro de la calidad de vida⁵³. De allí surge la necesidad de generar nuevos tratamientos alternativos, siendo una opción favorable la fibrina rica en plaquetas inyectable, debido a su función de estimulación de fibroblastos, que da comienzo a la proliferación, síntesis de colágeno, elastina, diferenciación y metabolismo celular, iniciando el proceso de reparación de la piel¹.

Con respecto a las máculas evaluadas en esta investigación, el total de la muestra pertenece al sexo femenino, lo que coincide con la literatura consultada que refiere un predominio de hiperpigmentación de máculas en las mujeres, que puede estar asociado a factores propios del género como embarazos, factores hormonales, uso de anticonceptivos, entre otras^{23,52,53,54}; además, las edades estuvieron comprendidas entre 31 y 57 años con una media de 47 años. Sheth et al⁵⁴ refieren que las máculas hiperpigmentadas se presentan sobre todo en mujeres premenopáusicas, siendo la edad media de inicio de la perimenopausia de 47,5 años, con una duración media de 3,8 años⁵⁵ similar a la edad media de este estudio y que coincide con la disminución de los estrógenos, los cuales tienen un efecto regulatorio importante sobre la piel⁵⁶.

En cuanto a los antecedentes familiares, se destacó la presencia de enfermedades cardiovasculares en un 53,85% y en menor porcentaje las enfermedades renales y tiroideas (hiper/hipotiroidismo) en un 15,38%. La alta frecuencia de historial familiar con máculas sugiere una predisposición genética⁵⁴, sin embargo, en este estudio no hubo información al respecto. Por otra parte, la hormona tiroidea en la piel, ejerce una función conocida en la diferenciación epidérmica⁵⁶, sugiriendo que la presencia de alguna

enfermedad tiroidea (hiper/hipotiroidismo) puede afectar la piel. En este mismo orden de ideas, las enfermedades renales pueden presentar alteraciones relacionadas con la pigmentación de la piel, apareciendo una hiperpigmentación en zonas fotoexpuestas y distales como son las palmas, las plantas y la mucosa oral⁵⁷.

Como antecedentes personales, un 7,7% de las pacientes tuvo enfermedades cardiovasculares y renales, la literatura indica que existen manifestaciones cutáneas que provienen de enfermedades sistémicas⁵⁸ como las antes mencionadas, la piel puede predecir problemas no relacionados con la barrera protectora, como alguna enfermedad cardíaca⁵⁹. Otro de los antecedentes encontrados fue COVID-19 en un 69,3% de las pacientes, diversos autores^{60,61,62} mencionan manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, durante y posterior a su recuperación, pero de tipo exantema eritematoso, lesiones urticariformes, vesículas. En la literatura no se menciona la presencia de máculas hiperpigmentadas por lo tanto no se relaciona con los casos en estudio.

En referencia al análisis hematológico, la mayoría de las pacientes reflejaron valores dentro del rango de la normalidad, excepto dos pacientes que reportaron valores por encima del rango en el analito Hemoglobina y tiempo de coagulación prolongado. Las alteraciones de la hemoglobina dependen de varios factores, y en función de éstos las manifestaciones clínicas, el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Si los niveles de hemoglobina están altos, esto podría ser signo de enfermedad pulmonar, enfermedad del corazón, policitemia vera u otros factores asociados ser fumador, vivir en lugares con mucha altitud y la deshidratación⁶³. Sin embargo, la paciente refiere no presentar las patologías mencionadas, pero dentro de los factores asociados la paciente es nativa y residente de la ciudad de Mérida, que en comparación con el resto de las ciudades del país es una ciudad con mayor altitud, o en su defecto a la ingesta de alimentos

que favorecerían el aumento de la hemoglobina. La literatura refleja que cuando se tienen elevados valores de hemoglobina se debe evitar el consumo de carnes rojas, frutas o vegetales rojos, cereales, o granos reforzados con hierro, cocinar en sartenes de hierro, ya que el nivel de hierro en el agua puede influir en el aumento de la hemoglobina^{63,78}.

Por otra parte, el tiempo de coagulación prolongado (tiempo parcial de tromboplastina = 36,5 seg) en función de los valores de referencia del laboratorio analítico, podría estar relacionado al antecedente de COVID-19 que tuvo la paciente, esto concuerda con la investigación realizada por Ibarra et al⁶⁴ quienes refieren que los pacientes que tuvieron COVID-19 podían presentar alargamiento de los tiempos de coagulación. Es importante destacar que en la revisión de la literatura no se encontraron hallazgos relacionados con hemoglobina elevada y el TPT prolongado con alteración en la obtención de la fibrina rica en plaquetas inyectable. Sin embargo, esta reportado que el tiempo de protombina (evalúa la conversión del fibrinógeno en fibrina en la vía común), se prolonga cuando hay fibrinógeno anormal, disminuido o cuando hay elevación de los productos de fragmentación de la fibrina⁶⁵, y este valor se encuentra normal en todas las pacientes de este estudio.

El fototipo predominante según la valoración de la escala Fitzpatrick fue el tipo IV en un 46,15%, esto concuerda con Seth et al⁵⁴ quienes refieren que la presencia de máculas hiperpigmentadas está relacionada a fototipos oscuros (Fitzpatrick IV y VI)⁵⁴; y con el estudio realizado por Santacruz et al⁶⁶ donde predominaron los fototipos oscuros, a diferencia de lo reportado por Barroeta y Paredes⁵⁶ donde solo encontraron el fototipo cutáneo II y III.

En cuanto a los antecedentes estéticos de las máculas se halló la exposición a rayos solares en un 61,5%. La fotoexposición se ha considerado uno de los factores más importantes, basado en la fotodistribución de las

lesiones y en la exacerbación de las mismas posterior a la exposición al sol, ya que la radiación UV estimula la melanogénesis por efecto directo en los melanocitos y los efectos indirectos en los queratinocitos y fibroblastos⁶⁷. Por otra parte, la radiación UVB causa inflamación aguda y elevación de los niveles de histamina, que induce pigmentación⁶⁷. Es importante destacar, que el espectro visible de la radiación solar también puede inducir a una pigmentación más oscura y persistente que la ocasionada por la radiación UVA, sobre todo en pacientes con fototipos IV a VI; siendo este hallazgo de suma importancia para la selección de filtros solares que incluyan protección contra este espectro⁶⁸.

Asimismo, las pacientes refirieron exposición a la luz blanca provenientes de luz led o pantallas de dispositivos electrónicos en un 38,5%. Las fuentes de luz artificial como lámparas, pantallas (incluido celular), también tienen la capacidad de emitir radiación UV provocando un riesgo en la piel si se encuentra a menos de 30 centímetros⁶⁷. Por otro lado, solo el 38,5% de las pacientes mencionó que usaba protector solar, por lo que es importante resaltar que la fotoprotección química recomendada debe consistir en FPS 50+, UVA factor 28 y contra luz visible, con absorbedor del pigmento (óxido de hierro)⁵⁴. La literatura indica que la aplicación del fotoprotector químico debe realizarse cada cuatro horas, capa sobre capa, la cantidad suficiente que ocupe un pulpejo y que cubra generosa y ampliamente el área a tratar⁵⁴. De tal manera que, solo el hecho de usar protector solar no se considera un factor de protección si no se toman las medidas antes descritas.

En referencia a los tratamientos previos de las máculas, las pacientes refirieron que se hicieron al menos una vez tratamientos caseros para la eliminación de las máculas como (sábila, limón y bicarbonato de sodio) en un 23,1%; vale resaltar que la mácula se hiperpigmentó posterior a ese tratamiento casero. Estas lesiones pueden deberse a un efecto irritativo o sensibilizante ocasionado por los agentes administrados, pudiendo aparecer

desde eritema hasta quemaduras, manchas hiperocrómicas y cicatrices residuales⁶⁹. Por otra parte, el 15,38% refirió un tratamiento especializado con peeling; y en pacientes con fototipos oscuros, la elección correcta del tipo de peeling, así como la preparación de la piel y los regímenes de mantenimiento son esenciales para garantizar su eficacia, así como la concentración empleada, la frecuencia y la duración de la aplicación, ya que son importantes para lograr resultados óptimos⁷⁰.

Por otra parte, el uso de anticonceptivos orales presentó un bajo porcentaje en las pacientes de estudio; la literatura indica que el factor hormonal se hace evidente con la aparición de hiperpigmentación, asociándose al uso de anticonceptivos orales y embarazos⁶⁷. Se ha reportado que la prevalencia en pacientes embarazadas oscila entre 15 y 60%⁷¹, es importante destacar que ninguna de las pacientes estaba embarazada durante el estudio, sin embargo, refirieron tener al menos un hijo. En este sentido, se ha reportado una mayor expresión de receptores de estrógenos en la dermis, especialmente alrededor de los vasos sanguíneos, y un aumento en la expresión de receptores de progesterona en la epidermis de la piel hiperpigmentada; además, los estrógenos aumentan la expresión de la tirosinasa y de la proteína-1 y 2 relacionadas con la tirosinasa (Trp-1) y la (Trp-2) activadoras de la tirosinasa que estimulan al melanocito^{72,73}. Lo anterior puede ocurrir aun cuando los niveles séricos de hormonas sexuales como estrógenos, progesterona, prolactina, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante no estén elevados⁷⁴.

Siguiendo con la segunda fase II del estudio referente al tratamiento de la mácula; el volumen de iPRF obtenido de las pacientes osciló entre 1 a 2 cc muy similar a lo reportado en la literatura que indica que se pueden obtener un volumen de 2 a 3 cc después del centrifugado¹⁴. Los valores de hemoglobina varían entre 11,9 - 16,3 g/dL con un promedio de $13,51 \pm 1,12$ g/dL; sin embargo, una de las pacientes tuvo una hemoglobina fuera del

rango de los valores de referencia (16,3 g/dL), por lo que se obtuvo un menor volumen de iPRF recolectado (1 cc). como lo observado en este estudio. Cuando un paciente tiene la hemoglobina alta, la distribución *in vitro* de la muestra de sangre es de la siguiente manera: masa roja, masa blanca y suero o plasma dependiendo de si se usa anticoagulante o no. La hemoglobina alta implica una mayor concentración de eritrocitos o masa roja, ocupando gran parte de la extensión de ese tubo donde se ubica la muestra; por lo tanto, queda menor espacio para que sea ocupado por la masa blanca, la fibrina y el suero, es decir la proporción se altera sugiriendo que cuando hay mayor concentración de glóbulos rojos se obtendrá menor volumen de los otros componentes; así mismo, el consumo de alimentos con altos niveles de hierro pueden influir en la elevación de la masa roja y en consecuencia de la hemoglobina⁷⁵.

En cuanto a la aplicación del tratamiento con iPRF, se empleó el *Dermapen®* en las zonas afectadas, principalmente en la zona frontal y pomular, resaltando que no hubo presencia de máculas hiperpigmentadas en la zona del mentón, esto concuerda con Baumann et al⁷⁶ quienes refieren que las máculas suelen aparecer con frecuencia en la frente y mejillas. La mayoría de las pacientes presentaron una piel fina, la cual se describe como una capa córnea fina, propia de las mujeres y de zonas corporales cubiertas, con una superficie uniforme y con poros poco visibles⁷⁷. Posterior al tratamiento, dos pacientes presentaron enrojecimiento después de la aplicación; lo que concuerda con Eman et al tal⁷⁸, indicando que se puede observar un enrojecimiento de la piel en las siguientes 24-48 horas, pero esta reacción es totalmente normal, y se debe a que se accionan los mecanismos naturales de reparación de la piel.

Se realizaron las mediciones de las máculas en los primeros tres meses, en la zona frontal y en el pómulo derecho, se observó que el ancho de la mácula fue disminuyendo muy lentamente, estos resultados son similares,

aunque no en su totalidad, con lo reportado por Hassan et al ya que utilizaron la misma metodología de usar iPRF en las manchas superficiales de la piel, obteniendo resultados muy significativos a los tres meses de seguimiento¹³.

Con respecto al largo, en la zona frontal y en el pómulo izquierdo no hubo una disminución relevante; pero en el pómulo derecho se observaron variaciones en los tres primeros meses, por lo tanto, se puede inferir que no hubo cuidado post-tratamiento por parte de las pacientes; en función de esto, Barroeta y Paredes⁵⁶ refieren que todo fallará si los rayos UV no son estrictamente evitados al emplear medidas prudentes para evitar la exposición al sol, donde se incluyan sombreros y otras formas de sombra junto con la aplicación de una pantalla solar (UVB y UVA) de amplio espectro, varias veces al día.

Con respecto a la escala del índice MASI, el 84.6% de las pacientes tenían un índice MASI leve, y el 15,4% correspondían a moderado, lo que es muy similar a lo reportado por Barroeta y Paredes⁵⁶ quienes encontraron que un 66,7% correspondió al nivel MASI leve y un 33.3% al nivel MASI moderado. Posterior a la aplicación del tratamiento en el segundo mes, se observó que el índice MASI disminuyó en la escala leve, pero aumentó en el nivel moderado; ese aumento del índice MASI del segundo mes, pudiera estar asociado al incumplimiento de las medidas de protección como lo es la fotoexposición ya que se ha considerado uno de los factores más importantes para desarrollar hiperpigmentación, basado en la fotodistribución de las lesiones y en la exacerbación de las mismas posterior a la exposición al sol⁷⁹.

En la Fase III se realizó la evaluación post-tratamiento de la mácula, durante el cuarto, quinto y sexto mes; con respecto al ancho y largo de la mácula en la zona frontal y pomular no se evidenciaron cambios significativos. Por otro lado, el índice MASI obtuvo un porcentaje de 92,3%,

en la escala leve, esto muestra que luego del tercer mes se mantuvo el nivel del índice MASI. Estos resultados no revelan una eficacia notoria del tratamiento, ya que durante los meses de evolución no se observaron cambios en la mácula, lo que difiere del estudio realizado por Hassan et al¹³ quienes reportan una evolución continua en la mejoría de la mácula posterior a tres inyecciones de iPRF.

Tampoco hubo variación en el porcentaje involucrado de la mácula de la zona frontal y pomular derecha durante los seis meses de estudio; sin embargo, en el pómulo izquierdo se observó una mejoría al tercer mes de la aplicación. A pesar de que la pigmentación de la piel está relacionada principalmente a la funcionalidad de los melanocitos, cada persona responderá de manera individual a diferentes tratamientos debido a muchos factores autocrinos/paracrinos y mecanismos de adhesión celular que involucran tanto a la epidermis como a los componentes dérmicos; cuando se presenta una desregulación en estos procesos se produce la aparición de trastornos pigmentarios de la piel⁷⁹.

También se verificó la oscuridad de la mácula, en la zona frontal y pomular evidenciándose cambios notorios en las pacientes, donde pasaron de hiperpigmentadas a pigmentadas en el tercer mes, pudiendo relacionarse con Hassan et al¹³ donde refieren una mejora significativa en las manchas superficiales de la piel; pero en relación a la homogeneidad de la mácula no hubo variación.

Con respecto a los hallazgos adicionales referidos a humectación y líneas de expresión que se manifestaron en los primeros tres meses posteriores a la aplicación del iPRF, son similares a los encontrados por Hassan et al quienes obtuvieron otras variables o niveles de satisfacción con respecto a la textura de la piel y líneas de expresión, donde se mostró un rejuvenecimiento significativo desde el inicio del tratamiento¹³. Esto concuerda con Xuzhu et

al¹² quienes refieren que el PRF fluido demostró una capacidad significativamente mayor para inducir la síntesis de la matriz de colágeno en comparación con el PRP.

Además, durante el estudio una paciente presentó cambios notables con respecto a una posible “dermatitis” en la zona nasal. La paciente refirió mejoría durante los tres meses de aplicación debido a que la fibrina rica en plaquetas posee un alto potencial de regeneración; además, la matriz de fibrina promueve la angiogénesis, facilitando el acceso al local lesionado, desempeñando un importante papel en la cicatrización¹⁴.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- El índice de MASI es una herramienta adecuada para la valoración de las máculas hiperpigmentadas.
- Con respecto al porcentaje involucrado y a la homogeneidad de la mácula no se observaron cambios.
- El iPRF disminuye lentamente la oscuridad de las máculas, ya que pasaron de ser hiperpigmentadas a pigmentadas.
- En cuanto a los niveles hematológicos, es de suma importancia correlacionarlos con la obtención del volumen de fibrina rica en plaquetas inyectable.
- El iPRF puede mejorar la humectación y líneas de expresión sugiriendo que puede emplearse como una alternativa terapéutica en el área estética.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

- Se recomienda aumentar la muestra de estudio y considerar un grupo control para realizar comparaciones.
- Se recomienda estudios de laboratorio que incluyan perfil hormonal y que se excluyan a pacientes que tomen medicamentos que puedan favorecer la aparición de las máculas.
- En futuras investigaciones, incluir otros antecedentes personales de tipo ginecobstétricos como número de embarazos, fecha del último parto, si está en el periodo premenopáusico o menopáusico.
- Se sugiere la interconsulta con un médico dermatólogo para que realice la evaluación correspondiente a cada paciente.
- Se sugiere un cambio conductual en el cuidado de la piel de las pacientes, para así evitar un retroceso en los avances alcanzados posterior al tratamiento.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS

1. Dos Santos A, Thiemann E, Monteiro V, Fontana A, Werneck V, Nóbrega A. aplicação clínica da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) na odontología. *Aesthet Orofac Sci*. 2022; 3 (1):68-76.
2. Serna J, Vitales M, López M, Molina A. *Dermatología*. Farm Hosp;2021.<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP04.pdf>.
3. López I y Chaparro V. Anatomía y fisiología del melanocito. *Arch Argent Dermatol*. 2019; 69: <http://www.archivosdermato.org.ar/wp-content/uploads/2020/11/Anatom%C3%ADa-y-Fisiolog%C3%ADa-del-Melanocito-PDF.pdf>.
4. Kyoung C, Sun H, Hye C, Dong K. Biology of melanogenesis and the search for hypopigmenting agents. *Dermatol Sin* 2010; 28 (2): <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1027811710600110>.
5. Lemmel J. Sustancias despigmentantes y métodos de aclaramiento del color de la piel. *Offarm*. 2002; 21 (9): 79-86.
6. Villegas A, Hernández C, Mendoza I. Actualidades en el tratamiento de melasma. *DCMQ*. 2020; 18 (4): <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm2020/dcm204m.pdf>.
7. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Trandafilovic M, Stojanovic P. Fibrina rica en plaquetas: conceptos básicos de acciones biológicas y modificaciones de protocolo. *Medicina Abierta*. 2021;16(1): 446-454.
8. Lopez E, Pizarro E. Actualización en el tratamiento del melasma. *SEME*. 2021; 69 (4): 7- 15.
9. Jiménez P, Medina D. Melasma y calidad de vida: estudio clínico prospectivo y descriptivo de 142 pacientes. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2018; 46 (2): 104-111.
10. Hernández S, Collado C, Batista M. *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill; 2010.

11. Valera H, Souza J, Nanscimento R, Araujo R, Vasconcelos R, Cavalgante R, et al. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig*. 2018; 23(3): 1309-1318.
12. Xuzhu W, Yang Yang D, Yufeng Z, Miron R. Fluid platelet-rich fibrin stimulate greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6): 2004-2010.
13. Hassan H, Quinlan D, Ghanem A. Injectable platelet-rich fibrin for facial rejuvenation: A prospective, single-center study. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(12): 3213-3221.
14. Escalante W, Castro G, Geraldo L, Milton C. Fibrina rica en plaquetas (FRP): Una alternativa terapéutica en odontología. *Rev Estomatol Herediana*. 2016; 26 (3): 173-178.
15. Lopez E, Pascual A. Fibrina rica en plaquetas en la cicatrización de los tejidos periodontales. *Odontol Sanmarquina*. 2020; 23(1) 43-50.
16. Freitas L, Saenz A, Ruiz A, Gonzales F. Queratinocitos y queratinización. *Dermatol Pediatr Latinoam*. 2013; 11 (1): <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/195494/dermatol-pediatr-latinoam-2013-v11-n1-p05-11.pdf>.
17. Eisman A, Masuecos J, Camacho F. Anatomía y fisiología de la piel. *Manual de Dermatología*. 2018; 1 (2): [https://www.berri.es/pdf/MANUAL%20DE%20DERMATOLOGIA%E2%80%9A%202%20Vols.%20\(Tapa%20Dura\)/9788478856282](https://www.berri.es/pdf/MANUAL%20DE%20DERMATOLOGIA%E2%80%9A%202%20Vols.%20(Tapa%20Dura)/9788478856282).
18. Concepción A, Peña R, Acosta J, González A. Algunas características de la piel, fotoenvejecimiento y cremas antifotoenvejecimiento. *Rev cubana Invest Bioméd*. 2007; 26 (2): http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08640300200700200009.

19. Mora P. Los Melanocitos: Función y su control por melanocortinas. Trabajo de fin de grado. Universidad de la laguna; 2017.
20. Pérez P, Moreno L. Fisiopatología del melasma. Dermatología CMQ. 2010; 8 (3):210-217.
21. Muñoz M, Rodríguez L, Witel B, Lasanta B, Conejo J. Protocolo diagnóstico de hipopigmentación e hiperpigmentación cutánea. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2006; 9 (47):3114-3117.
22. Díaz C. Trastornos de hipopigmentación en adultos: generalidades y diagnósticos diferenciales. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2014; 22 (3): 235-242.
23. González N, Robles J, Ocampo J. Hiperpigmentaciones adquiridas. DCMQ 2017; 16 (1): 50-62.
24. Moscoso M. Ácido tranexámico oral y su rol en el manejo del melasma. Tesis máster en medicina cosmética, estética y del envejecimiento fisiológico. Universidad de Barcelona; 2021.
25. Mendoza I, Gómez I, Barba J, Rodríguez A, Vargas A, et al. Melasma: consenso del Grupo Mexicano para el estudio de los Trastornos Pigmentarios. DCMQ. 2007; 5 (2):12-122.
26. Arellano I, Ocampo J, Rodríguez M, América M, Estrada L, Becerra Y, et al. Guías de diagnóstico y manejo de melasma. DCMQ 2017;16(1): 12-23.
27. Molina C y Rodríguez Y. Resultados de los concentrados plaquetarios en la regeneración ósea guiada. Rev cubana Invest Bioméd 2020; 39 (2): http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000200021#:~:text=Los%20concentrados%20plaquetarios%20son%20una,influyen%20en%20la%20regeneraci%C3%B3n%20%C3%sea.
28. González M, Vizcaíno M, Ruiz M, Estévez J, Quintero J, Quintero M, et al. Factores de crecimiento en el plasma rico en plaquetas (PRP) de

- sujetos tratados con antiagregantes plaquetarios. *AVFT*. 2016; 35 (4): 114-121.
29. Infanger M, Grosse J, Westphal K, Leder A, Ulbrich C, Paul M, et al. El factor de crecimiento endotelial vascular induce proteínas de matriz extracelular y osteopontina en la arteria umbilical. *Anales de cirugía vascular*. 2008; 22 (2): 296-308.
30. Gollapudi M, Bajaj P, Oza R. Injectable Platelet-Rich Fibrin - A revolution in periodontal regeneration. *Cureus*. 2022; 14 (8): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9525133/>.
31. Valenzuela J. Efectos de la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (i-PRF) en distintos procedimientos de cirugía bucal. Trabajo de fin de grado. Universidad de Sevilla; 2021.
32. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. An opportunity in peri-implantology: the PRF. *Implant dent*. 2001;42: 55–62.
33. Tunali M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al. Un nuevo concentrado de plaquetas: fibrina rica en plaquetas preparada con titanio. *Biomed Res Int*. 2014; 2014 (209548): <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/209548/> *Biomed Res Int*.
34. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;(44): 87–95.
35. Mourão C, Valiense H, Melo E, Mourão N, Maia M. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir*. 2015;42 (6):421–423.
36. Fujioka-Kobayashi M, Schaller B, Mourão C, Zhang Y, Sculean A, Miron R. Biological characterization of an injectable platelet-rich fibrin mixture consisting of autologous albumin gel and liquid platelet-rich fibrin (Alb-PRF). *Platelets*. 2021; 32 (1): 74–81.

37. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. Indian Dermatol Online J. 2016;7 (4): 244–254.
38. García F, Castellano J, Pérez A. Fundamentos de los procesos de reparación tisular: factores de crecimiento. Rev Ortop Traumatol. 2005;49(1): 5-16.
39. Vargas O. Regeneración y cicatrización. Rev Act Clin Invest 2015; 43: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000400003&script=sci_arttext.
40. Khosravi P. Angiogénesis y neoplasias. An Med Interna. 2006; 23 (8): 355-356.
41. Filella X, Molina R, Ballesta A. Estructura y función de las citocinas. Med integral. 2002;39 (2): 63-7.
42. Acosta A. El fibroblasto: su origen, estructura, funciones y heterogeneidad dentro del periodonto. Univ Odontol. 2006; 25 (57): 26-33.
43. Vargas A. El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación. Rev Mex Anest. 2016; 39 (2): 321-323.
44. Naranjo T, Noguera R, Fariñas F. La matriz extracelular: morfología, función y *biotensegridad* (parte I). Rev Esp Pato. 2009; (42) 4: 249-261.
45. Marín D, Pozo A. Pigmentación de la piel (I). Melaninas: conceptos generales e implicaciones cosméticas. Offar. 2005; 24 (1): 116-118.
46. Rojas S, Pérez J, Rico M. Quimiotaxis y enfermedad. Rev Med inst Mex Seguro Soc. 2009; 47 (1): 51-56.
47. Gutiérrez P, Rojano B. Docking de cicloartanos inhibidores de tirosinasa. Vitae. 2009; 16 (2): 245-251
48. Hurtado J. El proyecto de investigación: comprensión holística de la metodología y la investigación. 8ª ed. Caracas: Ediciones Quirón; 2012.
49. Palella S, Martins F. Metodología de la investigación cualitativa. Caracas: FEDUPEL; 2012.

50. Hurtado J. El proyecto de investigación: comprensión holística de la metodología y la investigación. El "cuando" y "donde" de la investigación. 8ª ed. Caracas: Ediciones Quirón; 2012. p. 175-176.
51. Hurtado J. El proyecto de investigación: comprensión holística de la metodología y la investigación. El "cómo", o los procesos metodológicos de la investigación. 8ª ed. Caracas: Ediciones Quirón; 2012. p. 105-170.
52. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients, *J Drugs Dermatol* 2008; 7 (1):463-5.
53. Pawaskar M, Parikh P, Markowski T, McMichael A, Feldman S, Balkrishnan R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18 (1):5-9.
54. Sheth V, Pandya A. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65 (4):689-697.
55. Flores M, Martínez L. Perimenopausia y trastornos afectivos: aspectos básicos y clínicos. *Salud Ment* 2012; 35 (3):231-239.
56. Barroeta B, Paredes N. Eficacia de la combinación de dos técnicas no invasivas como alternativa terapéutica en casos con melasma GICOS, 2021; 6 (4):1.
57. Morillo N, Martínez R, Sánchez A, Alcántara M. Alteraciones de la piel del paciente con enfermedad renal crónica avanzada. Una revisión sistemática. *Enferm Nefrol* 2019; 22 (3):224-238.
58. Benedetti J. Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas. Manual versión para profesionales 2021; 1 (1):1.
59. González F, Cortés C, Peñaranda E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2021; 112 (4):314-323.

60. Estébanez A, Pérez L, Silva E, Guillen S, García A. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (1):250-251.
61. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (1):244-245.
62. Van C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (1):300-301.
63. Salazar R. La Hemoglobina en la población venezolana. *Invest. clín.* 2004; 45 (2):175-183.
64. Ibarra G, García M, González Ana, García J, Guzmán L, Ledesma C, et al. Propuesta para manejo de la coagulopatía asociada al COVID-19 en adultos. *Gac. Méd. Méx.* 2021;157 (2):209-214.
65. López N. Pruebas de coagulación. *Acta pediátrica de México*, 2016; 37 (4): 241-245.
66. SantaCruz F, Ortiz L, Morales M, Peralta M. Ácido tranexámico oral y tópico en el tratamiento del melasma. Revisión sistemática. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2019; 28 (2): 53-64.
67. Lee A. An updated review of melasma pathogenesis. *Dermatologica Sinica*. 2014; 9 (1):233.
68. Mahmoud B, Ruvolo E, Hexsel C. Impact of long-wavelength uva and visible light on melanocompetent skin, *J Invest Dermatol* 2010; 130 (8):2092-7
69. Medina M. Lesiones cutáneas secundarias a la aplicación de remedios caseros como una forma de abuso infantil. *Rev Hosp Jua Mex*. 2008; 75 (1):58-61.
70. Tosti A, Pearl E, De Padova M. *Color Atlas of Chemical Peels*. 2018; 99 (1):1.

71. Handel A, Miot L, Miot H. Melasma: a clinical and epidemiological review, *Ann Bras Dermatol* 2014; 89 (5):771-82.
72. Kippenberger S, Loitsch S, Solano F, Bernd A, Kaufmann R. Quantification of tyrosinase, trp-1, and trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex pcr-regulation by steroid hormones, *J Invest Dermatol* 1998; 110 (4):364-7.
73. Jang Y, Lee J, Kang H, Lee E, Kim Y. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (11):1312-6.
74. Pérez M, Sánchez J, Aguiló F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma, *J Invest Dermatol* 1983; 81 (6):543-5.
75. Jiménez V, Fuentes M, Belloso M, López M. Hemoglobina, estructura y trastornos revisión bibliográfica. *Revista sanitaria de investigación*. 2021; 1 (1):1
76. Baumann L, Sadegh A, Weiss E. Nueva clasificación de los tipos de piel y sus implicaciones en Dermatología Cosmética dermatología venezolana. 2005 (43):4 <https://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/179/179>.
77. Eman R, Hofny A, Motaleb A, Ghazally A, Mahmoud A, Mahmoud R, Abdelwahed H. El plasma rico en plaquetas es una opción terapéutica útil en el melasma, *Journal of Dermatological Treatment*, 2019; 30 (4):396-401.
78. Rodríguez A, Torres B, Cortés D, Fuentes Ahumada C, Castanedo-Cázares J. cd4, Il-17 and cox2 are associated with subclinical inflammation in malar melasma, *Am J Dermatopathol* 2015; 37:761-6.
79. Bastonini E, Kovacs D, Picardo M. Skin pigmentation and pigmentary disorders: Focus on epidermal/dermal cross-talk. *Ann Dermatol*. 2016;28(3):279–89.

ANEXOS

Anexo 1

Efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable sobre máculas hiperpigmentadas en adultos

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes se está realizando el proyecto de investigación titulado **“EFECTO HIPOPIGMENTANTE DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS INYECTABLE SOBRE MÁCULAS HIPERPIGMENTADAS EN ADULTOS”**

Yo _____ C.I. _____
Nacionalidad: _____ Estado Civil: _____
Domicilio en _____

Siendo mayor de 18 años y en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgo relacionados con el estudio que más abajo se indicó, declaro mediante la presente:

1.- Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, por parte del grupo de investigación de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes (ULA), coordinados por la Lcda. Anajulia González, de todos los aspectos relacionados al proyecto de investigación titulado: **“EFECTO HIPOPIGMENTANTE DE LA FIBRINA RICA EN PLAQUETAS INYECTABLE SOBRE MÁCULAS HIPERPIGMENTADAS EN ADULTOS”**.

2.- Tener conocimiento claro de que el objetivo fundamental del trabajo antes señalado es:

Confirmar el efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable y las máculas hiperpigmentadas de adultos que asistirán al centro de investigaciones odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes.

3.- Haber sido informado de que mi participación en el proyecto consiste en donar de manera voluntaria una muestra de sangre.

4.- Que el equipo de investigación ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a la identidad y cualquier información relativa a mi persona a la que tengan acceso por concepto de la participación en el proyecto de investigación antes mencionado.

5.- Que estoy de acuerdo en el uso, para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.

6.- Que cualquier pregunta que yo tenga en relación a este estudio, me será respondida oportunamente por parte del equipo de investigadores antes mencionado con quienes me puedo comunicar por el teléfono: 0424-8776483 con Lcda. AnaJulia González o con las estudiantes de la carrera de Bioanálisis: Andrea Valentina Vivas (0424-7148991), Jennifer Marrero Pellicer (0414-9799903)

7.- Que bajo ningún concepto me han ofrecido ni pretendido recibir beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

8.- Que los resultados de las pruebas me serán entregados oportunamente.

DECLARACIÓN DE LA PERSONA VOLUNTARIA

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto mi participación en este estudio es totalmente voluntaria acuerdo:

A.- Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto donar a los fines indicativos anteriormente.

B.- Reservarme el derecho de revocar esta autorización, así como mi participación en el proyecto, en cualquier momento, sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Nombre de la voluntaria _____ Firma de la voluntaria _____
C.I. _____

Nombre del Testigo _____ Firma del Testigo _____
C.I. _____

Lugar _____ Fecha _____

Anexo 2

Efecto hipopigmentante de la fibrina rica en plaquetas inyectable sobre máculas hiperpigmentadas en adultos

Parte I. Datos de Identificación

Número de identificación.....__ __ __ __ __ __
Ciudad Centro N° Participante

A1. Identificación

Nombre:.....
Dirección:.....
.....
Teléfono:.....
Nombre y Dirección de un Familiar cercano:
.....
.....
Teléfono:.....

A2. Fecha de admisión al estudio. __ __ __ __
Día Mes Año

Parte II. Información General

B1. Fecha de Nacimiento __ __ __ __

B2. Edad __ __

B3. N°.Cédula __ __ __ __ __ __ __ __

Parte III. Criterios de Inclusión

C1. Cumple con los criterios de inclusión: Sí __ No __

1. Paciente femenino: Sí __ No __
2. Máculas hiperpigmentadas: Sí __ No __

Parte IV. Criterios de Exclusión

D1. Cumple con los criterios de exclusión: Sí __ No __

1. Embarazo: Sí __ No __
2. Fumadora: Sí __ No __
3. Lactancia: Sí __ No __

Parte V. Antecedentes familiares

E1. Enfermedades cardiovasculares. Si __ No __

E2. Enfermedades renales. Si __ No __

E3. Enf. metabólicas y endócrinas
(Diabetes, Hiper o Hipotiroidismo). Si __ No __

E4. Enfermedades alérgicas. Si __ No __

E5. Cáncer. Si __ No __

E6. Enf. Infecciosas. Si __ No __

E7. Enf. De transmisión sexual. Si __ No __

Parte VI. Antecedentes personales

F1 Enfermedades cardiovasculares. Si __ No __

F2. Enfermedades renales. Si __ No __

F3. Enf. metabólicas y endócrinas

(Diabetes, Hiper o Hipotiroidismo). Si__ No__

F5. Enfermedades alérgicas. Si__ No__

F7. Cáncer. Si__ No__

F8. Enf. Infecciosas. Si__ No__

F9. Enf. De transmisión sexual. Si__ No__

Parte VII. Antecedentes estéticos de las máculas

G1. Género. Femenino_____

Parámetro	SI	NO
Uso de anticonceptivos orales		
Tratamientos caseros		
Exposición frecuente a los rayos solares		
Uso diario de protector solar (tipo)		
Exposición a elementos que puedan provocar la aparición de manchas		
Tratamientos especializados		
Aparición de la mácula posterior a un tratamiento		

Guía de observación

Criterios a evaluar	Dimensiones	Indicador
Índice MASI	<ul style="list-style-type: none">• Leve• Moderado• Severo	<ul style="list-style-type: none">• Frente• Malar derecho• Malar izquierdo• Mentón
Volumen de fibrina	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 2 ml• ≤ 2 ml	Columna superior del tubo de ensayo centrifugado