

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“EFECTO DEL USO DE MINOXIDIL SPRAY AL 5% VS
DIMETILSULFÓXIDO UNGÜENTO AL 90% EN COLGAJOS DE PATRÓN
VASCULAR ALEATORIO EN RATONES BALB/C”**

POR:

LUIS ÁNGEL GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

31 DE OCTUBRE DEL 2024



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis *"EFECTO DEL USO DE MINOXIDIL SPRAY AL 5% VS DIMETILSULFÓXIDO UNGÜENTO AL 90% EN COLGAJOS DE PATRÓN VASCULAR ALEATORIO EN RATONES BALB/C"* que presenta el Dr. Luis Ángel González Rodríguez, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Cirugía Plástica y Reconstructiva, ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua



DRA. BARBARA SELENE RUIZ APONTE
Jefe de Enseñanza
Hospital Central del Estado de Chihuahua
"Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera"



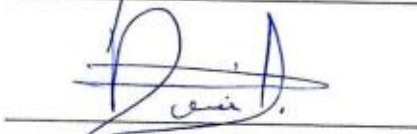
DR. JOSÉ HUMBERTO BAEZA RAMOS
Profesor Titular de la Especialidad
Hospital Central del Estado de Chihuahua
"Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera"



DR. RAÚL MANUEL FAVELA CAMPOS
Director de Tesis
Universidad Autónoma de Chihuahua



DR. JESÚS MANUEL GARDEA CONTRERAS
Asesor



DR. ERNESTO RAÚL PAZ MURGA
Asesor

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

RESUMEN:

Los colgajos cutáneos son un pilar de la cirugía plástica, ampliamente utilizados. Sin embargo, pueden presentar complicaciones, invariablemente de la técnica y del tipo de colgajo seleccionado. Si es extremadamente largo respecto al ancho, proporción $>1:2$ respecto al pedículo, evolucionará hacia necrosis; a menos que se aplique un tratamiento que aumente su vitalidad. La importancia de este estudio radica en determinar un agente económico y accesible que mejore la supervivencia de los colgajos.

Objetivos: Demostrar superioridad DMSO sobre Minoxidil tópico para la supervivencia de colgajos de patrón vascular aleatorio en ratones BALB/C y comparar su eficacia respecto al grupo control.

Metodología: Estudio experimental aleatorizado en Chihuahua, Chihuahua Julio 2024 en 24 Ratones BALB/C. Divididos en 3 grupos de 8 (GC, DMSO, Minoxidil). Sometidos a levantamiento de colgajo de patrón vascular aleatorio con un índice de longitud y anchura 1:3, provocando sufrimiento en la región distal del colgajo. Aplicación tópica DMSO y Minoxidil cada 12 horas por 5 días consecutivos. Evaluando diariamente la presencia de dolor y vitalidad del colgajo.

Resultados: Se obtuvo una diferencia significativa entre el grupo con Minoxidil versus GC y entre el grupo con DMSO versus GC. Demostrando la importancia del manejo post quirúrgico con adyuvancia de algún agente tópico en comparación con la evolución natural del colgajo para la prevención o reversión de algún estado de isquemia y/o necrosis.

Palabras clave: Necrosis, irrigación, fasciocutáneo, isquemia

ABSTRACT:

Skin flaps, pillars of plastic surgery are widely used. However, they can present complications, invariably of the technique or the type of flap selected; if the length is bigger than its width, with a ratio $>1:2$ in relation to its pedicle, it will evolve towards necrosis; unless a treatment that increases vitality is applied. The importance of this study lies in determining an affordable and accessible agent that improves flap survival.

Objectives: Demonstrate the superiority of DMSO over topical Minoxidil for the survival of random vascular pattern flaps in BALB/C mice and to compare its efficacy with the control group (CG).

Methodology: Randomized experimental study in Chihuahua, Chihuahua July 2024 in 24 BALB/C mice. Divided into 3 groups of 8 (CG, DMSO, Minoxidil). Subjected to random vascular pattern flap lifting with a length/width ratio of 1:3, compromising distal region bloodflow of the flap. Topical application of DMSO and Minoxidil every 12 hours for 5 consecutive days. Evaluating daily the presence of pain and vitality of the flap.

Results: A significant difference was obtained between the group with Minoxidil and the CG, and between the DMSO group and CG. Demonstrating the importance of post-surgical management with adjuvant topical agent compared to the natural evolution of the flap for the prevention or reversal of some state of ischemia and/or necrosis.

Keywords: Necrosis, irrigation, fasciocutaneous, ischemia



**MEDI
CHIHUAHUA**

Chihuahua, Chih. A 11 de Diciembre del 2024.

Oficio HC/EM796/2024

Asunto: **LIBERACION DE TESIS**

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
SECRETARIO DE INVESTIGACION Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
PRESENTE.-

La que suscribe, Jefa de Enseñanza Médica del Hospital Central del Estado.

HACE CONSTAR

Que el **DR. LUIS ANGEL GONZALEZ RODRIGUEZ**, residente de la especialidad de **CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA** de CUARTO Año, entregó en forma su tesis:

**"EFECTO DEL USO DE MINOXIDIL SPRAY AL 5% VS DIMETILSULFÓXIDO
UNGÜENTO AL 90% EN COLGAJOS DE PATRON VASCULAR ALEATORIO EN
RATONES BALB/C"**

Así mismo manifiesto que no tiene adeudo alguno en éste Hospital, y después de valorar su caso en el comité de investigación del Hospital se autoriza liberación de su tesis para continuar con sus trámites.

Se expide la presente a petición del interesado para los fines que le convengan, en la ciudad de Chihuahua, Chih. a los 11 días del mes de diciembre del 2024.

ATENTAMENTE

Seiene Ruiz

DRA. BARBARA SELENE RUIZ APONTE
JEFATURA DE ENSEÑANZA MÉDICA
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA
"Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera"
Tel. 614.429.33.00 Ext. 16526 y 16527



**SECRETARÍA
DE SALUD**

**ICHISAL
INSTITUTO CHIHUAHUENSE
DE SALUD**

"2024, Año del Bicentenario de fundación del estado de Chihuahua"

Calle Tercera No. 604, Col. Centro, Chihuahua, Chih
Teléfono (614) 429-3300
www.chihuahua.gob.mx/secretariadesalud

DEDICATORIA

A mis padres (Margarita y José Luis) por ser el pilar fundamental de mi vida, que sin saber cómo criar a un hijo a tan corta edad, dieron todo de su parte, siempre desde el amor y las ganas de que yo tuviera todo lo que ellos no pudieron vivir.

A mis padres (Elsa y José Luis), porque en mi vida siempre he tenido 2 papás y 2 mamás. Me brindaron el amor más desinteresado y me cuidaron como a un hijo más. Desde su entendimiento me criaron.

A mis abuelos (María de la Luz y José Luis) que si bien mi abuelo ya dejó este plano de la existencia vive en mi recuerdo aquellos momentos en que era niño y me dedicaba sus días libres. Días en los que comer mi pollo favorito y pasar mi tarde con él es lo que yo podía definir como felicidad en mi niñez. A mi abuela que me ha enseñado la resiliencia al haber vivido episodios trágicos y aun mostrar una sonrisa siempre que me ve.

A todos mis maestros quirúrgicos, tanto en cirugía general como ahora en cirugía plástica, porque no solo tuvieron la apertura para enseñarme todo lo que ellos saben, sin ningún tipo de envidias, sino que también muchos de ellos me abrieron las puertas de su casa y me trataron como a uno más de su familia, y éste son el tipo de acciones que me han marcado más como ser humano. Lo quirúrgico se aprende, la calidad humana que tienen es algo que es inherente a ellos.

Por último, quiero dedicárselo a Ángel, a mi yo de niño. En esos años en los que la inseguridad era algo que me agobiaba diariamente. A ese niño y después adolescente que se esforzó por mejorar día con día y mentalizarse a conseguir todo aquello en lo que pensaba que debía hacer, y que con el paso de los años se dio cuenta que el hecho de que sucediera era inevitable, porque sí, no sé quién o qué sea, pero definitivamente soy alguien eternamente bendecido y cuidado por algo que va más allá de mi entendimiento. Solo quiero decirte que lo lograste, bueno, mejor dicho: Lo logramos.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia a la fuerza superior que me brindó el regalo de ser y estar en este plano de la existencia. En el aquí y el ahora. De darme la oportunidad de estar rodeado de bendiciones desde que mi camino por la tierra inició.

Gracias a mi madre por ser la piedra angular de lo que soy, mi mayor fortaleza, pero a la vez mi fragilidad más grande. Aquella que ha sido capaz de enajenarse porqué yo siguiera mi camino, sin tener nunca un no como respuesta, sino dándome todo su amor y apoyo en cada paso que he dado en mi vida.

Gracias a mi padre por mostrarme esa mentalidad de siempre poder aprender más y que tenía las mismas capacidades que cualquier otro, y que el lugar hasta donde fuera a llegar solo lo determino yo y mi hambre de ser.

Gracias a mis segundos padres porque, aunque uno de ellos ya no se encuentra físicamente, sé que gran parte del hombre que soy es por esa fuerza que me enseñó a tener y representar lo que es un hombre a nivel familiar. A mi mamá Elsa porque sé que soy una luz en su vida, y jamás me ha dejado de mostrar el gran amor que me tiene. A mis abuelos porqué de comenzar económicamente desde abajo, se esforzó mi abuelo buscando más horas del día para mejorar su situación, siempre apoyado por mi abuela.

A todos los doctores/as que se han cruzado en estos 4 años de subespecialidad dónde a pesar del bullicio externo por los conflictos personales, nunca dejaron de buscar que aprendiera más y apoyarme para seguirme preparando y demostrar que en Chihuahua se forman grandes e íntegros Cirujanos Plásticos.

Gracias Dr. Anaya porqué aun durante mi formación de Cirujano General siempre estuvo presente con un mensaje o alguna llamada, motivándome a continuar mi sueño y sobre todo por ser el primero que me abrió las puertas de su quirófano y su casa, de manera desinteresada, y al cual agradezco que hasta el día de hoy me ha dado apoyo y aliento en cada momento.

Gracias Dr. Baeza por ser alguien que está al 200 % con el servicio, y que nos abre la oportunidad de aprender y practicar siempre desde el genuino interés de que seamos mejores, y que a su vez motivemos a la siguiente generación a que sea mejor que nosotros.

Gracias Dr. Gardea porqué desde el inició me trató como un alumno especial, y que me exige porqué veía en mi algo que usted tenía al iniciar el camino tan exitoso que ha trazado como Cirujano Plástico. Gracias además por abrirme las puertas de su casa y permitirme conocer a su familia que eso en alguien como usted y como yo es una de las muestras más grandes de cariño que podemos tener.

Gracias Dr. Paz por qué es el ejemplo vivo de lo que es la integridad en la medicina. Además de ser pionero de la Cirugía Plástica en nuestro estado es un verdadero maestro en todos los rubros de la práctica médica.

Gracias Dr. Favela por qué me motiva a seguir leyendo y aprendiendo de todos los temas, recordando que el ser humano no es solo lo que emana, sino lo que logra absorber del ambiente y sus estímulos.

Gracias Dra. Olivas por qué no eres solo un gran ser humano, eres alguien que siempre está dispuesta a ayudar a los demás, y que gran parte de este trabajo lleva tu nombre desde la orientación de los procesos administrativos, apoyo en el desarrollo del protocolo, pero sobre todo moralmente por estar presente aun cuando me encontraba estancado. Te espera un gran futuro, realmente el presente ya te lo está mostrando, solo por favor nunca olvides que el médico primero debe intentar ser un buen humano con todas las personas que nos rodean a pesar que el universo te grite que trates como eres tratada, sobre todo con tus pacientes.

Por último, gracias a toda mi familia, aunque suena algo general los que me conocen saben que siempre he dicho que fui un bebe y un niño criado de muchas personas, en el cual participaron todos mis abuelos, tías, tíos, etc. Estaré eternamente agradecido de ser alguien tan amado desde que mi memoria me permite recordar.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

Tabla de contenido

1. Marco Teórico	1
1.1 Historia de la Cirugía Plástica.....	1
1.2 Opciones reconstructivas en un área cruenta.....	2
1.3 Historia de los colgajos.....	3
1.4 Clasificación de los colgajos.....	5
1.5 Colgajos de patrón vascular aleatorio.....	6
1.6 Fisiología de la elevación de colgajos.....	8
1.7 Farmacología en colgajos.....	9
1.8 Dimetilsulfóxido: composición, mecanismo de acción y aplicaciones.....	10
1.9 Minoxidil: composición, mecanismo de acción y aplicaciones.....	12
2.0 Factores que influyen en la supervivencia de un colgajo	13
2. Marco Conceptual	14
Colgajo	14
Colgajo de Patrón Aleatorio Vascular.....	15
Colgajo de Patrón Axial.....	15
Necrosis Tisular	15
Hematoma	15
Dehiscencia	16
Infección	16
Injerto.....	16
Agentes tópicos Vasodilatadores	16
3. Planteamiento del Problema	17
4. Antecedentes	18
5. Justificación	20
6. Hipótesis	20
7. Objetivos.....	21
7.1 Objetivos generales.....	21
8. Material y métodos.....	22
8.1 Diseño	22



8.2 Tamaño de la muestra.....	23
9. Metodología	23
9.1 Procedimiento quirúrgico	25
10. Análisis estadístico.....	27
Plan de análisis:	27
Caracterización.....	27
Comparación	28
Correlación	28
Metodología operacional - Instrumento a utilizar:	28
10.1 Variables	29
11. Análisis estadístico.....	31
12. Recursos.....	31
12.1 Humanos.....	31
12.2 Económicos y físicos	32
12.3 Físicos	33
13. Resultados.....	33
Análisis Descriptivo:	33
14. Consideraciones éticas y de bioseguridad	36
15. Organización de la investigación.....	37
16. Discusión	38
17. Conclusiones	40
18. Datos de identificación	41
19. Nombres y firma del investigador principal e investigadores asociados	41
20. Anexos.....	42
Anexo I.....	42
Anexo II.....	43
Anexo III. Tabla de Registro de Datos	44
ANEXO IV. CARTAS DE APROBACIÓN.....	53
21. Referencias bibliográficas	55



1. Marco Teórico

1.1 Historia de la Cirugía Plástica

El nombre Cirugía Plástica deriva etimológicamente de los vocablos griegos: *Girurguiki* (cirugía, mano, obra) y *Plastikos* (dar forma, moldear), lo cual refleja su carácter inicial, casi artesanal; es un término que se adjudica a Eduard Zeis, el cual acuñó en el año de 1838 (1). El origen de la misma se relaciona con la curación de heridas.

Ya desde el Papiro de Edwin Smith, el texto médico más antiguo del que se tiene registro, se habla de la cirugía plástica (aún sin adoptar el término que posteriormente acuñó Tagliacozzi) del antiguo Egipto, mismo que surgió de una transcripción de alrededor de 1,650 a.C. de un manuscrito original, que aparentemente data de entre 3,000 y 2,500 a.C., donde se describen 48 casos. Entre dichos escritos se incluía el manejo de heridas; las cuales se trataban de forma conservadora con la aplicación de grasa y miel, utilizando lino e hisopos; así como también del manejo de fracturas, incluidas aquellas de tipo nasal; luxaciones, tumores, entre otros tipos de padecimientos.

Las primeras descripciones que se tiene de lo que hoy conocemos como un colgajo, se remontan al *Samhita*, un texto sánscrito sobre cirugía atribuido a Sushruta (en lo que hoy es la actual India), y que posiblemente data del 600 a.C., donde hablaba de varios procedimientos reconstructivos para la cara, y describe varios tipos de colgajos para la cubierta de diferentes zonas; entre ellas, la nariz, ya que en aquella época era común la amputación de la misma en señal de humillación para aquellos que fueran adúlteros o prisioneros de guerra; para lo cual inventó el famoso colgajo frontal (1).

Se considera al doctor en medicina y filosofía, Gaspare Tagliacozzi (1545-1597), boloñés de nacimiento, el padre de la cirugía plástica; otorgándole el mérito de haber transformado un arte manual, que se consideraba un oficio mecánico, algo despreciable y

que era realizado por cirujanos barberos, en uno que no solo era científico sino también quirúrgico-artístico y bien sistematizado; todo esto se da a conocer al mundo con su libro *“De Curtorum Chirurgia per Insitionem”* (2) (*“Sobre la Cirugía de la Mutilación por Medio de la Incisión”*) publicado en 1597, en Venecia. Es en este libro, donde Tagliacozzi definió esta disciplina como *“...el arte dedicado para restaurar lo que la naturaleza ha dado y el azar ha quitado.”* (3)

Por su parte, la vascularización de la piel fue estudiada por Manchot, Pieri y Salmón, que describieron la existencia de múltiples vasos que vascularizan cada uno, un territorio cutáneo y subcutáneo propio. (4)

1.2 Opciones reconstructivas en un área cruenta

Actualmente, para el manejo de un área cruenta secundaria (ya sea por un traumatismo de tejidos blandos o algún procedimiento quirúrgico), existen diferentes opciones quirúrgicas, estas van desde el cierre primario del defecto, cierre por segunda intención, injertos de piel, colgajos locales y regionales, hasta transferencias de tejido libre microvascularizado (5).

Tagliacozzi utilizó el término *“insitio”* (injerto), para describir la transferencia de un segmento de piel desde un punto hacia otro. Esto puede ser captado a partir de las figuras de su obra, que ilustran el uso de piel del miembro superior para reconstruir la nariz. Sin embargo, en este caso, el término correcto es *“colgajo”*; es decir, una porción de piel aislada en todo su espesor de la piel circundante, excepto en un lado. (6)

Realmente, un injerto consiste en la transferencia de un fragmento de piel, espesor y tamaño variable, que se retira completamente de su sitio original (“área donante”) y se transfiere para cubrir la zona a ser reparada (“área receptora”). Los injertos de piel se clasifican en espesor parcial y espesor total. Los primeros, se dividen a su vez en delgados (0.15 - 0.3 mm, “Thiersch-Ollier”), intermedios (0.3 - 0.45 mm, injertos de “Blair Brown”) y



gruesos (0.45 - 0.6 mm, injertos de "Padgett"). Los injertos de espesor total, también llamados injertos de "Wolfe-Krause", son mayores a 0.6 mm. (6)

En cuanto a la supervivencia de los injertos, el proceso que transcurre se puede dividir en 3 fases:

- 1) Imbibición: dicha fase, tiene una duración de entre 48 y 72 horas, hace referencia al periodo en el cual la nutrición del injerto es a partir de la zona receptora, al absorber el exudado que esta última produce.
- 2) Inosculación: proceso donde se forman puentes de fibrina entre el injerto y el lecho receptor, sentando las bases de las posteriores microanastomosis de los capilares sanguíneos.
- 3) Revascularización: etapa en la cual se producen nuevos vasos sanguíneos, que serán los definitivos para la sobrevivencia del injerto.

Existen diversas causas por las cuales se puede dar la pérdida de un injerto, siendo la principal, la presencia de un seroma. Entre otras posibles etiologías, se encuentran los hematomas, infección, cizallamiento, etc. Es importante que el cizallamiento entre el injerto y el lecho receptor no se presente; por este motivo, se debe garantizar la adherencia del injerto al lecho receptor durante los primeros 5 días, ya que este es el periodo más importante para la nutrición e integración del injerto de piel. (7)

Son diversos los factores que determinan la elección en cada caso, de una técnica reconstructiva sobre otra; sin embargo, por lo general se prefieren los colgajos, ya que estos permiten transferir diversos componentes de tejidos blandos, además de brindar un mejor aspecto estético (6).

1.3 Historia de los colgajos

En cirugía plástica, se le denomina "colgajo" al segmento de tejido que es llevado de una localización específica del cuerpo a otra, con la finalidad de lograr la cobertura de algún defecto de tejidos blandos en la misma; el cual, a diferencia de un injerto, contiene

una vasculatura propia (8). Por lo general, estos se utilizan posterior a la resección de alguna masa tumoral o en áreas cruentas extensas (9).

El uso de colgajos para cirugía plástica reconstructiva se remonta hasta el año de 600 a.C., en la India, y se le atribuye a Sushruta Samhita, cuando se registró la primera aplicación de un colgajo pediculado para la reconstrucción nasal.

Actualmente se sabe que los primeros colgajos realizados eran de patrón vascular aleatorio, ya que se llevaron a cabo sin una fuente sanguínea de base, ante el desconocimiento de los territorios vasculares que existían en aquella época.

El anatomista alemán Carl Manchot, introdujo el concepto de territorios anatómicos de la piel irrigados por vasos consistentes, en su obra: *“Die Haut Arterien des Menschlichen Körpers”*; publicado en 1889. Se continuó con el desarrollo de información sobre los colgajos cuando Tansini describió el colgajo musculocutáneo de dorsal ancho en isla de piel en 1906. Por su parte, Davis, acreditando a las aportaciones hechas por Manchot; describió los colgajos musculares y faciales de patrón axial y pediculado, así como colgajos compuestos en 1919 (10).

Fue a finales de la década de 1960 en la que Milton y Daniel describieron la importancia del aporte sanguíneo a la hora del diseño de un colgajo, basándose en arterias que transcurren a través del tejido subcutáneo y siguiendo un eje axial de la piel; lo que actualmente conocemos como “colgajos axiales”. Los primeros que fueron descritos de este tipo, son el colgajo deltopectoral por Bakamjian en 1968 y el colgajo inguinal por McGregor en 1972 (10).

De manera general los colgajos cutáneos son estructuras tisulares formadas por piel (epidermis y dermis) y tejido adiposo; los cuales se transfieren de una parte del cuerpo a otra y se encuentran vascularizados por plexos subcutáneos. Dependiendo la zona donante en continuidad, serían “colgajos cutáneos aleatorios” o bien si es por medio de un pedículo arteriovenoso en específico, recibirán el nombre de “colgajos de pedículo vascular axial” (4)

1.4 Clasificación de los colgajos

Los colgajos pueden estar compuestos de piel (incluyendo grasa subcutánea); piel y fascia; piel y músculo, o piel, músculo y huesos, o diversas estructuras.

Existen múltiples sistemas de nomenclaturas para clasificar a los colgajos, estos básicamente se dividen de acuerdo con la composición, vascularidad y el método de diseño y transferencia. La clasificación de Nakajima et al. (1) los divide en 5 tipos: *cutáneo random*, *fasciocutáneo*, *adipofascial*, *septocutáneo* y *musculocutáneo*. Existen otras clasificaciones, como la de Mathes y Nahai (11) para colgajos fasciocutáneos que los divide en 3 tipos: A (perforante cutánea directa); B (perforante septocutánea) y C (perforante musculocutánea); y otra que es utilizada para colgajos musculares, donde se describen 5 tipos en relación a su irrigación: Tipo I; pedículo vascular único, Tipo II; un pedículo dominante único y uno o más pedículos menores (es el más frecuente de los 5; a diferencia del tipo V no puede sobrevivir en base a sus pedículos menores), Tipo III; dos pedículos dominantes, Tipo IV; pedículos segmentarios, Tipo V: un pedículo dominante y pedículos segmentarios secundarios.(12)

En el caso específico de la clasificación según su aporte sanguíneo, podríamos dividir a los colgajos en 4 grandes grupos:

- 1) Colgajo de patrón aleatorio: el cual no se basa en un aporte sanguíneo como base, sino que se confía en el aporte del plexo subdérmico.
- 2) Colgajos axiales: se obtienen sobre un aporte arterial (concreto) dominante que discurre a lo largo de su eje mayor.
- 3) Colgajos de perforantes: sobreviven en base al flujo sanguíneo aportado por una rama perforante de algún vaso específico.
- 4) Colgajos de flujo invertido: el aporte vascular dominante se divide, dejando que el colgajo sobreviva por los vasos de base distal que forman conexiones con otro sistema de aporte sanguíneo.

1.5 Colgajos de patrón vascular aleatorio

En 1973, McGregor y Morgan propusieron los conceptos de “colgajo de patrón axial” y el “colgajo de patrón aleatorio”, basado en los vasos cutáneos directos y los vasos perforantes musculocutáneos de la piel (13). Este fue el primer reconocimiento de las características únicas del flujo sanguíneo y la fisiología implicada dentro del colgajo (13).

Los “colgajos cutáneos aleatorios” se encuentran irrigados por los plexos vasculares dérmicos y subdérmicos (14). Para que un colgajo de este tipo tenga una vascularización suficiente, suelen realizarse con una proporción longitud/ancho que no debe ser mayor de 1.5. Esto puede variar dependiendo de la zona; en la cara, esta proporción puede llegar a 3, sin que se produzca la necrosis del colgajo (4).

Los “colgajos cutáneos locales de patrón aleatorio” se utilizan con frecuencia para la reparación de defectos en el tejido (15). Dentro de este grupo se incluyen los “colgajos de avance” y los “colgajos de rotación” (16).

La supervivencia de los “colgajos fasciocutáneos” depende del suministro adecuado de oxígeno a través del flujo sanguíneo, a lo largo de todo el colgajo. El principal desafío está en las zonas distales del colgajo, las cuales sufren de una disminución del suministro, generando isquemia tisular. (17)

Otros factores importantes que provocan una disminución del flujo sanguíneo, y como consecuencia necrosis del colgajo de piel son: dilatación inadecuada de los vasos sanguíneos, ausencia de angiogénesis y lesión por isquemia-reperfusión. (18)

Existen varios modelos, como el publicado en 1980 “*Una aproximación a los radicales libres en medicina y biología*” por Del Maestro RF (5) que muestran que los radicales libres inducidos por oxígeno provocan lesión tisular post-isquémica. A su vez, diversos estudios como el de “*Efectos de la superóxido dismutasa y el alopurinol en la*

supervivencia de los colgajos cutáneos en isla” (19) por Michael J. IM et al en 1984, que han demostrado que los radicales superóxidos dañan la red microvascular después de la isquemia. La vasoconstricción ocurre tras la activación del sistema simpático, seguida de la interrupción del flujo sanguíneo, causando necrosis en la parte distal del colgajo (20).

Por lo tanto, la viabilidad de un colgajo de patrón aleatorio dependerá de la ubicación anatómica, el espesor, ancho y largo del mismo. Cabe mencionar, que en investigaciones recientes en colgajos de patrón aleatorio tales como *“La oxigenación y perfusión en colgajos de avance de patrón vascular aleatorio depende más de la longitud y el espesor que la relación ancho-largo”* (21) en 2012 por el doctor K. Memarzadeh et al., donde lo sugerido hace referencia al título del mismo, que la longitud y el grosor del colgajo, pueden ser considerados el factor más importante para la perfusión distal, dando así una herramienta a los cirujanos al poder ser un factor controlable hasta cierto punto y siendo posible ajustar dichos parámetros para mejorar los resultados post quirúrgicos. (22)

Existen diversas complicaciones en cualquier tipo de colgajo, y aquellos de patrón vascular aleatorio no están exentos de los mismos. Entre estas, se encuentran las clásicas de un evento quirúrgico como lo son: infección, hematoma, seroma, isquemia y necrosis. La necrosis completa de un colgajo es rara y generalmente es el resultado de la trombosis del pedículo vascular o de una isquemia prolongada. Sin embargo, la necrosis parcial es un fenómeno muy común en todo tipo de colgajos, y puede ser prevenido. (23)

En esfuerzos para superar el daño celular isquémico que puede llegar a sufrir el colgajo, se han desarrollado varios enfoques en las últimas décadas. Además de estrategias invasivas, como el retardo quirúrgico, propuesto por Reinisch (1974) y preconditionamiento isquémico por Zahir et al., (1998); así como la aplicación de diferentes tratamientos farmacológicos para mejorar la supervivencia del tejido (14).

1.6 Fisiología de la elevación de colgajos

Existen diversos cambios fisiológicos que ocurren al momento que se levanta un colgajo, como la sección de nervios cutáneos y simpáticos que desencadena una liberación de factores neuro-vasoconstrictores desde las terminales nerviosas; lo que a su vez produce un estado hiperadrenérgico local, que da como consecuencia vasoconstricción, y esto disminuye aún más el flujo sanguíneo (59)

La isquemia producida está también influenciada por el daño endotelial, que es mediado por los leucocitos, lo que termina desencadenando: inflamación, agregación plaquetaria y oclusión de las arteriolas.

Al estar depletadas las catecolaminas liberadas desde las terminales nerviosas, se da un aumento del flujo sanguíneo que causa un aumento del daño de manera paradójica, esto es debido al paso de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno. Además del paso de estas últimas; los leucocitos circulantes, que son atraídos al tejido reperfundido, activan el complemento y esto a su vez magnifica la respuesta al estimular la producción de citoquinas proinflamatorias (como la PGF_2 , TxA_2 y la endotelina 1). Por otro lado, la producción tardía de las prostaglandinas (PGE_1 , PGE_2 y PGI_2), las cuales derivan del ácido araquidónico liberado por el daño a las membranas, junto con la acción de la COX-1 y COX-2 , presentan un mecanismo de contrapeso ante la oleada de sustancias y estado pro-vasoconstrictores (58)

De tal forma, que la vitalidad del colgajo va a depender de la severidad de la isquemia, estrés oxidativo durante el período de reperfusión, niveles de expresión de los distintos mediadores de la inflamación y de sustancias vaso activas, así como la tolerancia celular para evitar un daño celular irreversible, resultando en necrosis del colgajo subsecuentemente.

1.7 Farmacología en colgajos

El tratamiento pre y postquirúrgico con diversos medicamentos, produce vasodilatación por diferentes mecanismos e incrementa el área de viabilidad del colgajo. Dicho esquema farmacológico incluye: isoxuprina (agonista β -adrenérgico), fenoxibenzamina (antagonista α -adrenérgico), guanetidina (neuro bloqueador adrenérgico presináptico), nitroglicerina o hidralazina (vasodilatadores directos), reserpina (depletor de reservas de norepinefrina), 6-OH dopamina (destructor de terminales nerviosas simpáticas), prostaglandinas (vasodilatador directo) y clorpromazina (α -adrenérgico, bloqueador de histamina y serotonina). A su vez, también se pueden incluir otros fármacos, como los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino y verapamilo); los cuales actúan en contra del vasoespasmo, al ser potentes vasodilatadores. Así mismo, existen medicamentos como la pentoxifilina que actúa directamente sobre el eritrocito al permitir su deformidad y como resultado la mejoría del aporte sanguíneo, al disminuir la viscosidad y la agregación plaquetaria (24).

La presentación de todos estos agentes es variable, pueden ser tomados vía oral o aplicados de manera tópica.

Actualmente, de entre la lista de fármacos que se utilizan de manera más común encontramos el sildenafil; el cual es un ejemplo de los agentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5, que potencian el efecto del óxido nítrico a través del monofosfato de guanosina cíclico. Su efecto vasodilatador en el músculo cardíaco aumenta el flujo sanguíneo en el tejido isquémico (25). Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 tienen efectos benéficos en la angiogénesis, proliferación endotelial, remodelación y mejora del suministro de oxígeno durante la curación (26). Estos se encuentran en una presentación que permite su administración vía oral.

Otro de los medicamentos más efectivos y que actualmente se utilizan, es la nitroglicerina (NTG); la cual aumenta la síntesis de prostaciclina por las células endoteliales y actúa como vasodilatador y antitrombótico a nivel microvascular. Este actúa tanto a nivel arterial



como venoso, siendo su efecto más importante en esta última. La NTG produce vasodilatación al relajar el músculo liso, sin alterar las resistencias pre y post capilar. En forma de ungüento, es seguro, económico, fácil de aplicar y de acción rápida. (17)

1.8 Dimetilsulfóxido: composición, mecanismo de acción y aplicaciones

El dimetilsulfóxido (DMSO) es una sustancia orgánica líquida incolora. Actúa como un agente aprótico soluble polar con el agua, carece de enlaces covalentes polares O-H o N-H, ya que no posee grupos hidroxilo y amina en su composición. Por estas propiedades químicas, el DMSO es capaz de disolver un líquido en múltiples moléculas pequeñas de acuerdo con su polaridad. (22) Este solvente ha sido utilizado y estudiado desde el siglo XIX, cuando fue descubierto.

Después de muchos estudios, se reconoció la habilidad del DMSO de transportar moléculas pequeñas que son capaces de penetrar distintas barreras (22). Lo cual llevó a pensar, que podría ser un agente útil capaz de transportar moléculas a través de la piel y mucosas (27).

El primer informe médico sobre el uso de dimetilsulfóxido (DMSO) como agente farmacológico fue publicado en 1964. Un año después, el uso de DMSO en humanos se suspendió ya que los estudios experimentales habían demostrado cambios del índice de refracción en el cristalino del ojo. Años más tarde, el DMSO fue aprobado nuevamente para su uso en humanos, ya que este efecto secundario solo se demostró en estudios con animales de forma experimental. (28)

Una de las principales ventajas del DMSO, al ser generado a partir de sulfuro de dimetilo (DMS), un subproducto resultante de la pulpa de madera y papel, es que su costo de producción es relativamente económico y de fácil acceso. Siendo el DMSO un producto ampliamente disponible y accesible (29).

El DMSO ha mostrado mejorar la viabilidad de colgajos cutáneos en diversos modelos experimentales, a diferentes concentraciones y diferentes vías de administración (30).

El mecanismo por el cual el DMSO mejora la circulación y promueve la cicatrización no está del todo claro (31). Actualmente, se sabe que el DMSO provoca la liberación de histamina por parte de los mastocitos y a su vez, también aumenta la producción de prostaglandina E1, mediante ambas vías logra y puede inducir vasodilatación (31); así como también se ha visto que este reduce la generación de especies reactivas de oxígeno (32).

Entre otros efectos no relacionados con la viabilidad de colgajos, el DMSO también aumenta la proliferación de células del músculo liso vascular lo cual ha sido aplicado en diversos estudios (33) donde se reportó que promueve la cicatrización de heridas con daño a tejidos blandos, en úlceras de piel y quemaduras (34).

Múltiples mecanismos podrían estar involucrados en la toxicidad de dicha sustancia, incluido el aumento de la permeabilidad de la membrana, la difusión de agua, la disminución de lípidos intracelulares, hasta la activación de vías de apoptosis, daño mitocondrial y cambios de expresión genética (2).

Los estudios in vivo que investigan el destino metabólico del DMSO en humanos indican que este se absorbe rápidamente y alcanza su concentración máxima en suero a las 4 - 8 horas. Posterior a la administración oral o transcutánea de una sola dosis, se elimina de la sangre dentro de las 120 horas siguientes, y se excreta principalmente en la orina sin cambios o como DMSO₂; el principal metabolito encontrado en humanos (35).

La concentración más efectiva de DMSO, para una alta penetración en piel es una solución que se encuentra del 70 al 90%. Se desconoce todavía por qué las soluciones de concentraciones mayores a 90% no logran alcanzar niveles superiores de absorción y estos tienen una menor efectividad (36).

A pesar de todas sus propiedades bien documentadas en la literatura como compuesto químico, dentro de una amplia gama de disolventes, aún se están realizando investigaciones sobre las actividades farmacológicas del DMSO y sus concentraciones de uso seguras y confiables (37) para su aplicación tanto en modelos experimentales como en el contexto clínico.

Entre sus efectos adversos, se encuentra la irritación de la piel posterior a su aplicación, la cual remite dentro de las 3 primeras semanas posteriores a su aplicación; esta parece ser la más común. La alergia a DMSO es rara (36).

1.9 Minoxidil: composición, mecanismo de acción y aplicaciones

El minoxidil, 1-óxido de 2,6-diamino-4-piperidin pirimidina, es un fármaco derivado de las piperidinas pirimidinas; el cual cuenta con un potente efecto vasodilatador periférico. Es empleado para el tratamiento de la hipertensión refractaria grave a dosis de 10-100 mg/día (38) . Fue aprobado por la FDA y la European Medicines Agency (EMA) para el uso humano en la década de los 70s. (39)

Hasta las dos últimas décadas del siglo XX, fue cuando se extendió su uso en dermatología, al ser aprobado en solución tópica al 5 y 2%, para el tratamiento de alopecia androgénica (AAG) en hombres y mujeres, respectivamente. (39)

Su mecanismo de acción específico para la mejora de la viabilidad de un colgajo, se basa en su acción como potente vasodilatador arteriolar, el cual abre los canales de potasio ubicados en el músculo liso de las arterias periféricas, causando hiperpolarización de la membrana celular, lo que da relajación muscular a nivel local. (40)

Se ha demostrado que el minoxidil tópico aumenta el flujo sanguíneo en el cuero cabelludo de hombres calvos cuando se aplica al 5%; sin embargo, no sucede lo mismo con dosis menores, como lo es al 2%. (41)

Dentro de las aplicaciones alternas que se han investigado, el minoxidil ha demostrado que reduce eficazmente la necrosis del colgajo debido a su potente efecto vasodilatador, previamente mencionado. (42)

La solución de minoxidil contiene ingredientes inactivos, agua, etanol y propilenglicol, los cuales son utilizados como vehículos para mejorar la solubilidad de minoxidil (43).

Su uso a nivel tópico demuestra ser muy seguro, de entre los efectos adversos que se han encontrado, el principal es la dermatitis por contacto; la cual cursa con prurito, ardor y descamación. La alergia a minoxidil es rara, pero puede ocurrir sin presentar síntomas que pongan en peligro la vida. Otro efecto adverso que se puede presentar es la hipertrichosis en la zona de aplicación, la cual es más común al utilizar concentraciones mayores a 5%. (40)

2.0 Factores que influyen en la supervivencia de un colgajo

Kerrigan categorizó los factores implicados en la necrosis de la piel distal del colgajo clasificándolos como: extrínsecos e intrínsecos. La categoría extrínseca consistía en causas sistémicas o locales como: desnutrición, hipotensión, infección, compresión, trombosis y torceduras. El único factor intrínseco observado fue insuficiencia arterial. (44).

Una vez que se realiza la elevación del colgajo, en el caso de los colgajos random, entre más alejado se encuentre el tejido de la base es peor su irrigación. Este trauma resulta en una denervación del tejido tratado, no sólo de manera sensitiva, también simpática lo que desencadena la liberación de catecolaminas a nivel del nervio seccionado que se traduce en un estado hiperadrenérgico y local vasoconstricción. Esto pertenece a un mecanismo homeostático, sin embargo, esa disminución de flujo sanguíneo también produce menos nutrientes. Posterior a 24 - 48 horas del trauma, el nivel de catecolaminas cae y se produce una vasodilatación reactiva, siendo un factor clave para la supervivencia de los colgajos, además de ser el principio en el que se basa el fenómeno de retraso de colgajos.

En contraparte, luego de la disección del colgajo, se liberan mediadores extracelulares como lo son la histamina y serotonina, las cuales producen un aumento de la permeabilidad microvascular y de manera secundaria una elevación de factores inflamatorios que a su vez traen como consecuencia un edema a nivel local con una reducción del flujo sanguíneo, pero que representa el inicio de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son clave para la vasodilatación a nivel local.

Se ha demostrado que los colgajos axiales y random toleran hasta 13 horas en estado total avascular antes de que el compromiso del tejido sea irreversible.

Se puede resumir la respuesta fisiológica de un colgajo como una lucha entre factores a favor y en contra de la vasodilatación, lo cual termina por permitir la viabilidad de este. (45)

2. Marco Conceptual

Colgajo

Como en su momento Tagliacozzi utilizó la palabra “*insitio*” para lo que hoy conocemos como colgajo, esta es una estructura compuesta de piel y tejido, el cual contiene su propio suministro de sangre (6). Los colgajos se han convertido en uno de los procedimientos quirúrgicos más extendidos en cirugía reconstructiva; sin embargo, a pesar del desarrollo de nuevas técnicas y los avances en la tecnología aplicada al ámbito quirúrgico, la necrosis postquirúrgica de la piel sigue siendo una complicación frecuente tras dicho procedimiento. (13).



Colgajo de Patrón Aleatorio Vascular

Bien descrito en 1973, McGregor y Morgan propusieron el concepto de “colgajo de patrón aleatorio”, basado en los vasos cutáneos directos y los vasos perforantes musculocutáneos de la piel (13). Es un colgajo que se obtiene sin referencia a algún aporte vascular concreto, en el cual al tener el conocimiento de la irrigación proveniente del plexo subdérmico, se confía en el mismo para su supervivencia (14).

Colgajo de Patrón Axial

Al igual que los de patrón vascular aleatorio, descritos en 1973 por McGregor y Morgan, los colgajos de patrón axial son aquellos que sobreviven gracias a una arteria y vena cutánea incorporadas en su base; con lo cual pueden ser de mayor dimensión a la hora de su diseño (9). Tienen una mayor sobrevida (cerca del 95%) en comparación con los colgajos de patrón vascular aleatorio, ya que cuentan con una irrigación propia.

Necrosis Tisular

Como menciona Peter C. Neligan (46) en su tratado de cirugía plástica: se considera necrosis tisular, a los cambios que sufre el tejido debido a la isquemia (de diversas causas) con las consecuencias que trae derivando en la no viabilidad del tejido blando (47).

Hematoma

Se menciona en el manual de cirugía plástica “Michigan” de David L. Brown et al. (48); se le conoce como hematoma a la acumulación de tejido sanguíneo entre el plano donde se disecciona el colgajo y que interviene de manera negativa en la viabilidad del colgajo.



Dehiscencia

Explicado por R. Jiménez Puya et al. en “complicaciones de dermatología quirúrgica” (49); sucede cuando los bordes de una herida quirúrgica presentan retracción y separación del tejido sano yuxtapuesto con la pérdida de tensión de la sutura que se había realizado.

Infección

Explicado por R. Jiménez Puya et al. en “complicaciones de dermatología quirúrgica” (49); se le considera invasión y multiplicación de bacterias, virus, hongos u otros microorganismos en el sitio quirúrgico que sucede días posteriores al evento con síntomas locales como dolor, eritema, edema y calor.

Injerto

Nombrado en 1872 por Ollier como injerto dermo-epidérmico (50); se le conoce a la toma de un fragmento de piel de diferentes grosores el cual no cuenta con un aporte sanguíneo propio y es llevado a otra parte del cuerpo donde sobrevive en base al lecho receptor.

Agentes tópicos Vasodilatadores

- Dimetilsulfóxido

El dimetilsulfóxido (DMSO) es una sustancia orgánica líquida incolora. Actúa como un agente aprótico soluble polar con el agua, carece de enlaces covalentes polares O-H o N-H, ya que no posee grupos hidroxilo y amina en su composición y su primer uso se

remonta a la industria. Cuenta con una amplia actividad farmacológica que va desde efectos antiinflamatorios, vasodilatación o disolución del colágeno, además de captación de radicales libres (51).

- Minoxidil

Como refiere C. Pindado-Ortega en “*Minoxidil oral para el tratamiento de la alopecia androgénica femenina y otras alopecias*” (38) es un compuesto químico, 1-óxido de 2,6-diamino-4-piperidin pirimidina, derivado de las piperidinas pirimidinas; el cual cuenta con un efecto potente vasodilatador periférico.

3. Planteamiento del Problema

Los colgajos cutáneos representan uno de los pilares en la cirugía plástica. Son un recurso quirúrgico ampliamente utilizado en situaciones de pérdida de tejido, ya sea posterior a un traumatismo, tras la resección de algún tumor en diversas localizaciones o posterior a isquemia tisular de alguna zona. Sin embargo, estos pueden llegar a presentar una serie de complicaciones entre las que se encuentran, por nombrar algunas: hematoma, infección, dehiscencia y necrosis del mismo. (52)

Según los reportes de la literatura, invariablemente de la técnica empleada para el levantamiento de un colgajo y del tipo de colgajo que se haya seleccionado; al séptimo día postoperatorio, si el colgajo cutáneo aleatorio es extremadamente largo respecto a su anchura, es decir, con una proporción mayor de 1:2 respecto al pedículo, este evolucionará hacia la necrosis; a menos que se realice un tratamiento específico para aumentar la vitalidad del colgajo.

Es por ello, que se han realizado numerosos estudios (14, 30, 52, 53, 31, 54, 55, 44) hasta el momento, buscando diferentes formas y procedimientos, con la finalidad de disminuir el área de necrosis; entre ellos se encuentran métodos farmacológicos donde se aplican agentes simpaticolíticos, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio,

o anticoagulantes y aquellos que logren el secuestro de radicales libres; o bien la administración de agentes pro-angiogénicos como el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), con la intención de favorecer el flujo sanguíneo hacia el colgajo. Inclusive se han aplicado terapias genéticas, a través de la aplicación de vectores adenovirales o el condicionamiento y aplicación de células madre mesenquimales. (56)

En múltiples estudios, (53, 31, 36) posterior a intervenciones quirúrgicas como abdominoplastia o lifting facial, el DMSO ha demostrado una mejoría en el incremento de la perfusión sanguínea a nivel local; motivo por el cual se ha aconsejado su uso en cirugías donde se reconoce que pudiera haber un mayor riesgo de isquemia cutánea (53).

4. Antecedentes

Existen múltiples variables quirúrgicas y agentes farmacológicos que han sido descritos para el incremento de la viabilidad de un colgajo cutáneo, que logren incrementar la perfusión sanguínea (55).

En 1965, McFarlane describió un modelo de colgajo dorsal que evoluciona a necrosis parcial del colgajo (McFarlane et al. 1965). Inicialmente este diseño se catalogó como un modelo reproducible, conveniente y de bajo costo para el estudio de la fisiología del colgajo (Adamson et al., 1967). Fue utilizado por varios autores de manera repetida, hasta que comenzó a presentar inconsistencias; por lo que se han descrito hasta hoy colgajos tanto ventrales como dorsales, en los cuales varía su base siendo caudal o craneal según la preferencia del autor. El mismo McFarlane et al, en 1968 (36) informó sobre el uso de DMSO, para prevenir la necrosis en colgajos pediculados experimentales. Años después, numerosos estudios posteriores confirmaron este descubrimiento. El mecanismo de acción no se comprende del todo; pero se sabe que el DMSO estimula la liberación de histamina y está a su vez desencadena la vasodilatación de los tejidos (36).

Se han investigado diversos enfoques para la prevención de la necrosis distal en los colgajos de patrón vascular aleatorio mediante la utilización de agentes simpaticolíticos, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de Ca^{+} , disminución de la viscosidad sanguínea con anticoagulantes, inhibición la inflamación con inhibidores de las prostaglandinas, anticoagulantes, secuestro de radicales libres con alopurinol (Mobley et al., 2003), aumento del oxígeno tisular con oxígeno hiperbárico y administración de agentes pro angiogénicos como el VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial (Kryger et al., 2000), entre otras citoquinas: (FGF: factor de crecimiento para fibroblástico básico, TGF-B: factor de crecimiento transformante beta (Gurulu Oglu R. 2005), Ang-1: angiopoyetina 1 (Jung et al., 2003), PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas y EGF: factor de crecimiento de células endoteliales (Zhang et al., 2002). (57)

Según Rohrich et al. (54), para que una sustancia sea eficaz, debe tener las siguientes características: posibilidad de ser evaluado clínicamente, ser de fácil administración, poseer una acción terapéutica alta, lograr resultados reproducibles, que sea económica, que su mecanismo de acción sea conocido o entendido por otros que ya hayan sido bien descritos, permitir el uso exclusivo en el postoperatorio, tener una bioevaluación bien establecida, y prevenir completamente la necrosis. (54)

Existen otros enfoques para la mejora de la supervivencia, en este caso uno quirúrgico, como el retraso de colgajos, el cual actúa en 2 fases: temprana y tardía. Los primeros efectos se derivan predominantemente de la sección de las fibras simpáticas que conducen a la dilatación y reorientación de vasos de choque. Los efectos de la fase tardía conducen a un aumento del colgajo vascularizado debido a la neoformación de vasos.

La fase inicial presenta 2 características: cambios en tono simpático, dilatación y reorientación de los vasos de choque y alteraciones de las vías metabólicas.

Durante la disección inicial del colgajo, los nervios simpáticos lesionados liberan norepinefrina en el tejido, lo que lleva a un estado hiperadrenérgico. Esta elevación aguda de catecolaminas genera una vasoconstricción hasta por 30 horas, amplificando la isquemia temprana en el colgajo. Cuando se produce el descenso de las catecolaminas,



el estado hiperadrenérgico se resuelve provocando una vasodilatación reactiva y un aumento del flujo sanguíneo. (58)

5. Justificación

La necrosis en los colgajos, pese al avance de técnicas quirúrgicas y desarrollo de nuevos fármacos, continúa siendo un problema para la cirugía reconstructiva; resultando en pérdida irreversible de tejido y desencadenando una ola de indeseables resultados en la planeación quirúrgica. (55)

La importancia de este estudio radica en la determinación de un agente económico y accesible para mejorar la supervivencia de colgajos de patrón vascular aleatorio.

El presente protocolo es de utilidad, ya que permite determinar cuál es el mejor tratamiento tópico, que sirva como coadyuvante en el aumento del área de supervivencia en colgajos cutáneos de patrón vascular aleatorio.

Los modelos experimentales en ratas de colgajos de piel, son un excelente recurso empleado en cirugía plástica y reconstructiva, ya que estos son de bajo costo y permiten evaluar fácilmente y de manera objetiva la lesión isquemia/reperfusión según diversos parámetros. Inclusive, el investigador puede seleccionar de manera específica el tipo de colgajo a utilizar, el tamaño ideal, el diseño, la técnica y los parámetros a evaluar, así como también el tipo de valoración: subjetiva u objetiva.

6. Hipótesis

La aplicación tópica de Dimetilsulfóxido ungüento al 90% tiene un mayor efecto benéfico para el aumento del área de supervivencia en colgajos cutáneos de patrón vascular aleatorio en comparación con la aplicación de Minoxidil spray al 5%.

7. Objetivos

7.1 Objetivos generales

- Demostrar la superioridad del DMSO ungüento al 90% aplicado tópicamente en la supervivencia de colgajos de patrón vascular aleatorio sobre el Minoxidil en spray al 5%
- Evaluar y comparar el efecto individual del Dimetilsulfóxido y Minoxidil tópico en colgajos cutáneos de patrón vascular aleatorio en ratones BALB/C como agentes potenciadores del aumento del área de supervivencia
- Evaluar y comparar el área de supervivencia y necrosis en colgajos cutáneos de patrón vascular aleatorio en ratones BALB/C tras la aplicación individual de DMSO ungüento al 90% y Minoxidil spray al 5%, respecto al grupo control.

7.2 Objetivos específicos

- Definir el porcentaje de necrosis cutánea en el grupo con minoxidil spray al 5%
- Definir el porcentaje de necrosis cutánea en el grupo con DMSO ungüento al 90%.
- Definir el porcentaje de necrosis cutánea en el grupo control.
- Comparar si existe diferencia significativa entre los 3 grupos.
- Comparar el área de necrosis del colgajo cutáneo aleatorio entre los 3 grupos (DMSO, Minoxidil y control).
- Comparar el área de supervivencia del colgajo cutáneo aleatorio al aumentar el rango estandarizado 2:1, en los tres grupos (DMSO, Minoxidil y control).



8. Material y métodos

8.1 Diseño

8.1.1 Tipo de estudio

Estudio experimental aleatorio longitudinal.

8.1.2 Lugar de estudio

Laboratorio de Microcirugía del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva en la Universidad Autónoma de Chihuahua.

8.1.3 Población de estudio

- Ratones BALB/C.

8.1.4 Criterios de inclusión

- Ratones de 6 a 8 semanas de edad
- Cepa de ratón BALB/C
- Sexo masculino y femenino.

8.1.5 Criterios de exclusión

- Peso menor de 20 gramos y mayor de 40 gramos.

8.1.6 Criterios de eliminación

- Ratones en estado de gestación
- Ratones con diabetes, enfermedad reumática y otras comorbilidades que afectan la cicatrización.

8.2 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra original fue calculado utilizando la fórmula de poblaciones finitas según William B.

$$n = \{Z\alpha^2 P(1-P) + Z\beta^2 Pe(1-Pe) + Pc(1-Pc)^2\} / \delta^2$$

Calculada sobre un tamaño de población de 24 ratones utilizado en estudios publicados similares a lo que se desea realizar en este proyecto. (17) Estudiando así, el efecto de la aplicación de Dimetilsulfóxido y Minoxidil en una misma línea del tiempo, dividiendo esta muestra en tres grupos (n=8), considerándose una muestra significativa por grupo. En los reportes publicados hasta la fecha (17, 52, 57), se ha utilizado un tamaño de muestra similar. (13, 15, 17, 18, 30, 52, 53, 54, 55, 44, 57)

9. Metodología

El modelo de colgajo rectangular de piel fue sugerido por McFarlane et al. (colgajo de McFarlane), y muchos investigadores han modificado este modelo de colgajo para varios enfoques experimentales. (59) [Figura 3] Sobre tal diseño, se basará el siguiente protocolo.

Estudio experimental aleatorizado con 24 Ratones BALB/C de sexo indistinto, con un peso entre 20 - 40 gramos, de hasta 8 semanas de vida.

La población se dividirá en 3 grupos, de 8 ratones cada uno (n= 24).

- Grupo 1: control (GC): aplicación de petrolato (vaselina), n=8
- Grupo 2: Dimetilsulfóxido (DMSO) ungüento al 90%, n= 8
- Grupo 3: Minoxidil spray al 5%, n= 8

Cada ratón se conservará en una jaula diferente, con ciclos de luz y oscuridad 12 horas cada uno, a una temperatura ambiental de 22 ± 2 °C, alimentados con dieta sólida y agua *ad libitum*. Los animales se dividirán en 3 grupos experimentales (n=8), dentro de los cuales habrá un grupo control, al que solo se le aplicará petrolato (Vaselina), un grupo al que se le aplicará Dimetilsulfóxido (DMSO) ungüento al 90% y un grupo al cual se le administrarán Minoxidil spray al 5%.

A los tres grupos se les realizará un colgajo de patrón vascular aleatorio. De acuerdo al índice de longitud y anchura que se debe preservar para mantener la perfusión adecuada del colgajo y lograr la supervivencia del mismo; se tomará un rango de 1:3, con la finalidad de provocar sufrimiento en la región distal del colgajo.

La aplicación tópica de DMSO y Minoxidil se realizará en el post operatorio inmediato, y posteriormente cada 12 horas por 5 días consecutivos.

Los animales serán observados diariamente, se evaluará la presencia de dolor por medio de una escala visual análoga del dolor en ratones [Figura.1]; se pesarán y se verificará el aspecto del colgajo, cuidando los parámetros que se deben evaluar en cualquier colgajo (color, llenado capilar, temperatura, turgencia). Se medirá el tamaño total del área del colgajo resultante, el tamaño de necrosis en caso de ser visible con una regla milimétrica.

Por medio de la valoración macroscópica, se considerará como colgajo viable, aquel que tenga una coloración normal, textura con pocos o mínimos cambios en relación a la piel circundante; por su parte, se considera la presencia de necrosis cuando la piel cambie de coloración y la textura cambie de consistencia. Se llevará un registro de dichas características para su posterior análisis en conjunto con imágenes, que permitan la valoración posterior del colgajo, con el paso del tiempo.

Al finalizar el tiempo de la fase de experimentación de 5 días, los animales serán sometidos a eutanasia con dosis máxima de Ketamina y Xilazina, previo al desecho de los animales según los lineamientos establecidos por la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológicoinfecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo, se realizará la resección del tejido perteneciente al colgajo, así como el tejido de los bordes circundantes; se preservará la muestra en formaldehído en contenedores individuales, identificados, para su posterior valoración histológica.

Finalmente, los desechos biológicos se colocarán en bolsas de color amarillo translúcido, las cuales se llenarán al 80 por ciento (80%) de su capacidad, cerrándose antes de ser transportadas al sitio de almacenamiento temporal y no podrán ser abiertas o vaciadas; según lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológicoinfecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. (60)

9.1 Procedimiento quirúrgico

Se realizará anestesia de los animales con Ketamina (80 mg/kg) y Xilacina (10 mg/kg) por vía intraperitoneal y se inmoviliza al animal en un cuadro quirúrgico. Una vez comprobada la anestesia por medio de la ausencia de respuesta ante un estímulo doloroso, se procederá a rasurar el área a intervenir en el dorso superior con previa asepsia y antisepsia con clorhexidina.

Los animales serán colocados en posición decúbito ventral y se trazará un rectángulo cuyo margen craneal será a nivel de la cintura escapular y a nivel caudal de la cintura pélvica. Siguiendo los pasos de la técnica modificada del colgajo de McFarlane para ratas Wistar, se trazará con un marcador el área de 1 cm x 3 cm en la base cefálica. La incisión quirúrgica se realizará con una hoja de bisturí No.15 y se diseca la totalidad del colgajo con ayuda de la tijera en el plano suprafascial. Posteriormente, se reposiciona el colgajo y se cierra con puntos simples, utilizando una sutura nylon 4-0.

La aplicación tópica de DMSO ungüento al 90% y Minoxidil spray al 5% se realizará en el post operatorio inmediato, y cada 12 horas por 5 días; posterior a este periodo se evaluará la evolución del colgajo.

Entre los posibles riesgos y/o complicaciones asociadas al evento quirúrgico se encuentran desde el momento del proceso anestésico, el cual pudiera incurrir en muerte por sobredosis de la misma durante el periodo pre y peri-operatorio. Respecto al aspecto quirúrgico, se encuentran los riesgos inherentes a un evento de este tipo, como lo es: dehiscencia de herida, infección de sitio quirúrgico, hematoma, seroma, isquemia y necrosis en el sitio del colgajo. Sí bien es cierto son heridas mínimas, en una zona quirúrgica sin irrigación por parte de un vaso de calibre mayor además de con un control del sangrado perioperatorio, se debe mencionar también la posibilidad de inestabilidad hemodinámica secundaria a pérdida sanguínea masiva.

Todos los animales serán sometidos a eutanasia con sobredosis de anestésico al término de la fase experimental (posterior a los 5 días de observación), se realizará la resección del tejido perteneciente al colgajo, así como el tejido de los bordes circundantes; se preservará la muestra en formaldehído en contenedores individuales, identificados, para su posterior valoración histológica.

Finalmente, los desechos biológicos se colocarán en bolsas de color amarillo translúcido las cuales se llenarán al 80 por ciento (80%) de su capacidad, cerrándose antes de ser transportadas al sitio de almacenamiento temporal y no podrán ser abiertas o vaciadas según la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológicoinfecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. (60)



9.1.1 Análisis morfológico

La valoración será a nivel macroscópico basándonos en la clasificación realizada por Miguel L. Obaid et al. en *“Clasificación y grado de necrosis en colgajo cutáneo aleatorio en ratas tras tratamiento con células madre pre condicionadas con hipoxia y retardo del colgajo”* (56) [Fig. 2.] donde se describió la presencia de necrosis y el porcentaje de está en los colgajos realizados.

Además, se evaluarán las características de la cicatriz con ayuda de la escala Vancouver (figura 10), la cual se divide en 4 parámetros determinando: pigmentación, vascularidad, tamaño/altura y flexibilidad. Dicha valoración se realizará cada día del post operatorio; tomando en cuenta que está es una escala de valoración subjetiva dependiente del operador, la evaluación será hecha por una sola persona. (61)

10. Análisis estadístico

Plan de análisis:

El análisis de los datos se llevará a cabo con el Software de SPSS.

Caracterización

Durante la etapa inicial, se realizará un análisis descriptivo de cada uno de los tres grupos que conformaran la población a estudiar y sus cualidades de manera individual (peso, sexo, tipo y tamaño de colgajo), las cuales son consideradas variables independientes para este estudio. Así como también, las variables que son consideradas de confusión o terceras variables (grosor y longitud del colgajo), que pudieran repercutir en el resultado final. Dichos datos servirán para correlacionar en la etapa analítica, las características similares y comparar las diferencias entre los tres grupos.

Comparación

Se establece comparación de medias, a través de las pruebas paramétricas: T de Student. Así como la utilización de ANOVA One Way para comparar más de 2 grupos; con el propósito de observar las diferencias significativas entre los grupos de estudio respecto al fármaco utilizado y las características del colgajo. Esto de acuerdo con las variables generales o significativas con un nivel de significancia de p menor a 0.05

Correlación

En la etapa analítica se establecen las correlaciones entre las variables dependientes (peso, sexo, tipo y tamaño de colgajo, fármaco empleado) y las independientes (dosis del fármaco empleado, vía de administración, complicaciones de herida quirúrgica y características a valorar del colgajo (color, llenado capilar, temperatura, turgencia) a través del coeficiente de correlación r de Pearson, con un nivel de significancia de p menor de 0.01.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas del test no paramétrico U de Mann-Whitney por medio del IBM SPSS, tomando como significativo una $p < 0.05$.

Metodología operacional - Instrumento a utilizar:

Se utilizará la escala propuesta por Obaid et al. (56) con la descripción de los parámetros de su clasificación. [Figura. 2]

10.1 Variables

10.1.1 Variable independiente

Variable	Definición	Tipo	Escala de Medición	Indicador
DMSO	El dimetilsulfóxido (DMSO) es una sustancia orgánica líquida incolora	Cualitativa	Nominal	Dimetilsulfóxido (MARCA)
Minoxidil	Fármaco derivado de las piperidinas pirimidinas	Cualitativa	Nominal	Minoxidil (MARCA)
Colgajo	Segmento de tejido que es llevado de una localización específica del cuerpo a otra	Cualitativa	Nominal	Colgajo de patrón vascular aleatorizado
Peso	Magnitud física que expresa la cantidad de masa de un cuerpo	Cuantitativa	Razón	Gramos
Género	Características sexuales que definen un organismo	Cualitativa	Nominal	Femenino, Masculino

10.1.2 Variable dependiente

Variable	Definición	Tipo	Escala de Medición	Indicador
Dosis DMSO	Cantidad administrada de DMSO en ungüento	Cuantitativa	Razón	Miligramos

Dosis Minoxidil	Cantidad administrada de Minoxidil en Spray	Cuantitativa	Razón	Mililitros
Vía de administración	Camino que se elige para hacer llegar un fármaco hasta su punto final de destino : la diana celular	Cualitativa	Nominal	Spray o Ungüento
Complicación sitio quirúrgico	Complicaciones presentadas secundarias al procedimiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal	Dehiscencia, Infección, Seroma, Hematoma, Necrosis
Coloración	Aspecto visual de la piel en relación a su vascularización, temperatura y localización	Cualitativa	Ordinal	Tonalidad una, dos y 3 cruces
Llenado capilar	Prueba que valora la cantidad de flujo sanguíneo a un tejido superficial	Cualitativa	Ordinal	Inmediata, mediata, retardado
Temperatura	Magnitud física que expresa la cantidad de frío o calor de los cuerpos o ambiente	Cuantitativa	Continua	Grados Centígrados

10.1.3 Variables de Confusión

Variable	Definición	Tipo	Escala de Medición	Indicador
Grosor colgajo	Profundidad de segmento obtenido a obtener	Cuantitativa	Razón	Milímetros
Longitud de colgajo	Distancia de segmento a obtener	Cuantitativa	Razón	Centímetros

11. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizará una comparación entre los grupos con MINOXIDIL spray al 5% y DMSO ungüento al 90% en el colgajo a nivel macroscópico, utilizando el análisis de correlación de Pearson para variables cuantitativas. Los valores de $P < 0.05$ se usarán para denotar la significación estadística en todas las pruebas. Se usará IBM SPSS versión 25.0 para confirmar la importancia estadística de los datos.

12. Recursos

12.1 Humanos

- Dr. Luis Ángel González Rodríguez (Autor)
- Dr. Raúl Manuel Favela Campos (Director de Tesis)
- Dr. Claudio Francisco Reyes Montero (Colaborador)
- MPSS María Reyna Olivas Borunda (Colaboradora)
- MPSS Diego Emmanuel Almeida Muñoz (Colaborador)
- MPSS Santiago Heriberto Pérez Antillón (Colaborador)

12.2 Económicos y físicos

Material	Precio	Financiamiento
2 cajas de gasas estériles	\$ 266	Propios del laboratorio
30 campos estériles	\$ 510	Propios del laboratorio
1 frasco de ketamina	\$ 678	Propios del laboratorio
2 frascos de fenobarbital	\$ 900	Propios del laboratorio
1 frasco de paracetamol en gotas	\$ 28	Propios del laboratorio
4 cajas de sutura de polipropileno 6-0	\$ 950	Propios del laboratorio
1 caja de hojas de bisturí número 15	\$ 355	Propios del laboratorio
1 caja de guantes estériles quirúrgicos	\$ 555	Propios del laboratorio
3 cajas de frascos para recolección de muestra	\$ 145	Propios del laboratorio
1 bote de formol 4 lts	\$ 68	Propios del laboratorio
Guantes de manipulación anti mordida (2 pz)	\$ 419	Propio del laboratorio
1 envase de clorhexidina	\$ 298	Propios del laboratorio
1 caja de jeringas 3 ml	\$ 599	Propios del laboratorio
Cajas para ratones	-	Facultad de medicina/bioterio
Comida para ratón	-	Facultad de medicina/bioterio
Equipo de sutura microquirúrgica	\$ 1,200	Propio del laboratorio
Celular con cámara	-	Propio del personal

12.3 Físicos

Ninguno, propio del personal y del Laboratorio de Microcirugía.

13. Resultados

Análisis Descriptivo:

En el presente experimento se trabajó con una muestra de 24 ratones BALB/C, por un periodo de 5 días. La cual se dividió en 3 grupos, según el compuesto químico empleado para prolongar la vida del colgajo: grupo control (GC), grupo con dimetilsulfóxido (DMSO) y grupo con Minoxidil; estos fueron conformados por 8 especímenes, los cuales fueron numerados del 1 al 24. Del total de la muestra seleccionada, se presentaron 3 defunciones; quedando una muestra de estudio de 21 ratones.

El grupo control (GC), estuvo conformado por 8 machos, con un peso promedio de 31.5 gramos. Dentro de este grupo, se presentaron 2 defunciones: el espécimen número 2 en el 2do día postoperatorio y el espécimen número 7, durante el postoperatorio inmediato.

Por su parte, el grupo con Dimetilsulfóxido (DMSO) ungüento al 90%, fue conformado por 7 especies hembras y 1 macho, con un peso promedio de 30.125 gramos. Dentro de este grupo se presentó una defunción en el espécimen número 12 durante el postoperatorio inmediato.

Finalmente, el grupo con Minoxidil spray al 5%, estuvo conformado por 8 especies macho, con un peso promedio de 31.125 gramos. En este grupo no se presentó ninguna defunción.

Todos los datos fueron registrados en una base de datos de Excel, en la cual se hizo el registro por grupo del sexo y peso de cada ratón. Así como también, el reporte tras cada aplicación de agente tópico (según fuera el grupo) de las eventualidades, si es que se presentaba alguna. [Figura 4] A su vez, se valoró y registraron los cambios que se presentaron según el proceso de cicatrización de cada colgajo de acuerdo a la Escala de Vancouver (61) [Figura 13]; para el análisis estadístico se compararon solo los datos del día 1 y el día 5. Por su parte, para la valoración de la presencia de isquemia / necrosis en los colgajos, se registraron los parámetros que indican sufrimiento del colgajo, y que son consideradas las variables dependientes (temperatura, coloración) a lo largo de los 5 días de la fase experimental. [Figura 5 y 8] y [Figura 14 y 15].

Análisis Estadístico:

Con la finalidad de lograr la mayor objetividad durante el análisis estadístico, y que la comparación entre grupos fuera factible, se creó la Clasificación de Isquemia/Necrosis en Colgajos de González [Figura 16] y la Clasificación de Zonas de Colgajo Dorsal en ratones de González [Figura 17].

La variable de mayor relevancia para evidenciar o no el sufrimiento del colgajo, era la presencia de necrosis; por lo cual la creación de una clasificación que estandariza este parámetro según la zona de afectación y el grado expresado en porcentaje (%) y que puede ser aplicada en diferentes tipos de colgajos, resultaba más que necesaria.

Dicho lo anterior, se tomó solo en cuenta el valor obtenido en el día 1 y 5 del postoperatorio, ya que estos representan el resultado inicial y final del colgajo, y por ende el contraste al hacer la comparación en el análisis estadístico sería más significativo. Se obtuvo en el grupo control un promedio 0 al día 1 postoperatorio y de 2.16 en el día 5, por su parte en el grupo con DMSO el promedio del día 1 fue de 1.142 y de 1.285 para el día 5 y para el grupo del Minoxidil tanto para el día 1 como para el día 5 el promedio fue de 0.75

Otro de los parámetros a valorar, además de la presencia de necrosis fue la temperatura del colgajo a lo largo de los días; de la misma manera que con la necrosis los dos valores utilizados para hacer la correlación fueron el día 1 y 5. Obteniendo para el grupo 1, un valor promedio de 36.91°C y de 36.66°C para el día 5. En el caso del grupo con DMSO, el valor promedio para el día 1 fue de 36.18°C y de 36.45°C en el día 5. Para el grupo con Minoxidil, el promedio en el día 1 fue de 36.03°C y 36.42°C en el día 5.

Uno de los instrumentos utilizados para medir la cicatrización de manera objetiva (pero dependiente del observador) fue la Escala Vancouver (61). Con ayuda de esta herramienta y gracias al registro fotográfico que se realizó de cada uno de los ratones, se pudo correlacionar los valores obtenidos en el día 1 y 5, siguiendo la misma metodología que con las otras variables. Para el grupo control, en el día 1 el promedio fue de 4 puntos, y en el día 5 de 3.166 puntos; en el grupo con DMSO el promedio del día 1 fue de 2.57 puntos y 1.57 en el día 5. Finalmente, en el grupo con Minoxidil el puntaje fue de 2.25 en promedio el día 1 y de 1.125 en el día 5. [Figura 13]

Necrosis

El **análisis de varianza (ANOVA)** para hacer la comprobación entre los resultados de los especímenes que tuvieron necrosis del colgajo, mostró un F-ratio de 8.00614, lo que indica una diferencia significativa entre los grupos analizados. Además, el valor de p obtenido fue 0.003256, lo que es menor que el umbral de significancia establecido ($p < 0.05$). Esto sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los grupos, permitiendo rechazar la hipótesis nula y concluyendo que al menos uno de los grupos difiere significativamente de los demás. [Figura 6]

Al hacer la **Prueba de tukey HSD** se obtuvo un valor determinante entre el grupo Control (GC) y el grupo 3 que fue tratado con Minoxidil spray al 5%, el cual tuvo una $Q = 5.67$ ($p = 0.00226$), por lo que es posible decir de nuestra parte, que el uso de Minoxidil a dosis de 0.025 g cada 12 horas contra la aplicación de vaselina tuvo una significancia importante. Deduciendo así, que se obtienen mejores resultados para el grupo tratado con Minoxidil spray al 5%. [Figura 7]

Escala de Vancouver

El **análisis de varianza (ANOVA)** para hacer la comprobación entre los resultados de los especímenes y su calificación con la Escala de Vancouver, mostró un F-ratio de 39.83478, lo que indica una diferencia significativa entre los grupos analizados. Además, el valor de p obtenido fue menor a 0.00001, lo que es menor que el umbral de significancia establecido ($p < 0.05$). Esto sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los grupos, permitiendo rechazar la hipótesis nula y concluyendo que al menos uno de los grupos difiere significativamente de los demás. [Figura 11]

Al hacer la **Prueba de tukey HSD** se obtuvo un valor determinante entre el grupo Control (GC) y el grupo 2 con DMSO y el grupo Control y el grupo 3 con Minoxidil, el primero con una Q de 9.61 ($p=0.00001$) y el segundo de Q de 12.30 ($p=0.00001$). [Figura 12]

Por lo que es posible decir de nuestra parte que el uso de **DMSO a dosis de 0. cada 12 horas** contra la aplicación de vaselina en el grupo control, hay una diferencia significativa. Y a su vez, se puede afirmar que el uso de minoxidil a dosis de 0.025 g cada 12 horas contra la aplicación de vaselina.

14. Consideraciones éticas y de bioseguridad

El presente protocolo de investigación se desarrolla en base a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 "*Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio*", se salvaguardará la integridad del animal de experimentación, teniendo en cuenta que existen riesgos de infección de herida - administrándole profilaxis antibiótica-, estrés del animal, dolor -por lo cual se suministrara analgésico durante el desarrollo del protocolo y de acuerdo a la escala de dolor en ratones-, una vez concluido la investigación se realizara eutanasia de los animales, con su ruta de desecho pertinente.

Siendo conscientes que dichos animales son de propósito de investigación, las fotos que se capturen y publiquen únicamente serán con fines académicos.

15. Organización de la investigación

	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV
INICIO ANTEPROYECTO	X							
PRIMERA REVISIÓN	X							
ENTREGA AL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN	X							
CORRECCIÓN FINAL		X						
INICIO REAL DEL PROYECTO			X					
RECOLECCIÓN DE DATOS				X				
CAPTURA DE DATOS					X			
ANÁLISIS DE DATOS					X			
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES						X	X	
INFORME FINAL							X	
DEFENSA DE TESIS								X

16. Discusión

La viabilidad de los colgajos fasciocutáneos depende de la adecuada llegada de oxígeno a la totalidad del mismo a través del flujo sanguíneo. El principal reto lo representa la zona distal, que sufre de isquemia, secundaria a la disminución de su aporte sanguíneo. (3) El riesgo de isquemia, la cual precede a la necrosis, se encuentra en un rango de entre 0.5% al 15%. Además, depende de otros factores como la localización anatómica, espesor, longitud, etc (6). Se puede resumir la respuesta fisiológica de un colgajo como una lucha entre factores a favor y en contra de la vasodilatación, lo cual termina por permitir la viabilidad de este. (45)

Se han buscado diferentes formas y procedimientos para disminuir el área de necrosis o evitar la aparición de la misma, como lo son: métodos farmacológicos, retardo de colgajo, terapias genéticas a través de vectores adenovirales, entre otros (14).

El DMSO ha mostrado mejorar la viabilidad de colgajos cutáneos en diversos modelos experimentales, a diferentes concentraciones y con diferentes vías de administración (30).

El mecanismo por el cual el DMSO mejora la circulación y promueve la cicatrización no está del todo claro (31). Actualmente, se sabe que el DMSO provoca la liberación de histamina por parte de los mastocitos y a su vez, también aumenta la producción de prostaglandina E1, mediante ambas vías logra y puede inducir vasodilatación (31). Así como también se ha visto que este reduce la generación de especies reactivas de oxígeno (32).

En el caso del Minoxidil, 1-óxido de 2,6-diamino-4-piperidin pirimidina, este es un fármaco derivado de las piperidinas pirimidinas; el cual cuenta con un efecto potente vasodilatador periférico. Es empleado para el tratamiento de la hipertensión refractaria grave a dosis de 10-100 mg/día. (38)

Su mecanismo de acción específico para la mejora de la viabilidad de un colgajo, se basa en su acción como potente vasodilatador arteriolar, el cual abre los canales de potasio ubicados en el músculo liso de las arterias periféricas, causando hiperpolarización de la membrana celular, lo que da relajación muscular a nivel local. (40)

Al realizar la valoración del uso de agentes químicos que aplicamos en este estudio, se determina que hay diferencias estadísticas significativas entre el uso de Minoxidil spray al 5% versus el grupo control al cual se le colocaba petrolato. Así mismo, se obtuvieron diferencias estadísticas significativas entre el uso de DMSO ungüento al 90% versus el grupo control. Con los siguientes datos, se refuta la hipótesis respecto a la superioridad del DMSO ungüento 90% para la supervivencia de colgajos de patrón aleatorio respecto al minoxidil 5%, al no obtener alguna diferencia significativa estadísticamente; sin embargo, se demostró que el uso de ambos medicamentos influye en la mejoría del resultado final para la viabilidad del colgajo con respecto al grupo control. Lo anterior nos muestra la importancia del manejo con múltiples enfoques para la prevención o reversión de algún estado de isquemia y/o necrosis.

Posterior a la realización de la fase experimental, habiendo presentado tres defunciones; se asume que en el caso del grupo control (GC), esto se debió a las altas dosis de anestésico empleadas durante el procedimiento quirúrgico, ya que con el fin de salvaguardar y proteger el bienestar de las especies utilizadas y ante los datos que se presentaban de dolor al tratar de hacer la incisión en la piel, se decidió aplicar dosis adicionales de anestesia, causando así posiblemente una sobredosis de anestésico y con ello la defunción. En el caso del grupo con Dimetilsulfóxido (DMSO) se asume que debido al bajo peso (29 gramos) del sujeto número 12, las condiciones de anestesia y el estrés del procedimiento quirúrgico en el animal resultaron en su defunción.

El aporte más valioso de este trabajo, inclusive sobre la determinación del agente más útil en la protección de la viabilidad de los colgajos, es la creación de la Clasificación de Isquemia/Necrosis en Colgajos de González [Figura 16] y la Clasificación de Zonas de Colgajo Dorsal en ratones de González [Figura 17], las cuales pueden ser utilizados para

la descripción de la presencia de isquemia y necrosis en cualquier colgajo, no solo en modelos experimentales sino también en los colgajos que se realizan en humanos. Estas permiten la evaluación objetiva y estandarizada de acuerdo al área de afectación del colgajo, pudiendo de esta manera ser aplicable en múltiples contextos. Homologando así la descripción del sufrimiento de los colgajos de manera descriptiva y objetiva.

17. Conclusiones

Al analizar los resultados obtenidos en este proyecto de investigación, observamos diferencias significativas entre el grupo control (GC) y a los que se les aplicaba algún fármaco (DMSO 90% Ungüento y Minoxidil 5%), lo cual no se encontró al comparar estos dos últimos grupos entre sí.

Si bien es cierto que la presencia de isquemia/necrosis en colgajos de patrón vascular aleatorio es tan común que ha sido objeto de estudio a lo largo de muchos años, hasta el día de hoy solo encontramos acercamientos para la mejora de las zonas distales de los mismos con diferentes enfoques de tratamiento. Sin embargo, el uso de medicamentos a nivel local es algo que sí bien se utiliza, no existe un consenso acerca de cuál es la mejor ruta para evitar la aparición de este tipo de complicaciones.

Es por eso que protocolos de investigación como el presente son de tal importancia, sobre todo para la comparación de tratamientos de manera específica, en búsqueda de lograr en base a resultados tangibles, el mejor abordaje que pueda evitar la aparición de este tipo de complicaciones.

Resulta importante mencionar que poder ampliar este estudio a otros modelos biológicos y a escalas mayores, junto con la aplicación de otro tipo de tratamientos a nivel local podría arrojar resultados más contundentes. Además de disminuir el rango de posibles variables que influyen en la obtención de resultados.

En una era en que cada vez se describen más colgajos de manera regional o local, y que por ende aumenta la posible aparición de complicaciones, determinar enfoques de

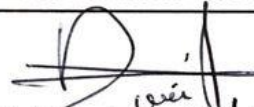
tratamiento farmacológicos (además del resto de aspectos que pueden influir en la viabilidad de un colgajo) es primordial. Entendiendo que una evolución tórpida en cualquier evento quirúrgico es una posibilidad, que siempre se encuentra presente.

En específico, poder llegar a un consenso acerca del agente químico que influye de manera más positiva en la supervivencia de los colgajos en relación a evitar la aparición de isquemia/necrosis resulta un punto que puede ser un aporte esencial en el arsenal de herramientas que se cuentan al desarrollar la cirugía reconstructiva.

18. Datos de identificación

Nombre del Alumno	Luis Ángel González Rodríguez
Número de Matrícula	247516
Programa	Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva

19. Nombres y firma del investigador principal e investigadores asociados

Comite de Tesis:	
Comite	Nombre y Firma
Director de Tesis	 Dr. Raul Manuel Favela Campos
Asesor	 Dr. Jose Humberto Baeza Ramos
Asesor	 Dr. Ernesto Raul Paz Murga

20. Anexos

Anexo I.



Figura 1. Escala Visual Análoga del dolor en ratones

Anexo II.

Tabla I. Clasificación de necrosis tomando características macroscópicas de coloración de piel, textura y cambios histopatológicos. La puntuación asignada es mayor a medida que aumenta la necrosis.

Clasificación de necrosis					
		Visualización Tonalidad oscura	Textura	Histología	Pje.
Tipo 0	Tejido sano	(-)	Normal.	Sin alteraciones.	0
Tipo 0+	Cambio adaptativo reversible	(-)	Normal.	Atrofia del epitelio, glándulas atroficas, sin atrofia de la dermis, sin homogenización del colágeno.	0
Tipo 1	Necrosis menor (inflamación superficial)	(+/+++)	Elasticidad conservada, consistencia levemente aumentada.	Atrofia del epitelio con focos de desprendimiento. Atrofia y necrosis glandular, homogenización e hipereosinofilia de la matriz dérmica en forma parcial y en la superficie. Sin atrofia de la dermis, infiltrado inflamatorio superficial.	1
Tipo 2	Necrosis menor (inflamación profunda)	(++/+++)	Elasticidad disminuida, consistencia aumentada.	Atrofia del epitelio con focos de desprendimiento. Atrofia y necrosis glandular, homogenización e hipereosinofilia de la matriz dérmica en su totalidad, atrofia de la dermis <50% (>1mm de espesor), infiltrado inflamatorio superficial y profundo.	2
Tipo 3	Necrosis mayor	(+++/>+++)	Consistencia acartonada, no se logra plegar el tejido.	Atrofia del epitelio con extenso desprendimiento. Atrofia y necrosis de anexos. Atrofia de la dermis mayor al 50% (< 1mm de espesor).	3

Figura 2. Clasificación realizada por Miguel L. Obaid et al.

“Clasificación y grado de necrosis en colgajo cutáneo aleatorio en ratas tras tratamiento con células madre pre condicionadas con hipoxia y retardo del colgajo” [\(56\)](#)



Figura 3. Modelo de colgajo rectangular sugerido por McFarlane et al. “colgajo de McFarlane”

Anexo III. Tabla de Registro de Datos

Grupo	Raton	Sexo	Peso	Dia 1 Post-Op							Dia 2 Post-Op							Dia 3 Post-Op						
				Isquemia	Necrosis	Coloración	Temp	Llenado	Complicaciones	Dolor	Isquemia	Necrosis	Coloración	Temp	Llenado	Complicaciones	Dolor	Isquemia	Necrosis	Coloración	Temp	Llenado	Complicaciones	Dolor
C o n t r o l																								
D M S O																								
M i n o x i d i l																								

Figura 4. Registro durante Fase Experimental

Isquemia / Necrosis									
Grupo	Raton	Dia 1 Post-Op	Dia 2 Post-Op	Dia 3 Post-Op	Dia 4 Post-Op	Dia 5 Post-Op	Promedio en días	Promedio General Dia 1	Promedio General Dia 5
C o n t r o l	1	0	1	1	2	2	1.2	0	2.166666667
	Defuncion						-		
	3	0	1	2	2	2	1.4		
	4	0	2	3	3	3	2.2		
	5	0	1	1	1	1	0.8		
	6	0	2	3	3	3	2.2		
	Defuncion						-		
	8	0	1	1	2	2	1.2		
D M S O	9	1	1	1	1	1	1	1.142857143	1.285714286
	10	1	1	2	2	2	1.6		
	11	1	1	1	1	1	1		
	Defuncion						-		
	13	2	2	2	2	2	2		
	14	2	2	2	2	2	2		
	15	0	0	0	0	0	0		
	16	1	1	1	1	1	1		
M i n o x i d i l	17	0	1	1	1	1	0.8	0.75	0.75
	18	0	0	0	0	0	0		
	19	2	2	1	1	1	1.4		
	20	1	1	1	1	1	1		
	21	1	1	1	1	1	1		
	22	1	1	1	1	1	1		
	23	0	0	0	0	0	0		
	24	1	1	1	1	1	1		

Figura 5. Registro diario de la presencia Isquemia / Necrosis por grupo

Summary of Data							Result Details				
	Treatments						Source	SS	df	MS	
	1	2	3	4	5	Total					
N	6	7	8			21	Between-treatments	6.9048	2	3.4524	$F = 8.00614$
$\sum X$	13	9	6			28	Within-treatments	7.7619	18	0.4312	
Mean	2.1667	1.2857	0.75			1.333	Total	14.6667	20		
$\sum X^2$	31	15	6			52					
Std.Dev.	0.7528	0.7559	0.4629			0.8563					

The F-ratio value is 8.00614. The p-value is .003256. The result is significant at $p < .05$.

Figura 6. Necrosis - Prueba Anova

Pairwise Comparisons		HSD _{.05} = 0.9020 HSD _{.01} = 1.1755	Q _{.05} = 3.6093 Q _{.01} = 4.7034
T ₁ :T ₂	M ₁ = 2.17 M ₂ = 1.29	0.88	Q = 3.53 ($p = .05623$)
T ₁ :T ₃	M ₁ = 2.17 M ₃ = 0.75	1.42	Q = 5.67 ($p = .00226$)
T ₂ :T ₃	M ₂ = 1.29 M ₃ = 0.75	0.54	Q = 2.14 ($p = .30730$)

Figura 7. Necrosis - Prueba Tukey

Temperatura									
Grupo	Raton	Dia 1 Post-Op	Dia 2 Post-Op	Dia 3 Post-Op	Dia 4 Post-Op	Dia 5 Post-Op	Promedio en dias	Promedio General Dia 1	Promedio General Dia 5
Control	1	37	36.4	36.3	36.1	37	36.56	36.91666667	36.66666667
	Defuncion						-		
	3	36.6	35.1	36.4	35.8	35.3	35.84		
	4	37.3	36	36.2	36.3	36.6	36.48		
	5	36.7	38.3	37.7	37.6	38.5	37.76		
	6	36.8	36.8	37.7	36.7	35.9	36.78		
	Defuncion						-		
	8	37.1	36.9	37.3	36.4	36.7	36.88		
DMSO	9	37.2	36.3	36	35.5	35	36	36.18571429	36.45714286
	10	37.3	36.3	35.6	36.5	37.6	36.66		
	11	37.2	36.3	36.4	37.4	37.2	36.9		
	Defuncion						-		
	13	35.8	36.4	36.4	36.2	37	36.36		
	14	35.1	35.2	36.7	36.4	36.3	35.94		
	15	36.2	36.6	37.2	36.8	35.8	36.52		
Minoxidil	16	34.5	36.7	36.9	35.9	36.3	36.06	36.0375	36.425
	17	35.8	35.4	36.8	36.1	36.9	36.2		
	18	35.7	37.1	37	36.8	36.3	36.58		
	19	35.7	36.1	36.7	36.7	36.5	36.34		
	20	36.7	36.8	37	37.2	36.5	36.84		
	21	36.6	36	36.8	36.5	35.5	36.28		
	22	36.3	35	36	35.3	36	35.72		
	23	35	36	36	36.6	37.3	36.18		
	24	36.5	37	37	36.4	36.4	36.66		

Figura 8. Registro diario de temperatura por grupo

Summary of Data							Result Details				
	Treatments						Source	SS	df	MS	
	1	2	3	4	5	Total	Between-treatments	0.224	2	0.112	$F = 0.15821$
N	6	7	8			21	Within-treatments	12.7455	18	0.7081	
ΣX	220	255.2	291.4			766.6	Total	12.9695	20		
Mean	36.6667	36.4571	36.425			36.505					
ΣX^2	8072.6	9308.62	10616.3			27997.52					
Std.Dev.	1.0893	0.8904	0.5418			0.8053					

The F-ratio value is 0.15821. The p-value is .854847. The result is nonsignificant at $p < .05$.

Figura 9. Temperatura - Prueba Anova

The Vancouver Scar Scale

Pigmentation (0–2)	Normal	0
	Hypopigmentation	1
	Hyperpigmentation	2
Vascularity (0–3)	Normal	0
	Pink	1
	Red	2
	Purple	3
Pliability (0–5)	Normal	0
	Supple	1
	Yielding	2
	Firm	3
	Banding	4
	Contracture	5
Height (0–3)	Normal (flat)	0
	0–2 mm	1
	2–5 mm	2
	>5 mm	3

Figura 10. Escala Vancouver

Summary of Data							Result Details				
	Treatments						Source	SS	df	MS	
	1	2	3	4	5	Total					
N	6	7	8			21	Between-treatments	15.1488	2	7.5744	$F = 39.83478$
$\sum X$	19	11	9			39	Within-treatments	3.4226	18	0.1901	
Mean	3.1667	1.5714	1.125			1.857	Total	18.5714	20		
$\sum X^2$	61	19	11			91					
Std.Dev.	0.4082	0.5345	0.3536			0.9636					

The Fratio value is 39.83478. The p -value is $< .00001$. The result is significant at $p < .05$.

Figura 11. Puntuación Vancouver - Prueba Anova

Pairwise Comparisons		HSD _{.05} = 0.5990 HSD _{.01} = 0.7806	Q _{.05} = 3.6093 Q _{.01} = 4.7034
T ₁ :T ₂	M ₁ = 3.17 M ₂ = 1.57	1.60	Q = 9.61 (p = .00001)
T ₁ :T ₃	M ₁ = 3.17 M ₃ = 1.13	2.04	Q = 12.30 (p = .00000)
T ₂ :T ₃	M ₂ = 1.57 M ₃ = 1.13	0.45	Q = 2.69 (p = .16684)

Figura 12. Puntuación Vancouver - Prueba Tukey

Vancouver					
Grupo	Raton	Dia 1 Post-Op	Dia 5 Post-Op	Promedio General Dia 1	Promedio General Dia 5
Control	1	4	3	4	3.166666667
	Defuncion	-	-		
	3	5	3		
	4	3	4		
	5	4	3		
	6	5	3		
	Defuncion	-	-		
	8	3	3		
DMSO	9	3	2	2.571428571	1.571428571
	10	2	1		
	11	4	2		
	Defuncion	-	-		
	13	2	2		
	14	2	1		
	15	2	2		
Minoxidil	16	3	1	2.25	1.125
	17	2	1		
	18	3	1		
	19	2	1		
	20	3	1		
	21	3	2		
	22	2	1		
	23	1	1		
	24	2	1		

Figura 13. Comparación del puntaje otorgado según Escala Vancouver en el Día 1 y Día 5 post operatorio por grupo.

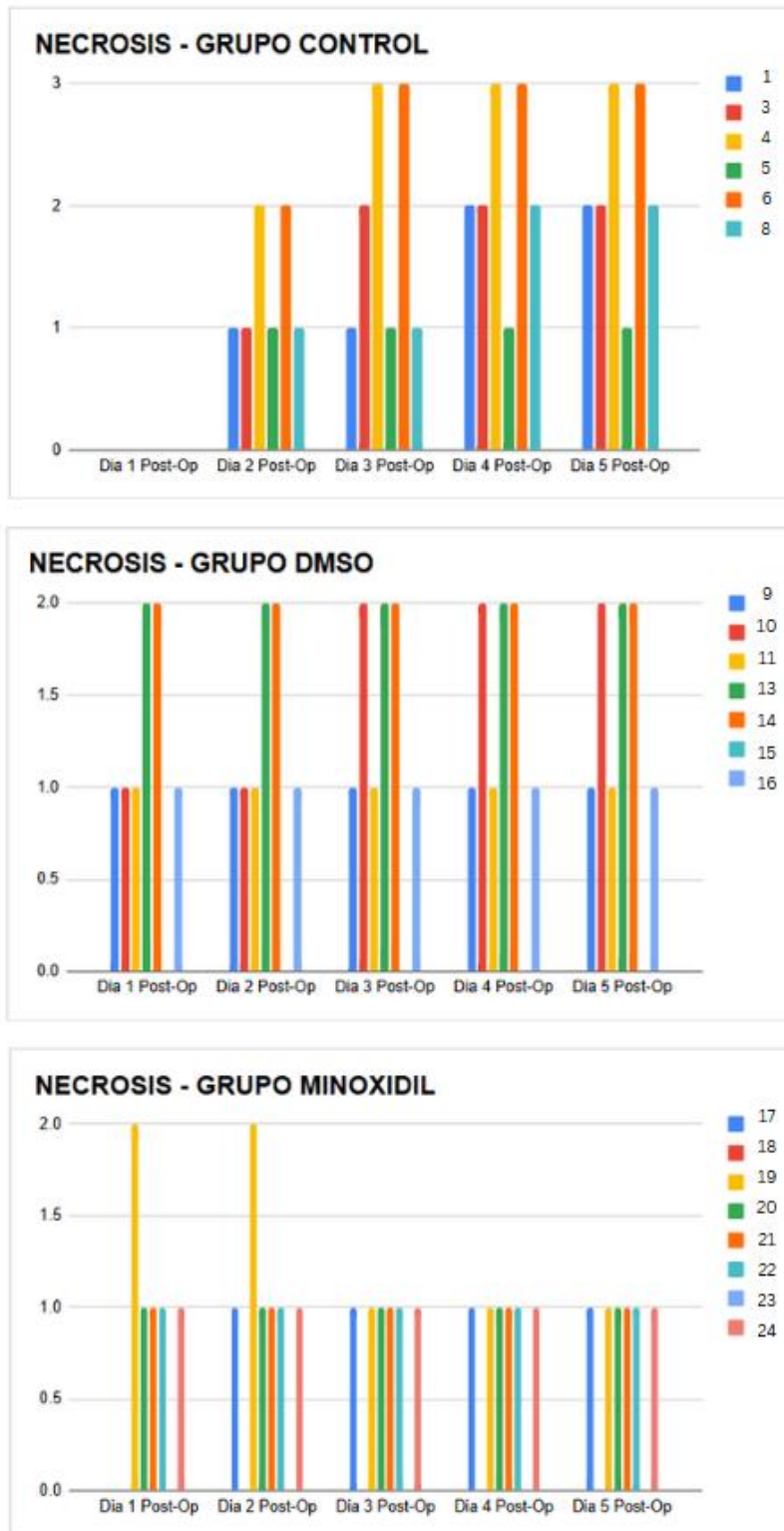


Figura 14. Necrosis - Tabla Comparativa por días y grupos

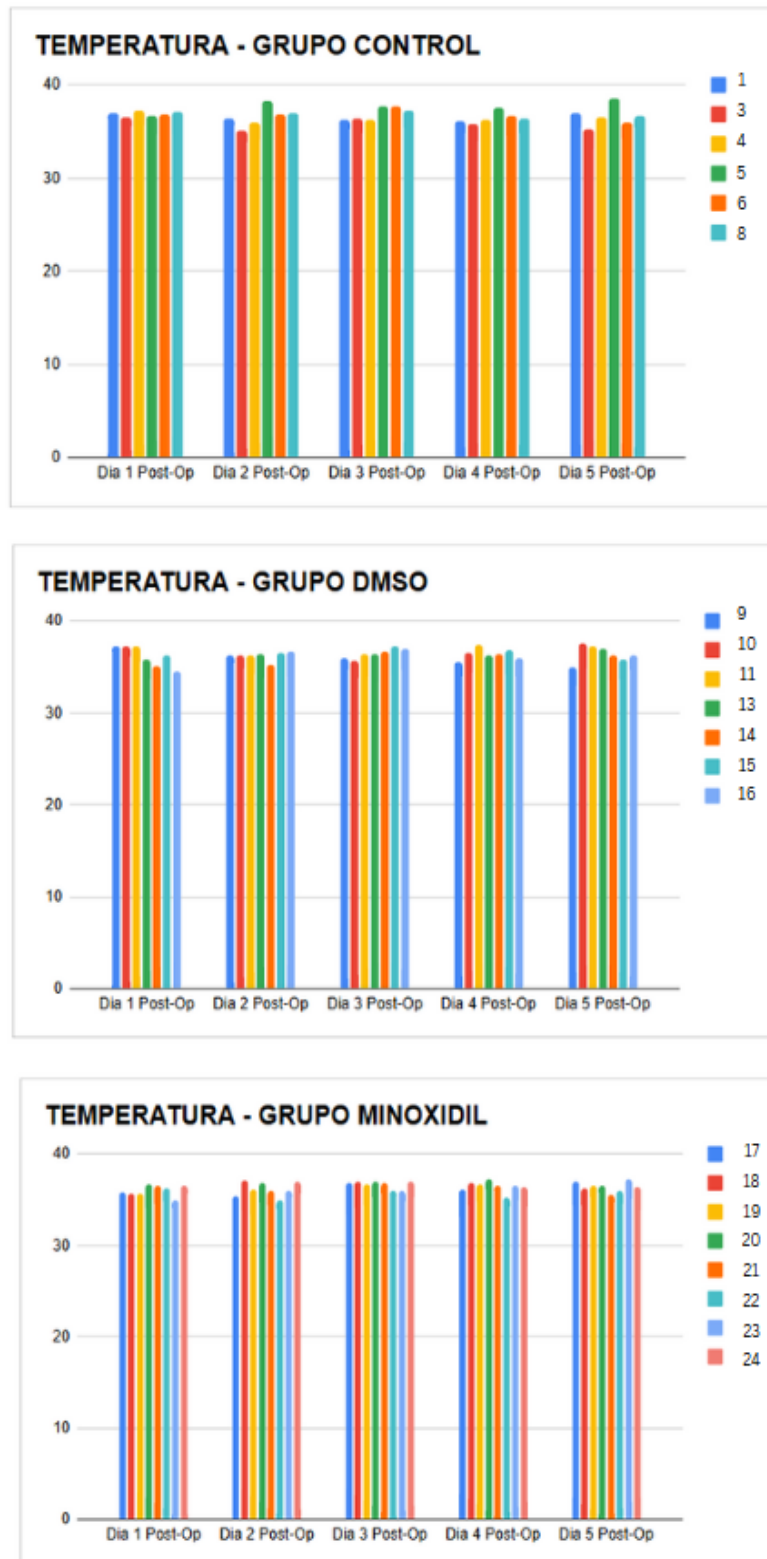


Figura 15. Temperatura - Tabla comparativa por días y por grupos

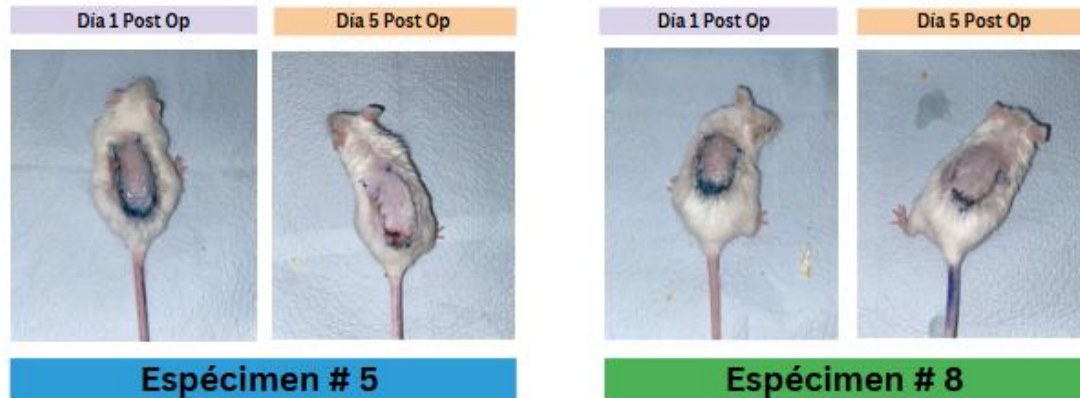
Clasificación de Isquemia / Necrosis	
GRADO	PORCENTAJE DE ISQUEMIA / NECROSIS
0	AUSENCIA DE ISQUEMIA / NECROSIS
1	< 10 %
2	20 %
3	40 %
4	60 %
5	80 %
6	100 %

Figura 16. Clasificación de Isquemia / Necrosis en Colgajos de González

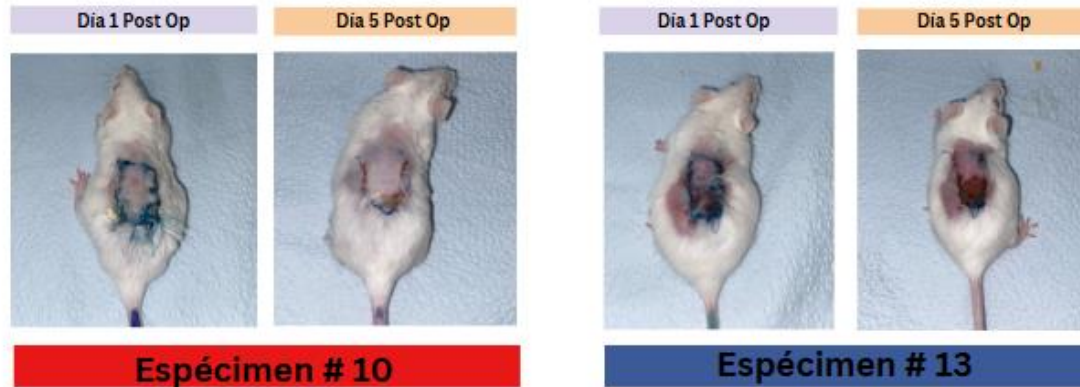
Clasificación por Zonas según sitio isquemia en colgajos aleatorios en ratones	
ZONAS DEL COLGAJO DORSAL	LOCALIZACIÓN EN RELACIÓN A LA BASE DEL COLGAJO
A	TERCIO DISTAL
B	TERCIO MEDIO
C	TERCIO PROXIMAL

Figura 17. Clasificación por Zonas de Colgajo Dorsal en Ratones de González

GRUPO CONTROL



GRUPO DMSO



GRUPO MINOXIDIL

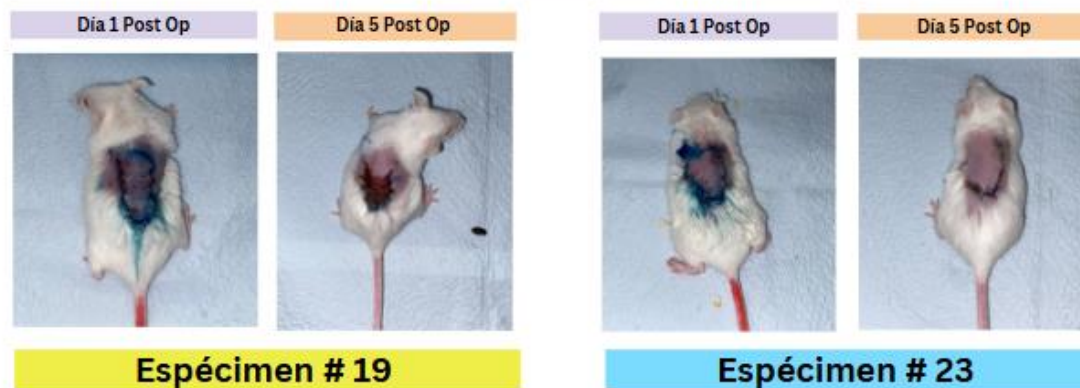


Figura 18. Fotografías comparativas Día 1 y 5 post operatorias por grupo

ANEXO IV. CARTAS DE APROBACIÓN



Chihuahua, Chih. a 03 de Julio de 2024
Oficio: SIP/392/2024
Asunto: Dictamen de protocolo

**DR. RAÚL MANUEL FAVELA CAMPOS
PRESENTE.-**

Por medio de la presente me permito comunicarle que el protocolo **EFFECTO DEL USO DE MINOXIDIL SPRAY AL 5% VS DIMETILSULFÓXIDO UNGÜENTO AL 90% EN COLGAJOS DE PATRÓN VASCULAR ALEATORIO EN RATONES BALB/C**, con número de registro interno **CI-035-24**, ha sido revisado y es **APROBADO** el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

Se adjuntan recomendaciones sobre manejo de animales.

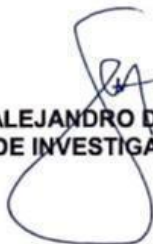
Sin más por el momento, quedo de Usted.

A T E N T A M E N T E
"MENTI DA LUCEM, MANIBUS ARTEM"



Secretaría de Investigación
y Posgrado

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
Circuito Universitario, Campus II, C.P. 31109,
Teléfono: 52(614) 238.6030
Chihuahua, Chih., Mex.
www.fm.uach.mx



Figura 19. Carta de aprobación de protocolo



Chihuahua, Chihuahua a 24 de Octubre del 2024

ASUNTO: Aceptación de Resultados de Tesis

A quien corresponda:

Por medio de la presente, me permito comunicar la aceptación de los resultados de la tesis titulada "EFECTO DEL USO DE MINOXIDIL SPRAY AL 5% VS DIMETILSULFÓXIDO UNGÜENTO AL 90% EN COLGAJOS DE PATRÓN VASCULAR ALEATORIO EN RATONES BALB/C", elaborada por el Dr. Luis Ángel González Rodríguez bajo mi dirección. Esta investigación ha sido llevada a cabo con un alto nivel de rigurosidad y dedicación, cumpliendo con los objetivos planteados y aportando valiosos conocimientos al área de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

Los resultados obtenidos han sido analizados y discutidos de manera exhaustiva, y considero que ofrecen una perspectiva relevante sobre los colgajos de patrón vascular aleatorio y los diferentes tratamientos que pueden aumentar la supervivencia de los mismos. Además, se han realizado las correcciones y ajustes necesarios para asegurar la calidad del trabajo.

Agradezco el apoyo brindado por parte de la institución y del comité académico durante el proceso de desarrollo de esta investigación. Estoy convencido/a de que estos resultados contribuirán significativamente al avance del conocimiento en nuestra disciplina.

Quedo a su disposición para cualquier consulta o información adicional que requiera sobre el trabajo en cuestión.

Atentamente:



Dr. Raul Manuel Favela Campos
Cirujano Plástico y Reconstructivo
Director de Tesis

Figura 20. Carta de aceptación de resultados de tesis

21. Referencias bibliográficas

1. Nakajima H, Fujino T, Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Ann Plast Surg*. 1986 Jan;16(1):1-19. doi: 10.1097/00000637-198601000-00001. PMID: 3273007.
2. Li X, Wang YK, Song ZQ, Du ZQ, Yang CX. Dimethyl Sulfoxide Perturbs Cell Cycle Progression and Spindle Organization in Porcine Meiotic Oocytes. Liang CG, editor. *PLOS ONE*. 27 de junio de 2016;11(6):e0158074.
3. Soto-Miranda MÁ, Romero-y-Huesca A, Goné-Fernández A, Soto-González J. Tagliacozzi: no sólo cirujano plástico. 2006;142(5).
4. Binder JP, Servant JM, Revol M. Colgajos cutáneos. *EMC - Cir Plástica Reparadora Estética*. junio de 2014;22(2):1-11.
5. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1980;492:153-68. PMID: 6261528.
6. Andreassi A, Bilenchi R, Biagioli M, D'Aniello C. Classification and pathophysiology of skin grafts. *Clin Dermatol*. julio de 2005;23(4):332-7.
7. Martínez-Castilla JM, Zapata Córdoba D, Dávalos AA, Manzur Ayala R. Cuantificación digital de integración de injertos de piel de espesor parcial ocluidos con sistema de presión negativa. *Cir Plástica Ibero-Latinoam*. marzo de 2021;47(1):95-104.
8. Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE, Veracruz, Bravo VMM, Gutierrez CJD, Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE, Veracruz, Venegas SH, Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE, Veracruz, et al. Literature Review of Flaps in Reconstructive Surgery: Definition, Indications, Complications and Management. *Int J Med Sci Clin Res Stud [Internet]*. 26 de junio de 2023 [citado 16 de abril de 2024];03(06). Disponible en: <https://ijmscr.org/index.php/ijmscrs/article/view/873>
9. Mehta A, Goldman JJ. Axial Flaps. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563191/>.

10. Correa Bernal DM, P. HG, Lorduy Márquez C, Rodriguez R. JP, Terán R. DF, Torres T, et al. Colgajos de perforantes principios básicos y aplicaciones clínicas. *Rev Med*. 29 de enero de 2012;20(1):42.
11. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg*. 1981 Feb;67(2):177-87. PMID: 7465666.
12. Hallock GG. The complete classification of flaps. *Microsurgery*. enero de 2004;24(3):157-61.
13. Deng C, Wu B, Wei Z, Zhang Z, Zhang T, Wang D. A Systematic Study of Vascular Distribution Characteristics and Axis Design of Various Flap Types. *Med Sci Monit*. 25 de enero de 2019;25:721-9.
14. Weinzierl A, Ampofo E, Menger MD, Laschke MW. Tissue-Protective Mechanisms of Bioactive Phytochemicals in Flap Surgery. *Front Pharmacol*. 25 de abril de 2022;13:864351.
15. Can A, Temel M, Dokuyucu R, Mutaf M. The Effect of Coenzyme Q10 (Ubiquinone) on Random Pattern Skin Flap Survival in Rat Model. *Ann Plast Surg*. agosto de 2016;77(2):e9-14.
16. Sánchez-Martínez MA, López-Giacoman C, Lira-Álvarez EA, Barajas-Puga JÁ. Colgajo local de patrón aleatorio para cobertura de resección de liposarcoma de tejidos blandos de extremidad superior. *Cir Plástica*. 2022;32(2):104-8.
17. De La Parra-Marquez M, Peralta-Enriquez A, Peña VG, Charles-Lozoya S. Efecto protector del ungüento de nitroglicerina y el dimetilsulfóxido en la necrosis de colgajos cutáneos en ratas. *Cir Cir*. 10 de octubre de 2023;91(5):9295.
18. Tao XY, Wang L, Gao WY, Ding J, Feng XL, Zhou ZW, et al. The Effect of Inducible Nitric Oxide Synthase on Multiterritory Perforator Flap Survival in Rats. *J Reconstr Microsurg*. 1 de julio de 2016;32(09):643-9.

19. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of Superoxide Dismutase and Allopurinol on the Survival of Acute Island Skin Flaps: *Ann Surg.* marzo de 1985;201(3):357-9.
20. Dogan R, Metin Guler E, Kocyigit A, Bayindir N, Esrefoglu M, Mirasoglu BO, et al. Comparison of the efficacy of multiple antioxidant and hyperbaric oxygen treatments in the prevention of ischemia and necrosis of local random McFarlane skin flap. *J Tissue Viability.* mayo de 2021;30(2):196-206.
21. Memarzadeh K, Sheikh R, Blohme J, Torbrand C, Malmsjo M. Perfusion and Oxygenation of Random Advancement Skin Flaps Depend More on the Length and Thickness of the Flap Than on the Width to Length Ratio. 16.
22. Tønseth KA, Sneistrup C, Berg TM. Prostaglandin E1 Increases Microcirculation in Random Pattern Flaps on Rats Measured with Laser Doppler Perfusion Imaging. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* enero de 2017;5(1):e1202.
23. Civelek B, Selcuk T, Bilgen E, Demirbag E, Celebioglu S. Intermittent ischaemia of skin flaps shortens time taken to divide pedicles: An experimental study in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* enero de 2009;43(5):241-4.
24. Salgado DEG. La microcirculación en la cirugía de colgajos.
25. Meza MCN, González JG, González JAG, Jáuregui CW, García FJC. Efectos de sildenafil en los colgajos cutáneos. 2008;53.
26. Souza RAC, Martinelli-Kläy CP, d'Acampora AJ, Bernardes GJS, Sgrott SM, Souza LAC, et al. Effects of sildenafil and tadalafil on skin flap viability. *Arch Dermatol Res.* marzo de 2022;314(2):151-7.
27. HORITA A, WEBER LJ. SKIN PENETRATING PROPERTY OF DRUGS DISSOLVED IN DIMETHYLSULFOXIDE (DMSO) AND OTHER VEHICLES. *Life Sci* (1962). 1964 Dec;3:1389-95. doi: 10.1016/0024-3205(64)90079-7. PMID: 14248627.
28. Kollerup Madsen B, Hilscher M, Zetner D, Rosenberg J. Adverse reactions of dimethyl sulfoxide in humans: a systematic review. *F1000Res.* 2018 Nov 5;7:1746. doi:

10.12688/f1000research.16642.2. PMID: 31489176; PMCID: PMC6707402.

29. Elisia I, Nakamura H, Lam V, Hofs E, Cederberg R, Cait J, et al. DMSO Represses Inflammatory Cytokine Production from Human Blood Cells and Reduces Autoimmune Arthritis. Proost P, editor. PLOS ONE. 31 de marzo de 2016;11(3):e0152538.

30. Almeida KG, Oliveira RJ, Dourado DM, Filho EA, Fernandes WS, Souza AS, et al. Morphological study of rat skin flaps treated with subcutaneous dimethyl sulfoxide combined with hyperbaric oxygen therapy. Genet Mol Res. 2015;14(4):18160-71.

31. Silverstein ML, McLean P, Crowley JS, Gosman AA. Topical Dimethyl Sulfoxide for Congested Nipple–areolar Complexes in Breast Surgery: A Pilot Study. Plast Reconstr Surg - Glob Open. 28 de octubre de 2022;10(10):e4595.

32. Leite MT, Gomes HC, Percário S, Russo CRA, Ferreira LM. Dimethyl Sulfoxide as a Block to the Deleterious Effect of Nicotine in a Random Skin Flap in the Rat: Plast Reconstr Surg. diciembre de 2007;120(7):1819-22.

33. Sari E, Bakar B, Sarkarati B, Bozdogan O, Cavusoglu T. Effectiveness of Dimethylsulfoxide on the Survival and Volume Preservation of Autologous Fat Graft Tissue: A Preliminary Study. Aesthet Surg J. febrero de 2016;36(2):NP58-67.

34. Guo W, Qiu W, Ao X, Li W, He X, Ao L, et al. Low-concentration DMSO accelerates skin wound healing by Akt / mTOR -mediated cell proliferation and migration in diabetic mice. Br J Pharmacol. julio de 2020;177(14):3327-41.

35. Yi X, Liu M, Luo Q, Zhuo H, Cao H, Wang J, et al. Toxic effects of dimethyl sulfoxide on red blood cells, platelets, and vascular endothelial cells *in vitro*. FEBS Open Bio. abril de 2017;7(4):485-94.

36. Young V, Boswell C, Centeno R, Watson M. DMSO: Applications in plastic surgery. Aesthet Surg J. marzo de 2005;25(2):201-9.

37. De Abreu Costa L, Henrique Fernandes Ottoni M, Dos Santos M, Meireles A, Gomes De Almeida V, De Fátima Pereira W, et al. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Decreases Cell Proliferation and TNF- α , IFN- γ , and IL-2 Cytokines Production in

Cultures of Peripheral Blood Lymphocytes. *Molecules*. 10 de noviembre de 2017;22(11):1789.

38. Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Vañó-Galván S. FR – Minoxidil oral para el tratamiento de la alopecia androgénica femenina y otras alopecias. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(10):861-2.

39. Ruiz-Arriaga LF, Robles AM, Sánchez DCV, Arenas R. Minoxidil en el tratamiento de las alopecias: revisión bibliográfica y guía práctica para su uso. 2022;

40. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther*. agosto de 2019;Volume 13:2777-86.

41. Shorter K, Farjo NP, Picksley SM, Randall VA. Human hair follicles contain two forms of ATP- sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil. *FASEB J*. junio de 2008;22(6):1725-36.

42. Wu ZJ, Ibrahim MM, Sergesketter AR, Schweller RM, Phillips BT, Klitzman B. The Influence of Topical Vasodilator-Induced Pharmacologic Delay on Cutaneous Flap Viability and Vascular Remodeling. *Plast Reconstr Surg*. marzo de 2022;149(3):629-37.

43. Tata S, Weiner N, Flynn G. Relative Influence of Ethanol and Propylene Glycol Cosolvents on Deposition of Minoxidil into the Skin. *J Pharm Sci*. octubre de 1994;83(10):1508-10.

44. Smith DK, Dolan RW. Effects of vasoactive topical agents on the survival of dorsal skin flaps in rats. *Otolaryngol Neck Surg*. septiembre de 1999;121(3):220-3.

45. Lucas JB. The Physiology and Biomechanics of Skin Flaps. *Facial Plast Surg Clin N Am*. agosto de 2017;25(3):303-11.

46. Gurtner GC, Neligan PC, Warren RJ, Van Beek A. *Plastic Surgery: Principles* [Internet]. Elsevier Saunders; 2012. (Factsbook Series). Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=MDUqnqyhR-8C>

47. Vicente-Ruiz Miriam, Hontanilla Calatayud Bernardo. Necrosis superficial completa

de colgajo libre: una complicación inusual. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. 2021 Sep [citado 2024 Abr 17]; 47(3): 305-308. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922021000300011&lng=es. Epub 01-Nov-2021. <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922021000300011>.

48. David L Brown et al. Manual Michigan de Cirugía Plástica. 2º edición. Wolters Kluwer 2015.

49. Jiménez-Puya R, Vázquez-Bayo C, Gómez-García F, Moreno-Giménez JC. Complicaciones en Dermatología Quirúrgica. Actas Dermo-Sifiliográficas. octubre de 2009;100(8):661-8.

50. Kohlhauser M, Luze H, Nischwitz SP, Kamolz LP. Historical Evolution of Skin Grafting-A Journey through Time. Medicina (Kaunas). 2021 Apr 5;57(4):348. doi: 10.3390/medicina57040348. PMID: 33916337; PMCID: PMC8066645.

51. Gaspar M, Bovaira M, Carrera-Hueso FJ, Querol M, Jiménez A, Moreno L. Efectividad de un protocolo de tratamiento tópico con dimetilsulfóxido al 50% en el síndrome de dolor regional complejo tipo 1. Farm Hosp. septiembre de 2012;36(5):385-91.

52. Pedretti SLDC, Rena CDL, Castañon MCMN, Duque APDN, Pereira FH, Nunes TA. Effects of dimethylsulfoxide and pentoxifylline in the vitality of cutaneous flaps in rats. Rev Colégio Bras Cir. octubre de 2017;44(5):457-64.

53. Shahrokh S, Yavari M, Moosavizadeh SM, Afshar H, Ghoseiri G, Massoudi N, et al. The Effect of Perioperative Dimethyl Sulfoxide Efficacy on Regional and Local Flaps Viability. J Cell Mol Anesth. 24 de octubre de 2020;6(1):89-92.

54. Bittencourt RDC, Biondo-Simões MDLP, Paula JBD, Martynetz J, Groth A. Influence of minoxidil on ischemic cutaneous flaps in rats. Acta Cir Bras. diciembre de 2005;20(6):450-4.

55. Gümüş N, Ödemiş Y, Yılmaz S, Tuncer E. Effect of Topically Applied Minoxidil on the Survival of Rat Dorsal Skin Flap. Aesthetic Plast Surg. diciembre de

2012;36(6):1382-6.

56. Obaíd ML, Riquelme R, Calderón W, Raue M, Ojas M. Clasificación y grado de necrosis en colgajo cutáneo aleatorio en ratas tras tratamiento con células madre preacondicionadas con hipoxia y retardo del colgajo. *Cir Plástica Ibero-Latinoam.* septiembre de 2018;44(3):259-68.

57. Garcia MLO. EN BUSCA DE LA MEJOR OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA DISMINUIR LA NECROSIS EN COLGAJO CUTÁNEO RANDOM EN RATAS.

58. Hamilton K, Wolfswinkel EM, Weathers WM, Xue AS, Hatef DA, Izaddoost S, et al. The Delay Phenomenon: A Compilation of Knowledge across Specialties. *Craniomaxillofacial Trauma Reconstr.* junio de 2014;7(2):112-8.

59. Lee JH, You HJ, Lee TY, Kang HJ. Current Status of Experimental Animal Skin Flap Models: Ischemic Preconditioning and Molecular Factors. *Int J Mol Sci.* 7 de mayo de 2022;23(9):5234.

60. Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales. Norma Oficial Mexicana. NOM-087- SEMARNAT-SSA1-2002. Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de febrero de 2003.

61. Thompson CM, Sood RF, Honari S, Carrougher GJ, Gibran NS. What score on the Vancouver Scar Scale constitutes a hypertrophic scar? Results from a survey of North American burn-care providers. *Burns.* 2015 Nov;41(7):1442-8. doi: 10.1016/j.burns.2015.04.018. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26141527; PMCID: PMC4644737.