

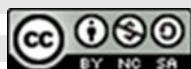
Artículo original

Fecha de recepción :
20-12-2023
Fecha de aceptación:
10-02-2024

Los autores manifiestan no
poseer conflictos de intereses

© 2024 Publicado por: Revista
Iberoamericana de Láser Médico
(RILMED)

Los autores/as conservan los derechos de autor y ceden a la revista el derecho de la primera publicación, con acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para mayor información, por favor póngase en contacto con ailmed.direcciondeinvestigacion@gmail.com



Para comunicarse con el autor
principal
E-mail:
antoniocriado63@gmail.com
Venezuela

**LÁSER FRACCIONADO DE CO2, EXOSOMAS Y LA
COMBINACIÓN DE AMBOS, EN EL TRATAMIENTO DE
CICATRICES ATRÓFICAS DE ACNÉ**

Antonio Criado¹; Apra Ortiz Quevedo²

RESUMEN

Las propiedades del láser fraccionado de CO2 para la remodelación dérmica están ampliamente documentadas en la literatura, así como el uso de exosomas en la regeneración de la piel y la cicatrización de las heridas. Desde esta perspectiva, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto terapéutico del láser fraccionado de CO2, de exosomas derivados de fluido amniótico y de la combinación de ambos en el tratamiento de cicatrices atróficas de acné. Se trató de un estudio tipo serie de casos prospectivo, realizado entre marzo y julio del 2023 sobre una muestra de 15 pacientes de sexo femenino con fototipos de Fitzpatrick (II-IV), las cuales se dividieron en tres grupos (A, B, C), el grupo A, recibió láser fraccionado de CO2, el grupo B recibió exosomas intralesionales y el grupo C recibió la combinación de láser fraccionado de CO2 más exosomas intralesionales y tópicos, una vez al mes para un total de tres sesiones. Se utilizó la clasificación morfológica de los subtipos de cicatrices de acné, la escala POSAS y el análisis tricromático de las fotografías. Se observó mejoría en todos los grupos, especialmente el grupo C que mostró los mejores resultados de la escala POSAS y una reducción considerable del tamaño promedio de las cicatrices, seguido del grupo A y B. Se pudo plantear que la combinación de láser fraccionado de CO2 con exosomas es un tratamiento efectivo y seguro para el tratamiento de las cicatrices atróficas de acné.

Palabras clave: cicatriz de acné; exosomas; láser fraccionado de CO2..

**FRACTIONATED CO2 LASER, EXOSOMES, AND THEIR
COMBINATION IN THE TREATMENT OF ATROPHIC ACNE
SCARS**

ABSTRACT

The properties of CO2 fractional laser for dermal restoring are widely documented in scientific literature, as well as the use of exosomes in skin regeneration and wound scarring. With that being said, the aim of this research was to determine the therapeutic effect of CO2 fractional laser, exosomes derived from amniotic fluid and the combination of both to treat atrophic acne scars. This project was studied through a serial of prospective cases that took place between March and July of 2023. Fifteen female patients who had Fitzpatrick phototypes (II-IV) where divided into three groups (A, B and C). First, Group A received CO2 fractional laser whereas group B received intralesional exosomes. Subsequently, group C received CO2 fractional laser plus intralesional and topical exosomes. All three groups received their treatments once a month, for a total of 3 sessions. In addition, acne scar subtypes morphological classification, POSAS scale and trichromatic analysis of photographs were used throughout this investigation. As a result, improvement was observed in all groups, especially in group C, which showed the best outcomes in POSAS scale and a significant reduction in the average size of scars, followed by group A and B. Therefore, the combination of CO2 fractional laser with exosomes can be proposed as an effective and safe treatment of atrophic acne scars.

Keywords: acne scar; CO2 fractional laser; exosomes.

¹ Médico Cirujano, (Universidad Central de Venezuela). Especialista en Estética Médica FUCEME-UIME. Especialista en láser para aplicaciones dermoestéticas, (Universidad de Carabobo). Docente de la Maestría en Medicina estética, antienvjecimiento y obesidad (IPPC –Instituto Panamericano de Profesionales científico –UNAM –México). Caracas- Venezuela.

² Médico cirujano egresado (Universidad de Carabobo) Magister en nutrición y dietética (Universidad de Cádiz-España), Magister en sexología y pareja (Centro de Investigaciones Psicológicas, Psiquiátricas y Sexológicas de Venezuela) Médico estético (Escuela Española de Medicina Estética). Caracas Venezuela.
apra.ortiz@gmail.com

Introducción

La piel no sólo es la cobertura de nuestro cuerpo, ella nos permite tener una conexión con el medio ambiente teniendo un papel destacado en la interrelación humana. En otro orden de ideas, los griegos hablaron de estigma para referirse a aquellas alteraciones corporales (cortes o quemaduras) que presentaban algunas personas discriminadas por la sociedad relacionadas con corrupción, criminalidad o esclavitud.¹

Sin lugar a dudas, una persona que sufra algún estigma se ve afectada en su autoestima, generando cierto grado de inseguridad y minusvalía durante el proceso de interacción social. Desde este punto de vista, en la actualidad las personas que padecen trastornos visibles en la piel siguen siendo calificadas distintas al común de los individuos, como sucede con las cicatrices dejadas por el acné y su repercusión psicológica negativa en la sociedad.

En este sentido, el acné es una enfermedad multifactorial de larga evolución que puede dejar secuelas en forma de cicatrices, por lo tanto, no puede ser caracterizada como una enfermedad trivial, ya que puede repercutir de manera trascendental en la calidad de vida de los pacientes tanto en su etapa aguda inflamatoria como en sus secuelas en forma de cicatrices.

En particular, el proceso de cicatrización según Argentina² evoluciona a través de tres

fases: la inflamación, la fase proliferativa y la remodelación de la matriz. En la remodelación de la matriz, los fibroblastos y los queratinocitos producen enzimas como las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) y los inhibidores tisulares de las MMP. Las MMPs son enzimas que degradan la matriz extracelular durante el proceso de remodelación; probablemente el resultado de un desequilibrio entre las MMP y los inhibidores tisulares genere un trastorno en la cicatrización que sería el responsable de las cicatrices atróficas o hipertróficas; por tanto, una disminución del colágeno originaría las cicatrices atróficas.^{2,3}

Ahora bien, el enfoque terapéutico para el tratamiento de las cicatrices atróficas de acné ha sido múltiple, obteniéndose en la mayoría de los casos resultados modestos tanto para el médico como para el paciente; entre ellos se pueden destacar distintos tipos de peeling químicos, la dermoabrasión y microdermoabrasión, el relleno con tejido graso y otros tipos de rellenos como el ácido hialurónico, la subcisión de cicatrices, la micropuntura, la cirugía, los bioestimuladores de colágeno y el láser ablativo.^{4,5}

Dentro de los láseres ablativos para el tratamiento de las cicatrices atróficas de acné destacan el láser de CO₂ de 10.600 nm y el láser de Er:YAG de 2.940nm, ambos con buenos resultados al producir vaporización de los tejidos y aplanamiento de las cicatrices, siendo

una limitante su uso en fototipos altos⁴. La tecnología fraccionada marca un antes y un después en el rejuvenecimiento cutáneo; el láser fraccionado de CO₂ produce un daño controlado sobre los tejidos con la finalidad de estimular la reparación y renovación de la piel, siendo en la actualidad uno de los tratamientos más importantes para tratar las imperfecciones faciales, considerado un tratamiento seguro, conservador, preciso y eficaz en el tratamiento de rejuvenecimiento facial e imperfecciones de la piel.^{5,6}

En este sentido, el láser fraccionado de CO₂ produce una pequeña lesión de la epidermis dejando áreas de tejido sano y generando macro columnas de tejido coagulado que alcanzan hasta la dermis promoviendo la remodelación del colágeno desde el inicio y hasta unos 6 meses después del tratamiento⁶. Este láser actúa bajo el principio de la fototermólisis selectiva fraccionada, siendo su elemento diana el agua, promoviendo la producción de fibroblastos, síntesis y regeneración de tejido conectivo, así como la reorganización de las fibras de colágeno; mejorando las arrugas leves o moderadas, la textura y el color de la piel, así como los poros abiertos y la flacidez⁷.

Por su parte, Neil et al.⁸, en un estudio publicado en 2018, concluyen que, aplicando múltiples tratamientos, de 3 a 4 sesiones y potencias más bajas se disminuyen los riesgos de efectos secundarios del láser fraccionado de

CO₂ mostrando eficacia en el tratamiento de las cicatrices atróficas del acné.

Por otro lado, actualmente en la medicina regenerativa se considera un tratamiento innovador, el uso de las células mesenquimales/estromales (MSCs) como opción terapéutica, obteniéndose de diversos tejidos como la sangre, huesos, cerebro y adiposo. Hay que mencionar además, que los efectos de estas células son atribuidos a elementos paracrinós con facultades inmunológicas, regenerativas y antiinflamatorias, donde intervienen mioquinas, citoquinas y factores de crecimiento que se vierten en el ambiente celular y que apoyan su efecto terapéutico⁹. Asimismo, se sabe que estas células liberan vesículas extracelulares (Ves) de diversos tamaños, formas, contenido y funciones,^{10,11} dentro de estas vesículas destacan por su importancia los exosomas, pequeñas partículas secretadas por las células madres y con un efecto sobre la matriz extracelular, siendo al parecer elementos claves en la comunicación intercelular y en la modulación de la inmunidad celular con efectos terapéuticos; según se reporta en múltiples publicaciones.¹⁰⁻¹³

Desde esta perspectiva, uno de los aspectos más relevantes en la medicina regenerativa actual es poder aplicar los exosomas con resultados similares a los de las células madre, pero evitando los riesgos de la aplicación de estas últimas.

Ahora bien, dentro de este contexto de estudio, en el que se vislumbra los beneficios del uso de láser fraccionado de CO₂ así como el potencial de la terapia regenerativa con exosomas en el tratamiento de cicatrices atróficas de acné, resulta significativo considerar realizar sinergismos entre ambos; como se destaca en el ensayo doble ciego presentado por Kwon et al¹⁴, el cual demuestra que la combinación de láser fraccionado de CO₂ y exosomas (tópicos) en el tratamiento de cicatrices atróficas de acné fue efectivo y mostró mejoría en comparación con el grupo control; demostrándose efectos sinérgicos al combinar exosomas con dispositivos lumínicos, tanto en eficacia como en la seguridad de los tratamientos.

Por tanto, se asumirá el uso de exosomas intralesionales más la acción sinérgica del láser fraccionado de CO₂, dicho lo anterior, se infiere que la acción combinada de ambos tratamientos pudiera potenciar la mejoría de los resultados. Al respecto, es importante mencionar el estudio de la revisión sistemática de Xu et al¹⁵, donde concluye que la terapia con láser fraccionado de CO₂ es segura para el tratamiento de las cicatrices de acné.

Finalmente, considerando todo lo expuesto anteriormente, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto terapéutico del láser fraccionado de CO₂, del tratamiento con exosomas derivados de fluido amniótico y de la combinación de ambos, en pacientes con

cicatrices atróficas de acné; la investigación adquiere relevancia ya que hasta ahora los tratamientos propuestos no terminan de alcanzar un nivel óptimo de satisfacción ni para el paciente ni para el médico tratante; en este sentido, la aplicación de una alternativa terapéutica que combine láser fraccionado de CO₂ con exosomas como parte de un nuevo enfoque, se espera genere un impacto clínico, psicológico, positivo y seguro en pacientes con cicatrices atróficas de acné.

Metodología

Se realizó un estudio tipo serie de casos prospectivo con la finalidad de evaluar el efecto terapéutico del láser fraccionado de CO₂, del tratamiento con exosomas derivados de fluido amniótico y la combinación de ambos en pacientes con cicatrices atróficas de acné en Valencia, estado Carabobo, en el período de marzo a julio de 2023.

La muestra estuvo constituida por 15 pacientes de sexo femenino, identificadas al azar en un correlativo de números del 1 al 15, las cuales se dividieron aleatoriamente en 3 grupos (A,B,C); el grupo A, recibió tratamiento láser fraccionado de CO₂ de 10.600 nm.; el grupo B, recibió tratamiento exosomas intralesionales y el grupo C recibió la combinación de láser fraccionado de CO₂ más exosomas intralesionales y tópicos bajo la modalidad de “drug delivery”, con intervalos de 1 mes para un total de 3 sesiones; todos los

pacientes fueron derivados de la consulta privada de Clínica Renace Unidad Ambulatoria, quienes cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron un consentimiento informado. El estudio estuvo apegado a los principios éticos de la declaración de Helsinki.

En relación al diagnóstico, se utilizó la clasificación morfológica de los subtipos de las cicatrices atróficas de acné, el cuestionario POSAS (Patient and Observer Scar Assessment), realizado por un investigador independiente a ciegas, médico dermatólogo, y el análisis tricromático en fotografía digital, llevado a cabo por 2 investigadores independientes y a ciegas, un médico dermatólogo y un doctor en ciencias con especialidad en física óptica, quienes elaboraron informes individuales para cada paciente, antes y un mes después del último tratamiento.

Los pacientes fueron fotografiados antes de recibir el tratamiento y 4 semanas después de haberlo terminado. El criterio principal de valoración del estudio fue la eficacia clínica definida como el cambio de la cicatriz atrófica de acné según el cuestionario POSAS y el análisis tricromático.

En relación con los criterios de inclusión considerados para el estudio fueron: pacientes de sexo femenino entre 20 y 60 años de edad con cicatrices atróficas de acné en ambas hemifaros, fototipo de piel de Fitzpatrick de II

– IV y los criterios de exclusión: embarazo o lactancia, uso de retinoides tópicos o isotretinoína vía oral al menos un año antes del tratamiento, historia clínica de cicatrices queloides, historia de procedimientos médico-estéticos al menos un año antes del tratamiento, enfermedades autoinmunes, acné activo, herpes, varicela o alguna infección en la piel, historia de fotosensibilidad, pigmentación después de una exposición reciente al sol o posterior a algún tratamiento, uso de anticoagulantes, enfermedades sistémicas mal controladas, dermatitis, verrugas, fumadoras, uso de corticoides.

En relación a la metodología, técnica, materiales e instrumentos de medición; se tomaron fotografías digitales para el análisis tricromático, mediante el cual se pudo evaluar la forma, tamaño y profundidad de las cicatrices atróficas de acné, eligiendo 9 lesiones por hemifaros para el análisis pre y post tratamientos; siguiendo las recomendaciones del Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC) y el apoyo de la Unidad de Fotodiagnóstico del servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera, Valencia – estado Carabobo.

En este sentido, las pacientes se sentaron delante de un fondo de color negro y se les colocó una bata del mismo color. La fotografía se obtuvo mediante una cámara digital Samsung Galaxy®, modelo S22 Ultra de 108

mega píxeles junto con gran angular de 12 mega píxeles; se tomaron fotografías de frente, a 45 y a 90 grados, las mismas se procesaron con el programa de software ImagenJ (Imagen Processing and Analysis in Java) desarrollado en el National Institute of Health para poder descomponer la imagen en los canales RGB, 3 bandas de color rojo, verde y azul.

Se documentó y se hizo seguimiento de las cicatrices atróficas de acné por medio del análisis tricromático en fotografía digital, a través de mediciones cualicuantitativas de las cicatrices atróficas de acné, localización y evaluación de su distribución en la epidermis, así como en la unión dermoepidérmica y dermis, para evaluar profundidad, forma y área afectada. Esta técnica tiene entre otras ventajas que minimiza la subjetividad del observador.

En relación al set de fotografía, éste estuvo equipado con una silla con espalda y apoya brazos para el paciente de 50 cm de alto y se mantuvo una distancia entre cámara y paciente de 50 cm; la iluminación estuvo dada por, un aro de luz profesional delante del fotógrafo. Para el registro fotográfico los pacientes tuvieron el rostro limpio, libre de maquillaje y se retiraron todos los accesorios, se usó una banda de color negro para sujetar el cabello.

El análisis estadístico se realizó en el CIMBUC mediante un paquete estadístico Epi info10 versión para Windows 10 y contó con el análisis de dos investigadores independientes y

a ciegas, quienes elaboraron informes individuales de cada paciente antes y un mes después de haber recibido el último tratamiento.

Se utilizó un láser fraccionado de CO₂ de 10.600 nm. y 30W de potencia marca Formax 8®, modelo 12060, serial nro. LF 5001, con escáner robótico a una fluencia de 10-12 j/cm² para los fototipos IV y 15-18 j/cm² para los fototipos II-III con un ancho de pulso de 10 ms y 0,8 mm de espacio entre puntos de emisión de luz láser en los pacientes del grupo A y el grupo C. Se procedió a limpiar la cara eliminando maquillaje e impurezas; se aplicó crema anestésica (lidocaína tópica 10.5%) y la piel se ocluyó con un film osmótico por 40 minutos, luego se limpió la cara con solución fisiológica y se cumplieron todas las medidas de bioseguridad para aplicar el láser fraccionado de CO₂: se aplicó frío para bajar la temperatura de la piel; al finalizar el tratamiento se aplicó hidrocortisona al 1% la cual repitió el paciente cada 12 horas por 3 días intercalada con crema calmante y cicatrizante (Cicalfate®) hasta completar 10 días.

Los pacientes del grupo C recibieron adicionalmente 50 mg de exosomas liofilizados, se aplicaron 40 mg vía intradérmica, utilizándose una jeringa de 3cc con aguja calibre 32G y 4mm de largo a nivel de las cicatrices de acné, y de forma tópica 10 mg, una vez concluido el láser mediante la modalidad de “drug delivery”.

El grupo B recibió sólo exosomas inyectados vía intradérmica bajo los mismos criterios antes descritos. Se usaron 50 mg de exosomas liofilizados, los cuales fueron reconstituidos con su diluyente (5ml), de la marca Rescorderm®, elaborados por Stemlab Laboratories para StarPharmtec (Corea del Sur), esterilizados y con certificación ISO y KFDA.

Los resultados se presentaron mediante fotografías tomadas con luz blanca antes del tratamiento y descompuestas en los canales RGB (fotodiagnóstico y análisis tricromático) al mes de culminado el último tratamiento como apoyo del análisis clínico y del cuestionario POSAS observador - paciente; asimismo, también se realizó la exposición de los resultados en cuadros de frecuencia y porcentajes, usándose medidas de tendencia central y análisis de varianza.

En este estudio se planteó la siguiente hipótesis nula: no hay diferencias significativas entre los promedios de los tres grupos en términos de resultados y la hipótesis alternativa: al menos uno de los grupos tiene un promedio diferente a los demás en términos de resultados. La prueba estadística para evaluar estas hipótesis es la prueba de Kruskal Wallis, prueba no paramétrica para comparar medianas de tres o más grupos independientes.

Resultados

En el marco de esta investigación, el empleo del cuestionario POSAS demuestra ser una herramienta importante para la evaluación integral de los resultados obtenidos en los tres grupos, sometidos a diferentes tratamientos para el manejo de cicatrices de acné. Ahora bien, para cuantificar el efecto de los tratamientos en términos de tamaño de las lesiones, área afectada y profundidad, se realizan fotografías digitales para el análisis tricromático, utilizando el software ImageJ.

Tabla 1. Resultados del POSAS observador / paciente del tratamiento de Láser fraccionado de CO₂, exosomas y la combinación de ambos, en el tratamiento de cicatrices atróficas de acné. Valencia, estado Carabobo

Paciente	POSAS observador		POSAS Paciente	
	Antes	Después	Antes	Después
A1	20	14	29	20
A2	28	15	34	22
A3	19	12	25	11
A4	20	12	35	13
A5	17	8	15	8
Total, A	104	61	138	74
B1	17	11	33	12
B2	15	12	13	9
B3	26	12	28	15
B4	19	12	26	18
B5	27	20	29	19
Total, B	104	67	129	73
C1	18	12	31	12
C2	20	11	25	8
C3	21	10	36	9
C4	23	12	31	15
C5	26	15	32	14
Total, C	108	60	155	58

En la Tabla 1 se presentan resultados del POSAS observador / paciente y del análisis tricromático. Para el Grupo A, la puntuación inicial de la escala POSAS observador es de

104, pasando a 61 para una reducción del 41,34%. La calificación inicial de la escala POSAS paciente pasa de 138 a 74 para una disminución del 46,37%. Para el observador antes del tratamiento, la media se sitúa en 20,08 y la varianza en 14,16; y para el observador después del tratamiento en 12,20 la media y la varianza en 5,76. Para el paciente antes del tratamiento, la media tiene un valor de 27,60 con una varianza de 52,64 y para el paciente después del tratamiento, la media tiene un valor de 14,80 y la varianza 28,56. El valor p para el Grupo A es de 0,0090 para POSAS Observador y 0,0282 para POSAS paciente.

Para el grupo B, la puntuación inicial de la escala POSAS observador fue de 104, pasando a 67 para una reducción del 35,57%; asimismo, la calificación inicial de la escala POSAS paciente fue de 129, pasando a ser 73 para una disminución del 43,41%. Para el observador antes del tratamiento la media se sitúa en 20,80 y la varianza en 23,36 y para el observador después del tratamiento en 13,40 la media y la varianza en 11,04. Para el paciente antes del tratamiento, la media tiene un valor de 25,80 con una varianza de 46,16 y para el paciente después del tratamiento, la media tiene un valor de 14,60 y la varianza 13,84. El valor p para el Grupo B es 0,0472 para POSAS Observador y 0,0472 para POSAS paciente.

Para el grupo C, la puntuación inicial de la escala POSAS observador fue de 108, pasando a 60 para una disminución del 44,44%;

asimismo, la calificación inicial de la escala POSAS paciente pasa de 155, a 58 para una reducción del 62,58%. Para el observador antes del tratamiento la media se sitúa en 21,60 y la varianza en 7,44 y para el observador después del tratamiento en 12,00 la media y la varianza en 2,80. Para el paciente antes del tratamiento, la media tiene un valor de 31,00 con una varianza de 12,40 y para el paciente después del tratamiento, la media tiene un valor de 11,60 y la varianza 7,44. El valor p para el Grupo C es 0,0090 para POSAS Observador y 0,0090 para POSAS paciente. Cabe destacar, que el valor p para todos los grupos resultó estar por debajo de 0,05 rechazándose la hipótesis nula de que no hay diferencias significativas entre los promedios de los tres grupos; el valor p del grupo C estuvo muy por debajo de 0,05 siendo este resultado muy significativo al apoyar la hipótesis alternativa de que al menos uno de los grupos tiene un promedio diferente a los demás en términos de resultados.

Tabla 2. Resultados del análisis tricromático, antes y después del tratamiento de Láser fraccionado de CO₂, exosomas y la combinación de ambos, en el tratamiento de cicatrices atróficas de acné. Valencia, estado Carabobo

Paciente	Tamaño promedio de la lesión (cm ²)		Área afectada (%)	
	Antes	Después	Antes	Después
A1	0,90	0,33	1,33	1,35
A2	0,42	0,32	5,67	4,69
A3	1,11	0,21	2,94	1,89
A4	1,05	0,17	1,94	1,93
A5	0,33	0,27	9,69	7,49
Media A	0,76	0,26	4,31	3,47

B1	1,59	1,09	5,77	4,52
B2	0,81	0,18	9,45	8,57
B3	0,62	0,63	1,63	1,66
B4	0,45	0,22	1,35	1,35
B5	0,40	0,36	0,46	0,46
Media B	0,77	0,49	3,73	3,31
C1	0,66	0,32	3,80	3,70
C2	0,74	0,40	4,70	4,50
C3	0,50	0,28	11,24	10,27
C4	0,74	0,22	3,55	3,43
C5	0,19	0,17	6,38	6,38
Media C	0,56	0,27	5,93	5,65

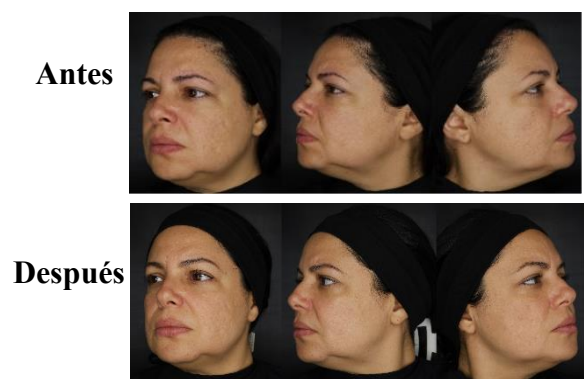
En la Tabla 2, en el grupo A, se observa una reducción significativa en el tamaño promedio de las lesiones antes del tratamiento ($0,76 \text{ cm}^2$, Canal Rojo) en comparación con después del tratamiento ($0,26 \text{ cm}^2$, Canal Verde); el porcentaje de área afectada también disminuye pasando de 4,31% a 3,47%, La media del área afectada antes del tratamiento es de $0,76 \text{ cm}^2$ con una varianza de 0,11 para luego del tratamiento ubicarse en una media de $0,26 \text{ cm}^2$ con una varianza de 0,01. En términos porcentuales el tamaño promedio de la lesión mejora en un 65,78%.

En el grupo B, el tamaño promedio de las lesiones antes del tratamiento fue de $0,77 \text{ cm}^2$ (Canal Verde), mientras que después del tratamiento se redujo a $0,49 \text{ cm}^2$; además, el porcentaje de área afectada disminuye de 3,73 % a 3,31%. La media del área afectada antes del tratamiento es de $0,77 \text{ cm}^2$ con una varianza de 0,19 para luego del tratamiento ubicarse en una media de $0,49 \text{ cm}^2$ con una varianza de 0,11. En términos porcentuales el tamaño promedio de la lesión mejora en un 36,36%.

El grupo C antes del tratamiento, el tamaño promedio de las lesiones era de $0,56 \text{ cm}^2$ (Canal Rojo), mientras que después del tratamiento se redujo significativamente a $0,27 \text{ cm}^2$ (Canal Verde). Además, el porcentaje de área afectada disminuye de 5,93% a 5,65%. La media del área afectada antes del tratamiento es de $0,56 \text{ cm}^2$ con una varianza de 0,04 para luego del tratamiento ubicarse en una media de $0,27 \text{ cm}^2$ con una varianza de 0,01. En términos porcentuales el tamaño promedio de la lesión mejora en un 51,78%.

Caso Paciente A1: Paciente con diagnóstico inicial de cicatrices atróficas de acné mixtas (picahielo, boxcar y rolling) (Figura 1) quien recibió tratamiento con láser fraccionado de CO_2 ; la paciente presentó una importante mejoría del aspecto de las cicatrices después del tratamiento, además de una reducción del tamaño promedio de las cicatrices estudiadas según el análisis tricromático de $1,11 \text{ cm}^2$ a $0,21 \text{ cm}^2$, con una disminución del área promedio afectada de 2,94% a 1,89%.

Figura 1. Paciente A1. Femenina 43 años/ Fototipo II



Caso Paciente B1. Paciente con diagnóstico de cicatrices atróficas de acné mixtas (picahielo, boxcar y rolling) (Figura 2) quien recibió tratamiento con exosomas; la paciente presentó

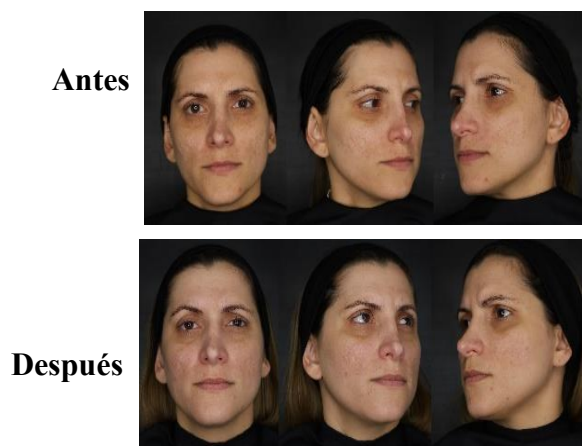
una franca mejoría de las cicatrices después del tratamiento, además de una reducción del tamaño promedio de las cicatrices estudiadas según el análisis tricromático de $0,81 \text{ cm}^2$ a $0,18 \text{ cm}^2$, con una disminución del área promedio afectada de 9,46% a 8,57%

Figura 2. Paciente B1. Femenina de 55 años/ Fototipo III



Caso Paciente C1. Paciente con diagnóstico de cicatrices atróficas de acné mixtas (picahielo, boxcar y rolling) (Figura 3) quien recibió tratamiento con láser CO_2 fraccionado combinado con exosomas, la paciente presentó una excelente mejoría de las cicatrices después del tratamiento, además de una reducción del tamaño promedio de las cicatrices estudiadas según el análisis tricromático de $0,50 \text{ cm}^2$ a $0,28 \text{ cm}^2$, con una disminución del área promedio afectada de 11,24% a 10,27%.

Figura 3. Paciente C1. Femenina 37 años/ Fototipo II



Discusión

Las cicatrices atróficas de acné tienen un comportamiento único en cada persona pudiendo experimentar cambios en su morfología, expandiéndose o disminuyendo de tamaño, especialmente si recibieron o no tratamiento oportuno; este comportamiento se puede atribuir a múltiples variables dentro de su fisiopatología, pero especialmente a una recuperación incompleta de la matriz dérmica como consecuencia del proceso crónico inflamatorio.^{2,3,4}. Sin lugar a dudas las cicatrices de acné tienen un gran impacto en la vida de las personas y afectan en mayor o menor medida su autoestima.

En este estudio se incluyen un total de 15 pacientes de sexo femenino y se evalúa el efecto terapéutico del láser fraccionado de CO_2 , del tratamiento con exosomas y de la combinación de ambos en pacientes con cicatrices atróficas de acné; los resultados se

evalúan mediante la escala POSAS observador – paciente y el análisis tricromático de fotografía digital.

Los resultados del estudio evidencian una mejoría global de todas las pacientes independientemente del tratamiento aplicado, tanto desde el punto de vista clínico del observador como desde el punto de vista subjetivo del paciente, existiendo una coherencia muy interesante con el análisis tricromático de las fotografías.

Cabe destacar que el grupo C recibe láser fraccionado de CO₂ más exosomas intralesionales y tópicos resultando ser el que muestra mejores resultados a nivel de la escala POSAS con una reducción muy considerable del tamaño promedio de las cicatrices y con una varianza de 0,01 y un valor p muy por debajo de los otros grupos, siendo este resultado muy significativo, lo que lo convierte en un grupo homogéneo que ofrece en términos de validez y confiabilidad cierto grado de garantía de que los tratamientos combinados producen la mayor mejoría en el tratamiento de las cicatrices atróficas de acné, coincidiendo con los resultados obtenidos por Kwon “et al”¹⁴ en su estudio de tratamiento combinado de exosomas tópicos con láser fraccionado de CO₂ para tratamiento de cicatrices atróficas de acné; ambos estudios coinciden que las propiedades de los exosomas tienen la capacidad para estimular una rápida curación de las lesiones luego de la aplicación del láser fraccionado de

CO₂, debido a que aportan propiedades antiinflamatorias, de reprogramación inmunológica (factores paracrinos) y de activación de vías regenerativas;¹¹ tomando en cuenta que el estudio que se desarrolla incluye la aplicación intralesional de exosomas antes de la aplicación del láser y tópica al final de la aplicación, se piensa que la injuria producida por la aguja sobre las cicatrices favorece la inmediata acción regeneradora de los exosomas a una mayor profundidad.

Las propiedades del láser fraccionado de CO₂ para la remodelación dérmica están ampliamente documentadas en la literatura científica, demostrándose que produce una mejoría significativa para el paciente en la apariencia y calidad de la cicatriz y de gran impacto en su calidad de vida, así lo concluye recientemente Liedtke “et al”¹⁶.

Aunque un gran número de trabajos científicos^{6,7,14,16,17} coinciden que los tratamientos que combinan láser fraccionado de CO₂ con células madres, exosomas, plasma rico en plaquetas entre otros potencian los resultados hay un reciente estudio publicado por Priya “et al”¹⁷ que concluye que el plasma rico en plaquetas intradérmico no proporciona ningún efecto sinérgico en el resultado del tratamiento combinado con el láser fraccionado de CO₂ y que por ende debe evitarse una terapia intervencionista adicional, contrastando con este estudio donde se cree que la injuria intralesional que produce la aguja potencia la

acción regeneradora de los exosomas disminuyendo la profundidad de algunas lesiones.

Los resultados preliminares reflejados en este estudio se diferencian de los existentes ya que no encontramos ningún estudio publicado que contraste los resultados de aplicar por separado láser fraccionado de CO₂, exosomas y la combinación sinérgica de ambos tratamientos en cicatrices atróficas de acné.

La aplicación del láser fraccionado de CO₂ con fluencias moderadas, exosomas y la combinación de ambos resulta segura para los pacientes, no apreciándose efectos secundarios ni complicaciones más allá del eritema e inflamación normal esperada en estos casos.

Las limitaciones de este estudio hacen referencia al amplio rango entre las edades de las participantes; por otro lado, al gran tamaño de las cicatrices de acné presentes en algunas pacientes de los grupos A y B, de allí la importancia del análisis de la varianza para obtener conclusiones. Desde el punto de vista metodológico los resultados son satisfactorios, pudiendo ser replicados en las mismas condiciones y aunque los resultados conseguidos no son del todo concluyentes representan un impulso dentro del campo de la medicina fotónica y regenerativa para la realización de futuras investigaciones.

Conclusiones

Los tratamientos aplicados a los tres grupos A, B y C, láser fraccionado de CO₂, exosomas

y la combinación de ambos producen mejorías clínicas según el observador, subjetivas por parte de las pacientes y objetivas a través del análisis tricromático de las fotografías para el tratamiento de las cicatrices atróficas del acné.

Todos los tratamientos, solos o combinados resultan ser seguros y sin efectos secundarios, más allá del eritema e inflamación esperados en la primera semana; aunque no fue un objetivo de la investigación, desde el punto de vista clínico se observa una excelente recuperación post láser en el grupo C (láser fraccionado de CO₂ más exosomas) en comparación con el grupo A (láser fraccionado de CO₂).

El grupo C muestra los mejores resultados clínicos, subjetivos, cuantitativos y estadísticos lo que sugiere que la combinación del láser fraccionado de CO₂ más exosomas es un tratamiento seguro y efectivo para lograr la mejoría de las cicatrices atróficas de acné.

El láser fraccionado de CO₂ como monoterapia resulta ser seguro a fluencias bajas y efectivo inclusive en fototipos IV, pero insuficiente debido a la variedad morfológica de las cicatrices mixtas atróficas de acné.

El grupo B (exosomas) también muestra resultados prometedores a nivel del observador, del paciente y del análisis tricromático y aunque la evaluación de las características de las cicatrices no es objeto de este estudio se observa a nivel clínico una mejoría

significativa de la vascularidad y la pigmentación.

Se recomienda la aplicación sinérgica de láser fraccionado de CO₂ con exosomas intralesionales y tópicos derivados de líquido amniótico para el tratamiento de cicatrices atróficas de acné; ampliar el número de sesiones de tratamiento ya que tres pudieran ser insuficientes; incluir el análisis tricromático en futuros estudios de cicatrices atróficas de acné que comparen grupos con lesiones grandes y lesiones pequeñas entre sí, tratados con láser fraccionado de CO₂ más exosomas para contrastarlos con los resultados de esta investigación.

Referencias bibliográficas

1. Goffman E, Guinsberg L. Estigma: la identidad deteriorada. [Internet]. 10ª reimpresión. Buenos Aires: Amorrortu; 2006 [consultado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://mega.nz/file/8tAmkDbQ#fpLTodfRBUEG7s0DkgyFG-46GZKIwQzryWveWYk4dQU>.
2. Argentina, D. Consenso sobre Cicatrización de heridas. [Internet]. Vol. 14 Núm. 4 2008 [consultado 15 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/240/104>
3. Bullen EC, Longaker MT, Updike DL, Benton R, Ladin D, Hou Z, et al. El inhibidor tisular de las metaloproteinasas-1 disminuye y las gelatinas activadas aumentan en las heridas crónicas. J Invest Dermatol [Internet]. 1995; Vol. 104 Núm. 2 236-40 [consultado 15 de marzo de 2023] Disponible:
4. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. Dermatol Res Pract [Internet]. 2010; Artículo ID 893080. [consultado 20 de marzo de 2023] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/893080>.
5. Sepúlveda J. Manejo de las cicatrices de acné. [Internet] 2013; [consultado 18 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.semcc.com/master/files/Cicatrices%20acne%20-%20Dr.%20Sepulveda.pdf>.
6. Nit AC, Orzan OA, Filipescu M, Jianu D. Sinergia de injerto de grasa, láser de CO₂ y plasma rico en plaquetas en el tratamiento de cicatrices. J Med vida. [Internet] 2013; Vol. 6 Núm. 4 [consultado 19 de marzo 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314998/>.
7. Hui Q, Chang P, Guo B, Zhang Y, Tao K. La eficacia clínica del plasma autólogo rico en plaquetas combinado con la terapia con láser de CO₂ fraccional ultrapulsado para el rejuvenecimiento facial. Rejuvenecimiento Res [Internet]. 2017; Vol. 20 Núm. 1 [consultado 19 de marzo 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/rej.2016.1823>.
8. Neil S, Sadick A. Tratamiento con láser para las cicatrices del acné facial: una revisión. Revista de Cosmética y Laserterapia [Internet]. 2018; Vol. 20 Núm. 7-8. [consultado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: [file:///C:/Users/HP/Downloads/Laser%20treatment%20for%20facial%20acne%20scars_%20A%20review\[15619\]%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/Laser%20treatment%20for%20facial%20acne%20scars_%20A%20review[15619]%20(1).pdf).

9. Rivero Jiménez René Antonio. Exosomas: terapia celular regenerativa libre de células. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2020 Vol. 36 Núm. 2 [consultado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000200014&lng=es.%20%20Ep%20ub%2001-Oct-2020
10. Hu JC, Zheng CX, Sui BD, Liu WJ, Jin Y. Exosomas derivados de células madre mesenquimales: un remedio novedoso y potencial para la cicatrización y regeneración de heridas cutáneas. *Células madre World J* [Internet]. 2022; Vol. 14 Núm. 5 [consultado el 21 de marzo 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v14.i5.318>.
11. Bang C, Thum T. Exosomas: nuevos actores en la comunicación célula-célula [Internet]. 2012; Vol. 44 Núm. 11 [consultado el 22 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272512002853?via%3Dihub>.
12. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. [Internet] 2013; Vol. 200 Núm. 4 [consultado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575529/>.
13. Clayton A. Cancer cells use exosomes as tools to manipulate immunity and the microenvironment. *Oncoimmunol*. [Internet] 2012; Vol. 1 Núm. 1 [consultado 25 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376963/>
14. Kwon H, Yang S, Lee J, Park B, Park K, Jung J, et al. Tratamiento combinado con exosomas derivados de células madre del tejido adiposo humano y láser de CO2 fraccionado para las cicatrices del acné: un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y de cara dividida de 12 semanas. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020; Vol. 100 Núm. 18 [consultado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3666>.
15. Xu Y, Deng Y. Ablative fractional CO2 laser for facial atrophic acne scars. *Facial Plast Surg* [Internet]. 2018; Vol. 34 Núm. 2 [consultado 26 de marzo 2023] Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1606096>.
16. Liedtke FS, Rajapaksa SW. Principales evidencias clínicas de la optimización del uso del láser ablativo fraccional de CO2 con células y moléculas: una revisión sistemática. *MedNEXT* [Internet]. 2023; Vol. 4 Núm. 3. [consultado 10 de agosto de 2023] Disponible en: <https://mednext.zotarellifilhoscientificworks.com/index.php/mednext/article/view/311/297>.
17. Priya D, Patil S. Un estudio intervencionista comparativo de cara dividida para evaluar la eficacia del láser de dióxido de carbono fraccionado frente al uso combinado de láser de dióxido de carbono fraccionado y plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las cicatrices del acné. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2023; Vol. 14 Núm. 3 [consultado el 20 de agosto de 2023] Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/idoj.idoj_462_22.