

NUEVA FORMULACIÓN PARA LA LIMPIEZA Y DESBRIDAJE EN LA CURACIÓN DE HERIDAS Y ÚLCERAS CUTÁNEAS

PROYECTO FONDEF CONCURSO IDEA I+D 2021

AUTORES Isabel Aburto¹; Gonzalo Espinoza²; Rodrigo Julio³; Daniela Espinoza⁴; Belén Olivares⁵

1. Enfermera, directora Fundación Instituto Nacional de Heridas; Presidenta Sociedad de Enfermeras Latinoamericanas de Heridas.

2. Ingeniero Civil Industrial, Fundación Instituto Nacional de Heridas; Director Lexcom.

3. Médico Cirujano Vascular, Clínica Indisa, Hospital del Salvador, Fundación Instituto Nacional de Heridas.

4. Enfermera Gestora Clínica, Fundación Instituto Nacional de Heridas.

5. Químico Farmacéutico, Centro de Medicina Regenerativa, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Correspondencia a: iaburto@inheridas.cl

Las heridas crónicas presentan habitualmente un enlentecimiento en la fase inflamatoria con un aumento de la carga bacteriana, aumento del tejido esfacelado y biofilm, lo que lleva a la búsqueda de nuevos métodos e insumos para la eliminación de estos tejidos, debiendo equilibrar la eliminación con el cuidado de proteger los tejidos en regeneración. En este trabajo clínico se evaluó un nuevo apósito primario a base de urea llamado BU002 de pH alcalino, con propiedades de desbridante hirperosmótico, el que fue comparado con el apósito de Miel de Manuka grado médico en pacientes con úlcera venosa. Los resultados demuestran que el apósito de BU002 presenta resultados de rendimiento superiores a los de la Miel de Manuka, porque limpia y ablanda mejor los tejidos esfacelados, activa el tejido de granulación y obtiene una mejor cicatrización, pero se debe trabajar en el dolor que causa el producto en algunos pacientes, mejorar el efecto bacteriostático y la aplicación del producto.

Palabras clave: Úlcera venosa, apósito, urea, miel.

ABSTRACT

Chronic wounds usually present a slowdown in the inflammatory phase with an increase in the bacterial load, with an increase in slough tissue and biofilm, which leads to the search for new methods and supplies for the elimination of these tissues, which must balance removal with care to protect regenerating tissues. In this clinical work, a new urea-based primary dressing called BU002 with alkaline pH, with hyperosmotic debriding properties, was evaluated and compared with the medical grade Manuka Honey dressing in patients with venous ulcers. The results show that the BU002 dressing presents higher performance results than Manuka Honey, because it cleans and softens the sloughed tissues better, activates the granulation tissue and obtains better healing, but the pain caused by the product must be worked on. In some patients, improve the bacteriostatic effect and application of the product.

Keywords: Venous ulcer, dressing, urea, honey.

INTRODUCCIÓN

En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, aproximadamente 170.000 pacientes poseen algún tipo de herida crónica y el manejo está dirigido principalmente a las úlceras venosas, úlcera de pie diabético, úlceras hipertensivas y úlceras por presión¹. Se estima que estas lesiones seguirán en aumento, fundamentalmente en adultos mayores debido a la proyección de sobrevivencia de la población y su asociación con factores endógenos como enfermedades vasculares, hipertensión venosa y enfermedades metabólicas como Diabetes Mellitus y obesidad.

Actualmente en el mundo hay solo dos apósitos que ayudan al desbridamiento hiperosmolar, el Apósito de Miel de Manuka o Ulmos y el Apósito de Ringer con Polihexametileno Biguanadina (PHMB) y que a la vez son capaces de controlar carga bacteriana, comportándose como bacteriostáticos². En general, el proceso más lento de la cicatrización en una herida crónica es en la fase inflamatoria cuando está en colonización crítica, que corresponde a una lesión con tejido esfacelado o necrótico y puede tener también tejido de granulación, secreción turbia, piel macerada, pigmentada, sana o descamada³, pero que no presenta eritema, calor local o secreción purulenta, en la cual se necesitan apósitos bacteriostáticos que ayuden a desbridar el tejido esfacelado y necrótico, además de controlar carga bacteriana, sin destruir las células de fibroblasto, como lo hacen los apósitos con plata con muy buenos resultados en el control de la carga bacteriana, pero ya existen estudios que revelan sus efectos tóxicos en los fibroblastos⁴. Por estos motivos se busca en la actualidad más apósitos bacteriostáticos que ayuden a la limpieza de las heridas crónicas sin afectar a los fibroblastos.

En este Estudio se evaluó el apósito desbridante y bacteriostático BU002, a base de betaína y urea, en pacientes adultos mayores con úlcera venosa, con colonización crítica, el que se comparó con un apósito desbridante y bacteriostático de Miel de Manuka. Se decidió aplicar en pacientes con úlceras venosas porque es la patología más frecuente de las heridas crónicas en Chile y a nivel mundial⁵. El resultado demuestra que el apósito de BU002 presenta resultados de rendimiento superiores a la Miel de Manuka porque limpia

y ablanda mejor los tejidos esfacelados, activa el tejido de granulación y obtiene una mejor cicatrización, pero se debe trabajar en el dolor que causa el producto en algunos pacientes, mejorar el efecto bacteriostático y la aplicación del producto, proyecto que en el año 2025 se comenzará a realizar gracias al apoyo de Fondef y la adjudicación en el Concurso de Investigación Tecnológica 2024-IT24I0020.

DISEÑO DEL ESTUDIO CLÍNICO

1.1 Hipótesis y componente de investigación

El apósito desbridante y bacteriostático BU002 a base de betaína y urea en pacientes adultos mayores con úlcera venosa (UV) con colonización crítica, presenta rendimiento superior al apósito desbridante y bacteriostático de Miel de Manuka.

1.2 Objetivo General

Validar un apósito desbridante y bacteriostático de BU002 a base de betaína y urea, para el tratamiento en los pacientes adultos mayores con UV con colonización crítica.

1.3 Metodología

Estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, que consideró como factor de estudio el apósito BU002, medido en dos categorías: una correspondiente al apósito prototipo BU002 (Grupo A) y la otra al control, que correspondió al apósito de Miel de Manuka (Grupo B), donde la variable de interés (variable respuesta) fue medida a través de la eficacia clínica. El estudio clínico se realizó en las dependencias de la Fundación Instituto Nacional de Heridas (FINH) en 16 pacientes de FINH, adultos mayores con UV con

colonización crítica, mayores de 60 años, de ambos sexos, quienes fueron invitados a participar del Estudio. Éste fue formalizado a través de un Consentimiento Informado aprobado por Comité de Ética de la FINH; estos pacientes tenían que cumplir criterios de inclusión y exclusión, para lo cual fueron evaluados por médico cirujano vascular a través del Instrumento de Selección de Pacientes.

Para ingresar al Estudio, todos los pacientes tenían que presentar una Creatinina y Hemoglobina Glicosilada (solo en pacientes con Diabetes Mellitus) y un Índice Tobillo Brazo (ITB) cuyos rangos tenían que estar en $>0,5$ a 1.3^3 . Los criterios de exclusión inmediata correspondían a pacientes con enfermedad arterial oclusiva (índice /tobillo brazo $<0,5$); pacientes con tratamiento corticoidal (prednisona 5 mg) por un periodo mayor a un mes, Diabetes descompensada (Hemoglobina Glicosilada sobre 10 mmg/dl), pacientes hipertensos descompensados (cifras tensionales de 140/90 o más mmHg), pacientes con sensibilidad conocida a la betaína, miel o urea.

Los criterios de Inclusión correspondían a:

- Paciente adulto mayor.
- Paciente con úlcera venosa o úlcera venosa mixta.
- Úlcera venosa con colonización crítica.
- Úlcera venosa mayor a 2cm y menor a 15 cm.
- Paciente sin alergia a los componentes de ambos productos.

La asignación aleatoria del paciente estaba a cargo de la enfermera responsable del Estudio, quien asignaba en dos grupos de tratamiento a medida que iban ingresando.

- Grupo A (Grupo en Estudio), Apósito con BU002 + apósito tradicional especial + Compresión Avanzada.
- Grupo B (Grupo de Control): Apósito con Miel de Manuka + apósito tradicional especial + Compresión Avanzada.

Los pacientes desconocían cuál era el apósito utilizado (primer ciego); fueron tratados por enfermeras especialistas en manejo de curación avanzada durante 10 días, con curación cada 48 horas con Colonización Crítica, evaluando la lesión en tres tiempos diferentes. En la evaluación se incluían: medición del área, usando el software EKARE Insight, fotografías, aplicación de Diagrama de Valoración de Carga Bacteriana⁶, evaluación de las características de los apósitos y cultivo microbiano cuantitativo de la úlcera. Las evaluaciones se realizaron al inicio, a los 5 días y a los 10 días de tratamiento; además, se realizó evaluación por cirujano vascular al ingreso y al término del Estudio, instancia que permitió tomar la muestra de biopsia del borde de la lesión para el estudio histológico para 3 pacientes por Grupo al azar, quienes autorizaron este procedimiento. Los cultivos microbianos e histológicos fueron analizados en la Universidad del Desarrollo, desconociendo el grupo al que pertenecían los pacientes (segundo ciego).

Se aplicó un protocolo adaptado a este Estudio, que consistía en lavar la piel con Espuma Limpiadora y la úlcera con solución fisiológica, lubricar piel con ácidos grasos hiperoxigenados o

a base de ureas en caso de pieles pigmentadas, descamadas o sanas y protector cutáneo en piel macerada. Se aplicó apósito primario según Grupo que correspondía. En el Grupo A se aplicó el contenido que trae la ampolla con BU002 en una gasa estéril de 10x10cm, la cual se cortó del tamaño de la úlcera, sobre el cual se aplicó un apósito tradicional especial. En el Grupo B se aplicó el apósito de gasa de 10x10cm con Miel de Manuka solo en la úlcera, al igual que en el Grupo A, sobre el apósito, y también se aplicó el apósito tradicional especial. En ambos grupos, los apósitos se fijaron con venda semielasticada y uso de cinta de rayón. A todos los pacientes se les aplicó sistemas compresivos avanzados según tipo de úlcera: si presentaba ITB normal (>0,9-1,3) se aplicó alta compresión (40mmHg) y baja compresión (20mmHg) cuando correspondía a ITB <0,9 y >0,5³. Para no distorsionar los datos del Estudio, no se realizó desbridamiento quirúrgico, aplicación de Polihexanida con Betaína o algún limpiador de úlcera y lavado de la piel con clorhexidina jabonosa, elementos que habitualmente se utilizan en los protocolos de úlceras venosas con colonización crítica³ En caso de que algún paciente presentara dolor EVA de 6 a 10, que no cediera después de 30 minutos a causa del apósito, o presentara necrosis del tejido, se suspendía del Estudio, lo que ocurrió en solo un paciente del Grupo A.

Para la toma de cultivo cuantitativo, se utilizó a través de eSwab® (Amies líquido modificado), con un hisopo de tórula floqueada, para determinar el rescate de microorganismos por método cualitativo y cuantitativo. El medio eSwab® cumple con la 8 norma CLSI M40-A2 de control de calidad para sistemas de transporte mi-

crobiológico⁷. Para tomar el cultivo, lo realizó la enfermera a cargo del proyecto, quien, al retirar los apósitos, lavó con solución fisiológica con técnica de duchoterapia la piel y la úlcera venosa y luego con técnica aséptica tomó la muestra con la tórula floqueada humedecida con el líquido que trae eSwab®, pasando el hisopo en 360° por toda la úlcera, colocando inmediatamente el hisopo en el frasco eSwab®. Esta actividad se realizó al inicio, a los 5 y 10 días que duró el Estudio.

Para evaluar el pH de la úlcera, éste se midió con cintas estériles con un indicador facilitado por la Universidad del Desarrollo que entregaba el resultado. En las UV de ambos Grupos se midió el pH; el procedimiento consistía en retirar los apósitos primarios y secundarios del paciente, limpiar la piel con Espuma Limpiadora y sin lavar la úlcera, se colocaba la cinta de pH un par de segundos en ella; cuando cambiaba de color se evaluaba el resultado con el indicador. A los pacientes que presentaban exudado escaso, se les aplicaron unas gotas de solución fisiológica para obtener el resultado del examen.

RESULTADOS

1. Generalidades

El Estudio clínico comenzó el 23 de junio y terminó el 30 de agosto del 2023 y se realizó en 16 pacientes adultos mayores con UV, herida crónica ubicada entre el tobillo y debajo de la rodilla que no cicatriza en 4 semanas⁸, en colonización crítica.

Todos los pacientes correspondían a usuarios de la FINH, por lo que recibían curación avanzada y sistemas compresivos. Se seleccionaron 33 pa-

cientes a quienes se le realizó ITB, pero solo 23 pasaron el criterio de inclusión.

Finalmente ingresaron 18 pacientes, quienes firmaron el Consentimiento Informado antes de ingresar al Estudio, además de cumplir con todos los criterios de inclusión. En el Grupo A ingresaron 9 pacientes, el paciente GA-6 se suspendió del Estudio al quinto día porque presentó dolor desde su inicio al aplicar el apósito, EVA 3-4 y al quinto día había aumentado el dolor a EVA 7-8 y la úlcera se había tornado con esfacelos más violáceos. En el Grupo B, también ingresaron 9 pacientes, se sacó a la paciente GB-6 porque todos sus cultivos salieron negativos. En el Grupo A, 75% presentaba ITB normal los que correspondían a úlceras venosas y el 25% con ITB de 0,8, los que correspondían a úlceras venosas mixtas. En el Grupo B, 87% presentaban ITB normal y 13% con ITB 0,8 que correspondía a úlcera venosa mixta.

En ambos Grupos, el 50% era del sexo masculino y el otro 50% era del sexo femenino. La edad promedio del Grupo A era 75 años, comenzando desde los 66 años hasta 94 años. El promedio de edad del Grupo B era de 74 años, el más joven presentaba 65 años y 94 el de más edad, por lo tanto, ambos Grupos tenían edades similares. En el Grupo A el 87,5% correspondía a FONASA, 1 paciente era Fonasa A y 6 correspondían a FONASA B, el 12,5% correspondía a ISAPRE. En el Grupo B, el 100% correspondía a FONASA B, en este Grupo no había pacientes con previsión ISAPRE como en el Grupo A. El 100% de los pacientes vivía en la Región Metropolitana de Santiago de Chile. En el Grupo A el 50% era jubilados, el otro 50% tenía un trabajo

remunerado. En el Grupo B, el 75% era jubilados, el otro 25% realizaba trabajo remunerado. El tiempo de evolución de la UV en el Grupo A era de 7,1 años y en el Grupo B el promedio era de 7,2 años, muy parecido al Grupo A. Ambos grupos presentaron creatininas normales; el promedio de Hemoglobina Glicosilada en el Grupo A fue de 6,02 mmg/dl, resultado normal para los pacientes con Diabetes Mellitus, en cambio, en el Grupo B el promedio fue de 7,53 mmg/dl. El IMC era diferente en ambos Grupos, en el Grupo A no había pacientes con sobrepeso y solo el 25% presentaba obesidad. En cambio, en el Grupo B el 50% presentaba obesidad y el 13%, sobrepeso.

El 100% de los pacientes ingresados al Estudio presentaba colonización crítica con exudado turbio, tejido esfacelado principalmente, algunos pacientes con bordes perilesionales con tejido necrótico, además de presentar tejido de granulación, pieles principalmente descamadas, sin calor local. En ambos Grupos se mantuvo la colonización crítica, pero en el Grupo A las UV se observaron levemente más limpias, con tejido de granulación más activo. En general, la experiencia clínica ha demostrado que los pacientes

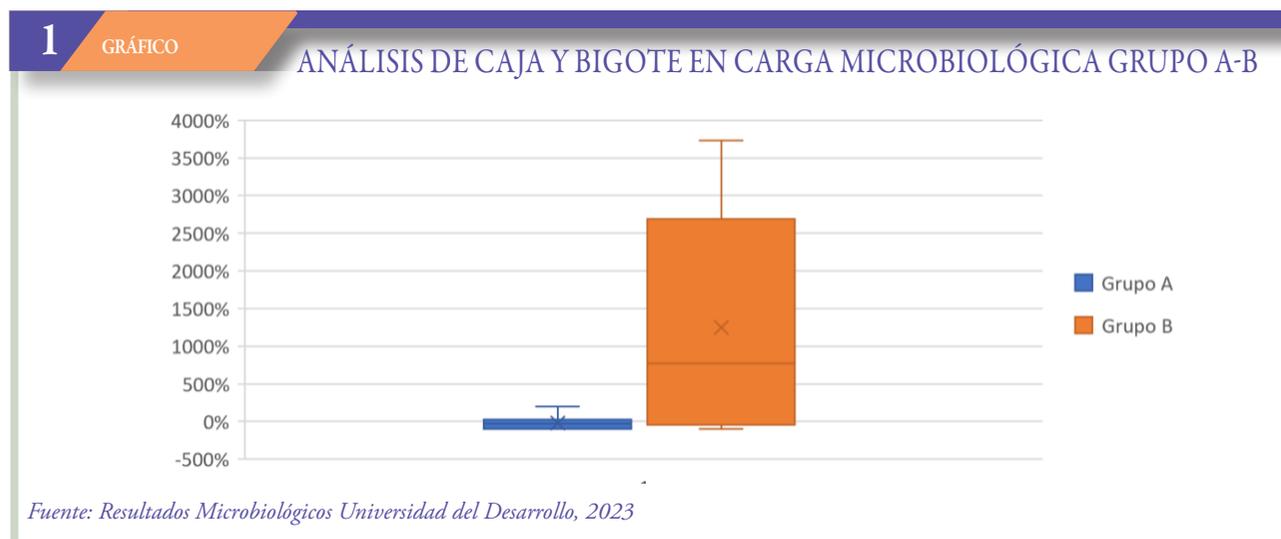
están un período de 4,5 meses en colonización crítica en una UV, por tal razón, las Canastas FOFAR (Fondo de Farmacia) en UV para Atención Primaria de Salud en Chile se basan en una cicatrización promedio en 6,5 meses⁹, por lo tanto, es esperado que en 10 días se mantengan con colonización crítica y que el tejido de granulación se mantenga pálido, lo que no ocurrió en algunos pacientes del Grupo A, donde se ve una activación del tejido de granulación.

2. Carga Microbiológica del Grupo A-B

Para el análisis de la carga microbiológica se calculó el cambio porcentual entre la carga existente al inicio del tratamiento al tomar cultivos cuantitativos y la encontrada al finalizar el Estudio (10 días).

Se realizó el análisis de Caja y Bigote (método estandarizado para representar gráficamente una serie de datos numéricos a través de sus cuartiles y representar los valores atípicos) para encontrar Outlier (es un valor en un conjunto de datos que es muy diferente de los otros valores).

En el Gráfico N°1 se observa que, al comparar ambos Grupos, la carga microbiana del Grupo



A tiene una dispersión pequeña comparada con el Grupo B, además en el Grupo A los resultados son cercanos a cero, es decir, no hubo grandes cambios en la carga microbiana, lo que concuerda con las características de un apósito bacteriostático; en cambio el Grupo B mostró una gran dispersión en sus datos, con un aumento considerable en la carga microbiana.

En el Gráfico N°2 se muestra el resultado de todos los pacientes analizados (una vez eliminado los Outliers), donde se puede apreciar claramente el aumento de carga microbiana que se produce a los 10 días en el Grupo B en la mayoría de los pacientes; en cambio en el Grupo A, disminuye la carga microbiana en la mayoría de los pacientes.

En cuanto a los resultados en el caso de la Miel (Grupo B), habría que revisar más en detalle que ocurrió con el producto, ya que en los estudios internacionales¹⁰ los pacientes en general disminuyen su carga bacteriana, pero su uso debe ser utilizado por períodos acotados por tratarse de un polisacárido natural. Las recomendaciones actuales en Chile del Ministerio de Salud son utilizarlo por períodos cortos, 10 días, 6 como máximo con cambios cada 3 días⁶.

En relación con el apósito de BU002, se recomienda en el protocolo habitual incorporar el desbridamiento quirúrgico, porque claramente se ve fotográficamente, Fotografía 1, que el producto produce una autólisis del tejido esfacelado, al igual que la miel, pero en menor proporción.

Los microorganismos encontrados fueron *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus Aureus* y *Epidermidis*, *Klebsiella Pneumoniae* y *Enterobacter Cloacae*; las primeras 2 son las que habitualmente se encuentran en las UV de larga data¹¹.

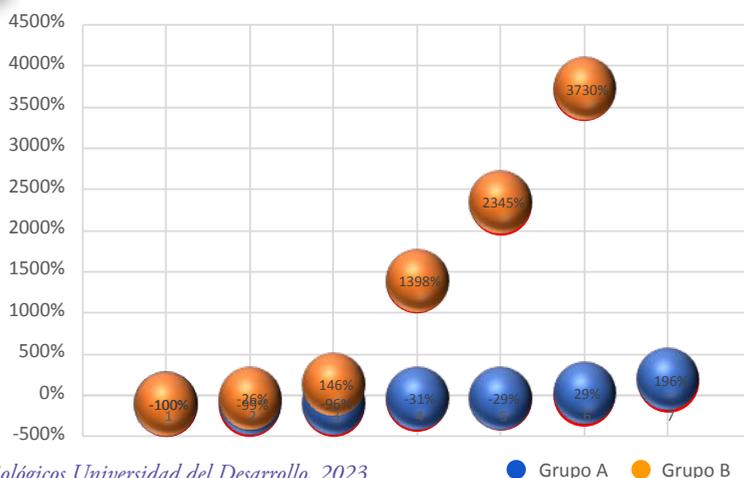
3. Evaluación del pH en la úlcera

Los estudios que han medido el pH de las heridas crónicas han detectado un rango entre 7.15 – 8.9. Se ha demostrado que las heridas con pH más alcalino tienen unas tasas de curación inferiores a las que tienen un pH cercano a 7. Cuando el proceso de curación comienza a progresar adecuadamente, el pH se va haciendo neutro y, posteriormente, ácido¹². En este Estudio se midió el pH para conocer si influía en los resultados al colocar un apósito con un pH alcalino (BU002), vs un apósito con pH ácido (Miel de Manuka).

2

GRÁFICO

CAMBIOS EN LA CARGA MICROBIOLÓGICA GRUPO A-B A LOS 10 DÍAS



Fuente: Resultados Microbiológicos Universidad del Desarrollo, 2023

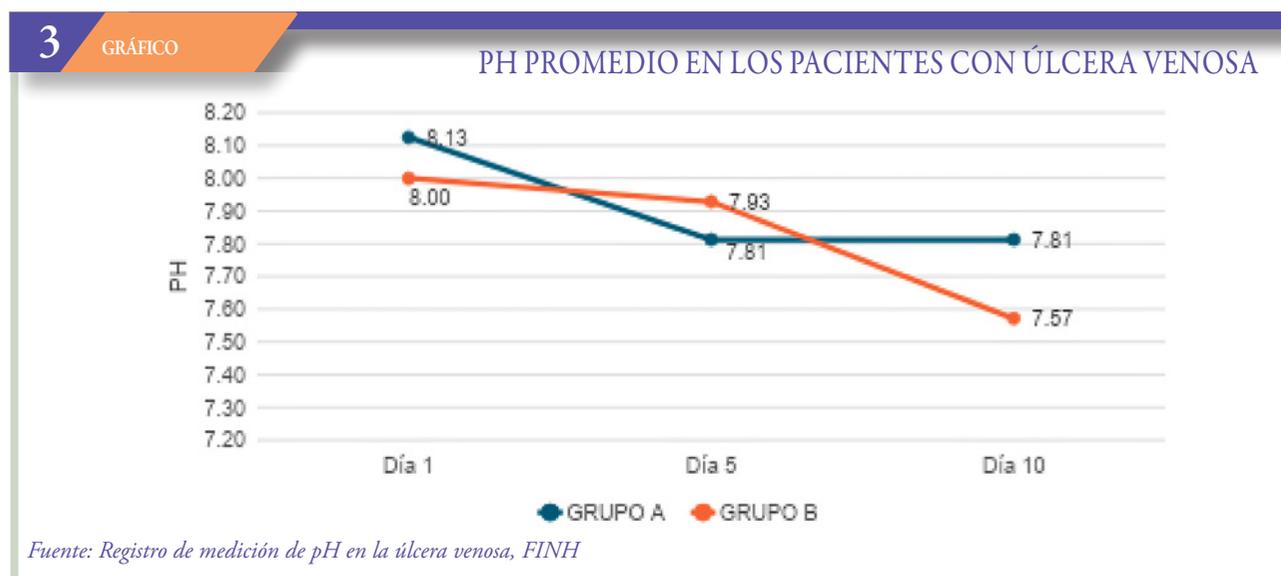
En el Gráfico N°3 se observa que los pacientes del Grupo A comenzaron con un pH alcalino promedio de 8,13 y los del Grupo B, de 7,88, ya que ambos estaban en colonización crítica, que corresponde a la fase inflamatoria de la cicatrización, fase de limpieza, donde los estudios demuestran que los pH son alcalinos por el aumento de carga bacteriana^{12,13}. El Grupo A baja a pH 7,81 a los 5 días, el que se mantiene hasta el término del Estudio, lo que coincide con la disminución de carga bacteriana, pero sin llegar a limpiarse totalmente, porque se mantuvieron en colonización crítica. Este resultado demuestra que, al colocar un producto alcalino, no va a influir en el aumento del pH en la lesión. El Grupo B comienza con un pH más bajo que el Grupo A (7,88), pero a los 5 días aumenta a 8,13, disminuyendo a 7,75 al término del Estudio. Este resultado no es concluyente con los resultados microbiológicos, habría que continuar evaluando con más pacientes para obtener un resultado más claro al respecto. Con los resultados obtenidos, el colocar un apósito alcalino o con pH ácido, no muestra correlación en la disminución del pH en las UV tratadas y al parecer, tam-

co en la disminución de carga bacteriana, pero lo más importante es el efecto del apósito en las heridas.

4. Evaluación Histológica

El Comité de Ética de FINH solo autorizó al azar que se tomaran biopsias a 3 pacientes del Grupo A y 3 pacientes del Grupo B, al inicio y al término del Estudio, previa autorización de los pacientes; no se autorizó tomar biopsia a todos los pacientes por el trauma que significa este procedimiento y se podía realizar con un punch de solo 3mm. Estas muestras fueron tomadas por el Dr. Rodrigo Julio, Cirujano Vascular y evaluadas por el Dr. Bernardo Morales, Anatómopatólogo, a través de la cuantificación inmunohistoquímica del antígeno nuclear PCNA. Se analizaron 12 imágenes por muestra. One-way ANOVA-Holm-Sidak * $p < 0.05$.

El Dr. Morales, realiza la siguiente descripción sobre la evaluación histológica: “Las muestras examinadas corresponden a nichos de lesiones ulceradas en la piel de los individuos en estudio, y no incluyen epidermis por lo que no es posible



su caracterización. En la dermis, se observa como hallazgos histopatológicos relevantes, fibrosis colágena la cual va aumentando de intensidad en el nicho basal de la úlcera y tejidos dérmicos circundantes en la medida que avanza el tiempo, ubicándose en los mismos lugares donde se encuentra degeneración del colágeno dérmico ubicado originalmente en estos mismos sitios, degeneración que se observa como un evento residual. La comparación en la escala de manifestación conjunta de estas variables asociadas al proceso patológico, no indican diferencias en el análisis intra-individual ni en el análisis inter-individual”. “El componente inflamatorio intersticial durante todo el ciclo de observación, en todos los individuos, son los leucocitos polimorfonucleares (PMN), con aparición más tardía y en menor proporción de linfocitos e histiocitos (LH), lo que da cuenta de una reacción inflamatoria inespecífica. En relación con la presencia de PMNs, puede identificarse una disminución intra-individuo en las muestras 1 y 4 (Grupo A) pudiendo reflejar un avance en la evolución del proceso inflamatorio hacia un proceso de mayor especificidad. Existe además un componente de edema intersticial de baja cuantía, no presente en todos los sujetos de investigación (no observado en muestras 1, 2 (Grupo A) y 12 (Grupo B)”. “Destaca como elemento reparativo, como parte de un tejido granulador incipiente, proliferación vascular de vasos de neoformación en el nicho de la zona ulcerada, donde existe también proliferación fibroblástica de tipo reparativa”.

5. Fotografía

A todos los pacientes se les tomó una fotografía al inicio, a los 5 y 10 días, al retirar los apósitos primarios, previa autorización firmada en el

Consentimiento Informado. La fotografía clínica nos ayuda a validar los cambios observados en los pacientes. Se observó que todos los pacientes ingresaron con colonización crítica, con tejido de granulación pálido y tejido esfacelado en diferentes porcentajes, Fotografía 2, y los pacientes con UV mixtas presentaban además de tejido esfacelado, bordes con tejido necrótico, Fotografía 3. A los 10 días, en el Grupo A se observa que el 85% de los pacientes presentan tejidos de granulación más activos, al visualizarse de un rojo más intenso, Fotografía 4, más limpios, con tejidos esfacelados con más lisis y húmedos, en cambio en el Grupo B solo en el 25% se observa este resultado.



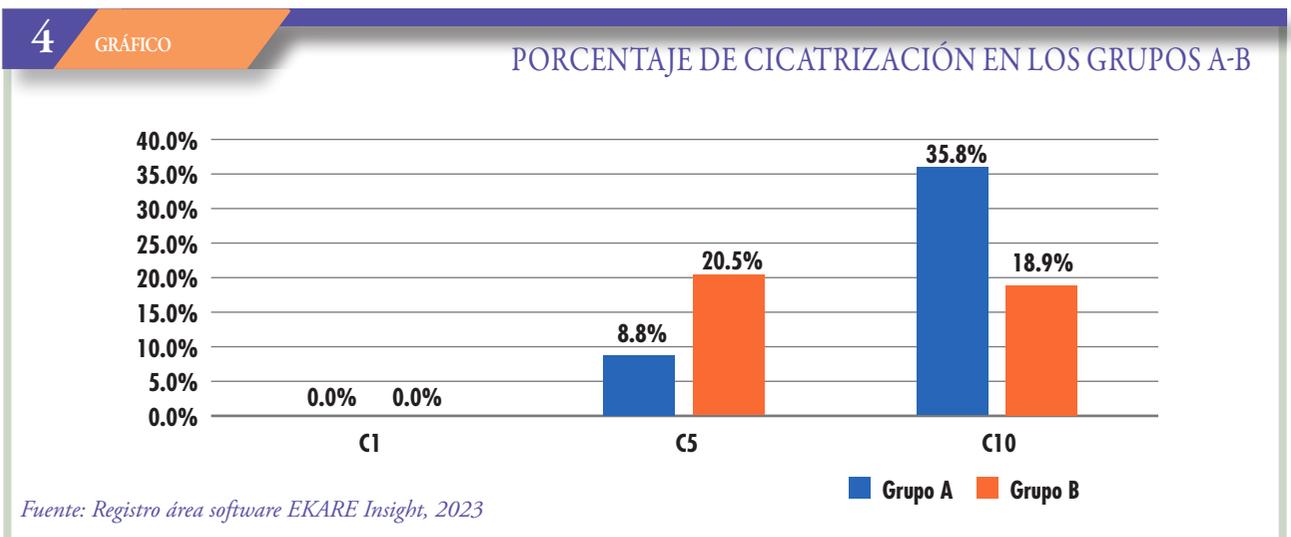


6. Área

Se analizó el cambio de área de todos los pacientes a los 5 días y luego a los 10 días respecto al área inicial y se registró el cambio porcentual de estos valores. Para este resultado se utilizó la

medición del área, usando el software EKARE Insight. Con los resultados de ambos Grupos se realizó un análisis de Caja y Bigote para buscar Outlier (datos atípicos) en los resultados.

En el Gráfico N°4 se observa el resultado final de ambos Grupos en porcentaje de cicatrización, donde el Grupo A obtuvo una cicatrización significativa en 10 días (35,8%), a diferencia del Grupo B cuya cicatrización fue del 18,9%, no significativa al 95% de confianza. En general, los resultados de cicatrización son excelentes para ambos Grupos, ya que los pacientes con patologías crónicas cicatrizan lentamente en un mes entre 1% a 5% de área, en cambio el Grupo B obtuvo 20,5% en 5 días y luego disminuyó a 18,9%; lo más probable es que debido al aumento de carga bacteriana por utilizar un apósito a base de polisacárido, que pasado de un periodo aumenta la carga bacteriana, este resultado permite mostrar que tal vez hay que disminuir su uso solo a 7 días y no a 10 días como actualmente recomienda el Ministerio de Salud chileno. Los resultados del Grupo A fueron aún mejores, el cambio en su cicatrización fue progresivo con resultados de



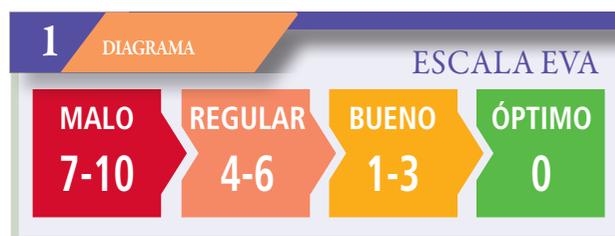
8,8% de cicatrización a los 5 días y muy buenos resultados a los 10 días, cicatrización de más de 1/3 (35,8%) de la úlcera en un breve periodo de tiempo. Estos resultados alientan a saber qué ocurre con la cicatrización si se usa por periodos más extensos el producto de BU002 en futuros estudios.

7. Evaluación de los Apósitos

Para evaluar el comportamiento de los apósitos se confeccionó un instrumento que tenía 10 ítems a evaluar, el que se aplicó a ambos Grupos, al inicio, a los 5 y a los 10 días, una vez aplicado el apósito. Para conocer el comportamiento de los apósitos se les asignó a las características un valor donde Malo=0; Regular=1; Bueno=2 y Óptimo=3. Para evaluar el dolor en los pacientes, se utilizó la Escala EVA donde 0 es nada de dolor y 10 es intenso dolor y dependiendo del dolor que sintiera el paciente, se le asignó la siguiente característica: Diagrama 1.

En el Gráfico N°5 se observa que ninguno de los dos apósitos tiñe la piel perilesional, como

tampoco los tejidos o la secreción de la úlcera. En relación con la estructura original, el apósito de Miel no cambia de estructura y el apósito BU002 lo realiza levemente, lo que tal vez se debe a que el gel se colocaba en una gasa no tejida para que se pareciera al apósito de Miel que venía en una gasa no tejida impregnada en Miel de Manuka. El apósito BU002 muestra una gran capacidad de absorción de los exudados de la UV, con resultados bueno a óptimo; por el contrario, el apósito de Miel no absorbe, ya que su resultado fue regular. Ambos apósitos tienen como objetivo el desbridamiento hiperosmolar; el apósito BU002 lo realiza de mejor forma con resultados buenos, en cambio la Miel obtuvo resultados regulares. Los dos apósitos son capaces de activar el tejido de granulación con buenos



5 GRÁFICO

EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LOS APÓSITOS



Fuente: Instrumento de Evaluación de Apósitos, FINH

resultados; sin embargo, el apósito BU002 tuvo una leve diferencia más positiva en la activación del tejido de granulación que el apósito de Miel, coincidente con lo observado en las fotografías.

En relación con el dolor, el Gráfico N°5 muestra que, en el promedio de los pacientes, el resultado de ambos apósitos fue bueno; algunos pacientes presentaron dolor y otros no. Cabe destacar que, en el Grupo A, con el apósito BU002 una paciente presentó intenso dolor con EVA 7-8, con islotes violáceos del tejido esfacelado al quinto día, lo que provocó su retirada del Estudio y el ingreso a Cámara de Oxígeno localizado para su pronta recuperación. Este es un ítem que se debe revisar con más evaluaciones, para evitar este hecho aislado y tratar de disminuir a cero el dolor del paciente al aplicar el apósito BU002. Ambos apósitos presentaban una adherencia buena, en general cuando los pacientes presentaban exudado moderado a abundante, los apósitos se retiraban sin dificultad porque no estaban adheridos, en cambio cuando el paciente presentaba exudado escaso, ambos apósitos estaban adheridos y había que soltarlos con solución fisiológica tibia. En relación con la flexibilidad a la manipulación, el apósito de Miel presentó óptimos resultados, en cambio el apósito BU002 solamente presentó resultados buenos, ya que había que colocar el compuesto en una gasa no tejida, la que se debía recortar al tamaño de la úlcera, procedimiento que no resultaba tan flexible como el del apósito de Miel, en el que la miel ya venía impregnada en la gasa.

8. Protocolo de Curación

En el proyecto no se podía hacer desbridamiento quirúrgico para poder evaluar al 100% el

efecto de los apósitos, a futuro, cuando el apósito BU002 se comercialice, sí se recomienda el desbridamiento quirúrgico. En general, en el algoritmo de apósitos en nuestro país, debería ingresar para su aplicación como apósito primario en colonización crítica, con cambios cada 72 horas con exudados escasos a moderados y cada 48 horas con exudados abundantes.

RESULTADOS CLÍNICOS

Ambos apósitos sirven para desbridar el tejido esfacelado, pero el apósito de BU002 permite una mejor limpieza al ablandar este tejido, además permite activar el tejido de granulación como quedó demostrado en los resultados fotográficos e histológicos y por el gran porcentaje de cicatrización a los 10 días de 35,8%, pero se debe estudiar cómo disminuir el dolor, lo que ocurrió con algunos pacientes y en especial, con la paciente que se tuvo que sacar del Estudio por presentar un EVA de 7-8. El resultado microbiológico no es concordante con los resultados de cicatrización y fotográficos de ambos Grupos, porque el Grupo A tuvo solo una disminución del 19% de carga microbiológica, pero con un 35,8% de cicatrización; para cicatrizar las heridas deben estar con carga bacteriana baja. En el caso del Grupo B, la carga microbiana aumentó en un promedio de 1249%, pero cicatrizó un 18,9% a los 10 días, un porcentaje alto de cicatrización que no tiene relación con el aumento de carga microbiana. El Estudio demuestra que los pH de los productos utilizados no interfieren en los resultados de aumento de carga microbiana al colocar un apósito con pH alcalino (BU002) vs uno ácido (Miel). El apósito de BU002 resultó menos flexible en su aplicación que el apósito de Miel. El producto BU002 se comporta como

un buen desbridante hiperosmolar, pero con bajo efecto bacteriostático, por lo que se puede aplicar en protocolos de curación avanzada con colonización crítica.

CONCLUSIÓN

El apósito de BU002 presenta resultados de rendimientos superiores a la Miel de Manuka, porque limpia y ablanda mejor los tejidos esfacelados, activa el tejido de granulación y obtiene una mejor cicatrización, pero se debe trabajar en el dolor que causa el producto en algunos pacientes, mejorar el efecto bacteriostático y la aplicación del producto.

DISCUSIÓN

En futuros estudios se debe evaluar a más largo plazo el producto BU002, 15 o 30 días, compararlo con algún apósito con pH alcalino e incorporar algún tipo de componente que permita bajar un poco más la carga microbiana. Las evaluaciones histológicas se deberían hacer in vitro para poder hacer más pruebas con fibroblastos humanos de laboratorio, además de evaluar las pruebas de incompatibilidad. Se debe evaluar a futuro una presentación más flexible para el clínico y estudiar qué ocurre con la piel indemne si se aplica este producto que es alcalino en la piel que es ácida.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de salud ENS 2009-2010, (consultado el 24 de marzo 2012), disponible en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.
2. Espinoza D., Una Nueva Clasificación de Apósitos en el Manejo de las Heridas, Revista Latinoamericana de Enfermeras en Heridas y Ostomías, volumen 3, año 2022, ISSN, 2452- 4565.
3. Isabel Aburto, Cristian Salas, Tratamiento Integral Avanzado de la Úlcera Venosa. Serie Guías Clínicas. Fundación Instituto Nacional de Heridas. 2018.
4. Zou S-B, Yoon W-Y, Han S-K, Jeong S-H, Cui Z-J, Kim W-K. Cytotoxicity of silver dressings on diabetic fibroblasts. International Wound Journal. 1 de junio de 2013;10(3):306-12.
5. Implicancias Económicas del Tratamiento Avanzado de Úlcera Venosa en el Nivel Primario de Atención en Chile, Gonzalo Espinoza, Revista Chilena de Heridas y Ostomías, 2018.
6. Orientación Técnica, Manejo Integral del Píe Diabético, Ministerio de Salud, 2018.
7. Quality Control of Microbiological Transport Systems, Approved Standard, M40A2E, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2014.
8. Salas C., Úlcera Venosa: Un Problema de Salud Pública a Nivel Mundial, Revista Latinoamericana de Enfermeras en Heridas y Ostomías, volumen 4, año 2023, ISSN, 2452- 4565.
9. Ministerio de Salud, Orientación Técnica, Programa Fondo de Farmacia para Enfermedades Crónicas no Transmisibles en Atención Primaria, 2023.
10. Yilmaz AC and Aygin D. Complement Ther Med, 2020; 51:102388.
11. Revista Chilena de Infectología, Prevalencia y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en bacterias aisladas de úlceras crónicas infectadas en adultos, vol 35 N°2, ISSN 0716-1018, Santiago abril, 2018.
12. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200155>
13. Gethin, Georgina, The Significance of Surface pH in Chronic wounds, Wounds UK, volumen 3, 2007/09/01.
14. Steven L. Percival PhD, The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy, Review Wound Repair Regen 2014 Mar-Apr;22(2): 174-86.doi: 10.1111/wrr.12125. Epub 2014.

NUEVA FORMULACIÓN PARA EL DESBRIDAMIENTO DE ÚLCERAS CUTÁNEAS

Las úlceras cutáneas no solo afectan la calidad de vida de quienes las padecen, sino que representan un serio riesgo para millones de personas en todo el mundo. En Chile, más de un millón de personas las sufren, y la cifra sigue creciendo a medida que aumentan las tasas de envejecimiento de la población y la incidencia de diabetes. BU002 llega para cambiar la forma en que abordamos este problema.

BU002, la nueva formulación desarrollada por el equipo del Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina de la Universidad del Desarrollo promete revolucionar el tratamiento de las úlceras cutáneas. A diferencia de las soluciones actuales, BU002 ofrece una combinación única de eficacia en desbridamiento y eliminación del biofilm bacteriano de forma simultánea.

Actualmente, los pacientes tienen dos opciones: desbridamiento autolítico, que es lento e ineficaz, o desbridamiento quirúrgico, que es doloroso y costoso. BU002 ofrece una alternativa que combina velocidad, eficacia y comodidad.

Desarrollado por un equipo de expertos en colaboración con Fundación Instituto Nacional de Heridas y empresas farmacéuticas, BU002 ha demostrado su eficacia tanto en estudios preclínicos como en un pilotaje clínico con 16 pacientes con este tipo de patología.

BU002 está cada vez más cerca de transformar el cuidado de heridas. Con su proceso de patentamiento en marcha y estudios clínicos en curso, pronto podría ser la solución que muchos pacientes han estado esperando largamente.



Belén Olivares, QF. PhD
Investigadora



INSTITUTO DE CIENCIAS E INNOVACIÓN EN MEDICINA
Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



Isabel Aburto, EU
Directora FINH



FONDEF ID 21|10053 / IT24|0020