

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“EFECTO DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE COLAGENASA  
RECOMBINANTE SHS30 EN LA EPITELIZACIÓN DE ÁREAS CRUENTAS”**

**Por**

**DR. JORGE ADRIAN GARZA CERNA**

**Como requisito para obtener el grado de  
Especialista en**

**CIRUGÍA PLÁSTICA ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA**

Noviembre 2023

**EFFECTO DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE COLAGENASA  
RECOMBINANTE SHS30 EN LA EPITELIZACIÓN DE ÁREAS CRUENTAS**

**Aprobación de la Tesis:**

**CP20-00001**



---

Dr. Med. Yanko Castro Govea

Director de Tesis



---

Dr. C. Daniel Salas Treviño

Co-director de Tesis



---

Dr. Med. Yanko Castro Govea

Jefe del Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva



---

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA**

A mis queridos padres, cimientos fundamentales e indispensables en mi vida.  
Gracias por su inquebrantable apoyo y amor.

A mis hermanos. Gracias por su respaldo y admiración.

A mi mejor amiga y compañera. Gracias por tu amor y presencia.

A la vida por permitirme sentir.

A mis profesores, compañeros y amigos. Gracias por acompañarme y guiarme  
en este viaje educativo.

## TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I. RESUMEN .....	6
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO. ....	9
CAPÍTULO III. OBJETIVOS .....	17
CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
CAPÍTULO V. RESULTADOS .....	46
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN.....	53
CAPÍTULO VII. CONCLUSIÓN.....	61
CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS .....	63
CAPÍTULO IX. ANEXOS.....	70
CAPÍTULO X. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	89

## LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Datos demograficos .....	46
TABLA 2. Área en cm2 y pixeles .....	47
TABLA 3. Histología (Vasos sanguíneos, Infiltrado leucocitario, Leucocitos, Colágeno).....	48
TABLA 4. DLQI.....	49
TABLA 5. Dolor (EVA).....	49
TABLA 6. Encuesta satisfacción del paciente.....	50
TABLA 7. Eficacia.....	51
TABLA 8. Calificación del producto.....	51
TABLA 9. ¿Volvería a usar el producto?.....	51
TABLA 10. Encuesta de satisfacción del facultativo .....	52

## CAPÍTULO I. RESUMEN

**Introducción:** Las heridas crónicas representan una problemática en nuestro sistema de salud porque disminuyen la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores. Además, representan un elevado coste económico y la inversión del tiempo del personal médico es alto. El desbridamiento de las heridas ya sea quirúrgico o químico facilita la cicatrización de las heridas. Una de las herramientas mayormente usadas es la colagenasa, enzima exógena que descompone el colágeno desnaturalizado, pero no degradará el colágeno normal y saludable facilitando la cicatrización. Actualmente, en nuestro país se comercializa la colagenasa en combinación con el cloranfenicol, que frecuentemente presenta efectos sistémicos. Un nuevo producto, el Pbserum SHS30 no contiene soluciones antisépticas que puedan disminuir la eficacia de la colagenasa ni antibióticos que puedan presentar un efecto sistémico como el cloranfenicol.

**Objetivo:** El presente estudio tuvo como finalidad determinar la eficacia clínica del tratamiento con Pbserum SHS30 para el tratamiento de áreas cruentas mediante evaluación del grado de epitelización en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Además, se contempló la evaluación histopatológica del nuevo epitelio formado, evaluación del dolor y efectos adversos para evaluar la seguridad del producto, así como la Evaluación de la Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) al inicio y al final del estudio para conocer la satisfacción del paciente sobre el tratamiento

**Métodos:** Estudio de intervención de dos brazos, longitudinal, prospectivo, comparativo y unicéntrico. Como variable principal se evaluó la reparación clínica y tisular del área cruenta mediante el grado de epitelización a través del tiempo. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos, los tratados con Pbserum SHS30 + Tratamiento convencional (intervención) y los tratados solamente con tratamiento convencional (control). Para esto, se realizaron biopsias por Punch de 4 mm al inicio (día 0) y final (día 21) del estudio, además, los participantes realizaron 3 visitas semanales hasta lograr la epitelización, En estas visitas, se realizaron evaluaciones médicas completas, toma de fotografías, y se aplicaron los cuestionarios del dolor y efectos adversos, DLQI y la encuesta de satisfacción del producto.

**Resultados:** Se reclutaron un total de 25 pacientes que cumplieran con todos los criterios de inclusión y aceptaron participar, 17 pertenecen al grupo intervención y 8 al grupo control (2 deserciones). Los sujetos estudiados no tuvieron diferencias importantes en sus características demográficas, 17 fueron varones (13 intervención y 4 control) y 7 mujeres (4 intervención y 2 control) con una edad semejante del grupo intervención de 35 (27-52) años y el control de 35 (27-50), respecto al peso el grupo intervención con 80 (67.5-90.5) kilos y el control con 90 (77-100), talla del grupo intervención en 170 cm (160-175) y control 175(162-181). Se evidencio una disminución del área en pixeles y  $\text{cm}^2$  mayor en el grupo intervención, teniendo una medida de  $45.5 \text{ cm}^2$  (17-79.5) al inicio y  $16 \text{ cm}^2$  (12-52) al final para el grupo intervención, mientras que para el control una medida de  $28$  (14.24-62.5)  $\text{cm}^2$  al inicio y  $19.5 \text{ cm}^2$  (6.62-42.75) al final. Estimado en porcentaje existe una disminución del

área de la herida en cm<sup>2</sup> de 64.83% del grupo intervención contra solo 30.35% del control. Respecto a la disminución en pixeles, la mejoría fue mayor en el grupo intervención iniciando con 538443 (275848-1273223) y al final del estudio con 166047 (38051-523350), mientras el control con una medida de 575628 (245230-1171441) para finalizar con 255859 (24367-784500) pixeles. Respecto a la encuesta de satisfacción del facultativo y de pacientes se evidencio que el producto fue muy satisfactorio para ambas partes tanto en su uso como en resultados. El grupo de intervención reportó un “Alto impacto” en la calidad de vida en la encuesta DLQI al inicio del estudio, reportando “Poco impacto” en la calidad de vida al final, mientras que el grupo control no presento esta mejoría. Al realizar la escala visual análoga del dolor al inicio y el final del protocolo, encontramos que en ambos grupos el dolor disminuyó significativamente tanto para el grupo intervención y control. Se demostró mayor angiogénesis (presencia de nuevos vasos) en el grupo intervención.

**Conclusión:** El producto Pbserum SHS30 es una herramienta que podemos utilizar como desbridante enzimático que hasta ahora no tenía antecedentes clínicos en nuestro país. El uso del Pbserum SHS30 mostró una mejoría en las áreas cruentas del grupo intervención y la calidad de vida mediante la prueba DLQI.

**Palabras claves:** heridas crónicas, DLQI, colagenasa, heridas, dolor.



## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.**

### **INTRODUCCIÓN**

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano. Forma una barrera entre el cuerpo y el exterior y protege al cuerpo de la deshidratación y daños ambientales. Cuando se produce una herida en la piel, se inicia una serie de eventos encaminados a la reparación de la lesión cutánea que habitualmente se dividen en 3 fases superpuestas (1).

- Fase inflamatoria
- Fase proliferativa: Granulación del tejido, epitelización y angiogénesis,
- Fase de remodelación de la matriz extracelular

En la fase inflamatoria, los leucocitos atacan el tejido afectado y comienzan a deshacerse de tejido desvitalizado, de los contaminantes y bacterias. Para posteriormente, las plaquetas y las células proinflamatorias liberan los mediadores necesarios para desencadenar el proceso de curación. (2)

En la fase proliferativa los macrófagos inician con la respuesta de mediadores para comenzar la reparación de la capa más superficial de la dermis. Los fibroblastos se dirigen hacia el tejido afectado donde crean colágeno y la consecuente formación de tejido conectivo que se deriva en el tejido de granulación en conjunto con el proceso

de angiogénesis. Para la epitelización, los queratinocitos se dirigen desde los bordes de la herida para lograr restaurar la barrera cutánea (2).

En la fase de remodelación, que puede requerir años para completarse, después del cierre de la herida, el tejido recién formado es distinto que el tejido original. Los deterioros en la capa de la dermis generan una cicatriz y los trastornos en la curación de la herida pueden ocasionar una formación cicatricial patológica (2).

El proceso de cicatrización normal se puede ver afectado por diversos factores metabólicos o patológicos que deben corregirse previamente (3), como diabetes, o insuficiencia vascular o algunos otros extrínsecos como déficit de movilidad (4), tratamientos farmacológicos, hipoxia crónica, edad avanzada, obesidad, tabaco, inmunodeficiencia y un estado nutricional, así como vitamínico deficiente (5). Por último, la presencia de tejido necrótico o no viable (6), existencia de cuerpos extraños, un ambiente seco o muy húmedo en el lecho de la herida y la infección de esta retrasaría el proceso (7).

La presencia de estos factores puede dar lugar a áreas cruentas, heridas o úlceras crónicas de difícil manejo. En una revisión hecha por Hester Vermeulen y cols (8) concluyen que hay insuficiente información para decidir cuál es mejor agente para las heridas. Pero podemos mencionar que el desbridamiento es clave para el tratamiento de una úlcera. Elimina los tejidos inviables y permite una curación más rápida y eficiente (9). A menudo resulta complicado diagnosticar y tratar las heridas crónicas,

tener una comprensión básica de la dinámica de la cicatrización de las heridas y los factores que contribuyen a su deterioro es vital para su manejo (10). Las áreas cruentas pueden originarse por múltiples causas a partir de úlceras por presión, vasculares, tumorales, neuropáticas, enfermedades reumatológicas, las iatrogénicas, por quemaduras, traumáticas, etc., (11-12). Se definen por ser heridas/úlceras crónicas aquellas que requieren períodos muy prolongados para sanar, en 6 semanas no ha culminado el proceso de cierre, y que cicatriza por segunda intención, en un complejo proceso que elimina y reemplaza el tejido dañado (13).

Actualmente, no existe un consenso que clasifique las heridas crónicas. Patricio Andrades y cols (14), mencionan que existen muchas clasificaciones de heridas, considerando de gran relevancia determinar si la herida es aguda o crónica, basándose en conceptos de orden y temporalidad. Definiendo herida crónica como aquella que no sigue un proceso de reparación ordenado y que no restaura la integridad anatómica y funcional, estableciéndose 30 días para diferenciar una herida aguda de una crónica. Por otra parte, en el Manual de prevención y cuidados locales de áreas cruentas (15) elaborado por Cacicedo González y cols, se distinguen las úlceras por presión, úlceras de extremidad inferior (arteriales, venosas y lesiones derivadas del pie diabético), y úlceras neoplásicas; así como algunas heridas agudas (quirúrgicas, traumáticas por quemaduras) que evolucionan a crónicas por complicaciones como dehiscencia de suturas, fistulización o infección.

Durante el tratamiento de las áreas cruentas, se deben desbridar repetidamente para eliminar el tejido necrótico liberado y adherido (escara) hasta que la herida re-epiteliza y cierra. Existen distintos tipos de desbridamiento: quirúrgico, enzimático, autolítico, osmótico, mecánico y larval (16, 17).

El desbridamiento facilita la cicatrización de heridas eliminando el tejido necrótico y los contaminantes para disminuir la carga bacteriana, controla el medio inflamatorio, crea un lecho uniforme para el eventual injerto o aplicación de vendaje biológico y evita la cicatriz traumática. El desbridamiento quirúrgico o cortante suele ser aceptado como el más rápido y selectivo, pero en muchas ocasiones, el dolor intenso hace imposible utilizar estos métodos tradicionales de intervención quirúrgica (18).

En el caso del desbridamiento enzimático, este destruye el tejido necrótico rompiendo los puentes de colágeno. Diferentes productos se han utilizado como desbridantes enzimáticos que contienen: colagenasa, quimotripsina/tripsina, fibrinolisina y estreptoquinasa/estreptodornasa, siendo la colagenasa en forma de pomada el más extendido.

## ANTECEDENTES

Las heridas crónicas constituyen uno de los problemas asistenciales más frecuentes que afectan al sistema de salud por la disminución de la calidad de vida de quien la padece y de sus cuidadores, su elevado coste económico y por la inversión de tiempo de los profesionales de enfermería.

Las fibras de colágeno son un componente importante de la matriz extracelular, representan el 75% del peso seco de la piel y proporcionan resistencia a la tracción y elasticidad y es la proteína que se degrada para permitir la separación de las escaras (41). El desbridamiento enzimático implica la aplicación tópica de enzimas (colagenasa) para digerir y disolver el tejido desvitalizado de la herida. (19)

La colagenasa es una enzima exógena que descompone el colágeno nativo y desnaturalizado, aunque no degrada el colágeno normal y saludable (19). Actualmente, la colagenasa está aprobada por la FDA para tratar las enfermedades de Dupuytren y de Peyronie (fibrosis de fascia palmar y peneana, respectivamente), además, se puede aplicar como medicamento tópico para romper el colágeno desnaturalizado, desbridar, y así favorecer la cicatrización de heridas complejas (20-21). En EE. UU. se comercializa como tratamiento de heridas mediante ungüento (Santyl®) y en México se comercializa como mezcla de colagenasa y cloranfenicol (Ulcoderma®), siendo ahora utilizado por muchas unidades de tratamiento de heridas (22-25).

Recientemente, se ha observado que cuando se usa el desbridamiento enzimático como tratamiento de heridas, el principal problema reportado en la literatura son las infecciones (26-28). Harry S. Soroff y cols mencionan que la eficacia de la colagenasa se reduce notablemente si el pH sale de los rangos de 6 a 8, viéndose afectada con el uso de detergentes, jabones, soluciones antisépticas y de iones de metales pesados, por lo que su uso con agentes tópicos antibacterianos como la sulfadiazina de plata o la povidona yodada no son recomendables y es preferible utilizar solución salina para evitar desactivarla (29). Para ello, el producto comercializado en México lleva en su composición el antibiótico cloranfenicol, el cual, según el fabricante es compatible con la colagenasa, sin embargo, puede presentar efectos sistémicos (incremento de hematopoyesis) debido a su absorción (42).

El producto pbSERUM SHS30, a diferencia del comercializado actualmente en México (UlCoderma®), no presenta en su formulación ningún antibiótico para tratar las posibles complicaciones por infección. Además, este producto presenta r-liasa (hialuronidasa) que ayuda a reducir la viscosidad de los fluidos biológicos, incrementando la permeabilidad vascular, haciendo que los tejidos sean más accesibles al principio activo (30,31).

El tratamiento tópico con colagenasa es preferido frente a otros tratamientos como la sulfadiazina de plata por efficientizar la limpieza de los apósitos, reducir la presencia de pseudoescaras, así como menos dolor durante el cambio de apósitos, sin embargo,

el principal problema es la necesidad adicional de un agente antimicrobiano (32). En el caso del producto comercializado en México, presenta cloranfenicol, sin embargo, existen reportes que muestran que al menos el 20% de los pacientes tratados con esta combinación farmacológica requieren de otro agente antimicrobiano tales como el Fucidin, Acticoat, Silveron, etc. (43).

Por otra parte, la colagenasa en ungüento es preferida a la sulfadiazina, sin embargo, la aplicación mediante una microemulsión oleosa en spray (Pbserum SHS30), la cual se pulveriza directamente sobre el área a tratar sin necesidad de tocar la herida, ofrece ventajas en cuanto a su manejo y evita potenciales contaminaciones.

Finalmente, respecto a la concentración del principio activo (colagenasa), el producto actualmente comercializado en México presenta una concentración de 60 U/gr, mientras que Pbserum SHS30 presenta una concentración de 175 U/gr.

En el producto Pbserum SHS30, la colagenasa y hialuronidasa son enzimas recombinantes bacterianas obtenidas por fermentación. La colagenasa posee la capacidad única de digerir el colágeno en tejido necrótico, siendo particularmente eficaz en la eliminación de detritos, por lo que contribuye a la formación de tejido de granulación, y a la posterior epitelización de úlceras dérmicas y áreas con heridas graves. Además, la microemulsión hidrata la piel y la hialuronidasa que reduce la

viscosidad de los fluidos biológicos, incrementando la permeabilidad vascular y permitiendo que el activo (colagenasa) penetre mejor en el tejido fibrilar formado. Por último, este producto se presenta en tubo de polipropileno de 30 ml que dispone de un aplicador/difusor, permitiendo una aplicación tópica uniforme del producto sobre el área a tratar sin la necesidad de ser extendido con las manos y/o utilizar apósitos, gasas, etc.

Actualmente en nuestro medio no existe un protocolo bien establecido donde se establezcan las normas y abordajes para el manejo de las heridas crónicas, el cual muchas de las veces está basado en la experiencia del tratante o de terceras personas. Sin duda la problemática está encaminada a los costos de los productos para el cuidado de ellas y el pobre apego al tratamiento que pueden tener los pacientes. El desbridamiento es una pieza clave para el manejo de las heridas crónicas y no existen muchos productos en el mercado para hacerlo de manera enzimática. Una de las opciones que plantean las guías de práctica clínica de la Secretaría de Salud es la hidrocirugía, pero al no contar con la consola y pieza de mano en la mayoría de las instituciones lo hace un recurso muy costoso. Por lo contrario el desbridamiento con colagenasa tiene ventajas, ya que penetra en el lecho de la herida sin causar daño o sangrado, descompone el colágeno que no ayuda a la cicatrización sin alterar el que está en vías de formarse, es de fácil aplicación y los costos son más amigables. Es por esto que el protocolo con Pbserum presenta una posible solución al cuidado de las heridas por su posible apego por parte de los pacientes y reducción de costo. (44)



## **CAPÍTULO III. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la eficacia clínica y tisular de tratamiento Pbserum SHS30 para el tratamiento de áreas cruentas mediante evaluación del grado de epitelización.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Evaluación histopatológica del nuevo epitelio formado.
- Evaluación del dolor y efectos adversos, para evaluar la seguridad del producto.
- Evaluación de la Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) al inicio y al final del estudio.
- Evaluar la satisfacción del paciente sobre el tratamiento

## **CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **- DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO**

Estudio de intervención, longitudinal, prospectivo, comparativo y unicéntrico, evaluó la mejoría en la cicatrización de pacientes con áreas cruentas de diferentes orígenes tratados con el producto Pbserum SHS30 frente a pacientes tratados únicamente con apósitos no adherentes.

#### **- DURACIÓN**

La duración total del estudio fue de 2 años y 3 meses. La fase experimental en cada voluntario fue de 21 días.

#### **- MUESTRA**

Se incluyeron 25 voluntarios en el estudio, siendo estos evaluados durante 4 visitas (D0, D7, D14 y D21).

ESTIMACIÓN DE MEDIA EN DOS POBLACIONES				
	$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$			
				X GRUPO
valor K	10.5	110.25	840	
sigma 1	4	16	80	n = 23.3333333
sigma 2	8	64		
valor $\mu_1$	14	36		
valor $\mu_2$	20			

Se utilizó la fórmula de estimación de media en dos poblaciones con el objetivo principal de determinar la eficacia clínica de tratamiento Pbserum SHS30 para el tratamiento de áreas cruentas mediante evaluación del grado de epitelización.

Esperando una media (DE) 14(4) y 20(8) de días para conseguir un 100% de reepitelización de la herida en los grupos de tratamiento y control respectivamente. Con una significancia de 0.05, una potencia de 90%, un intervalo de confianza de 95 (IC95%) dada una K de 10.5 se requieren al menos 24 sujetos de estudio por grupo con 48 sujetos mínimos a estudiar.

Bajo la hipótesis alternativa de eficacia, el tamaño del efecto se ha obtenido del en el estudio de *König M. et al.* que equivale a un incremento de 30% en el grado de epitelización. La desviación típica del efecto del tratamiento se ha estimado en 47.7 puntos porcentuales en base al estudio de *König M. et al.* que evalúa la eficacia del tratamiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de los resultados de las variables biométricas cuantitativas a diferentes tiempos experimentales, incluyendo parámetros descriptivos básicos (tendencia central y variación) que exponen de manera fiable la distribución de la variable principal en cada tiempo. Se añadieron representaciones gráficas que muestran la tendencia promedio de los datos de cada variable a lo largo de los tiempos experimentales.

Se emplearon los modelos lineales de efectos mixtos, que fueron ajustados a los datos del ensayo para evaluar la respuesta del producto bajo estudio (grado de epitelización, VAS) a lo largo de los tiempos experimentales. El efecto del producto sobre los valores de la variable principal fue interpretado con referencia a los otros grupos de tratamiento. En los resultados del análisis del modelo se incluyeron los análisis de las comparaciones de cada tratamiento en cada tiempo respecto del tiempo basal.

La significación del efecto del producto a lo largo del tiempo sobre las variables respuesta se evaluó mediante t-tests sobre el valor de los parámetros estimados en los modelos lineales mixtos. En el análisis del índice de calidad dermatológica DQLI y eficacia del producto se utilizaron otras técnicas estadísticas como los modelos acumulativos Logit o test no paramétricos como el test de rango de signos de Wilcoxon. Se estableció un valor de significación del 0.05 (intervalo de confianza del 95%) para todos los test estadísticos empleados en el análisis de los datos.

## **PARÁMETROS ESTUDIADOS**

### **RESPUESTA CLÍNICA**

Variable principal

- Mejoría del área cruenta mediante el grado de epitelización en función de los días tras la aplicación del producto Pbserum SHS30 con respecto a la no aplicación de este.

Variables secundarias:

- Evaluación histopatológica de la herida.
- Seguridad: mediante evaluación del dolor y el reporte de efectos adversos.
- Satisfacción del tratamiento por parte de los participantes en el estudio y por el facultativo.
- Cuestionario de calidad de vida dermatológica DLQI.

### **SEGURIDAD CLÍNICA**

Se determino la frecuencia de incidentes, causalidad y severidad.

Tratamiento de los datos:

Los datos del estudio fueron tratados de acuerdo con las normas referenciadas de confidencialidad y a los criterios de calidad descritos en este documento.

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

### *Fase de selección*

El paciente recibió información sobre la investigación, los riesgos y los beneficios.

Se entregó la Hoja de Información al paciente. Una vez se comprendió todo lo referente al estudio, el sujeto otorgó su libre conformidad para participar en el estudio firmando el Consentimiento Informado.

Durante la obtención del consentimiento informado se explicó al sujeto que podría retirarse del estudio en cualquier momento sin perjuicio alguno.

Los sujetos fueron examinados y entrevistados previamente al comienzo del estudio para recoger los datos que se relacionan a continuación

- Datos demográficos y personales
- Anamnesis detallada

Tras la fase de selección, los participantes del estudio que cumplieron con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, fueron incluidos en el estudio.

Fase de experimental

CALENDARIO ESTUDIO CLINICO							
Semana 1	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Semana 2	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11	Día 12	Día 13
Semana 3	Día 14	Día 15	Día 16	Día 17	Día 18	Día 19	Día 20
Semana 4	Día 21						

- Visita inicial.  
■ Aplicación del tratamiento    ■ Evaluación del tratamiento

- Visita Inicial, Día 0:
  - Firma del consentimiento informado.
  - Inclusión en el estudio: se realizaron las pruebas que fueron necesarias para corroborar que el voluntario cumple definitivamente los criterios de inclusión del estudio.
  - Prueba de embarazo en orina, en mujeres en edad fértil.
  - Historia médica y medicación concomitante.
  - Se relleno el cuestionario DLQI.
  - Fotografía de la herida en estudio.
  - Evaluación del dolor mediante la escala VAS
  - Toma de biopsia por Punch de 4mm
  
- Visita 2 (Día 7), Visita 3 (Día 14) y Visita 4 (Día 21):
  - Evaluación médica
  - Evaluación de la seguridad mediante acontecimientos adversos.

- Evaluación del dolor mediante la escala VAS
- Evaluación de la seguridad mediante acontecimientos adversos.
- Fotografía y evaluación de la herida en estudio

Si de la evaluación fotográfica el investigador considera que la herida ha epitelizado completamente:

- Se rellenará el cuestionario DLQI.
- Se rellena la encuesta de satisfacción del producto por parte del paciente y médico
- Se toma una biopsia para su análisis.

Si durante la evaluación fotográfica el investigador consideró que la herida no ha epitelizado completamente se vuelve a cubrir con el apósito y se continua con el tratamiento hasta la siguiente visita de seguimiento.

### Evaluación médica

Se realizó la historia clínica completa en la primera visita. Se realizó la toma de signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, oximetría de pulso, peso y talla) y exploración física completa en cada visita de los pacientes.

### Toma de fotografías y evaluación de la epitelización

Para estandarizar las fotografías que se obtuvieron de cada lesión se siguió el siguiente procedimiento:



1. El paciente no debía tener ninguna prenda o accesorio (e.g. joyas).
2. La foto se tomó con fondo azul.
3. Se tomó la foto en una habitación con luz artificial siempre de la misma intensidad.
4. Las condiciones de la fotografía fueron siempre estándares (distancia de 30 cm, f30, 1/30 ISO 100).
5. Se tomaron dos fotos (una con destello y una sin destello) en plano completamente paralelo al plano de herida.

Las fotografías fueron evaluadas por un investigador ciego a la asignación de los pacientes al grupo tratado o control. El porcentaje de epitelización fue calculado analizando las fotografías de las heridas usando un software de imágenes (ImageJ 1.53t® Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA).

En primer lugar, se seleccionó el área afectada por la herida cruenta y se determinó el número de píxeles de dicha área. Posteriormente, se seleccionó el área de piel no epitelizada en la misma imagen, calculando igualmente el número de píxeles de dicha área. El porcentaje de epitelización fue calculado dividiendo el área epitelizada entre el total del área de la herida.

### Toma de biopsias y evaluación histopatológica

La toma de la biopsia fue realizada por el investigador y posteriormente analizada por el Departamento de Histología de la Facultad de Medicina UANL. Las biopsias se tomaron de la periferia de la herida, en una zona ya epitelizada y no involucraron piel fuera del área de la herida original.

Pasos seguidos para toma de biopsia:

1. Adecuada asepsia y antisepsia con clorhexidina.
2. Anestesia del área con Lidocaína 2% infiltrada mediante inyección intradérmica.  
Se espero 5 minutos para obtener efecto anestésico.
3. Con un sacabocado desechable de 4mm de diámetro (Miltex®, Integra LifeSciences Corportation, NJ), se tomó la biopsia realizando presión sobre la piel con el borde filoso del mismo.
4. Al obtener el tejido, éste se colocó inmediatamente en un recipiente con formol al 10% para su conservación hasta procesamiento para estudio histopatológico.
5. En caso necesario se colocó sutura de nylon.

La muestra se secciono transversalmente y se incluyó en cápsula de parafina y se secciono para obtener cortes histológicos de 4  $\mu$ m de espesor usando un micrómetro (RM2245, Leica, Wetzlar, Alemania). Los tejidos cortados se desparafinaron en xilol y se rehidrataron en alcoholes a diferentes concentraciones (etanol 100°, etanol 96°, etanol 80° y agua destilada). Se tiñeron con hematoxilina por 3 minutos y se lavó con agua de grifo y agua destilada. Posteriormente se tiñeron con eosina por 30 segundos

y se hidratarán con alcoholes a diferentes concentraciones. Se montarán y fijaron en un portaobjetos y se cubrieron con cubreobjetos.

Una vez obtenidas las tinciones generales de Tricrómico de Masson y Hematoxilina y Eosina, se procedió a su evaluación histológica realizada por médico del Departamento de Histología, el cual también será ciego respecto a distribución de pacientes en el tratamiento y control, para evaluar el grado de re-epitelización de la herida, haciendo énfasis en la cantidad de tejido de granulación, la angiogénesis, el infiltrado leucocitario, la maduración de las fibras de colágeno y la presencia de hipo/hipergranulosis e hiperqueratosis.

Las medidas en el nuevo epitelio formado fueron llevadas a cabo mediante la toma de imágenes digitales de alta resolución con un microscopio Nikon Eclipse 50i® (Nikon Instruments Inc. Melville, NY, USA) y el software de análisis de imágenes Digital Sight DDS-2Mu® (Nikon Instruments Inc. Melville, NY, USA)

Los bloques de parafina se conservarán por un mínimo de 5 años, según se contempla en el consentimiento clínico del procedimiento que originó la muestra. El hospital conservara la historia clínica durante al menos 5 años con respecto a la fecha de extracción de la biopsia.

### Índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI)

Instrumento validado y ampliamente utilizado para evaluar la calidad de vida en pacientes con padecimientos dermatológicos. La versión española del DLQI es un instrumento que consta de 10 ítems y cuyo marco temporal abarca los 7 últimos días. Cada una de las preguntas del cuestionario incluye una escala tipo Likert con 4 posibles respuestas: muchísimo, mucho, un poco, en absoluto. Con puntuaciones de 3, 2, 1 y 0, respectivamente, y una quinta opción de respuesta no procedente. Las dimensiones de salud incluidas son síntomas y percepciones (ítems 1-2), actividades diarias (ítems 3-4), ocio (ítems 5-6), trabajo/ estudio (ítem 7), relaciones interpersonales incluyendo la sexualidad (ítems 8-9) y tratamiento (ítem 10). La puntuación final se obtiene mediante la suma de la puntuación de cada ítem y va de 0 (mínimo impacto en la calidad de vida) a 30 puntos (máximo impacto en la calidad de vida). Se le pidió al paciente que rellenara el DLQI en la visita basal (visita 1) y una vez que la herida haya reepitelizado completamente (visita 2, 3 o 4)

### Encuesta de satisfacción del producto

Es una medición que está basada en variables ordinales, subjetivas ya que considera parámetros de satisfacción de resultados del tratamiento por parte del paciente y del facultativo y se expresan como variables politómicas (por ejemplo.: leve, moderado, severo).

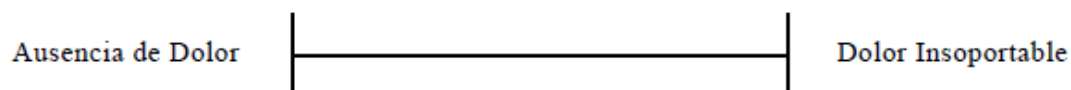
### Evaluación del dolor

Para evaluar la seguridad en el uso del producto sobre las heridas abiertas, se evaluó el dolor que experimentó el paciente a través de la escala VAS:

La “Escala Visual Analógica” (VAS), ideada por Scott Huskinson en 1976, es el método de medición empleado con más frecuencia en la evaluación del dolor. Consiste en una línea de 100 mm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y termina en ángulo recto en sus extremos. Sólo en los extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea (33).

La escala VAS es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Su validez para la medición del dolor experimental ha sido demostrada en numerosos estudios y su fiabilidad también ha sido recientemente evaluada, encontrándose satisfactoria (34-37)

### Escala VAS



*Adaptado de Serrano Atero MS et al. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2002*

### Evaluación de efectos adversos

En el caso de evaluación de seguridad los signos y síntomas correspondientes a acontecimientos adversos durante el estudio clínico, fueron recogidos durante las visitas, por comunicación espontánea o por indicación del equipo de investigación, y fueron descritos en el formulario correspondiente para documentar la tolerancia al mismo. Estos registros contienen la información sobre la naturaleza, severidad, tiempo de inicio y tiempo de duración de los acontecimientos adversos, las acciones tomadas para revertirlas y la probabilidad de que guardara relación con el tratamiento del estudio según el criterio de imputabilidad de Karch y Lasagna, además de cualquier otra cuestión que se estime oportuna.

La notificación completa y oportuna de todos los acontecimientos adversos que se produzcan durante la administración del producto en investigación servirá al investigador principal para identificar reacciones adversas, permitiendo así:

- Una mejor comprensión de la toxicidad del compuesto
- La debida modificación del producto en estudio
- Un análisis de riesgo apropiado para la advertencia de efectos adversos (en caso de darse) en las instrucciones de uso del producto

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Estar de acuerdo en participar voluntariamente en el estudio y que den su consentimiento informado por escrito.
- Adecuado nivel de comprensión del estudio clínico.
- Disponibilidad para garantizar las visitas al centro investigador. Esto se confirma para no comprometer la evaluación de la eficacia final del estudio.
- Adultos entre 18 y 65 años.
- Presencia de áreas cruentas de cualquier origen con un tamaño de al menos 18 cm<sup>2</sup>

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Historial de alergias conocidas a la colagenasa, hialuronidasa o a cualquier otro componente de la fórmula.
- Tratamiento oncológico activo, o que hayan estado en el mismo en los últimos 6 meses.
- Pacientes con enfermedades concomitantes (ej. Hipertensión, lupus, artritis, epilepsia), homeopatías o cualquier otra que a juicio del investigador interfirieran con el tratamiento.
- Pacientes tratados con esteroides.

- Estar participando en otro estudio clínico.
- Paciente con inmunosupresión sistémica.
- Estar embarazada.
- Necesidad de cirugía u hospitalización durante el estudio.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que decidan abandonar el estudio de investigación
- No acudir a una visita, con un margen de error de  $\pm 1$  días de la fecha estipulada en las visitas.
- Utilizar otro tratamiento que afecte la cicatrización
- No haber cumplido con la aplicación del tratamiento como fue indicado
- Embarazo durante el estudio



## **MANEJO, CORRECCIONES Y ARCHIVO DE DATOS**

### **Manejo de Datos**

Todos los datos relevantes de los sujetos del estudio se transcribirán con bolígrafo azul o negro al Formato de Reporte de Caso (FRC). Los FRC deben ser cumplimentados de forma completa y legible para facilitar el posterior procesamiento estadístico. Una vez finalizado el estudio, se evaluarán todos los datos recogidos en los FRC para la redacción del informe final.

### **Correcciones**

En caso de ser necesaria alguna corrección en el FRC o cualquier información que se guarde en papel, se tachará el dato incorrecto con una línea simple que permita su lectura y a su lado se escribirá el dato correcto, junto con la firma y fecha de quién realiza la corrección.

### **Archivo de Datos**

Toda la documentación referente al estudio permanecerá almacenada en el archivo del estudio bajo custodia del investigador principal hasta la finalización de este una vez finalizado el estudio, la documentación se indexará y pasará al archivo general del centro, cumpliéndose las recomendaciones establecidas con respecto a las normas de Buena Práctica Clínica.

El investigador principal se ocupará de que los códigos de identificación de los sujetos se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el

estudio. El propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al estudio durante el tiempo que exige la legislación.

Todos los datos y documentos se pondrán a disposición de las autoridades competentes si éstas así lo solicitan. Se asegurará, en todo caso, la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo.

## **MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN**

Se llevó a cabo una aleatorización por bloques, en los que se aseguró la distribución aleatoria de los grupos de tratamiento a los que pertenece cada paciente de manera 1:1, siendo 24 pacientes en el grupo control y 24 en el grupo experimental. En el estudio presente se realizó un corte hasta el paciente número 25, respetando el orden de la lista de aleatorización. El objetivo fue asegurar que cada paciente tenga la misma probabilidad de recibir el tratamiento. La aleatorización se realizó mediante generación de números aleatorios en Microsoft Excel y asignación posterior a los grupos de los códigos de cada paciente.

## **Tratamiento en Estudio**

### **PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN**

*Pbserum SHS30*

- Cada sujeto participante en el grupo de tratamiento recibió 2 botes de 30 ml de Pbserum SHS30® (Dispositivo médico aún no aprobado en México fabricado por PROTEOS Biotech, Albacete, España) necesarios para todo el periodo experimental (3 semanas).
- Los pacientes incluidos en el grupo control no recibieron ningún producto.
- La atención médica y el material de curaciones fue brindado por el Departamento de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para el grupo control y el grupo experimental.

Una vez que el paciente cumplió los criterios de inclusión y exclusión, y fue reclutado para participar en el estudio, en la visita 0, se explicó detalladamente al grupo tratado cómo se administra el producto, la cantidad y área, realizando una primera aplicación a modo demostrativo y cubriendo la herida con el apósito ADAPTIC® (Systagenix, Gatwick, UK). En el caso del grupo control, el procedimiento solamente consistió en cubrir la herida con el apósito.

El tratamiento fue administrado cada 8 horas (al levantarse, a medio día y antes de dormir). La administración se realizó según las siguientes instrucciones:

- 1) En cada aplicación se realizaron 3 pulverizaciones por área afectada, distribuyendo las mismas de manera homogénea (en la visita inicial (día 1) el

investigador indicó el número de aplicaciones por herida y su distribución para su correcta homogenización en toda el área a tratar.

- 2) La distancia de aplicación fue de 10 cm con una inclinación de aproximadamente 30° del bote.

#### *Criterios para la Modificación de las Pautas*

Dado el carácter del estudio clínico, no está prevista la modificación de la pauta. En el caso de acontecimientos adversos graves en cualquier fase del estudio, el paciente continuará el periodo de observación evaluación y se registrarán y declararán los efectos adversos observados.

#### *Tratamientos Previos y Concomitantes*

Cualquier tratamiento farmacológico que se fue registrado en el Formato de Reporte de Caso (FRC). El investigador del estudio juzgó la idoneidad de la continuidad del participante en el mismo.

#### *Medicación de Rescate*

La presencia de infección se trató con antibiótico que cubra estreptococos y estafilococos.

### *Tratamientos no permitidos y permitidos*

Cualquier tratamiento que se realice durante el periodo de seguimiento deberá ser registrado en el FRC. Los investigadores del estudio juzgaron la idoneidad de la continuidad del participante en el mismo. El participante utilizó protector solar. Quedando explícitamente excluido el uso de cualquier otro producto para cicatrices.

### *Evaluación de Cumplimiento*

El tratamiento para el estudio se proporcionó al paciente bajo la supervisión del investigador principal. Dado que el producto lo usó el propio sujeto participante del estudio en su domicilio, el control del cumplimiento se realizó mediante la devolución por parte del sujeto participante en el estudio de los envases llenos o vacíos al investigador principal al final del periodo experimental. El producto bajo estudio sólo podrá ser utilizado por el participante del estudio. No podrá ser utilizado por sujetos ajenos al estudio.

## **VALORACIÓN DE SEGURIDAD**

El parámetro principal para la evaluación del perfil de la seguridad clínica fue el registro, evaluación y seguimiento de los incidentes.

### *Notificación de Acontecimientos Adversos (AA)*

Un AA que ocurra durante el desarrollo del estudio una vez administrada una dosis del

producto sanitario e independientemente de la dosis administrada y de si el acontecimiento es consecuencia de una interacción, o por abuso de los productos sanitarios bajo estudio, debe ser notificado al investigador principal inmediatamente y no más tarde de 3 días naturales posteriores a tener conocimiento de este.

La notificación se realizará utilizando el formulario de notificación incluido en los anexos.

Acontecimiento adverso: todo incidente médico perjudicial, enfermedad o lesión no prevista o signo clínico desfavorable, incluido un resultado analítico anómalo, que se produce en sujetos, usuarios u otras personas en el contexto de una investigación clínica, tenga o no relación con el producto en investigación.

Acontecimiento adverso grave (AAG): todo acontecimiento adverso que ha tenido alguna de las siguientes consecuencias:

a) fallecimiento,

b) deterioro grave de la salud del sujeto que cause:

i) enfermedad o lesión potencialmente mortales,

ii) deterioro permanente de una función corporal o de una estructura corporal,

iii) hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente,

iv) intervención médica o quirúrgica para evitar una enfermedad o lesión potencialmente mortales o el deterioro permanente de una función corporal o

de una estructura corporal,

v) enfermedad crónica,

c) sufrimiento fetal, muerte fetal o una deficiencia física o psíquica o malformación congénita.

### **Descripción:**

La recogida de AA la llevó a cabo el investigador del estudio describiéndola según su duración, intensidad, frecuencia, gravedad y relación de causalidad entre el tratamiento y el acontecimiento.

1. La duración se refiere al tiempo transcurrido desde la aparición del acontecimiento hasta su finalización.

2. La intensidad se definirá según una escala de tres graduaciones:

- leve: momentánea, tolerada por el sujeto, sin necesidad de tratamiento adicional.
- moderada: interfiere con la actividad normal del sujeto, pudiendo requerir tratamiento adicional.
- severa: imposibilita la actividad normal del sujeto y requiere tratamiento adicional.

3. La frecuencia se definirá como: puntual, recurrente o persistente.

4. La relación de causalidad.

5. La gravedad o no gravedad de cualquier AA viene establecida por la definición antes

mencionada.

Los AA/RA serán registrados, además de en la historia clínica del paciente, en la hoja específica de recogida de AA en el cuaderno de recogida de datos

**Reacción adversa grave e inesperada (RAGI):** Se considerará a toda reacción adversa grave cuya naturaleza, gravedad o desenlace no sean coherentes con la información de seguridad del producto. Debe ser notificado de la misma forma que un acontecimiento adverso grave.

**Registro:**

Los AA ocurridos tras la administración del producto sanitario y observados durante la realización del estudio clínico, bien sean recogidos por el investigador principal o bien referidos por el propio paciente o los padres o representante legal, deben ser registrados en el formulario de descripción de acontecimientos adversos. Este formulario se encuentra en el FRC de cada participante en el estudio.

Se notificarán todos los eventos desfavorables que ocurran entre el primer procedimiento relacionado con el estudio y el último procedimiento notificado relacionado con el estudio, sólo considerándose acontecimientos adversos los que ocurran después de la primera administración del producto sanitario en estudio.

Todos los acontecimientos adversos ocurridos tras la administración del producto sanitario, independientemente de su gravedad, de su intensidad o de su presunta relación con el tratamiento en estudio deberán registrarse en los documentos fuente y en el FCR, utilizando una terminología médica. Cuando sea posible, se proporcionarán



los diagnósticos cuando los signos y los síntomas se deban a una etiología común. El investigador tendrá que anotar en el FCR su opinión sobre la relación de los acontecimientos adversos con el tratamiento en estudio. Se registrarán en los documentos fuente todas las medidas requeridas para el tratamiento de los acontecimientos adversos y se notificarán de acuerdo con las instrucciones que figuran en el CRD. Así mismo, también quedará registrada la evolución de los acontecimientos adversos.

El investigador principal asume la responsabilidad de notificar a las autoridades legales (COFEPRIS) en tiempo y forma, todas las sospechas de acontecimientos adversos graves que cumplan con los criterios de notificación descritos en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-240-SSA1-2012.

Para ello se utilizará el formulario de “NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES O INCIDENTES ADVERSOS DE DISPOSITIVOS MÉDICOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA “.

Las notificaciones pueden ser enviadas al correo electrónico [tecnovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:tecnovigilancia@cofepris.gob.mx), ser ingresadas en el Centro Integral de Servicios (CIS) de la COFEPRIS, ubicado en Oklahoma No. 14, colonia Nápoles, delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810, o a través de la plataforma de “Notificación de incidentes o incidentes adversos de dispositivos médicos por el Titular del Registro Sanitario, Fabricante, Distribuidor o Comercializador” en la URL de COFEPRIS

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

### Consideraciones Generales

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normativas internacionales sobre ensayos clínicos:

- La declaración de Helsinki en su última versión revisada.
- Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).
- UNE-EN ISO 14155 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas Prácticas Clínicas.

Asimismo, todos los procedimientos fueron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

- Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.
- Título tercero. De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación. Capítulo I Artículos 61-64
- Título tercero Capítulo II De la investigación farmacológica, Artículos 65-71

Con la excepción de aquellas situaciones de emergencia, no se permitieron cambios o desviaciones del protocolo sin la aprobación documentada. Esta estipulación no se aplicó a aquellos cambios que se realizaron para reducir las molestias o evitar riesgos

a los sujetos y a los cambios que afectaron a los aspectos administrativos del estudio (p. ej., cambio de monitor).

#### Control de Garantía de Calidad

El equipo investigador del estudio clínico se someterá a las inspecciones que le sean requeridas tanto del investigador principal como por parte de las autoridades sanitarias de la administración.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Proceso de obtención

Todos los sujetos fueron informados para obtener el consentimiento sobre las características del estudio verbalmente y por escrito a través de la Hoja de Información al paciente que incluía la información sobre los siguientes aspectos del estudio clínico:

- Derechos de la persona que participa en el estudio
- Objetivos del estudio
- Metodología empleada
- Tratamiento administrado
- Incomodidades y riesgos derivados del estudio
- Posibles acontecimientos adversos
- Acceso a los datos y confidencialidad

- Compensación económica y póliza de seguro
- Investigador responsable del estudio

Una vez los sujetos comprendieron todo lo referente al estudio otorgaron su libre conformidad para la participación en el estudio firmando el Consentimiento Informado junto al investigador principal y antes de iniciar el estudio.

Al firmar y fechar el formulario de consentimiento, el sujeto declaró su participación voluntaria y su intención de cumplir el protocolo del estudio y las instrucciones del investigador y responder a las cuestiones que se plantearan a lo largo del estudio.

El sujeto conservó a lo largo del estudio la hoja de información, con toda la información relevante del mismo, incluido el contacto con el investigador. El investigador conservó el consentimiento informado en el archivo del estudio.

Como información adicional, se advirtió a los sujetos participantes del estudio de la responsabilidad que implica su participación y fueron advertidos de las prohibiciones de tomar otros fármacos o drogas sin el conocimiento del investigador. También se les advirtió de todas las pruebas que les fueron realizadas.

#### Confidencialidad de los Datos

El investigador principal aseguró el mantenimiento de la confidencialidad de los sujetos participantes. Tanto en los FRC como en otros documentos los sujetos no fueron identificados por sus nombres sino por un código de identificación. El investigador principal guardó un registro de la inclusión de sujetos que muestre los códigos,

nombres y direcciones.

Los FRC se completaron cuidadosamente. Cualquier corrección o supresión de datos se realizó por escrito junto a la línea que se corrigió, de modo que la entrada original resulte legible. El cambio fue firmado y fechado por el investigador principal u otra persona autorizada. Siempre que sea posible se adjuntará una explicación de este.

Podrán tener acceso a los datos confidenciales de los sujetos el personal asignado al estudio, el/los monitores/es designados por el investigador principal. El acceso a los datos “crudos” también está permitido al estadístico que realice el análisis, por supuesto manteniendo de la confidencialidad de los participantes.

Las historias clínicas de los sujetos participantes, así como toda la documentación perteneciente al estudio que deba ser conservada en el archivo del estudio por el investigador principal, serán custodiadas durante el período de tiempo establecido por la legislación local en un archivo bajo llave, reflejando cualquier traspaso o eliminación de estos.

## CAPÍTULO V. RESULTADOS

Se lograron reclutar un total de 25 pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión y aceptaron participar, 17 pertenecen al grupo intervención y 8 al grupo control, se presentó abandono en 2 pacientes del grupo control, el resto concluyó el estudio. De los sujetos a estudiar no se encontraron diferencias significativas en sus características demográficas, lo cual hace una muestra homogénea (Tabla1).

<b>Característica</b>	<b>Intervencion</b>	<b>Control</b>	<b>p*</b>
Sexo femenino	4 (23.5)	2 (33.3)	0.632
Sexo masculino	13 (76.5)	4 (66.7)	-
Edad, mediana (RIQ), años	35 (27-52)	35 (27-50)	0.861
Peso, mediana (RIQ), kg	80 (67.5-90.5)	90 (77-100)	0.262
Talla, mediana (RIQ), cm	170 (160-175)	175 (162-181)	0.219

\*Prueba exacta de Fisher para variables categóricas con muestras pequeñas

para el sexo

\* Prueba U de Mann Whitney para 2 grupos independientes con variables continuas para edad, peso y talla.

El objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia del producto Pbserum SHS30, mediante la evaluación de las heridas tomando en cuenta el grado de epitelización. En nuestro análisis, se encontró una reducción significativa del área de pixeles inicial en comparación al final en el grupo intervención, y no así en el grupo control ( $p < 0.001$  y  $0.116$  respectivamente). De igual manera, usando como unidad de medida los  $\text{cm}^2$ , también se observó una reducción significativa en el área inicial en

comparación con la final del grupo intervención ( $p < 0.001$ ), esta reducción no se observó en el grupo control ( $p 0.345$ ) (Tabla 2). Así mismo, utilizando medias se encontró una tendencia hacia la mejoría clínica que favorece al grupo intervención contra el control, encontrando una disminución del porcentaje del área en cm<sup>2</sup> de 64.83% del grupo intervención contra solo 30.35% del control.

<b>Tabla 2. Área en cm<sup>2</sup> y pixeles</b>			
<b>Grupo</b>	<b>Área inicial cm<sup>2</sup> mediana (RIQ)</b>	<b>Área final cm<sup>2</sup> mediana(RIQ)</b>	<b>p*</b>
Intervención	45.5 (17-79.5)	16 (12-52)	<b>&lt;.001</b>
Control	28 (14.24-62.5)	19.5 (6.62-42.75)	0.116
	<b>Pixeles inicial mediana (IQR)</b>	<b>Pixeles final mediana (IQR)</b>	
Intervención	538443 (275848-1273223)	166047 (38051-523350)	<b>&lt;.001</b>
Control	575628 (245230-1171441)	255859 (24367-784500)	0.345

\*Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para datos emparejados.

En, la evaluación histológica sobre grado de epitelización, neovascularización, infiltrado inflamatorio y cantidad de colágeno no se encontraron diferencias entre los grupos del estudio (Tabla 3)., Sin embargo, se observó aumento en los vasos sanguíneos en las muestras finales del grupo intervención (Tabla 3).

**Tabla 3. Histología (Vasos sanguíneos, Infiltrado leucocitario, Leucocitos, Colágeno)**

<b>Característica</b>	<b>Intervención</b>	<b>Control</b>	<b>p*</b>
<b>Vasos sanguíneos inicial</b>			0.936
Vasos inicial, abundante	3 (17.6)	0 (0)	
Vasos inicial, moderado	9 (52.9)	5 (83.3)	
Vasos inicial, escaso	5 (29.4)	1 (16.7)	
<b>Vasos sanguíneos final</b>			0.552
Vasos final, abundante	7 (41.2)	1 (16.7)	
Vasos final, moderado	8 (47.1)	5 (83.3)	
Vasos final, escaso	2 (11.8)	0 (0)	
<b>Infiltrado leucocitario inicial</b>			0.398
Infiltrado inicial, abundante	3 (17.6)	2 (33.3)	
Infiltrado inicial, moderado	9 (52.9)	3 (50)	
Infiltrado inicial, escaso	5 (29.4)	1 (16.6)	
<b>Infiltrado leucocitario final</b>			0.559
Infiltrado final, abundante	7 (41.2)	3 (50)	
Infiltrado final, moderado	8 (47.1)	3 (50)	
Infiltrado final, escaso	2 (11.8)	0 (0)	
<b>Leucocitos inicial</b>			0.158
Mononuclear	6 (35.3)	2 (33.3)	
Equivalente	6 (35.5)	0 (0)	
Polimorfonuclear	5 (29.4)	4 (66.7)	
<b>Leucocitos final</b>			0.984
Mononuclear	5 (29.4)	2 (33.3)	
Equivalente	9 (52.9)	3 (50)	
Polimorfonuclear	3 (17.6)	1 (16.7)	
<b>Colágeno inicial</b>			0.529
Colágeno inicial, abundante	5 (29.4)	1 (16.7)	
Colágeno inicial, moderado	6 (35.3)	3 (50)	
Colágeno inicial, mínimo	5 (29.4)	2 (33.3)	
Colágeno inicial, no detectable	1 (5.9)	0 (0)	
<b>Colágeno final</b>			0.504
Colágeno final, abundante	6 (35.5)	2 (33.3)	
Colágeno final, moderado	7 (41.2)	2 (33.3)	
Colágeno final, mínimo	3 (17.6)	2 (33.3)	
Colágeno final, no detectable	1 (5.9)	0 (0)	

\*Prueba de Chi cuadrada para variables categóricas.



Uno de los aspectos fundamentales en el cuidado de las heridas es la calidad de vida que presenta el paciente. En nuestro estudio, se observó que calidad de vida aumentaba significativamente en el grupo intervención con la prueba DLQI. El grupo de intervención reportó un “Alto impacto” en la calidad de vida al inicio del estudio, reportando “Poco impacto” en la calidad de vida al final (p 0.036), mientras que el grupo control no presento esta mejoría (p 0.109) (Tabla 4).

<b>Grupo</b>	<b>DLQI inicial</b>	<b>DLQI final</b>	<b>p*</b>
Intervención (media, rango)	4 (2.5-4)	2 (2-3)	0.036
Control	4 (4-4)	3.5 (1.75-4)	0.109

\*Prueba de Wilcoxon para datos emparejados con variables ordinales.

El dolor es otra de las características que aquejan al paciente con heridas crónicas, generalmente una herida cuando mayor cronicidad tiene es más probable que ese dolor sea bien tolerado por el paciente o se adapte a él. Al realizar la escala visual análoga del dolor al inicio y el final del protocolo, encontramos que en ambos grupos la mejoría del dolor disminuyó significativamente tanto para el grupo intervención y control (p 0.001 y 0.024 respectivamente) (Tabla 5).

<b>Característica</b>	<b>EVA inicial</b>	<b>EVA final</b>	<b>p*</b>
Intervención (media, rango))	6 (3-7.5)	3 (0-6)	0.001
Control	3 (1.75-7.25)	0.5 (0-2)	0.024

\*Prueba de rangos consigno de Wilcoxon para datos emparejados con variables numéricas.

Por otra parte, la satisfacción de un medicamento es muy importante para valorar la posibilidad de su uso continuo. Para esto, se evaluaron varios puntos como la opinión general, la apariencia, aroma, extensibilidad y la sensación sobre la herida. Se encontró que la mayoría de los participantes presentaba una alta satisfacción a estas características del producto (Tabla 6).

**Tabla 6: Encuesta satisfacción del paciente**

<b>Característica</b>	<b>Opinión general</b>	<b>Apariencia</b>	<b>Aroma</b>	<b>Extensibilidad sobre la herida</b>	<b>Sensación sobre la herida</b>
Me gusta mucho	15 (88.2)	15 (88.2)	15 (88.2)	14 (82.4)	14 (82.4)
Me gusta moderadamente	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.9)
Me gusta levemente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No me gusta ni me disgusta	0 (0)	0 (0)	1(5.9)	0 (0)	2 (11.8)
Me disgusta levemente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Me disgusta moderadamente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Me disgusta mucho	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

La eficacia es otra de las características evaluadas para el producto, se cuestionó a los participantes sobre la autopercepción sobre aspectos funcionales y estéticos de la herida, tales como la apariencia de la cicatriz, aporte de elasticidad, mejora la pigmentación, mejora el color y si mejora (reduce) el tamaño de la cicatriz, obteniendo que la gran mayoría de los participantes estaban totalmente de acuerdo en la mejoría de estas características evaluadas (Tabla 7).

<b>Tabla 7: Eficacia</b>					
<b>Calificación</b>	<b>Mejora aparición de la cicatriz</b>	<b>Aporta elasticidad de la cicatriz</b>	<b>Mejora pigmenta ción</b>	<b>Mejora el color</b>	<b>Mejora el tamaño de la cicatriz</b>
Totalmente de acuerdo	15 (88.2)	15 (88.2)	17 (100)	15 (88.2)	16 (94.1)
De acuerdo	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0)	2 (11.8)	0 (0)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.9)
En desacuerdo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalmente en desacuerdo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Así mismo, se valoró la calificación del participante al uso del producto, encontrando muy satisfactorio y satisfactorio, además, todos los pacientes afirmaron que volverían a usarlo si se requiriera (Tabla 8 y 9).

<b>Tabla 8. Calificación del producto</b>	
Muy satisfactorio	14 (82.4)
Satisfactorio	3 (17.6)
Indiferente	0 (0)
Insatisfactorio	0 (0)
Muy insatisfecho	0 (0)

<b>Tabla 9: ¿Volvería a usar el producto?</b>	
Seguramente sí	17 (100)
Probablemente si	0 (0)
No sé	0 (0)
Probablemente no	0 (0)
Seguramente no	0 (0)

Un parámetro muy importante en la valoración de los medicamentos es estar presente de los efectos adversos, el cual afortunadamente no se presentaron con el uso de Pbserum. Solo dos pacientes del grupo intervención (8%) presentaron reacciones mínimas (ligera irritación), la cual cedió a los 10 minutos posteriores a la aplicación del

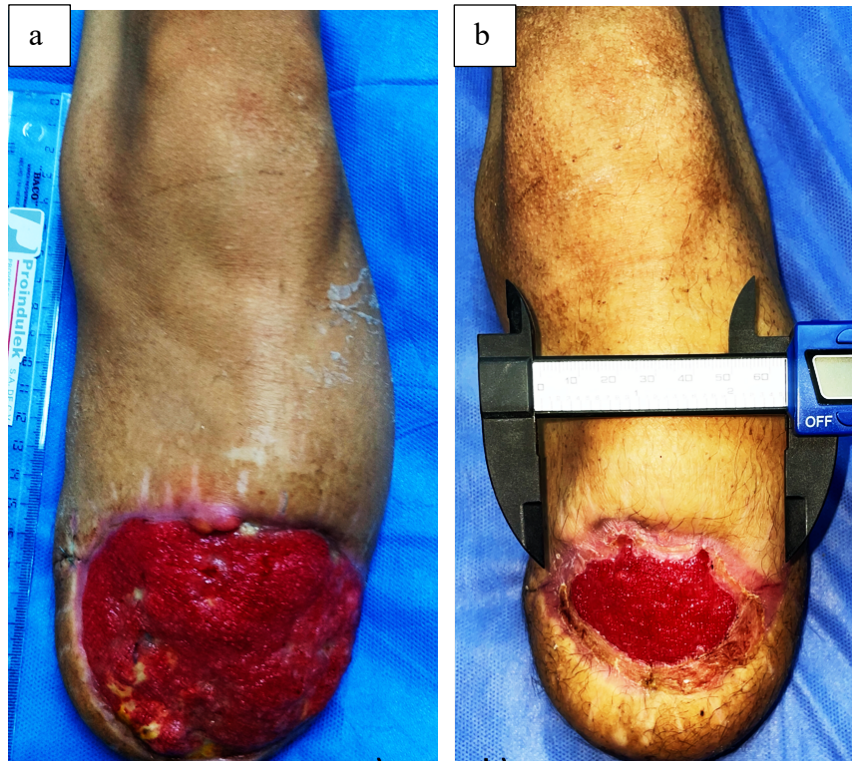
producto, y solo se presentaron durante la primera aplicación, por lo que continuaron con el estudio hasta el final sin inconvenientes.

Por último, para evaluar la opinión del producto por parte del equipo médico se realizó una encuesta facultativa sobre la apariencia, el aroma, la facilidad de aplicación, reducción del tiempo de cicatrización, mejora el aspecto, tolerancia y el grado de satisfacción. En la mayoría de los casos, la opinión de los profesionales a los parámetros fue muy satisfactorio y satisfactorio, y solo una minoría presentaba indiferencia en alguna de las características (Tabla 10).

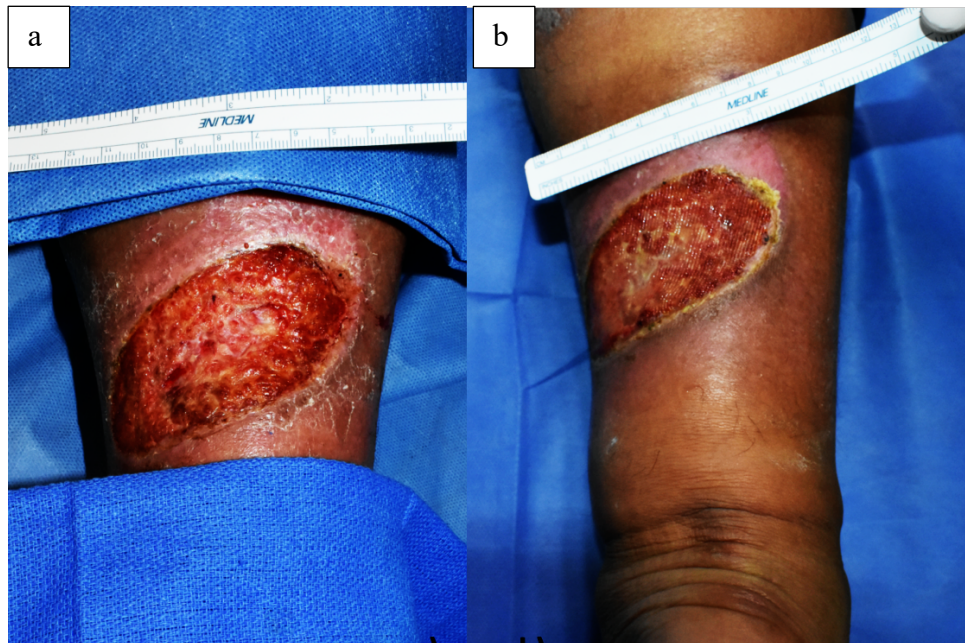
**Tabla 10: Encuesta de satisfacción del facultativo**

<b>Calificación</b>	<b>Apariencia</b>	<b>Aroma</b>	<b>Cacilidad de aplicación</b>	<b>Reduccion tiempo de cicatrización</b>	<b>Mejora aspecto herida</b>	<b>Tolerancia</b>	<b>Grado de satisfacción</b>
Muy satisfactorio	13 (76.5)	12 (70.6)	15 (88.2)	14 (82.4)	15 (88.2)	12 (70.6)	15 (88.2)
Satisfactorio	4 (23.5)	3 (17.6)	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	4 (23.5)	2 (11.8)
Indiferente	0(0)	2 (11.8)	0 (0)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0)
Insatisfactorio	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muy insatisfactorio	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

En general, se pudo observar que el producto en estudio Pbserum SHS30 mejoró clínicamente el tamaño, la apariencia y el lecho de la herida, así como la calidad de vida del paciente (*Figura 1*). Por el contrario, en el grupo control no se observó una mejoría sustancial en la calidad y tamaño de la herida (*Figura 2*).

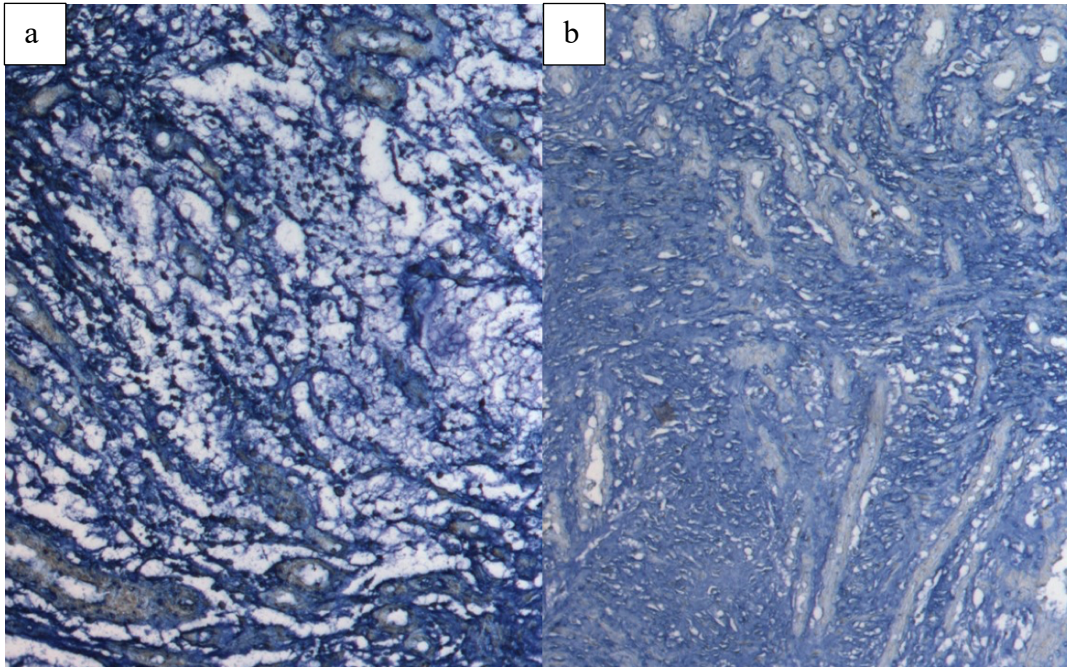


**Figura 1.** Paciente del grupo intervención, masculino de 18 años sin antecedentes que sufre amputación traumática de miembro pélvico izquierdo. **a)** Herida al inicio del estudio con relieves hipertróficos, **b)** Herida al final del estudio con disminución del tejido hipertrófico y bordes en vías de epitelización.



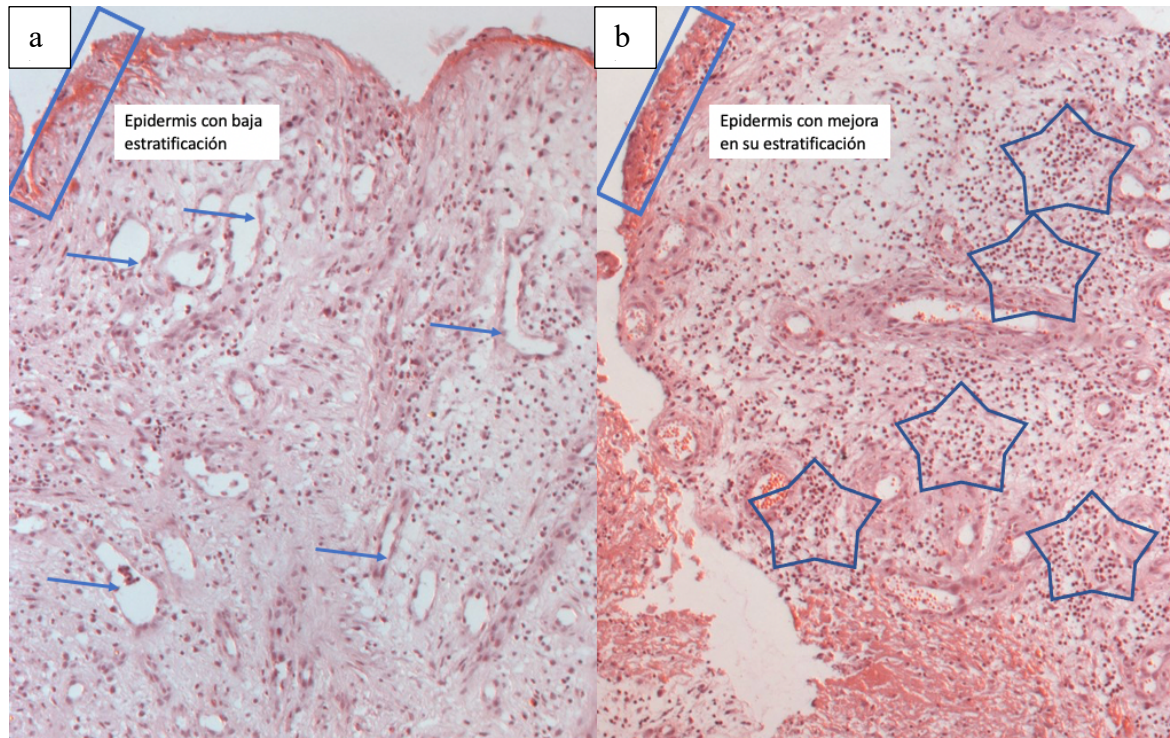
**Figura 2.** Paciente del grupo control, masculino de 37 años sin enfermedades crónicas – degenerativas con ulcera en región posterior de miembro pélvico **a)** Herida al inicio, húmeda con bordes hiperémicos, detritos celulares, tejido hipertrófico **b)** Herida al final, mejoría es casi nula con aspecto pálido.

En los estudios histológicos de estos casos representativos se apreciaron cambios importantes en el grupo intervención. En el participante de la *figura 1*, los estudios histológicos con la tinción Tricrómico de Masson mostraron una cantidad moderada de tejido conectivo denso y presencia de tejido laxo, además, se extienden pequeñas fibras que se encuentran en proceso de maduración acompañadas de vasos sanguíneos. En la muestra final, se observó abundante de tejido conectivo denso, fibras con mayor organización y menor cantidad de tejido laxo que se traduce en una mayor maduración de la herida (*Figura 3*).



**Figura 3.** Estudio histológico de biopsia teñido con Tricrómico de Masson en paciente de grupo intervención. **a)** Muestra inicial y **b)** Muestra final.

Así mismo, los análisis histológicos con la tinción de hematoxilina y eosina se detectaron cambios importantes. En la muestra inicial se presenta una cantidad moderada de vasos sanguíneos, poco infiltrado leucocitario, apreciando un tejido denso, irregular, en vías de maduración con tinción pálida y de contraste bajo. Esta propiedad tintorial corresponde a una lesión en los estadios tempranos de recuperación. Por otra parte, la biopsia al finalizar el protocolo presenta una mayor cantidad de vasos sanguíneos, abundante infiltrado leucocitario en patrón focalizado, y una epidermis con mayor estratificación (*Figura 4*).



**Figura 4.** Análisis histológico de las biopsias de la herida con tinción de Hematoxilina y Eosina. **a)** Herida al inicio, se observa una epidermis con baja estratificación. **b)** Herida al final del estudio, una epidermis con mayor estratificación.



## CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

Este es un estudio, donde se utiliza por primera vez en nuestro país el producto PBserum SHS30 con la finalidad de eficientizar la cicatrización de heridas cruentas, siendo el primer estudio clínico realizado en humanos. En la actualidad, los datos sobre el efecto de la colagenasa como técnica de desbridamiento enzimático en heridas son muy escaso, además, ninguna referencia valora la calidad de vida de los pacientes como lo hace nuestro estudio, observando que aumenta esta calidad en el grupo intervencion (38).

Gran parte de los pacientes incluidos en el estudio sufrieron alguna quemadura, al ser nuestro hospital un centro de referencia para quemaduras, muchos de los pacientes que se egresan presentan heridas que pueden llegar a cronificar. En Estados Unidos solo existe un producto aprobado por la FDA que contiene colagenasa para el uso en quemaduras (45). Al no siempre contar con el recurso de un desbridamiento quirurgico, el implementar el producto PbSerum SHS30, para preparar el lecho de la herida para un manejo definitivo podria disminuir el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes (46).

Milne y cols, realizaron un investigacion original para comparar la colagenasa contra un aposito de hidrogel en el desbridamiento de heridas. Utilizaron la colagenasa comercializada en Estados Unidos, compararon por 42 dias a 14 pacientes con el uso de un hidrogel y 13 con el uso del producto, encontraron un desbridamiento del tejido

no viable en 11 pacientes (85%) contra solo 4 pacientes del grupo del hidrogel (29%) (47). A diferencia de nuestro estudio que se comparo en 21 días, todos los pacientes control presentaron un desbridamiento total del tejido necrotico, las heridas estaban limpias, y solo estaban en vias de granulación. Es destacado mencionar que en este estudio no valoraban satisfaccion del paciente, calidad de vida, ni se tomaron biopsias para valoracion histologica, por lo que el presente estudio cuenta con mas variables que apoyan el efecto desbridante del PbSerum.

Janssen, A. H. J y cols, realizaron una busqueda sistematica sobre el tratamiento de heridas con presion negativa versus el cuidado estandar de las heridas y su influencia en la calidad de vida, encontrando que durante la primer semana de uso la terapia de presion negativa condujo una calidad de vida mas baja (48). Si bien la terapia de presion negativa es una herramienta ampliamente aceptada y estudiada, pero en nuestro medio puede ser de dificil acceso, podemos resaltar que el producto PbSerum presento una mejoria en la calidad de vida de los pacientes.

Las heridas crónicas son una entidad muy frecuente en nuestro medio, generan grandes costos al sistema de salud, y disminuyen la calidad de vida de los pacientes pudiendo incapacitarlos de hasta las actividades más básicas, así como también impactar en la calidad de vida de los cuidadores (39). El mejorar al menos una de estas áreas, ayudará en el tratamiento de esta gran problemática en nuestros hospitales. Con el uso de Pbserum SHS30 los pacientes tuvieron una mejoría en el impacto de su calidad de vida.

El modelo de fotografía y análisis que se utilizó en el estudio es bastante aceptable y reproducible para posteriores estudios. Rodrigo Bruno y cols midieron el área de un total de 85 pacientes, fotografiaron la herida con un teléfono inteligente y usaron la aplicación imitoMeasure (imito; imito AG, Zurich, Suiza) y posteriormente tomaron fotografías de la misma herida mediante una cámara digital de 10 megapíxeles y realizaron la medición del área mediante el software ImageJ sin encontrar diferencias importantes. (49)

Travis A. Montley y cols, realizaron un ensayo clínico donde compararon el desbridamiento mecánico de úlceras diabéticas con y sin colagenasa. Se estudiaron 55 sujetos, multicéntrico, la aplicación se realizaba una vez al día y encontraron que las heridas cerraban a las 9 semanas con el uso de colagenasa y 11 semanas del control. Presentaron 38 eventos adversos, 20 en el grupo con colagenasa y 18 en el control, no se mencionan que tipo de eventos pero es probable que sean debido al desbridamiento quirúrgico que se realizó a los pacientes, que a diferencia de nuestro estudio no se realizó, y que solo se tuvo 2 reacciones mínimas. Mencionan en su discusión que para valorar los efectos menos visibles se podría medir mediante biopsia de tejido y pruebas histológicas y bioquímicas la eficacia del desbridamiento, característica que nuestro estudio sí presenta, ya que se valoró la presencia de nuevos vasos sanguíneos, la presencia de infiltrado leucocitario y la percepción total de colágeno maduro, elementos que ayudan a equiparar con los resultados clínicos (50)

Como previamente se describió, el producto PBserum SHS30 fue muy bien aceptado por el grupo de intervención, la encuesta de satisfacción del paciente siempre dio resultados positivos y satisfactorios al uso del producto. No se reportó ninguna respuesta insatisfactoria o indiferente, ya que el 100% de los pacientes volvería a usar el producto, además de no presentar efectos adversos mayores. La mayoría de los estudios no valoran la satisfacción del paciente.

Se tienen varias limitantes que restringen este ensayo clínico, se pudiera aumentar la muestra alcanzada para dar mayor poder estadístico del protocolo, los resultados que muestran que la calidad de vida de los pacientes del grupo intervención mejoró, pasando de un grupo con gran afectación en su vida a pasar al grupo de poca afectación en el cuestionario DLQI y los problemas de la piel pueden tener gran impacto en la vida (40).

Se ha reportado que el Cloranfenicol presenta algunos efectos adversos. Amanda Y Sehn y cols., realizaron una revisión sistemática sobre la eficacia y los efectos adversos del uso del cloranfenicol en ungüento para heridas, y concluyeron que produjo una reducción no significativa en las tasas de infección, encontraron hipersensibilidad retardada y esofagitis aguda como posibles efectos secundarios y no se informó anemia aplásica (52) a pesar de que existe mucha literatura que advierte el riesgo (53). Una ventaja mas del producto PbSerum SHS30 que no presenta antibioticos y los efectos adversos son minimos.

En cuestión clínica se vio que las áreas cruentas se presentaban más limpias, con menos detritus celulares, menos tejido desvitalizado, disminución del dolor y disminución del área afectada. Además, ningún paciente menciono que la aplicación del producto fuera difícil. Presentando como objetivo principal el determinar la eficacia clínica del producto para el tratamiento de heridas cruentas mediante le grado de epitelización, podemos decir que el producto mejora el grado de epitelización.

El Pbserum SHS30 es muy sencillo de aplicar, al ser en espray, a diferencia del resto de los productos comercializados que son en ungüento, los pacientes presentan apego al tratamiento y los cuidadores no mencionaron tener dificultados al apoyar a sus familiares, por lo que nos puede ayudar como desbridante enzimático en pacientes con esta patología.

Al comparar los resultados con literatura basada en el cuidado de heridas, no encontramos un estudio que valore calidad de vida en los pacientes, además que se encuentra en la literatura la presencia de efectos adversos como dolor y celulitis (38), que en nuestro estudio fue mínimo. En nuestro país solo existen reportes de caso con el uso de colagenasa/cloranfenicol (51) y no valoran aspectos histológicos, de calidad de vida ni de satisfacción por el uso del producto, en dicho trabajo mencionan los pacientes que presentan dolor al momento de realizar el cambio de apósitos, contrario al presente ensayo donde los pacientes tuvieron una mejoría en la escala visual análoga del dolor.

Existen muchas áreas de oportunidad para este producto, con el objetivo de mejorar estadísticamente nuestro estudio, el ampliar la muestra de ambos grupos, mostraría la tendencia que observamos. El protocolo se dirigió solo a pacientes ambulatorios, el añadir en un futuro pacientes internados permitiría valorar otras variables tanto clínicas como de tiempos.

## **CAPÍTULO VII. CONCLUSIÓN**

Con este estudio concluir que presenta las siguientes características:

- Mayor disminución de área en  $\text{cm}^2$  del grupo intervención.
- Mayor disminución de área en pixeles del grupo intervención.
- Se observó un aumento relativo en los vasos sanguíneos en el grupo intervención
- Aumento significativo en la calidad de vida en el grupo intervención y no así en control.
- Satisfacción alta por el uso del producto en las encuestas a pacientes.
- Eficacia alta, la mayoría de los pacientes estaban totalmente de acuerdo en la mejoría de las características (apariencia de la cicatriz, aporta elasticidad, mejora la pigmentación, mejora el color y el tamaño).
- El 100% de los participantes intervención volvería a usar el producto

## CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS

- 1.- Li J, Chen J, and Kirsner R: Pathophysiology of acute wound healing. Clin Dermatol 2007; 25: 9
- 2.- Arenas,J. (2003, Mayo). Las heridas y su cicatrización. Offarm, 22, 126-132
- 3.- Lázaro P, Longo I. Tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas. Piel (Ed Esp). 2001; 16(4): 213-20.
- 4.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de cuidados enfermeros. Úlceras por presión. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto Nacional de la Salud; 2001.
- 5- Grey JE, Enoch S, Harding KG. ABC of wound healing: wound assessment. BMJ. 2006; 332(7536): 285-8
- 6.- Burns T, Breathnach SL, Cox N, Griffiths C. Pressure Ulcer. In: Cox N. Textbook of Dermatology. Oxford: Rook's; 2004. p.17-24
- 7.- López J, Rodríguez FJ. Proceso de cicatrización. En: López J, Rodríguez FJ, López A. Manual atención enfermera en heridas y suturas. Difusión avances de enfermería; 2003. p. 30-9.
- 8.- Vermeulen H, Ubbink D, Goossens A, de Vos R, Legemate D. Apósitos y agentes tópicos para heridas quirúrgicas que cicatrizan por segunda intención (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The

Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

9.- Simms KW, Ennen K. Lower extremity ulcer management: best practice algorithm. J Clin Nurs. 2011 Jan;20(1-2):86-93. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03431.x. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21083786

10.-Ramasastry SS. Chronic problem wounds. Clin Plast Surg. 1998 Jul;25(3):367-96. PMID: 9696899.

11.- Gelfand JM, Margolis DJ. Úlceras por decúbito (por compresión) y venosas. En: Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 6a ed. Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 1412 -23

12.-Lazarus G, Valle MF, Malas M, Qazi U, Maruthur NM, Doggett D, et al. Chronic venous leg ulcer treatment: future research needs. Wound Rep Reg. 2014; 22(1):34-42

13.-Formentini M, Fernandes LP. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. An Bras Dermatol. 2014; 89(3):414-422

14.- Andrades P, Sepúlveda S, González J. Curación avanzada de heridas. Rev Chilena de Cirugía, 2004. 56 (4): 396-403.

15.- Cacicedo R, Castañeda C, Cossío F, Delgado A, Fernández B, Gómez MV, et al. Manual de Prevención y Cuidados Locales de Heridas Crónicas. Servicio Cántabro de Salud [Monografía en internet]. Cantabria: Servicio Cántabro de Salud; 2011

16.-Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: controlling the necroticcellular burden. Adv



Skin Wound Care 2004;17:66-78.

17.-O'Brien M. Debridement: ethical, legal and practical considerations. Br J Community Nurs 2003;23-5.

18.-Madhok BM, Vowden K, Vowden P. New techniques for wound debridement. Int Wound J 2013;10:247–251

19.-Waycaster C, et al. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase ointment for chronic dermal ulcers. J Comp Eff Res. 2018 Feb;7(2):149-165.

20.- Bhedi A et al. A comparative study of collagenase ointment versus povidone-iodine dressing in non-healing ulcers Int Surg. J. 2017 Jun;4(6):1992-1996

21.-Alvarez O.M, et al. A Prospective, Randomized, Comparative Study of Collagenase and Papain-Urea for Pressure Ulcer Debridement WOUNDS. 2002;14(8):293-201.

22.-Murat C, et al. Effectiveness of collagenase in preventing postoperative intra-abdominal adhesions. International Journal of Surgery Volume 11, Issue 6, July 2013, Pages 487-491

23.-Püllen R, et al. Prospective randomized double-blind study of the wound-debriding effects of collagenase and fibrinolysin/deoxyribonuclease in pressure ulcers. Age Ageing. 2002 Mar;31(2):126-30.

24.-König M, et al. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. J Wound Care. 2005 Jul;14(7):320-3

- 25.-Hosamath V, et al. Comparative study of collagenase and papain-urea based preparations in the management of chronic nonhealing limb ulcers. Indian Journal of Science and Technology. Vol. 4 No. 9 (Sep 2011) 1096-1100
- 26.-Dimick AR. Experience with the use of proteolytic enzyme (Travase®) in burn patients. J Trauma 1977;17:948–55.
- 27.-Hummel RP, Kautz PD, MacMillan BG, Altemeier WA. The continuing problem of sepsis following enzymatic debridement of burns. J Trauma 1974;14:572–9.
- 28.-Monafo WW, Bessey PQ. Wound care. In: Herndon DN, editor. Total burn care. London: WB Saunders, 1996. p. 94.
- 29.- Soroff HS, Sasvary DH. Collagenase ointment and polymyxin B sulfate/bacitracin spray versus silver sulfadiazine cream in partial thickness
- 30.-Bitencourt CS, Pereira PA, Ramos SG et al. Hyaluronidase recruits mesenchymal-like cells to the lung and ameliorates fibrosis. Fibrogenesis Tissue Repair. 2011;4:3.
- 31.-Fronza M, Caetano GF, Leite MN et al. Hyaluronidase modulates inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing. PLoS One. 2014;9:e112297
- 32.-Sharp NE, Aguayo P, Marx DJ, Polak EE, Rash DE, Peter SD, Ostlie DJ, Juang D. Nursing preference of topical silver sulfadiazine versus collagenase ointment for treatment of partial thickness burns in children: survey follow-up of a prospective randomized trial. . J Trauma Nurs. 2014 Sep-Oct;21(5):253-7.
- 33.- Serrano Atero MS, Caballero J, Cañas A et al. Valoración del dolor (I). Rev. Soc.

Esp. Dolor 9: 94-108, 2002

34.-Price DD, McGrath PA, Rafii A, et al. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures in chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17: 45-56.

35.-Price DD. Psychological and neural mechanisms of pain. New York: Raven, 1988

36.- Duncan JAL, Bond JS, Mason T, et al. Visual Analogue scale scoring and ranking: a suitable and sensitive method for assessing scar quality? *PRS* 2006;118(4):909-18

37.-Yarnitsky D,Sprecher E,Zaslansky R,et al.Multiple session experimental pain measurements. *Pain* 1996; 67:327-33.

38.- Patry J, Blanchette V. Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2017 Dec;14(6):1055-1065. doi: 10.1111/iwj.12760. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28440050; PMCID: PMC7950028.

39.- Carter M. J. (2014). Economic evaluations of guideline-based or strategic interventions for the prevention or treatment of chronic wounds. *Applied health economics and health policy*, 12(4), 373–389. <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0094-9>

40.- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x. PMID: 8033378.

41.- Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, Park KC. Molecular

Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9):2126. doi: 10.3390/ijms20092126. PMID: 31036793; PMCID: PMC6540032.

42.- *Iruxol*. IRUXOL. (n.d.). <https://smith-nephew.com/es-es/health-care-professionals/products/advanced-wound-management/iruxol#productfeature>

43.- Fuente: Base de datos de Egresos unidad de Quemados del Hospital Materno Pediátrico de Xochimilco, SSA

44.- Dirección de Enfermería de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud de la Secretaría de Salud Federal. (n.d.). Manual Clínico para la -  
calidad.salud.gob.mx.

[http://www.calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/Manual\\_Clinico\\_Heridas.pdf](http://www.calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/Manual_Clinico_Heridas.pdf)

45.- McCallon SK, Weir D, Lantis JC 2nd. Optimizing Wound Bed Preparation With Collagenase Enzymatic Debridement. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2015 Aug 15;6(1-2):14-23. doi: 10.1016/j.jccw.2015.08.003. PMID: 26442207; PMCID: PMC4566869.

46.- Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2002 Nov-Dec;10(6):354-9. doi: 10.1046/j.1524-475x.2002.10603.x. PMID: 12453138.

47.- Milne CT, Ciccarelli A, Lassy M. A comparison of collagenase to hydrogel dressings in maintenance debridement and wound closure. *Wounds*. 2012 Nov;24(11):317-22. PMID: 25876167.

48.- Janssen AH, Mommers EH, Notter J, de Vries Reilingh TS, Wegdam JA. Negative pressure wound therapy versus standard wound care on quality of life: a systematic review. *J Wound Care*. 2016 Mar;25(3):154, 156-9. doi: 10.12968/jowc.2016.25.3.154. PMID: 26947696.

49.- Biagioni RB, Carvalho BV, Manzioni R, Matiello MF, Brochado Neto FC, Sacilotto R. Smartphone application for wound area measurement in clinical practice. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2021 Feb 26;7(2):258-261. doi: 10.1016/j.jvscit.2021.02.008. PMID: 33997567; PMCID: PMC8095078.

50.- Motley TA, Lange DL, Dickerson JE Jr, Slade HB. Clinical outcomes associated with serial sharp debridement of diabetic foot ulcers with and without clostridial collagenase ointment. *Wounds*. 2014 Mar;26(3):57-64. PMID: 25860329.

51.- Ruiz, J. C., Chea, S. B., Domínguez, W. T., Suárez, A. F., Orantes, M. K., Mares, M. D. L. E., & Cherit, J. D. Uso de colagenasa/cloranfenicol para desbridamiento de úlceras dolorosas en la pierna. *Dermatología Rev Mex* 2004;48:157-60

52.- Shen AY, Haddad EJ, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Efficacy and adverse effects of topical chloramphenicol ointment use for surgical wounds: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2018 Dec;88(12):1243-1246. doi: 10.1111/ans.14465. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29573103.

53.- *Chloramphenicol*. Chloramphenicol - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/chloramphenicol>

## CAPÍTULO IX. ANEXOS

### ANEXOS I

#### 1.CUESTIONARIO DLQI

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- |    |   |   |  |  |
|----|---|---|--|--|
| 1. | <b>Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida?</b>                             | <b>Muchísimo</b><br><b>Mucho</b><br><b>Un poco</b><br><b>Nada</b> | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |  |
| 2. | <b>Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?</b>  | <b>Muchísimo</b><br><b>Mucho</b><br><b>Un poco</b><br><b>Nada</b> | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |  |
| 3. | <b>Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín?</b> | <b>Muchísimo</b><br><b>Mucho</b><br><b>Un poco</b><br><b>Nada</b> | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | <b>Sin relación</b> <input type="checkbox"/> |
| 4. | <b>Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva?</b>                          | <b>Muchísimo</b><br><b>Mucho</b><br><b>Un poco</b><br><b>Nada</b> | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | <b>Sin relación</b> <input type="checkbox"/> |
| 5. | <b>Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa?</b>                      | <b>Muchísimo</b><br><b>Mucho</b><br><b>Un poco</b><br><b>Nada</b> | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | <b>Sin relación</b> <input type="checkbox"/> |

6. Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?
- Muchísimo
- Mucho
- Un poco
- Nada  Sin relación
- 
7. Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar?
- Sí
- No  Sin relación
- 
- Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios?
- Mucho
- Un poco
- Nada
- 
8. Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares?
- Muchísimo
- Mucho
- Un poco
- Nada  Sin relación
- 
9. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual?
- Muchísimo
- Mucho
- Un poco
- Nada  Sin relación
- 
10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?
- Muchísimo
- Mucho
- Un poco
- Nada  Sin relación
- 

Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.

## 2.-EXPLORACIÓN MÉDICA

Fecha de la visita:      - - -  
   *día*                      *mes*                      *año*

Hora de la visita:       :   
   *hora*                      *minutos*

CÓDIGO PACIENTE     

NOMBRE Y FIRMA INVESTIGADOR: \_\_\_\_\_

### DATOS DEL PACIENTE

#### Datos Demográficos

##### Origen:

##### Sexo:

- Masculino  
 Femenino

Fecha nacimiento:      --  
   *día*                      *mes*                      *año*

Fecha firma del “Consentimiento informado”:      -      -  
   *día*                      *mes*                      *año*

Investigador que efectuó el reclutamiento: \_\_\_\_\_

### HISTORIA CLÍNICA

Peso:  ·  kg      Talla:  cm

#### Hábitos Tóxicos

Tabaco:       Si       No      Especificar cigarrillos/día:     

Alcohol:       Si       No      Especificar gr/día:     

Bebidas estimulantes:       Si       No      Especificar cantidad/semana:     

(Café, té, cola, chocolate, etc.)



### MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Por favor, indique la medicación concomitante del paciente.

### ANTECEDENTES FAMILIARES

Antecedentes Familiares Destacables  Si  No

Especificar en caso afirmativo

---

---

### ANTECEDENTES PERSONALES

Antecedentes Personales Destacables  Si  No

Especificar en caso afirmativo

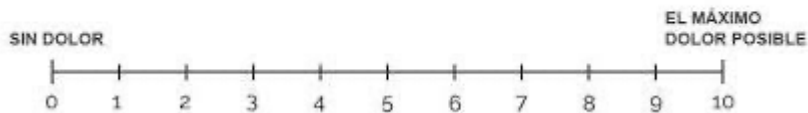
---

---

### Escala de dolor dia 0

#### ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) PARA LA MEDICIÓN DEL DOLOR

Marca con una cruz en la escala la intensidad de tu dolor



### Escala de dolor dia 7

#### ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) PARA LA MEDICIÓN DEL DOLOR

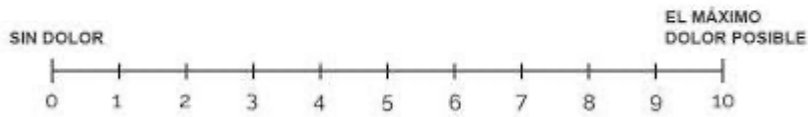
Marca con una cruz en la escala la intensidad de tu dolor



**Escala de dolor dia 14**

**ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) PARA LA MEDICIÓN DEL DOLOR**

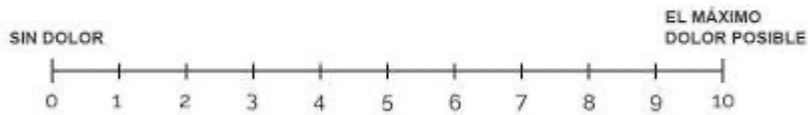
Marca con una cruz en la escala la intensidad de tu dolor



**Escala de dolor dia 21**

**ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) PARA LA MEDICIÓN DEL DOLOR**

Marca con una cruz en la escala la intensidad de tu dolor



**EXPLORACIÓN FÍSICA**

Región anatómica afectada:

	T	Ext.		Ext.I		Mano		Ge nit ale s
	r	Sup		nf				
	o							
	n							
	c							
	o							

Dimensiones de la herida tratada:

Variable	Escala (intervalo)	Valor
Largo	cm	
Anc ho	cm	
Sup erfici e	cm <sup>2</sup>	

EPITELIZACION DE LA HERIDA DIA 7					
Observador 1		Observador 2		Observador 3	
SI	NO	SI	NO	SI	NO
EPITELIZACION DE LA HERIDA DIA 14					
Observador 1		Observador 2		Observador 3	
SI	NO	SI	NO	SI	NO

**FOTOGRAFÍAS Y TIEMPO DE DE CICATRIZACIÓN**

EPITELIZACION DE LA HERIDA DIA 21					
Observador 1		Observador 2		Observador 3	
SI	NO	SI	NO	SI	NO

## **INFECCIÓN DE LA HERIDA**

Variable a considerar	SI/NO
Fiebre(>38°C) o Hipotermia (<36°C)	
Hipotensión, oliguria (<20°C), hiperglucemia	
Confusión mental	

### 3. PLANILLA DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

**Pacientes tratado (indicar código):** \_\_\_\_\_

#### **I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO**

1. INICIALES DEL PACIENTE:

a. PAÍS:

2. FECHA DE NACIMIENTO (dd/mm/aaaa):

b. EDAD:

3. SEXO: M \_\_\_ H \_\_\_

c. PESO (Kg.)

4-6. INICIO (dd/mm/aaaa):

8-13. CONSECUENCIAS

- FALLECIMIENTO \_\_\_
- LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO \_\_\_
- HOSPITALIZACIÓN O PROLONGACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN \_\_\_
- INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA \_\_\_
- PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO \_\_\_
- RECUPERACIÓN \_\_\_

## **II. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN**

14. NOMBRE:

15. DOSIS DIARIA:

16. VIA DE ADMINISTRACIÓN:

17. ENFERMEDAD DE ESTUDIO:

18. FECHAS DE TRATAMIENTO:

19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

20. ¿REMITIÓ EL ACONTECIMIENTO AL SUSPENDER EL TRATAMIENTO?

SI \_\_\_ NO \_\_\_ NO PROCEDE \_\_\_

21. ¿REAPARECIÓ EL ACONTECIMIENTO A LA NUEVA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO?

SI \_\_\_ NO \_\_\_ NO PROCEDE \_\_\_

## **III. HISTORIA CLÍNICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES**

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN:

23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. Diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc.):

## **INSTRUCCIONES GENERALES**

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con productos en investigación.
2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del investigador principal y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

## **INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS**

1. El código de protocolo es el asignado por el investigador principal para identificar el ensayo. El número de notificación del investigador principal es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio “Nº de notificación” que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada

toma, no la total).

17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.

19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la RA.

22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: \* AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la RA.

### Tablas resumen de RA:

<b>SUJETO</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>

<b>PRODUCTO</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Referencia</b>	<b>Lote</b>	
<b>USO DEL PRODUCTO</b>			
<b>Tipo de lesión sobre la que se aplica</b>	<b>Duración</b>	<b>Número aplicaciones</b>	<b>Desviación instrucciones</b>
<b>EFECTO NO DESEADO</b>			
<b>Descripción del efecto no deseado (reacción producida y localización):</b>			

<b>Fecha de Inicio del efecto no deseado:</b>
<b>Fecha final del inicio no deseado (si procede):</b>
<b>Criterios de gravedad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Incapacidad funcional</li> <li><input type="checkbox"/> Discapacidad</li> <li><input type="checkbox"/> Hospitalización</li> <li><input type="checkbox"/> Anomalías Congénitas</li> <li><input type="checkbox"/> Riesgo vital inmediato</li> <li><input type="checkbox"/> Muerte</li> <li><input type="checkbox"/> No grave</li> </ul>
<b>Actualmente, ¿En qué estado se encuentra el efecto no deseado?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Recuperado</li> <li><input type="checkbox"/> Mejorando</li> <li><input type="checkbox"/> Con secuelas</li> <li><input type="checkbox"/> En curso</li> <li><input type="checkbox"/> Desconocido</li> <li><input type="checkbox"/> Otro: _____</li> </ul>

<b>USO DEL PRODUCTO SOSPECHOSO</b>
<b>Fecha de la primera aplicación:</b>
<b>Fecha de la última aplicación:</b>
<b>Frecuencia de uso (semanas):</b>



<b>Zonas de aplicación:</b>
<b>¿Ha utilizado el producto tras el efecto no deseado?</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>¿Volvió a aparecer el efecto no deseado?</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

<b>OTROS PRODUCTOS CONCOMITANTES (cosméticos, medicamentos o complementos alimenticios utilizados durante el mismo periodo de tiempo que la aparición del efecto no deseado).</b>		
<b>PRODUCTO</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>ZONA DE APLICACIÓN</b>

<b>INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE EL CONSUMIDOR QUE SUFRE EL EFECTO NO DESEADO</b>
<b>¿Tiene alguna enfermedad alérgica?</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Indique cuál o cuáles:</b> <hr/>

<p><b>¿Tiene alguna afección dermatológica?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><b>Indique cuál o cuáles:</b></p> <hr/>
<p><b>¿Se encuentra en alguna situación fisiológica especial?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><b>Indique cuál o cuáles:</b></p> <hr/>
<p><b>¿Ha estado en contacto con productos químicos, polvo u otras sustancias irritantes?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>¿Ha tomado el sol o lámparas UV?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>

**4. FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE EMBARAZO**

**Paciente tratado (indicar código):** \_\_\_\_\_

● **Información del lugar**

- Código del Protocolo:
- Nombre del investigador:
- Fecha de comunicación:
- Dirección:
- Teléfono:
- Fax:

- **Información del sujeto**

- Iniciales: Sexo: M \_\_\_ H \_\_\_
- Fecha de nacimiento del sujeto (dd/mm/aaaa):
- Medicación/Producto:

- **Información de la madre**

- Iniciales de la madre (si es diferente al sujeto):
- Fecha de nacimiento de la madre (dd/mm/aaaa):
- Fecha de inicio de la última menstruación (dd/mm/aaaa):
- Fecha de embarazo confirmado (dd/mm/aaaa):
- Fecha estimada de parto (dd/mm/aaaa):
- Altura (cm.):
- Peso (Kg.):

- **Producto en investigación**

- Diseño del estudio:
- Tratamiento y dosis diaria:
- Vía de administración:
- Fecha de inicio de la Medicación/Producto (dd/mm/aaaa):
- Fecha de fin del Producto (dd/mm/aaaa):
- En curso: Si \_\_\_ No \_\_\_

- **Relación causal con el Agente**

- No relacionado \_\_\_
- Improbable \_\_\_
- Posible \_\_\_
- Probable \_\_\_
- Seguro \_\_\_
- No valorable \_\_\_

- **Resultado del embarazo**

- No conocido hasta la fecha actual Sin incidencias (bebé: normal/sano) \_\_\_\_
- Aborto electivo \_\_\_\_
- Aborto espontáneo\* \_\_\_\_
- Mortinato\* \_\_\_\_
- Defectos congénitos\* \_\_\_\_
- Muerte neonatal\* \_\_\_\_

\* - Efectos adversos graves

- **Ginecólogo / Médico de Familia / Matrona**

- Nombre:
- Dirección:
- Teléfono:
- Fax:

#### **FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE EMBARAZOS**

- Comunicado por:
- Nombre: Firma:
- Consentimiento de monitorización de embarazo (si es diferente al sujeto):  
Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
- Información del Monitor
- Fecha de recepción de la comunicación (dd/mm/aaaa):
- Persona de contacto que recibe esta comunicación:  
Nombre:  
Dirección:  
Teléfono:
- ¿Información adicional requerida?: No \_\_\_\_ Sí \_\_\_\_

#### **5. FORMULARIO ENCUESTA DE SATISFACCIÓN FACULTATIVO/PACIENTE**

**Paciente tratado (indicar código):** \_\_\_\_\_

**ENCUESTA DE SATISFACCIÓN DEL FACULTATIVO**

	<b>0 = Muy insatisfactorio</b>	<b>1= Insatisfactorio</b>	<b>2= Indiferente</b>	<b>3= Satisfactorio</b>	<b>4= Muy satisfactorio</b>
<b>Apariencia</b>					
<b>Aroma</b>					
<b>Facilidad de aplicación del producto sobre la herida</b>					
<b>El uso del producto reduce el tiempo de cicatrización</b>					
<b>El uso del producto mejora el aspecto de la herida</b>					
<b>Tolerancia</b>					

<b>Grado de satisfacción</b>					
<b>Observaciones:</b>					

**ENCUESTA DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE**

7= Me gusta mucho

6= Me gusta moderadamente

Me gusta levemente

me gusta ni me disgusta

3= Me disgusta levemente

disgusta moderadamente

1= Me disgusta mucho

5=

4= No

2= Me

	APRECIACIÓN GLOBAL Y CARACTERÍSTICA ORGANOLÉPTICA						
	7	6	5	4	3	2	1
OPINIÓN GENERAL							
Apariencia							
Aroma							

Extensibilidad sobre la herida							
Sensación sobre la herida							

**EFICACIA**

**5 - Totalmente de acuerdo**

**4 - De acuerdo**

**de acuerdo ni en desacuerdo**

**2 - En desacuerdo**

**1 - Totalmente en desacuerdo**

**3 - Ni**

EFICACIA					
	5	4	3	2	1
El uso del producto mejora la apariencia de la cicatriz					
El uso del producto aporta elasticidad de la cicatriz					
El uso del producto mejora la pigmentación					
El uso del producto mejora el color					
Tras es el uso del producto mejora el tamaño de la cicatriz					

- Calificación del producto:
  - Muy satisfactorio \_\_\_\_
  - Satisfactorio \_\_\_\_
  - Indiferente \_\_\_\_
  - Insatisfactorio \_\_\_\_
  - Muy insatisfactorio \_\_\_\_

- ¿Volverías a usar el producto?
  - Seguramente sí \_\_\_\_
  - Probablemente sí \_\_\_\_
  - No sé \_\_\_\_
  - Probablemente no \_\_\_\_
  - Seguramente no \_\_\_\_

¿Por qué? \_\_\_\_\_

- ¿Has detectado algún síntoma desagradable (picor, irritación, sequedad, etc) durante el estudio?
  - Sí \_\_\_\_
  - No \_\_\_\_

En caso de ser SÍ la respuesta anterior, puedes por favor explicar detalles a continuación:

\_\_\_\_\_



## CAPÍTULO X. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

### **Dr. Jorge Adrian Garza Cerna**

Candidato para el Grado de

**Especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva**

Tesis:

**“EFECTO DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE COLAGENASA  
RECOMBINANTE SHS30 EN LA EPITELIZACIÓN DE ÁREAS CRUENTAS”**

Campo de Estudio: Ciencias de la salud.

Biografía: Nacido en la Ciudad de Sabinas, Coahuila el 8 de octubre de 1989.

Educación:

Egresado de la Universidad de Monterrey con el título de Médico Cirujano y Partero. 2007-2012

Especialidad de Cirugía General por parte del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. 2015-2020

Residente del programa de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, Nuevo León, de marzo 2020 a la actualidad.

**“EFECTO DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE COLAGENASA  
RECOMBINANTE SHS30 EN LA EPITELIZACIÓN DE ÁREAS CRUENTAS”**

**Por**

**DR. JORGE ADRIAN GARZA CERNA**

**Como requisito para obtener el grado de**

**Especialista en**

**CIRUGÍA PLÁSTICA ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA**

**Asesor: Dr. med. Yanko Castro Govea**

**Noviembre 2023**