

UTILIDAD DEL APÓSITO DE COBRE VS APÓSITO DE PLATA EN PACIENTES CON ÚLCERAS VENOSAS INFECTADAS

Autores

Isabel Aburto (1), Gonzalo Espinoza (2), Víctor Silva (3), Humberto Palza (4), Katherine Delgado (4), Rodrigo Julio (5), Lorena Rosales (1), María Fernanda Morales (1).

1. E.U. Fundación Instituto Nacional de Heridas

2. Ingeniero Civil Industrial Fundación Instituto Nacional de Heridas

3. Tecnólogo Médico Universidad Mayor

4. Ingeniero Civil Químico Universidad de Chile

5. Médico Cirujano Vascular Fundación Instituto Nacional de Heridas

En búsqueda de otras coberturas que puedan ser útiles en el manejo local de las úlceras infectadas, en el presente trabajo se utilizó un apósito a base de cobre (Cu +2) por su actividad antimicrobiana (reconocida en la literatura), comparándolo con el apósito de plata, elemento que se utiliza a nivel mundial para el manejo de las heridas y úlceras infectadas, pero que actualmente presenta resistencia microbiana en algunos países. El apósito de cobre se obtuvo de una investigación realizada por la Universidad de Chile y Universidad Mayor en el proyecto FONDEF CA13i10225, del año 2014. Los apósitos se aplicaron a 10 úlceras venosas (UV) infectadas, a 5 con cobre y a las otras 5 de plata. Los principales resultados demuestran que el apósito de cobre presenta mejor beneficio clínico y microbiológico que el apósito de plata.

Palabras Clave: apósito de cobre, apósito de plata, úlcera venosa infectada.

ABSTRACT

In search of other coverages that may be useful in the local management of infected ulcers, in this paper a copper-based dressing (Cu+2) was used because of its antimicrobial activity (recognized in literature). It was compared to a silver dressing, an element used worldwide for managing infected wounds and ulcers, but currently presents microbial re-

sistance in some countries. The copper dressing was obtained from an investigation conducted by the Universidad de Chile and the Universidad Mayor in the FONDEF CA13i10225 project in 2014. The dressings were applied to 10 infected venous ulcers (VU), 5 with copper and the other 5 with silver. The main results show that the copper dressing presented greater clinical and microbiological benefits than the silver dressing.

Key Words: copper dressing, silver dressing, infected venous ulcer..

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de heridas y úlceras en Latinoamérica oscila en alrededor de 1% de la población general en Chile; 25% de esta cifra corresponde a úlceras venosas activas⁽¹⁾. En la Atención Primaria de Salud (APS) en nuestro país esta patología no cuenta con tratamientos avanzados, lo que provoca edema constante de la pierna, colonización crítica, provocando infección recurrente de éstas, razón por la cual se eligió esta patología para el presente Estudio.

La cantidad de bacterias en la superficie o la profundidad de las úlceras, implica el retraso o la falta de cicatrización. Los términos usados para describir “la carga vital bacteriana”, o diferentes niveles de bacterias en la superficie de una úlcera, incluyen “contaminación”, “colonización” o “infección”, y se ha establecido que obtener un grado de equilibrio bacteriano es un objetivo clave en la atención exitosa de las lesiones^(2, 3, 4). La concentración bacteriana exacta en la que ocurre colonización o “colonización crítica” está aún por determinarse. El término “infectado” se refiere a un estado de la herida caracterizado por el fracaso del sistema inmunitario del huésped frente a los microorganismos o las bacterias⁽⁵⁾.

Actualmente existen dos sistemas de curación para tratar las heridas o úlceras infectadas: la primera es la curación tradicional, que consiste en realizar lavado de la herida 2 a 3 veces al día con solución fisiológica (SF), dejando un apósito pasivo como cobertura y la segunda es la curación avanzada^(6, 7) que consiste en lavar la lesión con SF en la piel y la lesión, y la aplicación de apósitos con plata con frecuencia de cambio diaria. La plata es un antimicrobiano eficaz debido a su capacidad de unirse al ADN de la célula bacteriana, lo que implica reducir la capacidad de reproducirse. Se considera que su acción es de amplio espectro, uniéndose a las membranas celulares, reportando actividad contra un gran número de especies bacterianas, así como algunos hongos y virus^(8, 9). La plata puede administrarse a una herida en varias formulaciones químicas, entre ellas, la metálica o iónica. La cantidad y la tasa de plata libre liberada sobre la superficie de la herida repercutirán en su actividad antimicrobiana, demostrando los mejores resultados en niveles sobre 20 mg/L.^(10, 11, 12, 13) Por otro lado, la actividad antimicrobiana del cobre, específicamente de Cu+2, es reconocida en la literatura desde el año 1993. La actividad sobre los microorganismos es en función de su concentración, actuando como un agente bacteriostático en concentraciones bajas (25 a 150 μM) o bactericida en concentraciones superiores a éstas. El Cu+2 impide que el microorganismo desarrolle procesos vitales claves para su sobrevivencia al intervenir directamente: 1) inhibiendo o alterando la síntesis de proteínas 2) alterando la membrana celular del microorganismo causando peroxidación, ya que induce daño oxidativo de lípidos que son claves en el intercambio de moléculas del medio intra y extracelular 3) alterando o destruyendo los ácidos nucleicos de bacterias y virus⁽¹⁴⁾. Además, el cobre tiene un

papel clave en la angiogénesis, lo que permitirá apoyar el tratamiento de pacientes con lesiones crónicas infectadas, mejorando su calidad de vida y el consiguiente impacto económico.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de Estudio: Exploratorio, prospectivo, aleatorio, doble ciego, considerando como factor de estudio el apósito de cobre (*Grupo A*) y el apósito de plata nanocristalina (*Grupo B*), donde la variable de interés (variable respuesta) fue medida a través de la eficacia clínica en humanos.

Población en estudio: Universo de pacientes que asisten a la Fundación Instituto Nacional de Heridas (FINH), derivados de la APS, con patología de UV infectada o UV mixta infectada. Se reclutaron 5 pacientes con UV infectadas que presentaban dos lesiones crónicas infectadas de características similares en la misma extremidad, con una separación de 3 cm entre ellas, lo que determina un total de 5 pacientes y 10 lesiones a evaluar.

Muestra: Se seleccionó una población homogénea, de género femenino y masculino y restringida a pacientes adultos (> 18 años) que presentaban dos UV infectadas y que no presentaban ningún criterio de exclusión.

Criterios de exclusión considerados para este estudio:

- Pacientes con diagnóstico médico de infección de herida resistente a tratamiento, en quienes se utilizó antimicrobianos de última generación en el último año.
- Pacientes en que se detecte infección por microorganismo multirresistente durante el estudio.
- Pacientes con enfermedad arterial oclusiva (índice /tobillo brazo (ITB) <0,5).
- Pacientes con úlceras que presenten una extensión máxima menor de 2cm y mayor de 15cm.
- Pacientes que presenten la sumatoria de tres o más de las siguientes patologías (con diagnóstico médico confirmado):
 - Obesos mórbidos (IMC ≥ 35).
 - Pacientes en tratamiento de cáncer el último año.
 - Insuficiencia renal crónica (creatinina >2.0 mg%).
 - Insuficiencia hepática (escala de Child, B o C).
 - Enfermedad del colágeno (factor reumatoideo-, ANA -, ENA, Anca -).
 - Pacientes con tratamiento corticoidal (prednisona 5 mg) por un periodo mayor a un mes.
 - Diabetes descompensada (HbA1c >7,5%).
 - Hipertensos descompensados (cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg).
 - Pacientes con sensibilidad a cobre conocida.
 - Pacientes con sensibilidad a plata conocida.
 - Pacientes con deterioro ponderal (IMC <20).

Selección de pacientes: Al inicio, la enfermera de la FINH a cargo del Estudio explicó al paciente en qué consistía éste y lo invitó a participar a través de la firma de un Consentimiento Informado. Posteriormente, una enfermera y un cirujano vascular de la Fundación aplicaron el Instrumento de Selección de Pacientes, con la finalidad de

descartar los criterios de exclusión, solicitando los exámenes necesarios y la medición de la úlcera, presión arterial, peso y talla, para asegurar la selección exacta del paciente a estudiar. Una vez seleccionado el paciente, pasó de inmediato a la etapa de tratamiento, previa solicitud de otro consentimiento informado. Ambos documentos fueron revisados y autorizados por el Comité de Ética de la Universidad Mayor.

Fase de tratamiento: Cada paciente se asignó en forma aleatoria al tratamiento en base a un programa informático: aplicación de apósito de cobre o apósito de plata. Los pacientes desconocían a cuál apósito estaban asignados (primer ciego). Cada úlcera fue fotografiada y su área se midió por computador usando el software Mouseseyes, tipificando la úlcera mediante el “Diagrama de Valoración de Úlceras Venosas”. Además se tomó un cultivo microbiano cuantitativo y una biopsia para estudio histológico, que fue procesada en la Unidad de Microbiología de la Universidad Mayor. En el laboratorio se cumplió el segundo ciego, ya que los analistas de las muestras desconocían a qué grupo pertenecían los pacientes. Estos procedimientos fueron realizados al inicio, a los 5 y a los 10 días por la enfermera a cargo del Estudio, la que era distinta de las que realizaron las curaciones. El cirujano vascular evaluó a los pacientes al inicio y al término del Estudio y se encargó principalmente de ajustar las dosis de antibióticos (Cefadroxilo 500mg por 15 días), según protocolo. Los datos recolectados se guardaban en un instrumento llamado “Ficha de Ingreso Clínico”. Las curaciones fueron realizadas a diario por enfermera clínica de la FINH, especialista en curación avanzada, utilizando un protocolo adaptado a este Estudio, el que consistía en lavar la piel y la úlcera con SF, lubricar la piel periulceral con ácidos grasos hiperoxigenados, aplicar apósito primario

según grupo correspondiente y proteger con apósito tradicional especial, fijación con venda semielasticada y uso de tela de rayón. A todos los pacientes se les aplicó sistemas compresivos avanzados. Los datos del procedimiento fueron ingresados en un Instrumento de Evaluación de Úlcera. Para no distorsionar los datos, no se realizó desbridamiento quirúrgico, aplicación de Polihexanida con Betaína y lavado de la piel con clorhexidina jabonosa, elementos que habitualmente se utilizan en los protocolos de UV infectadas en Chile⁽¹⁵⁾.

Resultados: Los 10 pacientes estudiados no estaban tomando antibióticos al momento del ingreso y no presentaban multirresistencia a éstos. El tamaño de la lesión estaba dentro de los parámetros establecidos en el Estudio. No se reconoce ningún paciente con valores de ITB inferiores a 0.4 y amplitud de PVR (Pulse Volume Recorder) inferior a 3mm, por lo que no se excluyó ningún paciente por causa isquémica. No presentaron alergia a los apósitos de cobre o plata. De la sumatoria de los criterios de exclusión, sólo hubo un paciente que presentó dos criterios de exclusión: presión arterial sobre 140/90 y Hemoglobina Glicosilada sobre 7,5%, dos pacientes sólo tenían un criterio de exclusión, presión arterial alta, y los otros dos no presentaban criterios de exclusión.

Todos los pacientes presentaban signos clásicos de infección clínica. De los 5 que tenían 2 úlceras venosas infectadas, dos pacientes con Diabetes Mellitus presentaban infección con sintomatología sistémica (decaimiento y glicemia capilar alta), por lo que se les indicó antibiótico por 15 días.

Clasificación de la UV: En términos generales, ambos grupos iniciaron el Estudio con un puntaje promedio muy similar, lo que es muy im-

portante para su desarrollo, obteniendo los mismos puntajes en 7 de los 10 puntos a evaluar en base al Diagrama de Valoración de UV (aspecto, profundidad, extensión, exudado cantidad y calidad, tejido esfacelado o necrótico, tejido granulación, edema, dolor, piel circundante). El *Grupo A* (apósitos de cobre), tenía 31,4 puntos promedio, clasificando todos en Tipo 4 infectado y el *Grupo B* (apósitos de plata nanocrystalina), un promedio de 31,2 puntos también con UV infectadas, clasificando 4 en Tipo 4 y uno en Tipo 3 (Tabla N°1). Todas las úlceras se fueron recuperando a medida que avanzaba el Estudio. Se puede observar que en la segunda medición, el *Grupo B* se mantuvo con el mismo descenso que el *Grupo A*, lo que cambia al finalizar el Estudio, donde el *Grupo A* mantiene la tendencia a la baja, finalizando con 2 pacientes con clasificación de UV Tipo 2 sin infección y 3 en Tipo 3 sin infección, mientras del *Grupo B*, 2 pacientes terminaron en UV Tipo 2, 1 en Tipo 3 y 2 en Tipo 4, todos sin infección (Gráfico N°1).

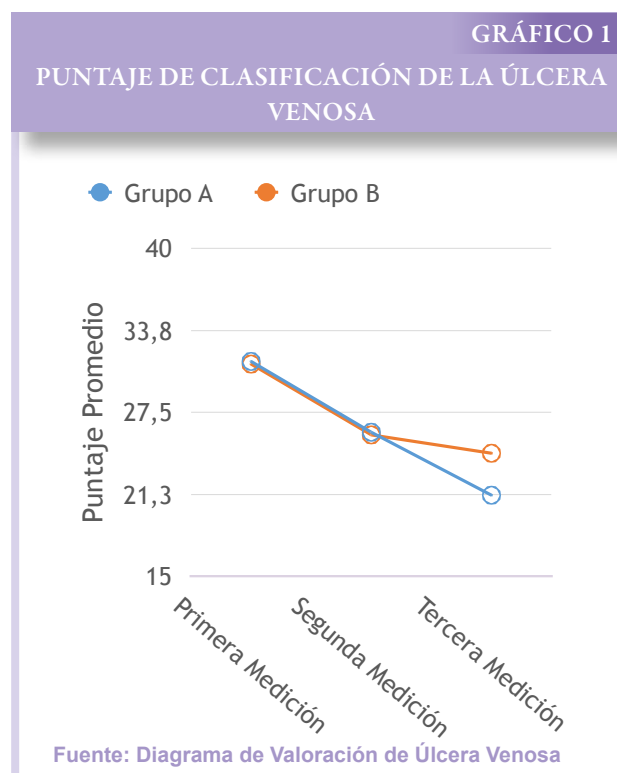
De todos los ítems a evaluar en el Diagrama, hay 5 que permiten conocer cómo se comportaron los apósitos frente a la infección; dolor, edema, eritema de la piel, cantidad de tejido esfacelado y calidad del exudado. Tanto el dolor como el edema disminuyeron progresivamente, con un comportamiento idéntico en ambos grupos.

	Primera Medición	Segunda Medición	Tercera Medición
Grupo A	31,4	26	21,2
Grupo B	31,2	25,8	24,4

Fuente: Diagrama de Valoración de Úlcera Venosa

El eritema en la piel perilesional es el síntoma principal a evaluar en una infección. Al inicio todos estaban con eritema, porque estaban infectados. Tanto el *Grupo A* como el *Grupo B* obtuvieron el mismo resultado al finalizar el Estudio, disminuyendo en la misma medida sin embargo, el *Grupo A* lo hizo en 5 días y el *Grupo B* en 10 días. Ningún paciente obtuvo puntaje 1, que corresponde a piel sana, ya que todos tenían piel pigmentada a causa de la extravasación al extracelular de la hemosiderina propia de su patología de base.

En relación a la calidad del exudado, ambos Grupos presentaban 3 pacientes con exudado turbio y 2 con exudado purulento al inicio. A los 5 días, los 5 pacientes del *Grupo A* presentaban exudado turbio, y al finalizar, 4 pacientes tenían exudado seroso y sólo 1 exudado turbio en cambio, el *Grupo B* se mantuvo con 2 pacientes con exudado seroso y 3 con exudado turbio a los 5 días y al finalizar el Estudio.



El comportamiento del tejido esfacelado en ambos grupos se mantuvo evolucionando de manera idéntica hasta la segunda medición; sin embargo, en la tercera medición el *Grupo A* terminó con pacientes con menor cantidad de este tejido, mejorando de manera considerable: un paciente con 100% de tejido de granulación, 3 con <25% de esfacelo y 1 presentaba entre 25% a 50% de esfacelo; en cambio el *Grupo B* finalizó con 2 pacientes con <25% de esfacelo, 2 entre 25% y 50% y 1 con >50%.

Medición de Área: El porcentaje promedio de cicatrización al décimo día fue de 67% en los pacientes con apósito de cobre v/s 35% en los pacientes tratados con apósito de plata (Tabla N°). Existe una diferencia significativa en la cicatrización media del área del *Grupo A*, vs el *Grupo B*, con un intervalo de confianza del 90%.

TABLA 2

DISMINUCIÓN ÁREAS POR PACIENTE GRUPO A

	Grupo	Día 1 al 5	Día 5 al 10	Día 1 al 10 (Total)
E.L.	A	36%	12%	47%
E.L.	B	38%	-1%	38%
J.J.	A	72%	14%	86%
J.J.	B	2%	86%	88%
M.C.	A	33%	34%	67%
M.C.	B	45%	-11%	34%
P.T.	A	46%	32%	78%
P.T.	B	-1%	14%	13%
S.L.	A	51%	8%	59%
S.L.	B	3%	1%	4%
Promedio	A	47%	20%	67%
Promedio	B	17%	18%	35%

Fuente: Fotografía clínica de los pacientes

Resultados Microbiológicos: En general se aprecia que con ambos apósitos hay una disminución significativa del número de unidades formadoras de colonias (UFC) durante el tratamiento ($P < 0,05$), pero no existe dicha significancia entre la diferencia de ambos grupos; sin embargo, con el uso del apósito de cobre se evidencia en forma dramática una gran disminución del recuento de UFC de bacterias (96,7%) al quinto día, alcanzando un impacto de reducción del 99,5% del recuento bacteriano al décimo día, siendo estos valores mejores que los evidenciados con el apósito de plata que presentaron una disminución de un 78% de UFC al quinto día y un 81,4% al décimo día (Gráfico N° 2).

Resultado Histológico: Para la valoración histológica se analizó al tejido en dos aspectos, la angiogénesis y la cicatrización. La valoración se calificó como negativa (-), escasa (+), regular (++) o abundante (+++), la que fue transformada en valores numéricos según Tabla N°, con el objetivo de permitir un mejor análisis. En las

