

Efecto de un polímero polisacárido con óxido de zinc en la reducción del tamaño de las úlceras venosas crónicas

Dr. Mario Adán Moreno-Eutimio,* Dr. José Moreno,*** Dr. Jorge Cueto-García**

RESUMEN

Antecedentes. Las úlceras venosas crónicas (UVC) tienen un alto impacto sobre el bienestar de los pacientes afectados y actualmente no hay ningún producto o método realmente eficaz que mejore la cicatrización y calidad de vida, al compararlos con el estándar de oro que sigue siendo la compresión venosa externa y el uso de apósticos simples.

Objetivo. Evaluar el efecto en la reducción del tamaño de las UVC con el tratamiento de un polímero polisacárido con óxido de zinc (PPOZ).

Material y métodos. Se realizó un estudio clínico controlado aleatorio, comparativo, en pacientes con UVC para evaluar el efecto en la reducción del área de la úlcera antes y después de ocho semanas de tratamiento de compresión más aplicación tópica de PPOZ y se comparó con pacientes tratados únicamente con compresión y aplicación de apósticos simples.

Resultados. El tratamiento tópico con PPOZ más el sistema de compresión mostró una menor área promedio de la úlcera con respecto al grupo control después de ocho semanas de seguimiento ($p = 0.0377$), además de un mayor porcentaje de reducción del área de la úlcera ($p = 0.0189$) con respecto al grupo control. El efecto fue más marcado en las úlceras con áreas mayores a 20 cm^2 .

Conclusiones. El PPOZ es una alternativa terapéutica efectiva en el tratamiento de las UVC, mostró una eficacia en la reducción del tamaño de la úlcera en 63.1%, con cicatrización mayor a 50% de la superficie de las úlceras después de ocho semanas de tratamiento.

Palabras clave. Úlceras venosas crónicas (UVC), polímero polisacárido con óxido de zinc (PPOZ).

ABSTRACT

Background. Chronic venous ulcers (CVU) produce persistent and most annoying symptomatology in patients and unfortunately, currently there is not an effective topical product or treatment that improves healing nor the quality of life of affected patients superior to the old gold standard treatment namely the use of external venous compression and simple dressings.

Objective. To evaluate the effect in reduction of the ulcer size with the topical application of a polymer polysaccharide with zinc oxide (PPOZ).

Material and methods. A controlled randomized comparative clinical study was done in patients with CVU to evaluate the effect in reduction of the area of the ulcer comparing it at the start and after eight weeks of treatment using venous compression plus the topical application of PPOZ compared to the control group treated only with venous compression and simple dressings.

Results. Topical treatment with PPOZ plus venous compression produced a smaller average area size of the ulcer compared to the control group after eight weeks of treatment ($p = 0.0377$) additional to a greater percentage reduction of the size of the ulcer ($p = 0.0189$) compared to the control group. This effect was more pronounced in the ulcers with areas $> 20 \text{ cm}^2$.

* Unidad de Investigación en Inmunidad e Inflamación. Ciudad de México.

** Departamento de Cirugía, Hospital ABC, Ciudad de México.

*** Departamento de Investigación de la Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México.

Conclusions. PPOZ is an effective therapeutic option in the treatment of CVU showing efficacy in the reduction of the ulcer size of 63.1% and healing greater than 50% of the ulcer area after eight weeks of treatment.

Key words. Chronic venous ulcers (CVU), polymer polysaccharide with zinc oxide (PPOZ).

INTRODUCCIÓN

Las úlceras venosas crónicas (UVC) de las extremidades inferiores constituyen un problema de salud con importantes repercusiones socioeconómicas y sanitarias, así como gran consumo de recursos humanos y materiales, sobre todo debido a la importante sintomatología y afectación de la calidad de vida de los enfermos.^{1,2}

El tratamiento de una UVC es con frecuencia prolongado y en muchos casos resulta difícil apreciar su evolución; a la fecha no hay un tratamiento único ni efectivo para dichas lesiones crónicas. Actualmente existe una gran diversidad de opciones terapéuticas, incluyendo nuevos tipos de vendajes, agentes terapéuticos locales y sistémicos, modalidades quirúrgicas, desarrollo de tejidos por bioingeniería, matriz extracelular y factores de crecimiento.^{3,4} Además, existen diversos materiales para el tratamiento de las heridas, que incluyen mezclas magistrales, que solas o combinadas con esquemas terapéuticos, parecen mejorar la circulación venosa, manteniendo la lesión aséptica y favoreciendo la formación del tejido de granulación y reepitelización.^{5,6} Sin embargo, todas estas nuevas opciones no han mostrado ser realmente efectivas y globalmente (medicina basada en evidencias, MBE) se considera que el estándar de oro sigue siendo la terapia venosa compresiva combinada con el uso de los apósticos simples.³⁻⁶

El objetivo de este estudio fue evaluar en pacientes con UVC el efecto del tratamiento tópico de un PPOZ en la cicatrización y posible reducción del tamaño de las úlceras.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Clínica de Heridas y Estomas del Hospital Juárez de México (HJM), de enero a agosto de 2013, se realizó un estudio clínico controlado aleatorio, en el cual se incluyeron 40 pacientes de ambos sexos con UVC en los miembros pélvicos de hasta 50 cm² de extensión máxima. No se incluyeron pacientes con tratamiento previo con factores estimulantes de crecimiento, pacientes con obesidad mórbida, diabéticos tipo II, enfermedades autoinmunes, positividad para VIH, hepatitis, cáncer y población vulnerable.

El estudio fue conducido bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y de la Secretaría de Salud vigentes. Fue revisado, evaluado y aprobado por el Comité de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad del HJM, con número de registro HJM2210/12-A. Además contó con la aprobación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) No.1853C2014SSA. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Se realizó medición de la superficie de las úlceras en centímetros cuadrados (cm²) al inicio del estudio y después de ocho semanas de tratamiento mediante fotografía digital y con ayuda del programa UTHSCSA Image Tools versión 3.0, programa desarrollado por el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio.

El PPOZ consiste en un polímero de carbohidrato complejo de origen natural, vegetal que, entre otras aplicaciones, se utiliza ampliamente en nutrición y medicina humanas desde hace varias décadas² en combinación con óxido de zinc; está aprobado desde hace décadas por la FDA como aditivo farmacéutico aceptable, utilizado en ortodoncia y dermatología, entre otras aplicaciones. El PPOZ es biodegradable, no tóxico, no requiere condiciones especiales de conservación y ambos ingredientes son generalmente considerados como seguros (GRAS) por la FDA.⁷

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes al estudio, con un promedio de edad de 61 ± 19.5 años, 17 mujeres (43%) y 23 hombres (57%) con UVC en los miembros pélvicos independientemente del tiempo de evolución, así como de tratamientos previos. La mayoría de los enfermos fue referida de la Clínica de Angiología por la presencia de úlceras crónicas, recidivantes y refractarias. Los pacientes estudiados fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos similares: el grupo de estudio que recibió el tratamiento tópico con PPOZ más el sistema de compresión y el grupo control únicamente recibió el tratamiento de compresión venosa y lavados con aplicación de apósticos simples. En el grupo control cuatro pacientes abandonaron el estudio por no

obtener mejoría en la semana 4 ($n = 1$), semana 5 ($n = 1$) y semana 6 ($n = 2$). En el grupo que recibió el tratamiento con PPOZ se eliminó un paciente del estudio por falta de apego al tratamiento.

En el grupo de estudio al que se le aplicó el PPOZ se encontró una eficacia en la reducción del tamaño de la úlcera de 63.1% (12/19 pacientes), con cicatrización de más de 50% de la superficie de las úlceras después de ocho semanas; dentro del mismo grupo, 26.3% tuvo una cicatrización total (5/19 pacientes) en la semana cinco ($n = 2$), en la semana seis ($n = 1$) y en la semana 7 ($n = 2$). En el grupo control –donde no se aplicó el PPOZ–, se encontró una eficacia en 37.5% (6/16 pacientes) con cicatrización de más de 50% de la superficie de las úlceras; de los cuales 12.5% tuvo una cicatrización total (2/16 pacientes) en las semanas seis y siete.

El área promedio de la úlcera al inicio del tratamiento en el grupo tratado con el PPOZ fue de $18.8 \pm 13.26 \text{ cm}^2$ y en el grupo control fue de $20.7 \pm 18.35 \text{ cm}^2$, lo cual demostró que no existía diferencia significativa ($p = 0.4934$). Despues de ocho semanas de tratamiento el grupo al que se le aplicó tópicamente el PPOZ más el sistema de compresión presentó un área promedio de $7.8 \pm 9.94 \text{ cm}^2$ y el grupo control de $14.9 \pm 13.32 \text{ cm}^2$, lo cual es un hallazgo estadísticamente significativo ($p = 0.0377$) (Figura 1A).

La cicatrización de una úlcera en gran medida depende de su tamaño, por lo que los grupos estudiados fueron segmentados en úlceras grandes ($> 20 \text{ cm}^2$) y pequeñas ($< 20 \text{ cm}^2$): en el caso de las úlceras grandes en el grupo tratado con PPOZ después de ocho semanas de tratamiento se encontró un área

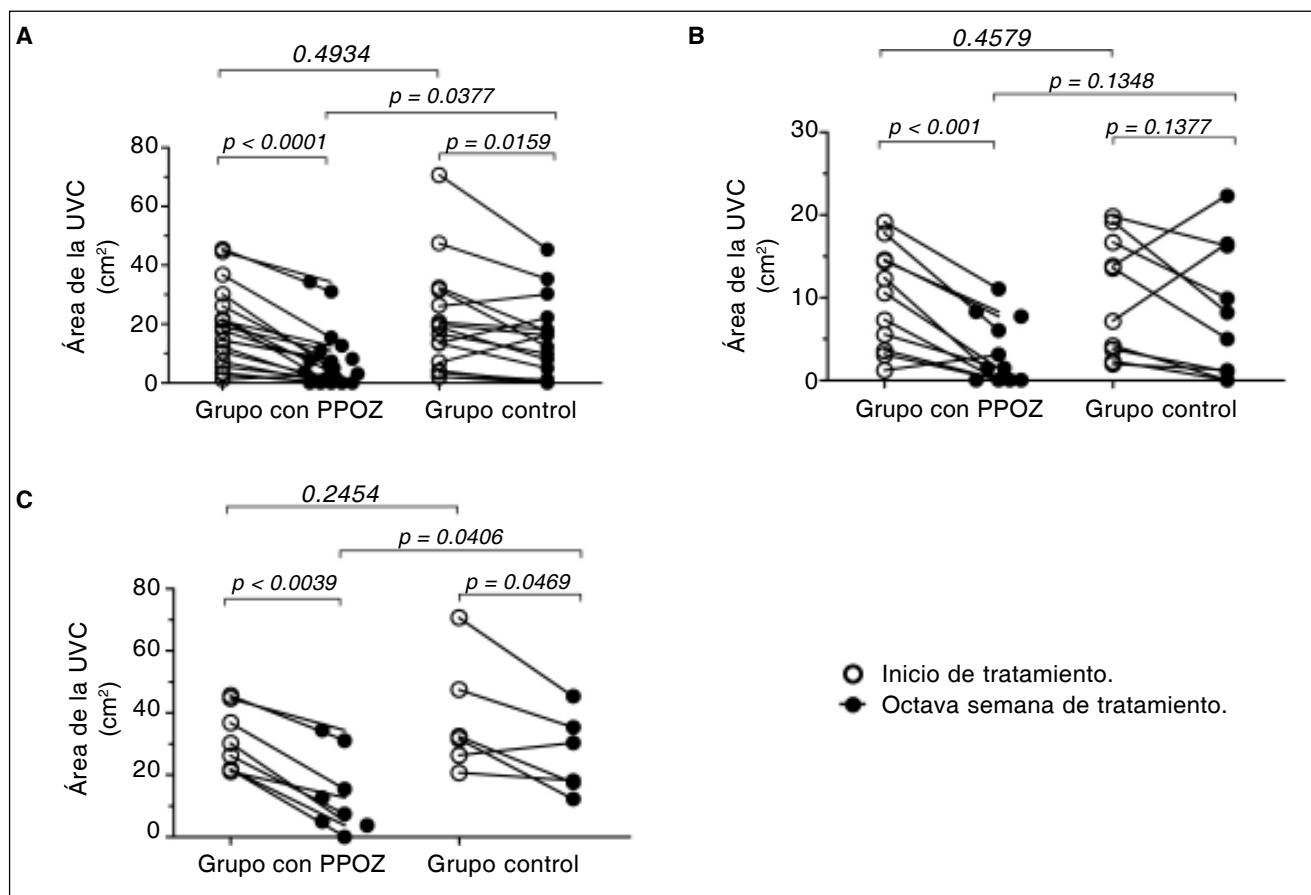


Figura 1. Comparación del área de la úlcera venosa crónica al inicio y después de ocho semanas de tratamiento. Pacientes con úlceras venosas crónicas tratados con polímero polisacárido con óxido de zinc (PPOZ), diariamente durante ocho semanas y el tratamiento convencional (compresión) comparados con un grupo control, el cual fue atendido con el tratamiento convencional únicamente. **A.** Todos los pacientes ingresados al estudio. **B.** Únicamente pacientes con úlceras menores a 20 cm^2 . **C.** Únicamente pacientes con úlceras mayores a 20 cm^2 . Prueba de Wilcoxon pareada de una cola fue realizada para comparar el área de la úlcera antes y después del tratamiento y prueba de Mann-Whitney para fue realizada para comparar las diferencias entre los grupos estudiados. Diferencias significativas fueron consideradas con una $p <$ de 0.05.

promedio de la úlcera de $13.73 \pm 12.75 \text{ cm}^2$, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.0406$) al compararla con el área promedio del grupo control donde ésta fue de $26.49 \pm 12.75 \text{ cm}^2$. No se encontró diferencia significativa ($p = 0.2454$) en el área de la úlcera al inicio del tratamiento entre los grupos evaluados de úlceras mayores a 20 cm^2 (Figura 1C).

En el caso de las úlceras pequeñas en el grupo tratado con el PPOZ después de ocho semanas de tratamiento, se encontró que el área promedio de la úlcera fue de $7.82 \pm 9.94 \text{ cm}^2$, comparada con el grupo control donde el área promedio fue de $14.96 \pm 13.32 \text{ cm}^2$, sin que haya sido estadísticamente significativo ($p = 0.1348$). Además, no hubo diferencia significativa ($p = 0.4579$) en el área de la úlcera al inicio del tratamiento entre los grupos evaluados de úlceras menores a 20 cm^2 (Figura 1B).

El porcentaje de reducción del tamaño de las úlceras pequeñas en el grupo que recibió el tratamiento con el PPOZ fue de 57.5% que fue significativa al comparar con el grupo control, que tuvo un

porcentaje de reducción del tamaño de la úlcera de 28.9%, $P = 0.0189$ (Figura 2).

DISCUSIÓN

El tratamiento de las úlceras crónicas de los miembros pélvicos, como las UVC, representa un desafío tanto para los sistemas de salud como para los pacientes, y requiere de un abordaje multidisciplinario.^{1,2} Desde el punto de vista económico, los costos están aumentando en forma manifiesta y a medida que el promedio de edad de las poblaciones y la esperanza de vida continúen en ascenso, también lo hará la tasa de incidencia de las UVC, esto agravado por el aumento de la obesidad y la diabetes tipo 2 en el mundo y en México.

La dificultad de cicatrización de estas lesiones queda en evidencia con los estudios de Margolis y cols.,⁸ quienes mostraron que sólo las UVC < 5 cm y menos de seis meses de evolución son las que cicatrizan. Este tipo de pacientes no es frecuente en la clínica del Hospital Juárez de México.

Desafortunadamente no existe evidencia firme acerca de los tratamientos disponibles más comúnmente usados en las UVC. Como lo demuestran las recomendaciones de grupos con reconocimiento mundial, como el Foro Venoso Americano,² la Asociación para la Calidad de la Investigación de la FDA,⁷ la Asociación Europea de Cirugía Vascular,⁹ etc., la mayoría de los tratamientos usados a la fecha se basan en medicina empírica y/o en recomendaciones de expertos, así como otros tratamientos nuevos que no han producido resultados concluyentes.⁷

Debido a lo anterior, después de varias décadas de uso, la compresión venosa efectiva de los miembros pélvicos, combinada con el lavado de las lesiones y el uso de los apósitos simples, sigue siendo el estándar de oro, por lo que debe ser la primera medida terapéutica en pacientes con UVC, excepto cuando la causa de la úlcera sea insuficiencia arterial. La compresión con medias elásticas mejora la hemodinamia de los miembros inferiores, ya que reduce la distensibilidad de las venas superficiales y favorece la acción de bomba muscular. Un metaanálisis de Cochrane revisó 22 estudios, concluyendo que es más efectivo usar medias con compresión venosas en la curación de las úlceras venosas que no usarlas. Además, no hubo diferencias significativas en el uso de diferentes tipos de las medias, vendas u otros dispositivos.³

Un factor importante y necesario para iniciar el proceso de cicatrización de las úlceras, es el control de la respuesta inflamatoria presente en la úlcera.

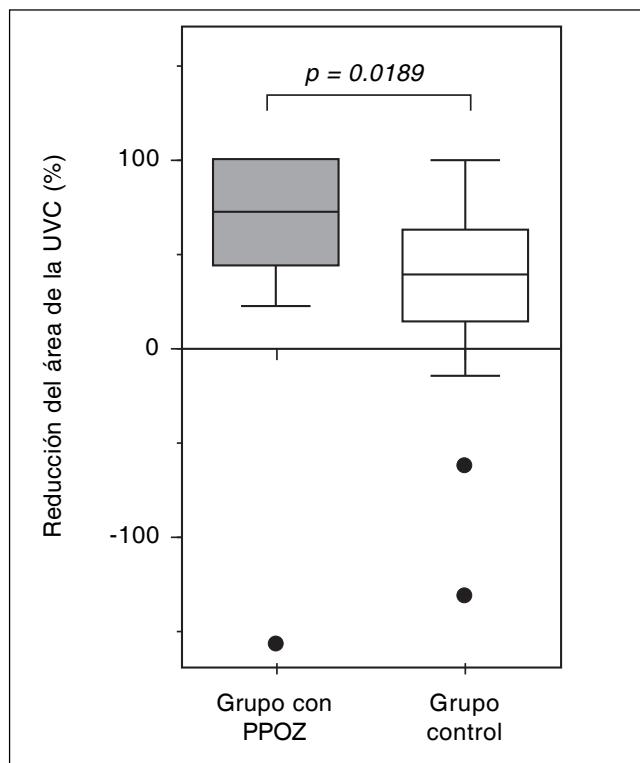


Figura 2. Reducción del tamaño de la úlcera venosa crónica. Porcentaje de reducción del área de la úlcera venosa crónica después de ocho semanas de tratamiento en el grupo de estudio que recibió diariamente de forma tópica el polímero polisacárido con óxido de zinc (PPOZ) más el tratamiento convencional y el grupo control que recibió el tratamiento convencional únicamente. Prueba de Mann-Whitney fue realizada para comparar los porcentajes de reducción del área de la úlcera.

La falta de la resolución de la inflamación conlleva a una inflamación crónica, con incompleta o nula cicatrización.¹⁰ En ensayos *in vitro* e *in vivo* en modelos animales^{11,12} y en estudios clínicos recientes en humanos,¹³⁻¹⁵ el PPOZ ha demostrado una potente actividad antiinflamatoria,¹⁶ además de un aparente efecto antibacteriano.¹⁷ Estas propiedades del PPOZ podrían relacionarse con la eficacia mostrada en este estudio en la reducción del área de las UVC.

Por otra parte, y de gran importancia, es la afectación continua e importante de la calidad de vida de los enfermos con UVC, ya que experimentan dolor, ardor e insomnio; presentan secreciones abundantes que manchan la ropa de vestir, de la cama, y que producen olores desagradables, por lo que dejan de asistir a sus ocupaciones y cancelan la vida social, familiar, etc. En estudios clínicos iniciales publicados con el uso del PPOZ, dicha calidad de vida se mejora de manera notable a partir de la primera semana del tratamiento con gran satisfacción de los enfermos y de sus familiares y esto explica en parte que en el grupo control –sin mejoría importante de dicha calidad de vida–, cuatro enfermos suspendieran el tratamiento prescrito.³⁻⁶

CONCLUSIÓN

La utilización del PPOZ complementada con el tratamiento convencional mediante compresión venosa disminuye el área de la úlcera en pacientes con UVC < 20 cm².

REFERENCIAS

1. Carter MJ. Economic evaluations of guideline-based or strategic interventions for the prevention or treatment of chronic wounds. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12: 373-89.
2. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53: 2S-48S.
3. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11: CD000265. Disponible en: 10.1002/14651858. CD000265. pub. 3.
4. Beebe HG, Bergan JJ, Berqvist D, Eklof B, Eriksson, I, Goldman MP, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs consensus statement. Organizado por la Fundación Straub con la Cooperación del Foro Venoso Americano. 6o Congreso anual. 1995; 24 (4): 313-8. February 22-25, 1994, Maui, Hawaii.
5. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294 (6584): 1389-91. PMID: 3109669.
6. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9424): 1854-9.
7. Zenilman J, Valle MF, Malas MB, et al. Chronic Venous Ulcers: A comparative Effectiveness Review of Treatment Modalities. *Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality* 2013; 13(14): 1-77. 127.
8. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Healing diabetic neuropathic foot ulcers: are we getting better? *Diabet Med* 2005; 22 (2): 172-6.
9. Wittens, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovas Surg* 2015; 49 (6): 678-737.
10. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 514-25.
11. Cueto J, Barrientos T, Rodríguez E, Del Moral P. A new biodegradable adhesive for protection of intestinal anastomoses. Preliminary communication. *Archives of Medical Research* 2011; 42 (6): 475-481.
12. Cueto J, Barrientos T, Rodríguez E, Espinosa L, Palma J, Cojab J, Orozco T, et al. Fur ther experimental studies on a biodegradable adhesive for protection of colorectal anastomosis. *Archives of Medical Research* 2014; 45 (4): 331-6.
13. Cueto García J, Moreno M, et al. Tratamiento de las úlceras venosas varicosas complicadas y refractarias con polímero de maltodextrina y óxido de zinc. *Rev Mex Angiol* 2015; 43 (3): 102-10.
14. Moreno-Eutimio MA, Espinosa-Monroy L, Orozco-Amaro T, Torres-Ramos Y, Montoya-Estrada A, Hicks JJ, Rodríguez-Ayala E, et al. Enhanced healing and anti-inflammatory effects of a carbohydrate polymer with zinc oxide in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary results. *Archives of Medical Science*. Aceptado para publicación: agosto 2015.
15. Cueto García J, Moreno-Eutimio MA, Ibáñez-González de la Vega T, Rodríguez-Ayala E, Moreno-Rodríguez J. Resultados del tratamiento de las úlceras venosas con un polímero polisacárido con óxido de zinc. *Medicina Interna de México* 2016; 32(1): 48-57.
16. Moreno-Eutimio MA, Nieto-Velázquez NG, Espinosa-Monroy L, et al. Potent anti-inflammatory activity of carbohydrate polymer with oxide of zinc. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 712312.
17. Jones N, Ray B, Ranjit KT, Manna AC. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 279: 71-6.

Correspondencia:

Dr. Mario Adán Moreno-Eutimio
Bosque de Magnolias, Núm. 87
Col. Bosques de las Lomas
C.P. 11700, Ciudad de México
Tel.: 5596-0804