

Permanganato de Potasio

la fórmula de Vikut[®]

Una innovación frente a la necesidad agentes antimicrobianos no antibióticos para tratar tanto las heridas crónicas como las no crónicas: un enfoque clínico con evidencia científica.



Agustín Lara-Esqueda
Iván Delgado-Enciso
Agustín D. Lara-Basulto
Margarita Balayan
Oscar Vladimir Campos Moreno
Alejandro Galaviz- Mosqueda
Patricia Bañuelos Barrera
César Ochoa Martínez
Salvador Villareal-Reyes
Raúl Rivera Rodríguez
Maestra Elizabeth Reyes Castillo
Dr. Gabriel F. Cárdenas Bañales
Dr. Gilberto Rodriguez



Autores

Agustín Lara-Esqueda¹,
Iván Delgado-Enciso ²
Agustín D. Lara-Basulto³
Margarita Balayan
Oscar Vladimir Campos Moreno⁴
Alejandro Galaviz- Mosqueda⁵
Patricia Bañuelos Barrera⁶
César Ochoa Martínez⁷
Salvador Villareal-Reyes⁸,
Raúl Rivera Rodríguez⁸.
Maestra Elizabeth Reyes Castillo⁹,
Dr. Gabriel Fernando Cárdenas Bañales¹⁰
Dr. Gilberto Rodriguez ³Dr.

Facultad de Psicología y Terapia de la Comunicación Humana de la Universidad Juárez de Durango¹, Universidad de Colima², Consultoría LARBAS³, CIDECE Dgo ⁴, CICESE*, Unidad Monterrey⁵, Facultad de Enfermería de la Universidad Juárez de Durango⁷, Universidad del Sur de California USA⁷ y Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada* (CICESE*)⁸, Comité Científico de la Federación Mexicana de Diabetes⁹. Hospital General de Mexicali ¹⁰



Resumen:

El incremento de la resistencia a antibióticos es una amenaza inminente y principalmente silenciosa, el cual podría producir una situación sin precedentes con implicaciones multivariantes. Esto es un desafío para resolver dados los matices en aspectos regulatorios, sanitarios, financieros y administrativos. La piel es uno de los lugares más comunes donde se desarrollan infecciones resistentes a antimicrobianos, como el caso del MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) capaz de causar furúnculos profundos y dolorosos. A su vez, las heridas crónicas, cuyos procesos se vuelven aberrantes, añaden complejidad, aunque se entienden como perfiles celulares anormales, inflamación persistente y formación de biopelículas. La situación anterior hace que el uso de agentes antimicrobianos no antibióticos como los antisépticos tópicos sea crucial para su tratamiento. En el presente escrito presentamos una fórmula innovadora con ingredientes relativamente familiares para la mayoría de las personas, siendo uno de sus componentes el permanganato de potasio; éste es un potente oxidante, astringente y agente antimicrobiano. Este capítulo consiste en cinco secciones:

1. La primera sección una revisión general de los antibióticos, sus tipos y mecanismos de acción, así como las bacterias que generan resistencia, sus causas y los mecanismos para lograrlo, así como posibles soluciones.
2. La segunda sección se enfocará en los procesos de sanación tanto agudos como crónicos, explorando las etapas del primero, y las características anormales y posibles terapias para el segundo.
3. La tercera sección discutirá los agentes antimicrobianos no antibióticos y antisépticos en general, así como una breve descripción de las propiedades sanadoras de cada uno de los componentes de Vikut®, y finalmente propondremos una hipótesis de su desempeño.
4. La cuarta sección presentará los resultados de los resultados clínicos usando la fórmula basada en permanganato de potasio obtenidos por profesionales de la salud en el tratamiento de heridas tanto crónicas como no crónicas. Se discutirán dos subsecciones principales respecto al tratamiento de heridas con el uso de la fórmula Vikut®:
 - 4.1. La primera subsección presentará un análisis comparativo de 21 días entre el tratamiento usual y (solución súper oxidante con pH neutro) contra la fórmula basada en permanganato de potasio en pacientes diabéticos con úlceras crónicas de tres meses de duración de clasificación Wagner I y II (un área promedio entre 5 y 6 cm²), donde la fórmula basada en permanga-

nato de potasio mostró un porcentaje de reducción del 73% y un porcentaje de pacientes con un área de reducción mayor o igual al 50% de un 86%, en contraste con el tratamiento cotidiano con porcentajes debajo del 40% y del 40%, respectivamente.

4.2. La segunda subsección será una exposición respecto a los casos clínicos de heridas tanto crónicas como no crónicas de diferentes naturalezas los cuales utilizaron la fórmula basada en permanganato de potasio.

5. La quinta sección será un estudio económico realizado dentro de la condición de salud pública

en México donde se compararon varios tratamientos tópicos, incluida la fórmula de Vikut®, mostrándose como una opción viable tanto en costo per, se cómo en su efecto reductor en herida, lo cual puede ser traducirse tanto en tiempo como en recursos disponibles para el tratamiento de otras aflicciones en el alcance de la salud pública.

Palabras clave: Permanganato de potasio, resistencia a antibióticos, sanación de heridas, heridas crónicas, agentes antimicrobianos no antibióticos, ácido salicílico, ácido benzoico, oxigenación local, pruebas clínicas, BEB.





INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. EL ADVENIMIENTO DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS	11
2.1. Los antibióticos: ¿qué son y cómo funcionan?.....	12
2.1.1. Clasificación basada en la estructura molecular	12
2.1.1.1. β -lactámicos.....	12
2.1.1.1.1. Penicilinas.....	12
2.1.1.1.2. Cefalosporinas.....	13
2.1.1.1.3. Monobactámicos.....	13
2.1.1.1.4. Carbapenémicos.....	13
2.1.1.2. Macrólidos	14
2.1.1.3. Tetraciclinas	14
2.1.1.4. Quinolonas.....	15
2.1.1.5. Aminoglucósidos.....	15
2.1.1.6. Sulfonamidas	15
2.1.1.7. Glucopéptidos (GPA's).....	16
2.1.1.8. Polimixinas	16
2.1.1.9. Oxazolidinonas	16
2.1.2. Clasificación basada en el mecanismo de acción	17
2.1.2.1. Inhibición de la síntesis de la pared celular	17
2.1.2.2. Disrupción de la estructura y función de la membrana celular	17
2.1.2.3. Inhibición estructural o funcional de los ácidos nucleicos	17
2.1.2.4. Inhibición de la síntesis de proteínas.....	17
2.1.2.5. Bloqueo de rutas metabólicas clave	18
2.2. Las bacterias contraatacan: Mecanismos de resistencia a antibióticos	18
2.2.1. Inhibición enzimática	18
2.2.2. Modificación de objetivos moleculares.....	19
2.2.2.1. Cambio del objetivo mediante mutación: el caso de los PBP	19
2.2.2.2. Cambio del objetivo sin mutación.....	19
2.2.3. Bombas de eflujo.....	20
2.2.4. Modificación de porinas.....	20
2.3. Buscando respuestas: las causas de la resistencia a antibióticos.	21
2.3.1. Resistencia intrínseca en la naturaleza.....	21
2.3.2. Uso excesivo e inapropiado.....	21
2.3.3. Uso extensivo en el sector agrícola	22
2.3.4. Indisponibilidad de nuevos antibióticos.....	22
2.3.5. Barreras regulatorias	23
2.4. Posibles soluciones: ¿cómo lidiar con la resistencia a antibióticos?	23
2.4.1. Prevención de la transmisión de infecciones bacterianas	23
2.4.2. Metodologías de rastreo.....	23
2.4.3. Mejoramiento del uso de los antibióticos ya existentes.....	24

2.4.3.1. Programas de Optimización de Antibióticos	24
2.4.3.2. Mejorar las prácticas prescriptivas y la duración terapéutica	24
2.4.4. Promoción del Desarrollo de Nuevos Antibióticos y Pruebas Diagnósticas	25
2.4.4.1. Optimización de las herramientas	25
2.4.4.2. Mejorar las herramientas diagnósticas	25
2.4.4.3. Incrementar las variedades de tratamientos antimicrobianos	25
2.5. Conclusión: persistir o perecer.	26

3. ENTENDIENDO EL PROCESO DE SANACIÓN DE HERIDAS Y SU RELACIÓN CON LA CRONICIDAD DE LAS HERIDAS..... 27

3.1. Heridas y el proceso normal de sanación	28
3.1.1. Hemostasis	28
3.1.2. Inflamación.....	28
3.1.3. Proliferación	29
3.1.4. Remodelaje	31
3.2. Heridas crónicas: Cuando las cosas toman el camino equivocado.....	31
3.2.1. Tipos de heridas crónicas.....	31
3.2.1.1. Úlceras vasculares venosas.....	31
3.2.1.2. Úlceras vasculares arteriales	31
3.2.1.3. Úlceras diabéticas	32
3.2.1.4. Úlceras de presión.....	33
3.2.2. Perfil de las heridas crónicas: ¿Qué fue lo que salió mal?.....	33
3.2.2.1. Alteraciones en la actividad proteolítica	33
3.2.2.2. Alteraciones en los perfiles celulares.....	34
3.2.2.3. La presencia de las ROS y de otros subproductos metabólicos	34
3.2.2.4. Un incremento en la presencia del esfacelo y tejido necrótico.....	35
3.2.2.5. Ocupación de microorganismos: visitantes indeseados.	35
3.2.2.6. Las biopelículas: la fortaleza invasora.	36
3.2.2.6.1. La arquitectura de la fortaleza.....	36
3.2.2.6.2. Los invasores: una comunidad cosmopolita y embustera.	36
3.2.2.6.3. Su construcción.	37
3.2.3. El tratamiento de las heridas crónicas: desatar el nudo gordiano.	38
3.2.3.1. Evaluación del paciente y de la herida.....	38
3.2.3.2. Terapia tópica de la herida	39
3.2.3.3. Nuevas terapias.....	39
3.3. Conclusiones: pensando fuera de la caja.....	40

4. LA APLICACIÓN DE AGENTE ANTIMICROBIANOS NO ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS: EL SURGIMIENTO DE VIKUT® 41

4.1. Agentes antimicrobianos no antibióticos: ¿una posible solución?	42
4.1.1. Emulsificantes.....	42
4.1.2. Oxidantes	42
4.1.3. Ácidos	43
4.1.4. Metales pesados	43



4.2. El origen del Vikut®: una sinérgica sorpresa.....	43
4.2.1. El permanganato de potasio: un inesperado aliado	44
4.2.2. Etanol: el perfecto mezclador.....	44
4.2.3. Ácidos Salicílico y Benzoico: un antiguo, pero buen equipo.....	45
4.2.4. Comparación entre antisépticos y antibióticos tópicos.....	45
4.2.5. La sinergia dentro de la fórmula de Vikut®	46
4.2.5.1. Transformando el alcohol en ácido acético	46
4.2.5.2. Hipótesis I: transformando al oxidante en oxígeno.....	47
4.2.5.3. Hipótesis II: el ladrón de ROS.....	47
4.2.6. Conclusión: hacia aguas desconocidas.....	48
5. EVIDENCIA CLÍNICA DE LA FÓRMULA BASADA EN PERMANGANATO DE POTASIO PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS TANTO AGUDAS COMO CRÓNICAS.....	49
5.1. Análisis comparativo entre Vikut® y el tratamiento convencional	50
5.1.1. Selección de pacientes.....	50
5.1.2. Análisis estadístico.....	51
5.1.3. Resultados	52
5.1.4. Discusión.....	53
5.2. Efectividad de permanganato de potasio al 5% en la resolución de úlceras de pie diabético en pacientes del Hospital General de Mexicali del periodo de octubre 2019 a enero 2020.....	53
5.3. El uso de la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio al 5% en heridas tanto agudas como crónicas: varios casos clínicos.....	57
5.3.1. Casos de Heridas Agudos.....	57
5.3.1.1. Caso clínico 1: herida post-cesaría por negligencia	59
5.3.1.2. Caso clínico 2: herida postoperatoria.....	60
5.3.2. Casos de Heridas Crónicas.....	60
5.3.2.1. Caso clínico 3: Úlcera de pie diabético en el pulgar del pie.....	60
5.3.2.2. Caso clínico 4: Úlcera diabética en la pierna.....	62
5.3.2.3. Caso clínico 5: Lesión ligada a osteoporosis.....	63
5.4. Conclusión: el acopio de información.....	65
6. ANÁLISIS COMPARATIVO, ECONÓMICO Y FUNCIONAL ENTRE LA FÓRMULA BASADA EN PERMANGANATO DE POTASIO Y OTROS TRATAMIENTOS TÓPICOS.....	66
6.1. ¿Cuál es el objetivo?	67
6.2. Resultados obtenidos respecto al Vikut	68
6.3. Conclusión: mirando el bosque.	69
7. CONFLICTO DE INTERÉS	70
8. REFERENCES.....	72

1

INTRODUCCIÓN





1. INTRODUCCIÓN

Desde su origen en el que nuestros ancestros han atribuidos los males que los afligen a los dioses y a las entidades sobrenaturales; el área médica ha tenido un gran desarrollo. No fue hasta el inicio del siglo XX que la medicina empezó a verse más a una ciencia actual.

Sin embargo, el desarrollo de la medicina contemporánea se ha ralentizado si lo comparamos al periodo entre la posguerra y 1970, de acuerdo con James Le Fanu [1].

Una de las ramas donde se ha observado esta tendencia muy notoriamente ha sido en los antibióticos, desde que en 1909 Paul Ehrlich invento el Salvarsán para tratar la sífilis y desde que, en 1928, una serendipia llevo a Alexander Fleming a descubrir la penicilina. Estos descubrimientos fueron los primeros hitos y sirvieron como punta de lanza para otros en la búsqueda de sustancias con actividades bactericidas y bacteriostáticas, desatando la “revolución antibiótica” [2].

Sin embargo, después de esta era de bonanza médica respecto al tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, se observó el comienzo de un declive con la resistencia a antibióticos, aunque éste ha sido observado desde la primera mitad del siglo XX. Esto empezó una carrera armamentista entre humanos y bacterias la cual se mantuvo intensa hasta años

recientes cuando una amplia variedad de factores empezó a menguar la lucha para las bacterias y la resistencia a antibióticos [3].

Dicha situación ha hecho apremiante mejorar la gestión de los recursos que hemos preparado para tratar enfermedades bacterianas [3,4], tal es el caso de las heridas dérmicas, sobre todo las crónicas [5]. Varios factores, tales como las heridas crónicas, impide que estas heridas no atravesen el proceso usual de sanación de heridas, volviéndose aberrantes y teniendo varias complicaciones [6,7].

Dadas las propiedades particulares de las heridas crónicas, como la presencia de inflamación contante, la falta de proliferación celular y las biopelículas bacterianas [6]; su tratamiento es bastante complicado y, aunque el consenso internacional y las directrices prácticas promueven su tratamiento con antibióticos sistémicos en casos específicos [8], no existe evidencia consistente de que dichos tratamientos sean efectivos. Sin embargo, existe evidencia de que el tratamiento tópico puede ser beneficioso [9].

Dada la creciente necesidad de innovación respecto al tratamiento contra infecciones, los agentes antimicrobianos no antibióticos (AANA) son una opción viable para el tratamiento de infecciones dérmicas con un riesgo mínimo de desarrollar resistencia a antibióticos. El Vikut®, una prepara-

ción basada en permanganato de potasio ha demostrado tener propiedades que contribuyen a la sanación tanto de heridas crónicas como no crónicas [10,11,12]; a su vez, éste tiene ventajas económicas sobre otras op-

ciones en el mercado [13], sin contar con los beneficios que representan el ahorro de tiempo en horas de trabajo del personal sanitario, derivado de la continuidad del tratamiento ambulatorio.



2



EL ADVENIMIENTO DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS



2. EL ADVENIMIENTO DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

2.1. Los antibióticos: ¿qué son y cómo funcionan?

Desde el comienzo de la humanidad, las enfermedades infecciosas han sido un problema prevalente el cual hemos pasado mucho tiempo tratando de entender y resolver. No fue sino hasta la primera mitad del siglo XX que se nos introdujo al mundo de los antibióticos, proporcionándonos armas contra nuestros agresores invisibles, que desde el descubrimiento de la penicilina no han hecho más que aumentar en variedad, utilizando diferentes mecanismos de acción y afectando a diferentes tipos de bacterias [2,14].

Podemos definir un antibiótico como una sustancia de origen biológico producido por un microorganismo capaz de inhibir el crecimiento o como algo letal para otros microorganismos [15]. Esto nos habla de una toxicidad selectiva, la cual afecta al organismo objetivo sin dañar o dañar al mínimo a los humanos.

En su revisión respecto a la clasificación y mecanismos de acción de antibióticos, Ebimieowei Etebu y Ibemologi Arikekpar [14] los clasifican de dos maneras, la primera por su estructura molecular y la segunda por su mecanismo de acción:

2.1.1. Clasificación basada en la estructura molecular

Basada en sus similitudes moleculares, los grupos de antibióticos son:

2.1.1.1. β -lactámicos

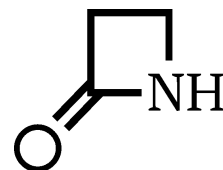


Figura 1: Estructura del anillo β -lactámico

Los antibióticos pertenecientes a este grupo tienen un anillo altamente reactivo compuesto por tres carbonos y un único nitrógeno (véase la Figura 1). Esta característica interfiere con la acción enzimática de las proteínas responsables del ensamblaje de la pared celular mediante el entrecruzamiento peptídico durante la síntesis de peptidoglicano, también conocido como proteínas vinculadas (o PBP por sus siglas en inglés Penicillin Binding Proteins), resultando en la lisis y muerte de las bacterias.

Existen cuatro clases de antibióticos β -lactámicos:

2.1.1.1.1. Penicilinas

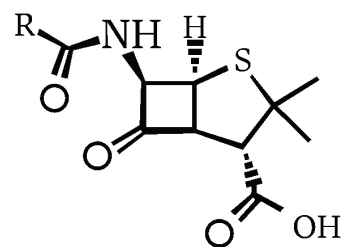


Figura 2: Estructura básica de las penicilinas

Nombradas por el primer antibiótico descubierto, contienen estructuralmente un núcleo de ácido 6-aminopenicilánico (un anillo β -lactámico combi-



nado una tiazolidina, como se muestra en la Figura 2), con modificaciones en sus cadenas laterales para la formación de diferentes variedades. Estos antibióticos tienen un espectro reducido de acción, incluyendo algunas bacterias Gram Positivas y Gram Negativas (como *Treponema pallidum*) [14].

2.1.1.1.2. Cefalosporinas

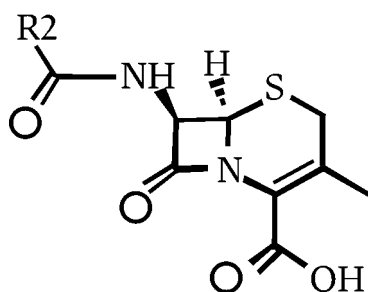


Figura 3: Estructura básica de las cefalosporinas

Similares a las penicilinas en estructura, la primera sustancia miembro de esta clase fue aislado del hongo *Cephalosporium acrenium*; su estructura tiene un núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico y una cadena lateral que contiene anillos 3,6-dihidro-2 H-1,3-tiazano. Son usados contra bacterias resistentes a la penicilina, pero susceptibles a la meticilina como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, y algunas especies de *Neisseria* [14].

2.1.1.1.3. Monobactámicos

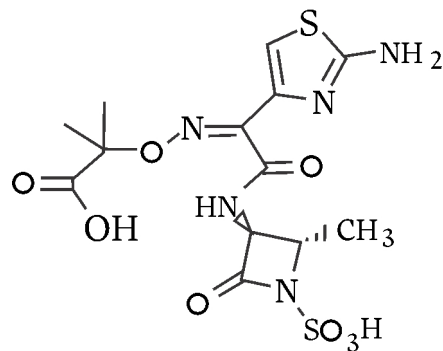


Figura 4: Estructura básica de los monobactámicos

Aislado de la bacteria *Chromobacterium violaceum*, difiere estructuralmente de otros β -lactámicos en que el anillo homónimo está separado y no se encuentra fusionado con otro anillo (véase la Figura 4). Existe un solo miembro comercialmente disponible, conocido como Aztreonam que tiene un espectro de acción reducido, utilizado solo contra bacterias aeróbicas Gram negativas como *Neisseria* y *Pseudomonas*.

2.1.1.1.4. Carbapenémicos

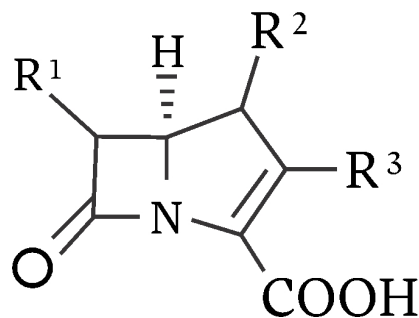


Figura 5: Estructura básica de los carbapenémicos

Estos antibióticos además de ser resistentes a la hidrólisis de las β -lactamasas debido a su estructura (véase la Figura

5), tienen una actividad inhibitoria sobre estas enzimas y con una actividad bactericida. De los β -lactámicos tienen el espectro más amplio de acción y mayor potencia tanto para las bacterias Gram negativas como las positivas, y son usados usualmente como “antibiótico de último recurso”, pese a que generación de resistencia ha descartado dicha posibilidad. Su primer miembro fue la tienamicina y fue aislado en *Streptomyces cattleya* [14].

2.1.1.2. Macrólidos

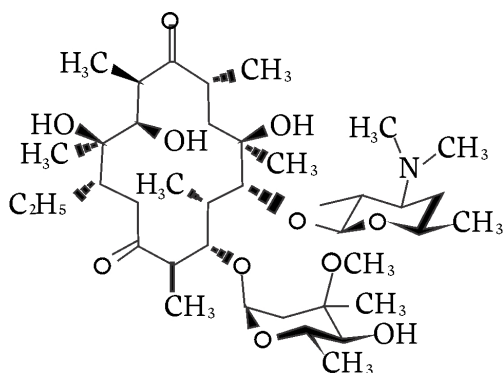


Figura 6: Estructura de los Macrólidos

Estructuralmente se conforma por anillos de lactosa macrocíclicas con L-cladinosa y D-desosamina como se ve en la figura 6, fueron aislados de productos metabólicos pertenecientes al hongo *Saccharopolyspora erythraea*.

Este grupo de antibióticos tiene efectos bactericidas y bacteriostáticos mediante el inhibir la síntesis de proteínas tanto al vincularse en el ribosoma bac-

teriana y previniendo la adición de aminoácidos en las cadenas polipeptídicas, teniendo un más amplio espectro que la penicilina. Sin embargo, bacterias tales como *Streptococcus pneumoniae* han generado resistencia. Dado al posible reciclaje hepático, tienen una tendencia a la bioacumulación, por los que se recomienda administración en pequeñas dosis [14].

2.1.1.3. Tetraciclinas

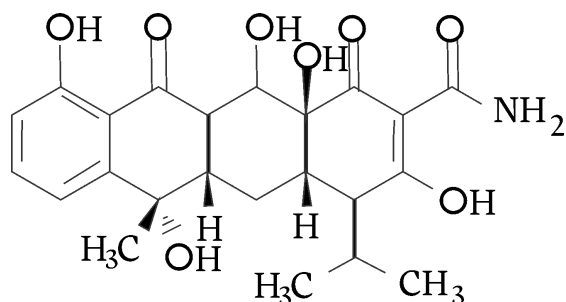


Figura 7: Estructura de las tetraciclinas

Sus estructuras están conformadas por cuatro anillos de hidrocarburo como lo muestra la Figura 7 y existen tres generaciones: los de primera (naturales), segunda (semisintéticos) y tercera (completamente sintéticos) generación. Su actividad microbicida radica en el ribosoma, disruptiendo la adición de aminoácidos en polipéptidos. Aunque previamente eran considerados de amplio espectro, en la actualidad existen múltiples bacterias resistentes a las mismas [14].



2.1.1.4. Quinolonas

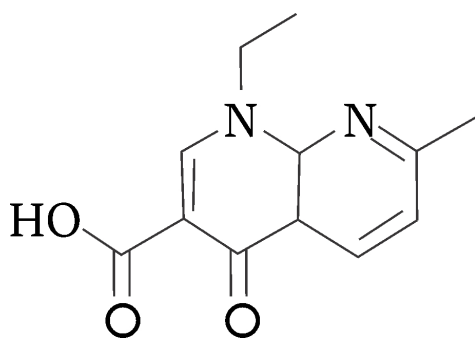


Figura 8: Estructura de las Quinolonas

Nombrados como ácido nalidíxico durante la búsqueda de una sustancia antimalárica, fue descubierta como una impureza durante el desarrollo de la quinina en los años 60's. A pesar de que su estructura básica consiste en dos anillos como se muestra en la Figura 8, las generaciones más recientes de estos antibióticos se les ha añadido otro anillo para aumentar su espectro de acción en bacterias ahora resistentes. A pesar de su eficacia, miembro como el grepafloxacino fueron retirados del mercado dadas a inquietudes de seguridad [14].

2.1.1.5. Aminoglucósidos

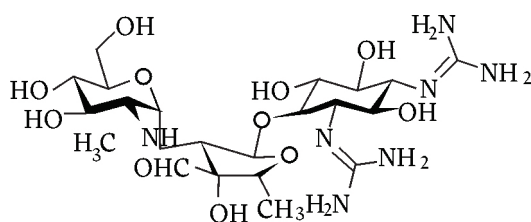


Figura 9: Estructura de los Aminoglucósidos

Su primer miembro fue la estreptomina la cual fue aislada de Actinomycetes y están com-

puesto estructuralmente por tres amino-azúcares conectados por un enlace glucosídico (véase la Figura 9), los cuales actúan sobre el ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis de proteína. A pesar de su amplio espectro antimicrobiano y su efectividad contra *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis), *Yersenia pestis* (peste bubónica), *Francisella tularensis* (tularemia), bacilos Gram negativos y bacterias Gram positivas, la estreptomina es altamente tóxica [14].

2.1.1.6. Sulfonamidas

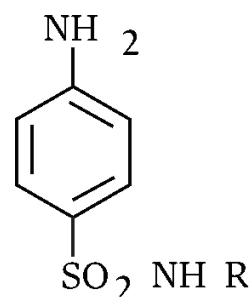


Figura 10: Estructura de las Sulfonamidas

Considerados los primeros antibióticos utilizados terapéuticamente, son bacteriostáticos de bacterias tanto Gram positivas como negativas, así como de algunos protistas, funcionando contra múltiples infecciones dado a que actúa como un antagonista competitivo del ácido paraaminobenzoico, el cual es un precursor del ácido fólico dada su estructura molecular (véase la Figura 10). A pesar de su efectividad, su uso debe tomarse con precaución dada su toxicidad y sus efectos secundarios, tales

como desórdenes del tracto urinario, anemia hemolítica, porfiria y reacciones de hipersensibilidad [14]

2.1.1.7. Glucopéptidos (GPA's)

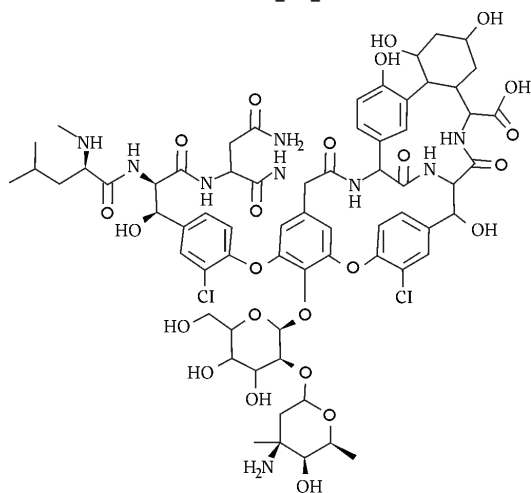


Figura 11: Estructura de la Glucopéptidos

La estructura de estos antibióticos está compuesta por siete aminoácidos con dos azúcares, lo que da origen a su nombre, y actúan inhibiendo la formación de la pared celular de las bacterias. Estos fueron producidos naturalmente al principio y después surgieron variantes sintéticas mejoradas (Figura 11) [14].

2.1.1.8. Polimixinas

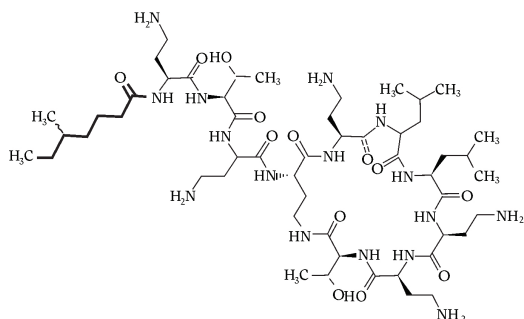


Figura 12: Estructura de la Polimixinas

Estructuralmente conformado por un decapeptido con un ciclo intramolecular de siete de éstos, es un grupo de antibióticos lipopeptídicos catiónicos pertenecientes a los péptidos no ribosomales producidos naturalmente por *Paenibacillus polymyxa*. Tienen propiedades anfóteras lo que le permite interactuar con el lípido A, componente del lipopolisacárido (Figura 12) [16, 17].

2.1.1.9. Oxazolidinonas

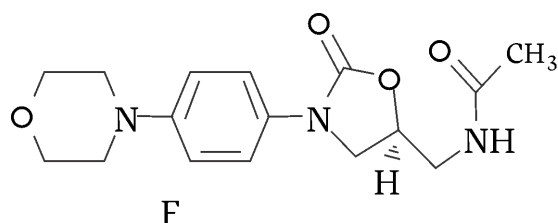


Figura 13: Estructura de la Oxazolidinona

Un grupo de antibióticos muy recientes, cuyo primer miembro aprobado para uso clínico fue el Linezolid en el 2000. Su mecanismo es desconocido, aunque se ha observado que se vincula a la subunidad ribosomal 50 S, por lo que tienen una actividad de amplio espectro contra bacterias Gram positivas y negativas, incluso bacterias resistentes tales como los *Staphylococci* resistente a la metilicina y a la vancomicina, *Enterococci* resistente a vancomicina *Pneumococci* resistente a penicilina y también bacterias anaeróbicas. (Figura 13) [14].



2.1.2. Clasificación basada en el mecanismo de acción

Dependiendo de su funcionamiento, los grupos de antibióticos son:

2.1.2.1. Inhibición de la síntesis de la pared celular

La pared celular bacteriana es una estructura hecha por peptidoglicano, la cual protege a la célula y provee de una presión osmótica consistente. La resistencia de la pared celular se debe al entrecruzamiento peptídico del peptidoglicano. Antibióticos como los β -lactámicos y los glucopéptidos actúan en este compuesto; los primeros actúan inhibiendo a las transglucosidasas y las transpeptidasas, también conocidas como PBP, y las segundas la síntesis al vincularse con su estructura en formación [14].

2.1.2.2. Disrupción de la estructura y función de la membrana celular

Esta clase de acción biocida es específica para cada microorganismo ya que cada uno de estos tiene tipos de lípidos membranales [14]; por ejemplo, la daptomicina despolariza la membrana dependiente de calcio, lo cual cesa la síntesis de macromoléculas y disrumpe la membrana celular. A su vez, la polimixina desintegra la membrana mediante la vinculación a las fracciones lipídicas de los lipopolisacáridos en bacterias [14].

2.1.2.3. Inhibición estructural o funcional de los ácidos nucleicos

Dado lo crucial que son los ácidos nucleicos para la supervivencia y reproducción bacteriana, su manipulación puede bloquear tanto la replicación del material genético como la transcripción necesaria para la síntesis de proteínas. Las quinolonas interfieren con la función de desenrollamiento de las helicasas y con las topoisomerasas, así como la disrupción de la producción de ARN. Su inocuidad a enzimas homologas humanas hace de ellas selectivamente tóxicas y por lo tanto con propiedades terapéuticas [14].

2.1.2.4. Inhibición de la síntesis de proteínas

Las proteínas tienen una miríada de funciones en las cosas vivas, desde estructurales hasta metabólicas y de regulación. Por lo tanto, el rompimiento de la traducción del material genético en proteínas es letal para las bacterias. La traducción ocurre en los ribosomas, las cuales tienen dos subunidades en las bacterias: la pequeña de 30S y la grande de 50S. Este proceso es donde múltiples antibióticos tienen su eje de acción, tales como los macrólidos que inhibe el funcionamiento de la subunidad 50S y bloqueando la traducción, mientras que las tetraciclinas y los aminoglucósidos que inhiben la subunidad 30S [14].

2.1.2.5. Bloqueo de rutas metabólicas clave

Algunos antibióticos mimetizan con sustratos necesarios para la supervivencia de las bacterias, como es el caso de las sulfonamidas, las cuales actúan sobre el tetrahidrofolato, un intermediario del ácido fólico esencial para la síntesis tanto de nucleótidos como de aminoácidos, haciendo imposible la manutención de la homeostasis, lo que conlleva a la muerte celular [14].

2.2. Las bacterias contraatacan: Mecanismos de resistencia a antibióticos

La evolución a través de la selección natural es un proceso inexorable para toda la vida, incluidas las bacterias y nosotros.

Una vez descubiertas gran cantidad de sustancias utilizables como herramientas para combatir los males de las enfermedades infecciosas, generamos una presión selectiva que gradualmente forzaron a las bacterias con las que coexistimos a adaptarse o morir; aunque muchas perecieron ante los antibióticos, pero los supervivientes o se replicaron y se propagaron a otros ambientes, o pasaron su resistencia a otras bacterias a través de la transferencia génica horizontal.

Se ha observado que existen bacterias que presentan una predisposición a presentar tipos particulares de resistencia inherente como una característica originaria de la

especie. Ejemplos de ello es la resistencia innata de *Pseudomonas* al triclosán dada la presencia de un alelo insensible de *fabI* que codifica una enzima adicional de enoil-ACP reductasa, o la resistencia de las bacterias Gram negativas a la dap-tomicina dada la baja presencia de fosfolípidos aniónicos en estas bacterias [18].

Adicionalmente a las resistencias intrínsecas de algunas bacterias, existen otras maneras que las bacterias han desarrollado para lidiar con los antibióticos. Aquí se presentan cuatro tipos de estrategias:

2.2.1. Inhibición enzimática

Esta estrategia es el mecanismo más común de la resistencia bacteriana. Consiste en la modificación de la estructura de los componentes antibióticos volviéndola inactiva; expresándolo de manera simplificada, se daña la llave para que no pueda actuar sobre la cerradura. Esta inhibición puede darse por medio de la hidrólisis, la transferencia de grupos funcionales, reacciones redox, o la ruptura de enlaces dentro de la molécula [19].

La resistencia a los β -lactámicos es una situación sumamente problemática, dado que las bacterias han evolucionado tanto enzimas específicas tales como las penicilinasas y las cefalosporinas, como enzimas generalistas como las β -lactamasas de amplio espectro que proveen co-resistencia a otros grupos antibióticos o el caso de



las carbapenemasas con actividad contra todos los β -lactámicos exceptuando el Aztreonam [18, 19].

Adicionalmente, otros antibióticos tales como los aminoglucósidos son susceptibles a la inactivación vía transferencia de grupos funcionales a su estructura, pudiendo actuar sobre estas las acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas [18].

2.2.2. Modificación de objetivos moleculares

Otra estrategia utilizada por las bacterias para la generación de resistencias es cambiar el sitio donde los antibióticos actúan sin cambiar su funcionalidad. Poniéndolo de manera sucinta, en lugar de dañar la llave, cambias el cerrojo para que la llave ya no funcione.

Este cambio se alcanza a través de dos mecanismos; la primera es el cambio del objetivo mediante mutación alterando la estructura primaria de la proteína, es decir su secuencia polipeptídica, la segunda es la protección del objetivo del antibiótico:

2.2.2.1. Cambio del objetivo mediante mutación: el caso de los PBP

Como se ha mencionado anteriormente, las PBP (proteínas vinculantes a penicilina) son de alta importancia para el desarrollo de las bacterias, dada a que son las causantes de la síntesis del peptidoglicano conllevando

al entrecruzamiento entre las cadenas de glucanos y la catálisis de las hebras de glucano. Los β -lactámicos actúan en los sitios activos de las transpeptidasas, inactivándolas al formar complejos acil-enzima los cuales son muy estables [18, 19].

Por lo tanto, una manera efectiva de generar resistencia para las bacterias es a través de las mutaciones en estas proteínas. Se dan casos de PBP modificados son de origen cromosómico, como el PBP4, PBP5, PBP2x y PBP1a, los cuales proveen de resistencia contra las penicilinas y otros β -lactámicos. Sin embargo, también existe el caso de PBP2 o PBP2' codificada en el gen *mecA* el cual es contenido en el Casete Cromosómico Estafilocócico *mec* (SCCm), el cual es un elemento genético móviles y está asociado con la resistencia a múltiples antibióticos [18, 19, 20].

2.2.2.2. Cambio del objetivo sin mutación

Sin embargo, existen diferentes maneras en los que las bacterias pueden construir resistencia sin requerir mutación directa.

Un mecanismo es la metilación del ARN ribosomal, como en el caso de la familia de las metilasas eritromicina-ribosoma, responsables de metilar la subunidad de ARN ribosomal 16S, proveyendo resistencia contra los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas; también

está el caso de las metiltransferasas resistentes al cloranfenicol y florfenicol (cfr), responsable de la metilación de la A2503 de la subunidad ribosomal 23S [18, 19, 21, 22].

Adicionalmente, otro mecanismo es el cambio en la regulación de componentes específicos, tal es el caso de la resistencia a las polimixinas donde se altera la producción de los liposacáridos, o la sobreexpresión de *pmrC* que modifica el lípido A añadiéndole fosfoetanolamina y reduciendo su vinculación a la colistina [18].

2.2.3. Bombas de eflujo

La producción de bombas de eflujo dependiente de protones los cuales remueven activamente los antibióticos es un mecanismo de resistencia eficiente. Con ello, la bacteria previene que el compuesto permanezca dentro de la membrana lo suficiente como para que tenga efecto. Existen múltiples tipos de proteínas de eflujo membranales [19]:

- Facilitadores mayores (MF)
- Multirresistente pequeño (SMR)
- División de nodulación resistencia (RND)
- Casete vinculada a ATP (ABC)
- Extrusión de multifármacos y toxina (MATE)

Aunque todas las bacterias tienen múltiples genes para bombas de eflujo multirresistentes, que

transportan una mirada de sustratos estructuralmente distintos. Los mecanismos de movilidad génica tales como los plásmidos se han observado en la transferencia de dichos genes, como es el caso de los genes para una nueva bomba RND en el plásmido IncH1 el cual también contiene una metalo β -lactamasas [18].

A su vez, se ha observado una sobreexpresión de estas bombas en múltiples bacterias, como los casos de *Pseudomona aureginosa* y *Staphylococcus aureus*. La sobreexpresión ha sido vinculada a mutaciones en la red regulatoria de la expresión de las bombas de eflujo y en los represores, inhibiendo su habilidad de reprimir las activaciones de los genes, los cuales conllevan al desarrollo de multirresistencia [18].

2.2.4. Modificación de porinas

Las porinas son requeridas por los antibióticos hidrofílicos para pasar a través de la membrana lipídica de las bacterias Gram negativas. Existen diferentes tipos de porinas (OmpF, OmpC o OmpE), las cuales presentan una pérdida o disminución en su expresión lo que contribuye al desarrollo de resistencia.

La permeabilidad reducida causa este fenómeno debido a la presión selectiva en un ambiente abundante en antibióticos. Se han observado mutaciones relacionadas con las porinas como en el caso del desarrollo de la resistencia a los



carbapenémicos de Enterobacteriaceae en ausencia de carbapenemasas.

2.3. Buscando respuestas: las causas de la resistencia a antibióticos.

El uso de antibióticos ha sido un parteaguas en la medicina, tratando o previniendo infecciones incluso en pacientes que reciben quimioterapia, que tienen enfermedades crónicas tales como la diabetes, o que se han sometido a cirugías tales como trasplantes o cirugías cardíacas, mientras que experimentan un incremento en su esperanza de vida.

Sin embargo, su mismo éxito puede ser el causante de su actual decline; la acción aparentemente milagrosa de los antibióticos ha conllevado a su uso inapropiado, así como a situaciones financieras, sanitarias y regulatorias.

2.3.1. Resistencia intrínseca en la naturaleza

Es conocida como resistencia intrínseca a la presencia de genes que pueden presentar un fenotipo resistente (una cuasi-resistencia) a ciertos antibióticos con el uso de estrategias tales como la amplificación génica. Adicionalmente, la fuente de las resistencias específicas ha sido identificadas como en el caso de origen de ciertas β -lactamasas rastreadas a bacterias de género Streptomyces, el origen de la enzima CTM-X al género Kluyvera, y la resistencia de ciertas especies bacterianas productoras de antibióticos a sus

propios productos con el uso de bombas de eflujo. A su vez, bacterias productoras de antibióticos tienden a tener resistencia a otros antibióticos, y la presencia de multiresistencia en poblaciones bacterianas específicas es algo usual. [23]

La diseminación de resistencia es debido parcialmente a múltiples mecanismos de transferencia horizontal genética como es el caso de la conjugación (transferencia génica entre bacterias), la transducción (transferencia génica a través de virus) y transformación (incorporación directa de ADN exógeno) con el cual las bacterias pueden transferir los genes responsables por generar resistencia [2,3].

2.3.2. Uso excesivo e inapropiado

Existe una relación entre el uso de antibióticos y el desarrollo de cepas bacterias resistentes. Adicionalmente, a pesar de las indicaciones del uso continuado de los antibióticos ha desatado una presión selectiva en las poblaciones bacterianas. Durante el 2010, se prescribieron anualmente alrededor de 22 unidades estándar de antibióticos por persona en los Estados Unidos [3].

Desde su descubrimiento y normalización, el uso terapéutico de los antibióticos no ha sido adecuado. Los estudios han mostrado que la elección, tratamiento y duración de la terapia de antibióticos ha sido incorrecta entre el 30% y

el 50 % de las ocasiones, mientras que los antibióticos prescritos en las unidades de cuidados intensivos (ICU) fueron encontrados innecesarios, inapropiados o su óptimos entre el 30% y el 60% de los casos [3,24].

Esto resulta preocupante desde que en unos de concentraciones subinhibitorias y su óptimas promueve la formación de resistencia en bacterias. Esto se da debido a que promueve la generación de mutagénesis y la inducción de alteraciones proteómicas amplias dada la presión adaptativa [25]. Dado a que estas condiciones se han incrementado debido a actividades antropogénicas las cuales generan una presión ambiental que favorece la formación de cepas resistentes, no es de extrañar que los ambientes con contacto humano aumenten la resistencia generalizada [23].

2.3.3. Uso extensivo en el sector agrícola

A parte del uso su óptimo de los antibióticos en el sector sanitario, su uso en el sector ganadero es extensivo, resultando en el 80% de los antibióticos vendidos en los Estados Unidos son para su uso en animales tanto para promover su crecimiento como para prevenir infecciones [3]. El uso de antibióticos no terapéuticos en el ganado limita su flora intestinal e incrementa la eficiencia en el uso de nutrientes [26]; lo anterior promueve un ambiente que genera resisten-

cia a través de la transferencia de cepas resistentes en el suministro cárnico y la diseminación de antibióticos per se al ambiente mediante las heces de los animales usadas como fertilizante, incluso observándose bioacumulación en cosechas a través de la exposición de los antibióticos en el estiércol [27].

2.3.4. Indisponibilidad de nuevos antibióticos

Debido a factores económicos, el desarrollo de nuevos antibióticos está estancada debido a que su inversión por parte de la industria farmacéutica no resulta atractiva y las crisis económicas ha conllevado a recortes de presupuesto en la academia. Existe un desinterés por parte del sector privado debido a que los antibióticos son usados por cortos periodos de tiempo y son percibidos como de bajo valor con respecto a otras drogas tales como las usadas en enfermedades crónicas como la diabetes [27].

Irónicamente, la lucha contra la resistencia a antibióticos puede haber alterado el desarrollo de nuevos antibióticos; esto se debe a que cuando un nuevo antibiótico aparece en el mercado estos son prescritos como medicamentos de último recurso debido al miedo del desarrollo de nuevas resistencias, esto en la práctica se traduce con un bajo consumo y un bajo retorno de la inversión [3, 28].

Por otra parte, los productores deben de luchar contra dos obstáculos



los, el primero es el eventual e inevitable desarrollo de resistencia a su medicamento, mientras que el segundo es la competencia de antibióticos genéricos más baratos y funcionales, los cuales resultan más atractivos para los países en desarrollo, los cuales no pueden permitírseles y sólo pueden adquirir medicamentos baratos sin importar su efectividad [3, 28].

Al mismo tiempo, existe un aspecto respecto a los seguros médicos, los cuales son reacios al uso de nuevas drogas. Esto se traduce a que los profesionales de la salud también son renuentes a prescribirlos. Volviéndose un círculo vicioso en el cual las barreras de entrada de ventas por prescripción para nuevos antibióticos resultan demasiado altas para ser atractiva [28].

2.3.5. Barreras regulatorias

Los aspectos regulatorios se ha vuelto un obstáculo significativo en el desarrollo de nuevos antibióticos dada la disminución sustancial del número de antibióticos aprobados. Existen dificultades tales como la burocracia, la falta de transparencia, las diferencias clínicas entre países, los cambios en estándares de licencia y regulatorios, así como canales de comunicación ineficaces.

Aunque se han propuesto nuevos modelos para estudios clínicos, tal como la ruta de aprobación regulatoria de medicamentos antibióticos de población limitada (LPAD),

la resistencia institucional inhibe los incentivos financieros para la producción de antibióticos [3, 28].

2.4. Posibles soluciones: ¿cómo lidiar con la resistencia a antibióticos?

Conociendo las causas de la situación actual respecto a la resistencia antibióticos, uno puede empezar a desarrollar maneras de lidiar, mitigar, y reducir la situación respecto a los antibióticos. La CDC y resumido 4 acciones clave para reducir las infecciones bacterianas resistentes a antibióticos. [29].

2.4.1. Prevención de la transmisión de infecciones bacterianas

La prevención de infecciones reduce significativamente la resistencia al eliminar la necesidad de la terapia antibiótica; a su vez, la necesidad de reducir la contaminación cruzada, en especial en el caso de presencia de las bacterias resistentes, es necesaria. Por esto es necesario implementar directrices de control de infecciones y mantener una higiene de manos entre cada interacción con pacientes, así como la desinfección de las instalaciones sanitarias y del equipo del cuidado de los pacientes [29].

2.4.2. Metodologías de rastreo.

Para entender el panorama de una manera más comprensiva, la recolección de datos respecto al uso tanto sanitario como agrícola de antibióticos, así como las regiones donde la resistencia a antibióticos

se desarrolla es menester. Aunque su ejecución no se ha llevado a cabo de manera sistemática, recolectar información respecto al uso de antibióticos y la presencia de resistencia es tanto deseable como útil con el fin de generar estrategias para prevenir la diseminación de la resistencia [4].

2.4.3. Mejoramiento del uso de los antibióticos ya existentes

2.4.3.1. Programas de Optimización de Antibióticos

Los programas de optimización de antibióticos son un esfuerzo sistemático por parte de las instituciones, tales como hospitales, describir de manera correcta los antibióticos, con el compromiso de administrar antibióticos solamente cuando sea necesario, el uso de los medicamentos correctos, y administrarlos tanto en su dosis correcta como durante el período de tiempo apropiado [4].

Estos programas han probado ser eficaces, observándose una disminución entre el 11 y el 38% del consumo de antibióticos, así como de penicilinas de amplio espectro, carbapenémicos, vancomicina y metronidazol. Este método ha reducido la proporción de tratamientos no vinculados a directrices hospitalarias, la estancia de los pacientes, su mortalidad y su costo [4].

El uso de estrategias tales como un sistema diagnóstico de apoyo,

la rotación de antibióticos, el uso de herramientas para determinar la concentración inhibitoria mínima, y la conversión de oral a intravenoso ayuda a suministrar sólo las cantidades apropiadas, los tipos y las duraciones establecidas en el método. Es un cambio de paradigma que va de priorizar el costo-efectividad a priorizar la calidad y la salud del paciente, el cual irónicamente es a su vez costo-efectivo y autosustentable [30].

Sin embargo, a pesar de su efectividad, tanto la supervisión como la vigilancia son requeridos durante su aplicación, aunque los beneficios previamente mencionados no se mantengan [30].

2.4.3.2. Mejorar las prácticas prescriptivas y la duración terapéutica

Los datos muestran qué proporciones tan altas como el 50% pueden observarse en la prescripción innecesaria de antibióticos. La prescripción de antibióticos pudiese mejorar al menos un 37% al implementar pruebas diagnósticas, documentación sintomática, y optimización de terapias antimicrobianas. Este mejoramiento es como en el caso del tratamiento de los resfriados, que la mayoría son causados por virus. Dado a la expectativa de los pacientes de recibir una prescripción de antibióticos, las encuestas indican que entre el 41 y 75% de los adultos y niños han



recibido antibióticos para tratar infecciones virales del tracto respiratorio [4].

Adicionalmente a esto, existen indicios de qué regímenes extendidos pueden ser innecesarios ya que la efectividad de regímenes cortos es la misma. En complementación, el uso de indicadores biológicos para la toma de decisiones respecto a la terapia antibiótica ha sido hipotetizado. Tal es el caso de la procalcitonina, la cual es usada como una guía para el tratamiento, reduciendo el consumo de antibióticos en un 51% [4].

2.4.4. Promoción del Desarrollo de Nuevos Antibióticos y Pruebas Diagnósticas

2.4.4.1. Optimización de las herramientas

Los programas de optimización de antibióticos son un esfuerzo sistemático por parte de las instituciones, tales como hospitales, describir de manera correcta los antibióticos, con el compromiso de administrar antibióticos solamente cuando sea necesario, el uso de los medicamentos correctos, y administrarlos tanto en su dosis correcta como durante el período de tiempo apropiado [4].

2.4.4.2. Mejorar las herramientas diagnósticas

Reduciendo la incertidumbre respecto a los patógenos, el diagnóstico es posiblemente la mane-

ra más efectiva de reducir el uso inapropiado de antibióticos. Anteriormente un diagnóstico en caso de ser requerido podía tomar días o semanas, actualmente sin embargo herramientas tales como el PCR múltiplex en tiempo real espectrometría de masas han hecho posibles de los diagnósticos específicos en cuestión de minutos u horas [4].

Sin embargo, está aún presenta retos. Se requiere una infraestructura mínima y equipo biomédico para realizar pruebas diagnósticas específicas, las cuales están ausentes en países en vías de desarrollo. Debido a esto el desarrollo de ASSURED (diagnósticos asequibles, sensibles, amigables al usuario, rápidos y robustos, sin necesidad de equipo, y entregables) son deseables.

Por otra parte, el uso de técnicas diagnósticas de resistencia puede ser benéficos, dado que pueden permitir un enfoque específico de Reconocimiento y Destrucción (S&D por sus siglas en inglés), lo cual pondría a disposición del personal de salud el conocimiento necesario para una correcta prescripción específica para determinados patógenos [32].

2.4.4.3. Incrementar las variedades de tratamientos antimicrobianos

Dado que el desarrollo de resistencia es inevitable, existe una necesidad apremiante de desar-

rollar nuevos antibióticos. Por esto, es esencial de intervención institucional es esencial y, por lo tanto, el promover iniciativas tanto públicas como internacionales, así como colaboraciones público-privadas [4].

A su vez, el desarrollo de tratamientos no antibióticos para infecciones bacterianas está comenzando a volver a ganar gran importancia. El uso de nanopartículas, tales como la plata y el cobre, de manera aislada o en conjunto con antibióticos para el tratamiento de infecciones parece ser prometedor [33]. otras posibilidades innovadoras son la terapia basada en bacteriófagos específica de lidiar con las bacterias infecciosas [34].

Adicionalmente, el uso de aceites esenciales como agentes antimicrobianos, tanto de manera mono-terapéutica como coadyuvantes de otras terapias, así como para el desarrollo de nuevos agentes antibióticos, todo esto es una muestran las posibilidades que la presión de la resistencia antibióticos nos ha presentado [35,36,37]. A su vez, productos derivados de plantas parecen tener la habilidad tanto de afectar como de disrumpir la formación de biopelículas [38].

A su vez, se ha revisado el uso de antisépticos tópicos para la prevención y tratamiento en sitios sometidos a cirugía y heridas crónicamente infectadas como

una estrategia por parte de los programas de optimización de antibióticos para combatir el desarrollo de resistencia [38,39].

2.5. Conclusión: persistir o perecer.

La resistencia bacteriana a antibióticos es una situación prevalente y desafiante, pero al mismo tiempo inevitable debido a la presión selectiva generada por las actividades antropogénicas. Sin embargo, el manejo inadecuado, desde el uso incorrecto de antibióticos aniversario como el uso no terapéutico en el campo de la agricultura, han conllevado a la resistencia de los antibióticos más comunes.

Por lo tanto, es necesario la aplicación de acciones críticas como la prevención de infecciones, el monitoreo de cepas resistentes, y una mejor gestión de los antibióticos existentes, así como el desarrollo tanto de nuevos antibióticos como de compuestos con actividad antimicrobiana.

El uso intensivo de antibióticos es lo que ha llevado al desarrollo tanto de las cepas multirresistentes como pan-resistentes. Existen posibilidad de otras estrategias terapéuticas, tales como es el caso de fitoquímicos, nanopartículas, bacteriófagos y agentes antisépticos tópicos, las cuales representan alternativas viables para mitigar y desacelerar la resistencia a los antibióticos.

3



**ENTENDIENDO EL
PROCESO DE SANACIÓN
DE HERIDAS Y SU
RELACIÓN CON LA
CRONICIDAD DE LAS
HERIDAS.**



3. ENTENDIENDO EL PROCESO DE SANACIÓN DE HERIDAS Y SU RELACIÓN CON LA CRONICIDAD DE LAS HERIDAS.

3.1. Heridas y el proceso normal de sanación

La enciclopedia británica define a una herida como una ruptura de la continuidad de cualquier tejido corporal y aunque ésta se produce usualmente de manera violenta, se entiende por violencia a cualquier agente externo [40]. Sin embargo, este término es generalmente utilizado para referirse a la disrupción de la piel específicamente [41].

Cuando existe una disrupción del tejido epidérmico, ocurren complejas interacciones entre los actores celulares de la piel y la matriz celular de la misma, lo cual conlleva en individuos sanos a un proceso conocido como sanación aguda, la cual ocurre en una serie sobrepuesta y coordinado de procesos de una variedad de actividades celulares tales como la fagocitosis, la quimiotaxis, la mitogénesis, y la síntesis tanto del colágeno como de otros componentes matriciales. Dicho proceso ocurre como una cascada regulada y sistemática compuesta de cuatro fases traslapadas, aunque bien diferenciadas.

3.1.1. Hemostasis

En este proceso, debido a la disrupción micro vascular y a la extrava-

sación, se debe parar la hemorragia; esto se obtienen mediante vasoconstricción lo cual limita la fuga de fluidos y conlleva a la formación del coágulo y a la agregación plaquetaria.

Las plaquetas contienen gránulos Alfa, las cuales contienen una miríada de factores de crecimiento tales como el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas, el Factor de Crecimiento similar a la Insulina, el Factor de Crecimiento Epidérmico y si el Factor de Crecimiento Transformante beta, o PDGF, IGF-1, EGF y TGF- β , respectivamente por sus siglas en inglés. los factores de crecimiento previamente mencionados promueven tanto la migración como la activación de varias células tales como los fibroblastos, las células endoteliales y los macrófagos; adicionalmente, las plaquetas también contienen densos cuerpos con aminas vasoactivas las cuales promueven la permeabilidad micro vascular y causan sudoración de fluido en el espacio extravascular, que da como resultado el edema [41].

3.1.2. Inflamación

Entre las primeras 24 y 48 horas, el incremento de la permeabilidad micro vascular conlleva a la infiltración de células inmunológicas tales como los granulocitos (también conocidos como Leucocitos Polimorfonucleares o PMNL por sus siglas en inglés), las cuales son atraídos por múltiples componentes como el producto peptídico bacteriano C5a y el TGF-b.



Posteriormente, los PMNL's se adhieren a las células endoteliales y comienzan moverse a través de las paredes vasculares vía diapédesis, e iniciando la fagocitosis vez que han alcanzado el sitio de la lesión. Una vez limpiada la contaminación bacteriana, los granulocitos remanentes son removidos vía fagocitosis macrófaga o extrusión de la superficie de la herida como el esfacelo.

Entre las 48 y las 72 horas, compuestos tales como los componentes de coagulación, las Inmunoglobulinas G (también conocidas como anticuerpos), productos de quiebre del colágeno y la elastina, así como citoquinas como el leucotrieno B₄, el factor plaquetario IV, el PDGF y el TGF-β atrae células sanguíneas conocidas como monocitos los cuales se transformarán en macrófagos; estos son las células más importantes durante la fase de inflamación tardía. Todo indica que actúan como células regulatorias cruciales para la reparación, liberación de citoquinas promotoras de la migración celular de fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos, liberando proteasas tales como las colagenasas, las cuales tienen la capacidad de limpiar el tejido. Tanto los PMNL's como los macrófagos secretan factores de crecimiento adicionales, tales como el TGF-α, el factor de crecimiento vinculado a heparina, y el factor de crecimiento de fibroblastos primario vía estimulación inflamatoria. Ambos granulocitos y macrófagos liberan

especies reactivas de oxígeno, las cuales tienen actividad antimicrobiana [41].

Después de las 72 horas, los linfocitos llegan a la zona de la lesión atraídos por la interleucina 1, inmunoglobulinas y los productos complementarios; aunque existe evidencia de que los linfocitos están involucrados en el remodelamiento de la matriz extracelular, dicho papel en la sanación de heridas no se ha definido de manera clara aún [41].

Recientes observaciones han sugerido que la inflamación puede producir fibrosis en las heridas, conllevando a la formación de cicatrices [6].

3.1.3. Proliferación

Entre los tres días y las dos semanas, comienza la proliferación la cual se caracteriza por el reemplazo de una matriz de fibrina y fibronectina por un nuevo tejido granular. La migración de fibroblastos ocurre primero entre el segundo y el cuarto día, siendo estimulado por varios factores de crecimiento a migrar hacia la lesión y producir la matriz proteica, primero hecha por fibronectina y hialuronano, y posteriormente por colágeno y proteoglicanos, construyendo una matriz extracelular (ECM por sus siglas en inglés). A medida que la construcción de la ECM como la proliferación y migración celular, se requiere un incremento tanto del intercambio gaseoso como de nutrientes, desembocando en una

respuesta angiogénica inicial y sostenida.

A lo largo del proceso de sanación, ocurre la angiogénesis promovida por los PMNL's y los macrófagos, estos últimos jugando un papel crucial en la secreción de factores angiogénicos como el factor de necrosis tumoral α (TNF-A) y la bFGF. Subsecuentemente, los brotes capilares invaden el coágulo de la lesión y se organizan a través del tejido granular en redes microvasculares [41]. Clínicamente el brote vascular juega un papel esencial durante la sanación de heridas en adultos [6]. Recientemente la actividad de las células progenitoras endoteliales (EPC por sus siglas en inglés) se ha determinado como esencial para la revascularización de las lesiones. Estas células son originarias de la médula ósea y su migración es mediada mediante el óxido nítrico (NO), VEGF y metaloproteasas matriciales. Aunque los mecanismos subyacentes permanecen desconocidos, las EPC's son esenciales tanto para la neovasculogénesis y como para los procesos de reparación de heridas [44].

Subsecuentemente, el tejido granular es evidente desde las primeras 48 horas y está conformado principalmente por fibroblastos capilares y macrófagos tisulares en una matriz de colágeno glucosaminoglicanos y glicoproteínas tales como la fibronectina y la tenascina. Posterior a las primeras 96 horas, los fibroblastos se vuel-

ven el tipo predominante de célula en el tejido [41].

La epitelización comienza con un proceso llamado epibolia, donde las células epidérmicas a los bordes de la lesión crean una delicada cobertura. Esto ocurre debido al incremento de la mitosis y la liberación de la adhesión de las células, la cual les causa empezar la migración a lo largo de la matriz provisional y para dónde se ponen en contacto las unas con las otras, subsecuentemente el crecimiento de las células epiteliales y su posterior diferenciación es lo que restablece el epitelio estratificado. La proporción de la cubierta epitelial depende de la falta de necesidad de la herida de desbridamiento, el mantenimiento de la humedad, así como de la preservación de la capa basal, mientras que la presencia de costra lo ralentiza. Múltiples factores de crecimiento tales como el EGF, bFGF, y el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) estimulan la proliferación epitelial [6,41].

Molecularmente hablando, genes específicos tales como el *Ap1*, el *Fos* y el *Jun* se sobre-expresan durante la epitelización. Se presume que dichos genes actúan como activadores de cientos de genes que permiten tanto la proliferación celular como su migración, muchos de los cuales permanecen silentes mediante metilación de histonas. Sin embargo, durante el proceso de sanación, dicho mecanismo se deshabilita. A su vez, la desacti-



vacación de integrinas específicas y la activación de otras integrinas promueve la separación de las células de su membrana basal y facilitan la migración a través de una matriz enriquecida en fibrina [6].

3.1.4. Remodelaje

Posterior en la formación del tejido granular, se da la maduración de la matriz mediante la descomposición de la fibronectina y el hialuronano, mientras que madejas de colágeno se incrementan tanto el diámetro como en su fuerza de tensión. Mientras el remodelaje continúa, la acción de metaloproteasas matriciales va disminuyendo a medida que incrementan los inhibidores de metaloproteasas (TIMP's). El colágeno en etapas tempranas está altamente desorganizado, pero tiene una subsecuente organización mediante la contracción de la herida. Ahí los macrófagos sufren de apoptosis y se disminuye la densidad de fibroblastos en la zona, mientras que la estagnación del crecimiento disminuye el flujo sanguíneo y la actividad metabólica. Este proceso tiene como resultado una cicatriz carente de células y de vascularidad.

3.2. Heridas crónicas: Cuando las cosas toman el camino equivocado.

Una herida crónica es una lesión cuyo proceso de sanación ha sido interrumpido en alguna fase, aunque usualmente queda estancado ya sea

en la fase proliferativa o en la fase inflamatoria.

3.2.1. Tipos de heridas crónicas

El envejecimiento y la presencia de enfermedades crónicas, tales como la diabetes pueden causar que la sanación aguda de la piel se desvíe. Las heridas crónicas pueden ser clasificadas como:

3.2.1.1. Úlceras vasculares venosas

Estas heridas son provocadas debido a la incompetencia vascular venosa, la cual incrementa la presión dado aún reflujo sanguíneo, produciendo así una fuga incremental de fibrina y otros componentes plasmáticos que previenen que el tejido lesionado tenga una correcta oxigenación, provocando el retraso de la sanación de la herida [43,44].

3.2.1.2. Úlceras vasculares arteriales

Este tipo de úlceras son menos comunes que las venosas, se caracterizan por una disminución de la luz y alteración de la estructura de las arterias, lo cual disminuye la perfusión de los tejidos generando isquemia [100].

La causa principal que desencadena esta problemática es la arterioesclerosis en un 90%, también contribuyen la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo. López JC, Fernández C. Prevalencia de úlceras vascu-

lares de extremidad inferior. Revisión sistemática. Diseño de una guía terapéutica basada en criterios etiopatogénicos y anatomoclínicos. [101].

3.2.1.3. Úlceras diabéticas

De acuerdo al Grupo de Trabajo Internacional sobre Pie Diabético (IWGDF), una úlcera de pie diabético (UPD) es “una herida de espesor total que penetra a través de la dermis ubicada por debajo del tobillo en un paciente con diabetes” [Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):2–6. doi:10.1002/dmrr.2694] La prevalencia de estas úlceras oscila entre el 4 y 10 %, sin embargo, se estima que hasta un 25% de los pacientes puede llegar a desarrollar este tipo de úlceras en su vida⁹. La UPD se produce por falta de control de la HbA1C, traumatismos en los pies, traumatismos, obesidad y sobrepeso, tabaquismo, evolución de la enfermedad. [Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(2):106–116. doi:10.1080/07853890.2016.1231932]. [Meidani M, Khorvash F, Rajabpournikfam MR. The relationship between controlling HbA1C

and infected diabetic foot ulcer. *J Isfahan Med Sch.* 2012;30]. [Shahi SK, Kumar A, Kumar S, Singh SK. Prevalence of diabetic foot ulcer and associated risk factors in diabetic patients from North India. *J Diabetic Foot Complications.* 2012;4(3):83–91. 13]. [Bakri FG, Allan AH, Khader YS, Younes NA, Ajlouni KM. Prevalence of diabetic foot ulcer and its associated risk factors among diabetic patients in Jordan. *Jordan Med J.* 2012;171 (785):1–16.] [Taghipour M, Abi Kordadeh E, Eslami M. Review of biomechanical parameters of diabetic foot ulcers. *Razi J Med Sci.* 2016;23(144):51–67.], así como la neuropatía y la enfermedad arterial [Ochoa-Gonzalez F, Cervantes-Villagrana AR, Fernandez-Ruiz JC, et al. Metformin induces cell cycle arrest, reduced proliferation, wound healing impairment in vivo and is associated to clinical outcomes in diabetic foot ulcer patients. *PLoS One.* 2016;11:3. [Assaad-Khalil S, Zaki A, Rehim AA, et al. Prevalence of diabetic foot disorders and related risk factors among Egyptian subjects with diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2015;9(4):297–303. doi:10.1016/j.pcd.2014.10.010.] Es importante identificar la gravedad de la úlcera con el uso de escalas reconocidas por su eficacia en la clasificación de la gravedad y el riesgo de fracaso o éxito en el manejo del pie diabético en sus diferentes ataques agudos [Martínez-De Jesús F. A checklist to score healind progress of



diabetic foot ulcers. The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2010;9(2):74-83. Doi:10.1177/1534734610371594.] [Huang Y, Xie T, Cao Y, Wu M, Yu L, Lu S, Xu G, Hu J, Ruan H. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: the Wagner grade and the Saint Elian Wound score systems. Wound Rep Reg. 2015 May-Jun;23(3):379-85. doi: 10.1111/wrr.12289. PMID: 25817047.

3.2.1.4. Úlceras de presión

Estas serían se desarrollan debido a una presión prolongada y sin aliviar causada por una fuerza irrestricta aplicada en un área; lo anterior desencadena la hipoxia, una isquemia derivada de la lesión, y tanto la reperusión como la necrosis tisular, se presentan usualmente en pacientes con neuropatía, movilidad comprometida y condiciones empeora antes cómo insuficiencia vascular [43,44].

3.2.2. Perfil de las heridas crónicas: ¿Qué fue lo que salió mal?

Las heridas crónicas presentan varias características errantes tales como [6,41,42]:

3.2.2.1. Alteraciones en la actividad proteolítica

Cuando las heridas se vuelven crónicas, se puede observar una concentración más alta de pro-

teasas, tanto las metaloproteasas matriciales cómo la serina proteasa, como es el caso de la colagenasa y la gelatinasa a y b. Adicionalmente a lo anterior, se puede establecer qué existe una disminución de los inhibidores específicos de proteasas (como las TIMP's). la actividad desregulada de las proteasas causa degradación en la fibronectina, la cual es esencial para el remodelaje de la ECM y de la degradación de factores de crecimiento específicos in vitro [6,41,43].

Complementando lo anterior, tanto la composición como el rearrreglo de la ECM pueden ser defectuosas. Tal es el caso de la diabetes y una de sus características esenciales es la hiperglucemia, la cual es causante de la glicación de la matriz extracelular, lo cual promueve la senescencia celular y la apoptosis, así como disminuye tanto la proliferación como la migración. Además, la glicación de la ECM la vuelve inestable y rompe sus capacidades de ensamblar [45].

Alteraciones en el perfil de citoquinas y respuesta inflamatoria

Se observó una correlación entre niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF-ALFA, TGF-BETA e interleucina-1beta; esto resulta en la inhibición del crecimiento y la inducción de cambios morfológicos en los fibroblastos.

Más aún, se percibe una in-

inflamación crónica y persistente en las heridas crónicas, observándose un incremento en las poblaciones de las células innatas del sistema inmune. Dicha reacción es el caso de los PMNL's, cuya presencia no se traduce necesariamente a una mejor respuesta inmune en lo que respecta a la presencia continua de bacterias y de infección. Adicionalmente, los perfiles de las poblaciones presentes en las heridas crónicas son aberrantes, como es el caso de los macrófagos que presentan una reducida capacidad bactericida y fagocitaria.

3.2.2.2. Alteraciones en los perfiles celulares

Se han observado cambios morfológicos y patrones de proliferación de fibroblastos en las heridas crónicas, yendo de una estructura compacta y en forma de huso a una forma alargada y poligonal. También se ha observado una disminución en su capacidad proliferativa.

Otra alteración celular vital es la disminución de la capacidad migratoria de las células involucradas, tal es el caso de la situación de los queratinocitos que exhiben expresiones reducidas de la integrina alfa5beta1 y un consecuente fenotipo no migratorio, así como la supresión de tantos controles regulatorios como de p53, a pesar de retener una actividad proliferativa parcial, a su

vez los fibroblastos en las heridas crónicas se vuelven senescentes e irresponsables a los factores de crecimiento, así como con una actividad migratoria reducida.

Existen defectos en intermediarios claves concernientes tanto en la señalización regulatoria como coordinadora de la angiogénesis y la vasculogénesis en pacientes diabéticos. Lo anterior se debe probablemente a las deficiencias de las EPC's liberadas de la médula ósea con una deficiente capacidad de homing (capacidad de las células de trasladarse a su sitio de origen) y de injerto en el tejido lesionar.

se ha demostrado que la hiperglucemia puede ser uno de los factores principales, tanto promoviendo la senescencia como disminuyendo las capacidades proliferativas de EPC's, adicionalmente cambiando el perfil celular y haciéndola menos angiogénica y más proinflamatoria [45,46].

3.2.2.3. La presencia de las ROS y de otros subproductos metabólicos

Se ha implicado la presencia de las ROS en el desarrollo y persistencia de heridas crónicas tanto venosas como arteriales. Las ROS son liberadas tanto por PMNL's y macrófagos durante la inflamación persistente, usual en heridas crónicas [41,48]. La presencia de NO, el cual reacciona con los radicales libres



hidroxilos formando peroxinitrato, el cual es un potente radical libre capaz de destrucción tisular [41].

En heridas que sanan normalmente, las ROS inducen la sanación de la herida a través de señalización celular. Sin embargo, irónicamente tanto la hipoxia como la hiperoxia incrementan la producción de ROS, que en cantidades significantes es perjudicial para las heridas, ya que causa daño tisular adicional [42,47]. La hipoxia persistente es esencial en las heridas crónicas dada su incapacidad de producir angiogénesis.

3.2.2.4. Un incremento en la presencia del esfacelo y tejido necrótico

Debido a las características aberrantes y patogénicas tanto en la histología como en la bioquímica, la presencia de tejido necrótico y producción de esfacelo es usual. Debido al ambiente hipóxico y la deficiencia de nutrientes derivado de la falta de un suministro sanguíneo apropiado, existe muerte celular y sus remanentes se vuelven tejido necrótico y esfacelado, promoviendo la colonización bacteriana e impidiendo la sanación de la herida aún más. La presencia de tejido necrótico y esfacelado perpetua la inflamación, así como impide tanto la contracción como la epitelización y contracción de la herida.

3.2.2.5. Ocupación de microorganismos: visitantes indeseados.

El proceso de aparición de los microorganismos puede dividirse en cuatro categorías basándose en la respuesta inducida por parte del huésped [41]:

- La primera es la contaminación, donde aún no hay microorganismos autos replicantes en la herida.
- La segunda es la colonización, donde el microorganismo es auto replicante, pero no existe daño tisular.
- La tercera es conocida como infección local o colonización crítica, con una carga bacteriana incrementada, siendo un punto intermedio entre la colonización y la infección.
- La cuarta es la infección invasiva de la herida, donde existe tanto la presencia de microorganismos auto replicantes y la subsecuente respuesta del huésped, conllevando a un retraso en la sanación.

Aún existe debate respecto a la causalidad de la cronicidad de las heridas; es decir, si la infección bacteriana produce una inflamación subóptima crónica o si la presencia de dicha inflamación propicia la infección. Sin importar cual causa a cuál, lo cierto es que resulta en un círculo vicioso, retroalimentándose

una a la otra, y desembocando en la formación de una biopelícula, por lo que su importancia se describirá detalladamente más adelante. [6].

Dada la persistente ineficiente respuesta inflamatoria, se observan complicaciones adicionales causadas por los microorganismos. Una de las características esenciales de las bacterias presentes en heridas crónicas es, como se ha mencionado anteriormente, la producción de biopelícula [6,41-44,48-50]; lo anterior permite a las bacterias alterar sus características fenotípicas y genotípicas, la presencia de múltiples cepas y especies (una mayor biodiversidad), e incluso el propiciar el desarrollo de resistencia a antibióticos [41,48].

3.2.2.6. Las biopelículas: la fortaleza invasora.

3.2.2.6.1. La arquitectura de la fortaleza.

La biopelícula es una estructura formada por bacterias para su habitación, el cual este compuesto por glicocálix, un exopolímero rico en polisacáridos (también conocido como exopolisacárido); dicha estructura por si sola conforma el 80% del volumen de la biopelícula, siendo el otro 20% las bacterias, siendo particularmente resistente inclusive a los tratamientos más agresivos debido a sus características estructurales.

La complejidad y organización dentro de las biopelículas es capaz de generar gradientes y microambientes, permitiendo a poblaciones heterogéneas de bacterias existir dentro del mismo, incluyendo especies anaerobias que habitan en las partes más profundas de la estructura, donde existe una carencia de oxígeno [48]. Más aun, otros estudios indican que especies como *Pseudomonas aeruginosa* producen microcolonias incrustadas en matrices autoproducidas [55].

3.2.2.6.2. Los invasores: una comunidad cosmopolita y embustera.

Otra de sus características esenciales es la presencia de la diversidad microbiana, habiendo evidencia de la presencia de que una sola herida puede albergar una miríada de especies; un estudio analizó las muestras de 13 pacientes con heridas crónicas, donde se encontraron 249 especies bacterianas, incluyendo al género *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Proteus* and *Pseudomonas* [51]. Otro estudio incluso vincula la presencia de levaduras en las biopelículas [52]. Todas las características previas hacen que la gestión de las heridas crónicas a través de antibióticos rara vez sea exitosa [9, 48].

La estructura de la biopelícula también puede facilitar el desarrollo de la resistencia a an-



tibióticos debido a dos factores importantes:

- Las Bacterias Encapsuladas en Biopelícula (o BEB por sus siglas en inglés) son un tipo de genotipo bacteriano con características decisivas tales como la sesilidad (ausencia de movilidad), un ritmo metabólico reducido el cual está ligado a un perfil tolerante respecto a antibióticos, ya que muchos de estos actúan durante la división celular como los β -lactámicos, los aminoglucósidos y las quinolonas [54].
- El exo-polisacárido que conforma la biopelícula sirve como una barrera mecánica el cual previene el ingreso de antibióticos a su interior, lo cual conlleva a una concentración subóptima al interior de la estructura y generando una presión selectiva hacia la resistencia [48.54].

El mecanismo con el cual las BEB desarrolló dicho fenotipo se le conoce como percepción de cuórum o autoinducción (del inglés quorum sensing), el cual permite comunicación entre las células mediante autoinductores, permitiendo la coordinación de actividades basada en su tamaño de población. Se ha observado un vínculo entre la formación de biopelículas y los mecanismos de autoinducción en especies como *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* y *V. cholera* [54].

Adicional a lo anterior, se ha observado que las BEB's, manipulan la respuesta inmune a su conveniencia, disruptiendo las tres leyes de la inmunidad que son universalidad, tolerancia e idoneidad al penetrar la estructura de la biopelícula, inhibiendo la regulación decreciente de la respuesta inmune, perpetuando la inflamación, y usando la respuesta del mismo huésped para destruir sus propios tejidos [54].

3.2.2.6.3. Su construcción.

La formación de la biopelícula puede ser separada en 5 etapas:

- La primera es el arribo de una bacteria, la cual es de vida libre, planctónica y con crecimiento activo, la cual se fija de manera reversible a la superficie.
- La segunda es la fijación irreversible a la superficie y el inicio de la formación de la matriz de exo-polisacárido.
- La tercera es el desarrollo temprano de la biopelícula con el inicio de formación de micro colonias. Es en esta etapa donde las bacterias planctónicas empiezan a volverse BEB's, con las características previamente descritas.
- La cuarta es el crecimiento y diferenciación, donde las BEB's generando una arquitectura matricial compleja, incluyendo

canales poros y una restricción de las células bacterianas.

- La quinta y última etapa es la etapa de dispersión, donde algunas bacterias vuelven adquirir su perfil planctónico y se preparan para nuevas colonizaciones [54,55].

3.2.3. El tratamiento de las heridas crónicas: desatar el nudo gordiano.

Existe una complejidad significativa en las heridas crónicas, la cual implica características particulares de cada una de las afecciones subyacentes a la misma herida, tales como la diabetes y la aterosclerosis; a su vez, todas las heridas crónicas tienen características generales respecto al proceso anormal de sanación el cual experimenta, incluyendo la angiogénesis deficiente, las células senescentes y no migratorias, y la formación de biopelículas.

A pesar del significativo reto respecto a esta madeja aberrante de procesos, múltiples investigadores han hecho algunas propuestas.

3.2.3.1. Evaluación del paciente y de la herida

La evaluación de las heridas incluye una valoración integral, realizar una historia clínica completa, debe considerarse al paciente en sí, su edad, la presencia de comorbilidades como la diabetes, la hipertensión, dislipidemias y su control metabólico,

ya que un mal control afecta directa e indirectamente la evolución de la herida. A la vez, preguntar por complicaciones de las mismas como la neuropatía, nefropatía, retinopatía, enfermedad arterial y dislipidemias, También debe identificarse la presencia de insuficiencia venosa y tabaquismo actual o pasado, ya que este provoca hipoperfusión y por lo tanto retraso en el proceso de cicatrización. Otros factores como el estado nutricional del paciente y su disposición a cooperar en los cuidados de la herida en casa son determinantes; así mismo, identificar el tipo de lesión que presenta, preguntar por su evolución, tratamientos previos y su respuesta a ellos.

-En el lecho de la herida debe evaluarse el tipo de tejido el cual puede ser necrótico, puede estar esfacelado, con presencia de granulación o epitelio; respecto al exudado identificar si está presente, y la cantidad, la cual puede ser bajo, medio o alto e identificar biofilm. En relación a los signos de infección, identificar si es local con posible presencia de dolor, eritema, edema, calor local, fetidez, tejido friable o retraso en la cicatrización; si es sistémica identificar aumento del eritema, fiebre, abscesos, pus, celulitis, malestar general o leucocitosis. Esto sirve para valorar desbridamiento y proteger tejido neoformado, para seleccionar el apósito y la frecuencia de las curaciones, así como para tratar las



etiologías relacionadas a falta de circulación, presión en la herida e infección.

-En el borde de la herida identificar la presencia de maceración, deshidratación, verificar, socavamientos, borde verificando si está adherido, no adherido o enrollado; registrar la localización y extensión de la misma.

-En la piel perilesional identificar maceración, humedad, escoriaciones, hiperqueratosis, eczema. Con ello decidir sobre control del exudado, hidratación, descarga, corticoides.

[Contreras J. Abordaje y manejo de las heridas. Intersistemas-México 2013.] [Conde L. El triángulo de evaluación de las heridas: Más allá del borde de la úlcera. 2016. Disponible en: <http://www.wuwhs2016.com/documents>] [Seaman S, Kennedy K, Harding K, Romanelli M, Schultz G, Mulder G. Cuidado avanzado de heridas para profesionales de la salud. Guía de bolsillo. Smith&Nephew- USA 2015].

3.2.3.2. Terapia tópica de la herida

Mientras que hay disponibles muchas terapias tópicas, antimicrobianas y vendajes, se requiere investigación respecto a su eficacia. Existen múltiples tipos de opciones con diferentes acercamientos los cuales han sido probados, como en el caso de los hidrogeles, el ácido hipocloroso,

la miel, las soluciones de povidona yodada, yodo de cadexómero, productos con contenido de plata, y agentes súper oxidantes [5]. Adicionalmente, se ha propuesto el uso de agentes naturales como la miel [56-59] o los fitoquímicos [38] como agentes antimicrobianos super oxidantes [11,60]. Respecto a las úlceras diabéticas la terapia tópica de la herida ha resultado ser más efectiva que los antibióticos sistémicos [11], debido a la naturaleza de las biopelículas desarrolladas en estas [48,54].

3.2.3.3. Nuevas terapias

Aunque existen los postulados básicos respecto a las heridas crónicas, el descubrir y evaluar nuevas terapias es crucial para poder hacer frente a esta considerable situación. Algunas de las terapias propuestas son:

- Terapia de heridas de presión negativa
- Terapia de oxígeno hiperbárico
- Modalidades biofísicas como la estimulación eléctrica
- Terapias biológicas y de bioingeniería, cómo plasma rico en plaquetas factores de crecimiento terapias acelulares terapias con células biodiseñadas terapia de células troncales (células madre) [5].

3.3. Conclusiones: pensando fuera de la caja

Las directrices internacionales respecto al manejo y prevención de las úlceras de pie diabético han establecido el uso de antibióticos como tratamiento para el pie diabético debido a la infección subyacente que usualmente se desarrolla. A pesar de que han probado ser inefectivos y rara vez tienen éxito para tratarlas.

Debido a su naturaleza infecciosa, las biopelículas asociadas a las heridas crónicas han sido tratadas como una infección sistémica, a pesar de

su naturaleza como un encuentro microbiano complejo el cual ha probado sobrepasar la situación respecto a los antibióticos.

Es por eso que, para poder alcanzar una correcta sanación de herida, debemos de pensar respecto a las heridas crónicas como una madeja de procesos, así como el nudo de Gordiano. De seguir esta alegoría, se nos deja con dos posibles acercamientos, podemos tratar de desatar el nudo, o podemos simplemente cortarlo, cómo hizo Alejandro Magno.



4



LA APLICACIÓN DE AGENTE ANTIMICROBIANOS NO ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS: EL SURGIMIENTO DE VIKUT®



4. LA APLICACIÓN DE AGENTE ANTIMICROBIANOS NO ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS: EL SURGIMIENTO DE VIKUT®

4.1. Agentes antimicrobianos no antibióticos: ¿una posible solución?

Como lo indica su nombre, los Agentes Antimicrobianos No Antibióticos (AANA) son sustancias las cuales tienen propiedades antimicrobianas a pesar de no ser un antibiótico (recordemos que una de las características de los antibióticos es la toxicidad selectividad). Un estudio clasifica los AANA de uso tópico en dos categorías; la primera es de nano partículas antimicrobianas como aquellas hechas de plata, óxido de zinc y dióxido de titanio, y la segunda es de péptidos antimicrobianos [61].

Sin embargo, otro tipo de NAAA son los antisépticos, los cuales representan a un gran número de compuestos. Un antiséptico es un agente antimicrobiano que mata, inhibe o reduce el número de microorganismos [62]. De acuerdo a Janos Cambiaso-Daniel y sus colaboradores [63], la clasificación de antisépticos de uso clínico es:

4.1.1. Emulsificantes

Existen compuestos de múltiples naturalezas cuyo mecanismo de acción es la disrupción de la

pared celular y la membrana citoplasmática por medio de, como lo indica su nombre, la emulsificación dada su naturaleza anfótera lo que le permite disolver las barreras celulares y provocando la lisis de los patógenos. Sus miembros más ubicuos son los jabones y detergentes, que consisten en sales de ácido lipídicos saponificados de sodio y potasio [63].

Estos son un recurso poderoso contra las biopelículas, capaces de disrumpir sus capas y disminuyendo la carga microbiana, así como de reducir la cuenta de una colonia del 99% por 48 horas.

Otros emulsificantes están disponibles como detergentes no iónicos como el hidrogel Pluro-Gel® de uso clínico. Las biguanidas como la clorhexidina o la polihexametilen biguanida (PHMB) son emulsificantes catiónicos con propiedades biocidas.

4.1.2. Oxidantes

Estos agentes actúan a través de un mediador de radicales libres, lo cual disrumpe el EPS de las biopelículas, las paredes celulares, las membranas citoplasmáticas, las proteínas, los ácidos nucleicos, e incluso los metales intracelulares. Tiene una actividad de amplio espectro, pero su uso terapéutico es limitado dada su alta reactividad y toxicidad para el huésped [63].

Este grupo incluye el peróxido de hidrógeno, el permanganato de potasio, y algunos haluros oxida-



tivos como el hipoclorito de sodio, el ácido hipocloroso, la povidona yodada y el yodo de cadexómero. El uso en heridas crónicas y quemaduras de los vendajes de espuma bacteriotóxica como el violeta de genciana y el azul de metileno han sido recientemente aprobadas [63].

El incremento de la resistencia a antibióticos ha provocado un resurgimiento de compuestos tales como el hipoclorito de sodio con adjunto al cuidado de heridas [63].

4.1.3. Ácidos

Se han usado ácidos débiles como el acético, el bórico e incluso la miel desde tiempos inmemoriales. El ácido acético es útil para erradicar biopelículas de múltiples especies bacterias, pudiendo erradicar biopelículas que contienen *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, MRSA, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., y *Klebsiella* spp. Sin embargo, dada su citotoxicidad a fibroblastos, su uso terapéutico es limitado. [63].

Adicionalmente, el ácido bórico a pesar de su limitada actividad antimicrobiana, puede que tenga efectos protectores al reducir el daño al ADN por estrés oxidativo [63].

La miel ha sido utilizada como un agente tópico desde la antigüedad, y presenta sorprendentes características benéficas como una actividad antimicrobiana de amplio

espectro, el mantenimiento de humedad sobre la herida, crucial para la sanación de la misma, y una menor toxicidad que la plata [63].

4.1.4. Metales pesados

Se han utilizado cuatro metales como antisépticos: plata iónica, bismuto, cobre, y mercurio. Mientras que el mercurio ha caído en desuso dada su toxicidad sistémica, y tanto el cobre como el bismuto tienen un uso limitado, está bien establecida la actividad antimicrobiana de la plata [63].

El uso del nitrato tiene un efecto bacteriostático en *P. aeruginosa*, *S. aureus*, y *E. coli*, mientras que la sulfadiazina de plata ha probado su efectividad ante *Pseudomonas* spp. *Candida albicans*, bacterias entéricas y hongos. La plata actúa vinculándose tanto con proteínas como con el ADN, y destruyéndolos vía la ruta oxidativa. A pesar de ser considerada menos tóxica que los haluros oxidativos, pero estudios recientes han cuestionado su naturaleza no tóxica.

4.2. El origen del Vikut®: una sinérgica sorpresa.

El Vikut® es un adyuvante para la sanación de heridas el cual fue producido inicialmente como antiséptico tópico para heridas crónicas; sin embargo, ha probado su efectividad en heridas tanto crónicas como agudas [10-12].

El Vikut® está compuesto por cuatro sustancias: el permanganato de po-

tasio, el etanol, el ácido salicílico, y el ácido benzoico. En esta sección, se discutirán las propiedades sanitativas de cada uno de sus componentes:

4.2.1. El permanganato de potasio: un inesperado aliado

El permanganato de potasio es un potente agente oxidante y astringente. Sus propiedades químicas muestran propiedades específicas que lo hacen útil para el tratamiento de heridas.

La primera es su capacidad de cauterización química, producida por la oxidación de materia orgánica de los tejidos; la aplicación clínica de esta propiedad ha sido observada en la medicina veterinaria [64,65] y en la medicina humana, a pesar de que la última de estas fue registrada en 1933 [66].

La segunda es su actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y virus [67, 68]. Como oxidante, el permanganato de potasio presenta la capacidad de disrumpir la materia orgánica de las bacterias, incluyendo pared celular, membrana citoplasmática, proteínas y ADN [63]. Aunque presupuesto, su capacidad de destruir biopelículas aún no ha sido probado aún.

La tercera es su capacidad de sanción de heridas, ya que su administración está vinculada con la sanación de heridas [10-12] y la reparación de uñas encarnadas [69].

El permanganato de potasio está incluido en el formulario modelo de la OMS, la cual es una fuente de referencia para medicinas esenciales para uso de escritores de directrices; es usado para tratar impétigo, heridas superficiales supurantes y tinea pedis (pie de atleta) [70].

Existe desacuerdo respecto a su uso como tratamiento tópico; mientras que varios autores lo consideran obsoleto [71], otros lo usan como antiséptico de manera colaborativa con otros tratamientos para heridas tales como el drenado de sellado al vacío y los vendajes basados en alcohol polivinílico y poliuretano [72].

Dado a la emergencia de bacterias resistente a antibióticos, tratamientos tópicos tales como el permanganato de potasio o las partículas de plata son cruciales para la prevención y terapia de heridas nosocomiales [39,73,74].

4.2.2. Etanol: el perfecto mezclador.

El etanol o alcohol etílico es el segundo alcohol más simple y tiene múltiples usos, como el de un solvente adecuado. Utilizado en una concentración entre 70% y 85%, es utilizado como antiséptico y dérmico y desinfectante de superficies, el primero debido a su capacidad de desnaturalización de proteínas e inhibir su síntesis. El etanol es efectivo contra bacterias y hongos, así como contra múltiples virus; sin embargo, es



inefectivo contra endosporas. A pesar de esto, su amplio espectro de acción es particularmente útil contra bacterias sésiles como las BEB's.

4.2.3. Ácidos Salicílico y Benzoico: un antiguo, pero buen equipo.

El ácido salicílico es un tipo de ácido fenólico identificado como un antipirético y antiinflamatorio, disminuyendo la formación de prostaglandinas proinflamatorias al modular la expresión de COX 2 [76,77]. Adicionalmente, el ácido salicílico tiene propiedades exfoliantes y de descamación, haciéndolo un útil ingrediente cosmético [78]. Adicionalmente, presenta actividad bacteriostática [79], y existe evidencia de la capacidad tanto del ácido salicílico como del acetilsalicílico de destruir biopelículas [80,83]; sin embargo, existe desacuerdo respecto a esta capacidad, sugiriendo otros estudios el efecto contrario [84]. Con lo que respecta del ácido benzoico, ha demostrado a su vez su capacidad bacteriostática [79,85].

Tanto el ácido salicílico como el benzoico están incluido en el formulario modelo de la OMS. El ácido salicílico está indicado principalmente para uso tópico y, en combinación con otras sustancias; mientras que su primo molecular, el ácido acetilsalicílico, es más us-

ado en ingesta oral. Se le describe teniendo actividades tanto quera-tológica como antimicrobiana; a su vez, es prescrito para tratar la tiña, infecciones de dermatitis leves, dermatitis seborreica, ictiosis, acné vulgaris, y verrugas. Respecto al ácido benzoico, solo aparece en conjunto con el ácido salicílico en ungüento o crema denominada "ungüento de Whitfield" con proporciones ácido benzoico: ácido salicílico del 6%:3%, el cual es usado para el tratamiento de infecciones dermatofitas leves como la tinea [70].

Respecto a otras aplicaciones, se les conoce a ambos compuestos por su capacidad de desbridamiento de heridas al disolver materia necrótica [86,87].

4.2.4. Comparación entre anti-sépticos y antibióticos tópicos.

A pesar de sus aparentes similitudes, los mecanismos de acción del antibiótico y del antiséptico son bastante diferentes; esto se debe a que los antibióticos actúan sobre mecanismos y estructuras distintivas de las bacterias, mientras que los antisépticos dependen de métodos más disruptivos como emulsionar y desnaturalizar al microorganismo, y debido a esto, su espectro de acción es más amplio [63].

	Ungüento tópico antibiótico	Vikut®
Ingredientes activos	● Polimixina B ● Bacitracina	● Permanganato de potasio ● Etanol ● Ácido salicílico y benzoico
Excipiente	Óxido de Zinc	Agua
Contra microorganismos	Efecto antibiótico (específico a bacterias)	Efecto microbida (amplio espectro de microorganismos)
Analgésicos	Solo si es añadido	✗ No
Astringente	✗ No	✓ si
Protección contra infecciones	✓ Sí	✓ Sí
Forma	Semisólido / Crema	Líquido
Desarrollo de Resistencia a Antibióticos	Promueve la resistencia a antibióticos, debido a su contenido	No contribuye a la resistencia a antibióticos
Dolor	✗ No	✓ Sí
Antiinflamatorio	Solo si es añadido	✓ Sí
Cicatriz química	✗ No	Cauterización química vía oxidación, proporcionando de una barrera temporal contra agentes externos

Tabla I: Comparación entre los antibióticos tópicos y el Vikut®, un antiséptico tópico.

Además, los antibióticos, incluso los tópicos, han probado ser ineficaces en el tratamiento de heridas crónicas dado a la presencia de las biopelículas, donde existen células BEB con metabolismo activo bajo y las barreras protectoras del EPS.

4.2.5. La sinergia dentro de la fórmula de Vikut®

No existen estudios respecto a la interacción de componentes del Vikut® fuera de los casos clínicos; sin embargo, estas últimas solo muestran el progreso de la herida.

Sin embargo, conocer sus características y sus propiedades químicas, se pueden generar hipótesis respecto a los mecanismos de acción.

4.2.5.1. Transformando el alcohol en ácido acético

El permanganato de potasio es un compuesto altamente oxidante, especialmente respecto a los compuestos orgánicos. Reacciona con el etanol contenido en la fórmula de Vikut®, como se expresa en las siguientes ecuaciones [88]:



Oxidación (i):
$H_3C - CH_2OH + H_2O \rightarrow H_3C - CO_2H + 4H^+ + 4e^-$
Reducción (ii)
$MnO_4^- + 4H^+ + 3e^- \rightarrow MnO_2(s) + 2H_2O$
General : 3(i)+4(ii)
$3H_3 - CH_2OH + 4MnO_4^- + 4H^+ \rightarrow 3H_3C - CO_2H + 4MnO_2(s) + 5H_2O$

Dicha reacción transforma ambos compuestos, el etanol se vuelve ácido acético, cuya acidez le da actividad antimicrobiana particular [63]. Por el otro lado, el permanganato de potasio se transforma en dióxido de manganeso (MnO₂).

4.2.5.2. Hipótesis I: transformando al oxidante en oxígeno

El dióxido de manganeso es un catalizador para el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), permitiendo que este reaccione ilimitadamente produciendo oxígeno de manera continua. Esto podría conllevar a un incremento en los niveles de oxígeno en la herida. Dada la naturaleza hipóxica de las heridas crónicas que son incapaces de sanar, esto podría conllevar a una mejora temporal que podría tener un efecto añadido a lo largo del tiempo. Se ha observado que los tratamientos relacionados con el mejoramiento de la oxigenación ya sea por medio de terapia de oxigenación hiperbárica o por medio de oxigenación local pueden mejorar el estado de las heridas crónicas [91].

Sin embargo, a pesar de que la presencia del MnO₂ catalizaría

el H₂O₂ biogénico producido por los PMNL's y los macrófagos en oxígeno, surgen dudas respecto a las cantidades presentes de H₂O₂ serían suficientes para proveer al tejido con suficiente oxígeno.

4.2.5.3. Hipótesis II: el ladrón de ROS

Por otro lado, el mejoramiento del estado de las heridas crónicas se deba a la ausencia de ROS's. A pesar de que las cantidades de H₂O₂ pudiesen no producir suficiente oxígeno para mejorar la hipoxia tisular, el MnO₂ pudiese estar eliminando suficiente H₂O₂ para reducir el estrés oxidativo. El uso de antioxidantes para reducir los radicales libres parece facilitar la sanación de heridas crónicas [41,92].

El dióxido de manganeso es un catalizador para el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), permitiendo que este reaccione ilimitadamente produciendo oxígeno de manera continua. Esto podría conllevar a un incremento en los niveles de oxígeno en la herida. Dada la naturaleza hipóxica de las heridas crónicas que son incapaces de sanar, esto podría conllevar a una mejora temporal que podría tener un efecto añadido a lo largo del tiempo. Se ha observado que los tratamientos relacionados con el mejoramiento de la oxigenación ya sea por medio de terapia de oxigenación hiperbárica o por medio de oxi-

genación local pueden mejorar el estado de las heridas crónicas [91].

4.2.6. Conclusión: hacia aguas desconocidas

Nos enfrentamos a problemas sin precedentes como el incremento promedio de edad de los pacientes, la presencia y número de comorbilidades de comorbilidades, lo cual amplifica el problema de las heridas crónicas. A pesar de lo anterior, la resistencia a antibióticos nos está conduciendo a una batalla cada vez más compleja con un arsenal cada vez más limitado de herramientas eficaces para combatirla.

Por ello la innovación respecto al descubrimiento de nuevos anti-

bióticos y agentes antimicrobianos como los AANA es esencial.

La fórmula propuesta del Vikut® no tiene nuevos compuestos, solo los usa de manera diferente. Por otro lado, el conocimiento respecto a los mecanismos de acción de los AANA y los procesos subyacentes de las heridas tanto crónicas como agudas son útiles para atacar los aspectos críticos de las heridas crónicas.

Sin embargo, aunque el camino a seguir parece claro, aún existen obstáculos para superarlos. La investigación continua y persistente, y el desarrollo tanto de compuestos como de estrategias son la punta de lanza que pueden facilitar el trayecto.



► 5



**EVIDENCIA CLÍNICA DE LA
FÓRMULA BASADA EN
PERMANGANATO DE POTASIO
PARA EL TRATAMIENTO DE
HERIDAS TANTO AGUDAS COMO
CRÓNICAS**



5. EVIDENCIA CLÍNICA DE LA FÓRMULA BASADA EN PERMANGANATO DE POTASIO PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS TANTO AGUDAS COMO CRÓNICAS

A pesar del mecanismo de acción del Vikut[®] permanece desconocido, se ha probado su eficacia en varias ocasiones, siendo efectivo tanto para heridas agudas como crónicas. La siguiente sección, se mostrará una descripción de un análisis comparativo entre el Vikut[®] y el tratamiento convencional, así como resultados satisfactorios respecto a su eficacia.

5.1. Análisis comparativo entre Vikut[®] y el tratamiento convencional

Se realizó un estudio por Delgado-Enciso y sus colegas [11] para comparar la fórmula de Vikut[®] basada en permanganato de potasio y el tratamiento tradicional. Se ejecutó un estudio que fue un ensayo clínico aleatorio y ciego sencillo.

5.1.1. Selección de pacientes

Se seleccionaron 25 pacientes para la participación en el estudio, requiriéndose características específicas para su selección [11]:

- Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus 2.
- La presencia de úlceras de pie diabético con unos requisitos específicos:

- ◇ Una etapa de desarrollo temprano de la herida, con un nivel de Wagner I (úlceras superficiales sin infección) o Wagner II (úlceras profundas, usualmente infectadas, aunque sin abscesos ni involucramiento del hueso).
- ◇ Historia previa de progresión de la herida mayor a tres meses.

Los pacientes terminaron con un rango de edad entre 18 y 65 años, y una proporción masculino-femenino de 1:1.5. Posteriormente, se dividió la población en dos grupos de manera aleatoria [11]:

- El grupo control (n=10), los cuales recibieron un tratamiento estandarizado, el cual consiste en:
 - ◇ Medidas para reducir la presión del área ulcerada.
 - ◇ Limpieza de la herida diaria.
 - ◇ Aplicación tópica de una solución desinfectante superoxidante (MicrodacynTM, TeArai BioFarma Auckland, Nueva Zelanda) en toda el área de la herida.
- El grupo experimental (n=15), el cual recibió el tratamiento experimental, el cual consiste en:
 - ◇ Medidas para reducir la presión del área ulcerada.
 - ◇ Limpieza de la herida diaria.



- ◇ Aplicación tópica de una solución de permanganato de potasio al 5% (Vikut®) en toda el área de la herida.

Se recopilaron medición de las características clínicas de previo al inicio del estudio son expuestos en la Tabla II.

Tabla II. Características clínicas de los sujetos del estudio.			
Características clínicas	Estándar	(n=10)	Valor-P
Hombre (%)	50	35.71	0.5
Edad (años)	58± 4.7	53.50±3.43	0.36
Duración de la Diabetes (años)	12.81±3.78	12.14±3.43	0.9
Hipertensión arterial (%)	50	21.4	0.1
Hiperlipidemia (%)	10	21.4	0.54
Alcoholismo (%)	10	21.4	0.54
Tabaquismo (%)	10	7.14	0.75
Glucosa en ayuno (mg/dl)	140.11±19.81	161.50±1.35	0.4
HbA1c (%)	6.65±4.42	7.83±1.35	0.38
Índice de Masa Corporal (Kg/m2)	30.61±1.74	28.02±1.09	0.2
Área de la Úlcera (mm2)	5.38±1.24	6.20±1.23	0.65
Duración de la Úlcera	114.00±61.95	169.16±58.39	0.56
Etapas Wagner I (%)	50	50	0.82
Etapas Wagner II (%)	50	50	0.82
Infección Local (%)	20	64.28	0.03

Una vez obtenidas todas las medidas, se realizó el análisis estadístico.

5.1.2. Análisis estadístico

Se confirmó una distribución normal por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, los grupos fueron comparados utilizando la prueba de “t” Student. Se compararon los valores categóricos utilizando la prueba exacta de Fisher.

Se calculó el riesgo relativo (RR) para determinar la probabilidad de una reducción del área de la úlcera igual al 50% al vigésimo primer día del

grupo experimental comparado con el grupo control. A su vez, se obtuvo el número necesario de tratamiento (NNT por sus siglas en inglés), el cual es una medida epidemiológica que expresa la efectividad de una intervención y es definido como el número necesario de individuos que requieren recibir tratamiento para obtener un incremento de un individuo con efectos benéficos (en el presente caso, una reducción de la úlcera igual o mayor al 50% en el vigésimo primer día). También se calculó el intervalo de confianza tanto del RR como del NNT [11].

5.1.3. Resultados

Respecto al tratamiento, se observó intolerancia a la fórmula de Vikut® en un paciente, el cual fue retirado del estudio sin mayores complicaciones ni seguimiento.

El grupo experimental mostró una reducción de las úlceras superior comparado con el grupo control, tan-

to en la Reducción Porcentual Promedio del Tamaño de la Úlcera (véase Figura 12) y Porcentaje Poblacional que alcanzó una reducción de la úlcera mayor o igual al 50%. Adicionalmente, el grupo experimental fue en el único donde se obtuvo un cierre completo de la úlcera. Los resultados se muestran en la Tabla III [11].

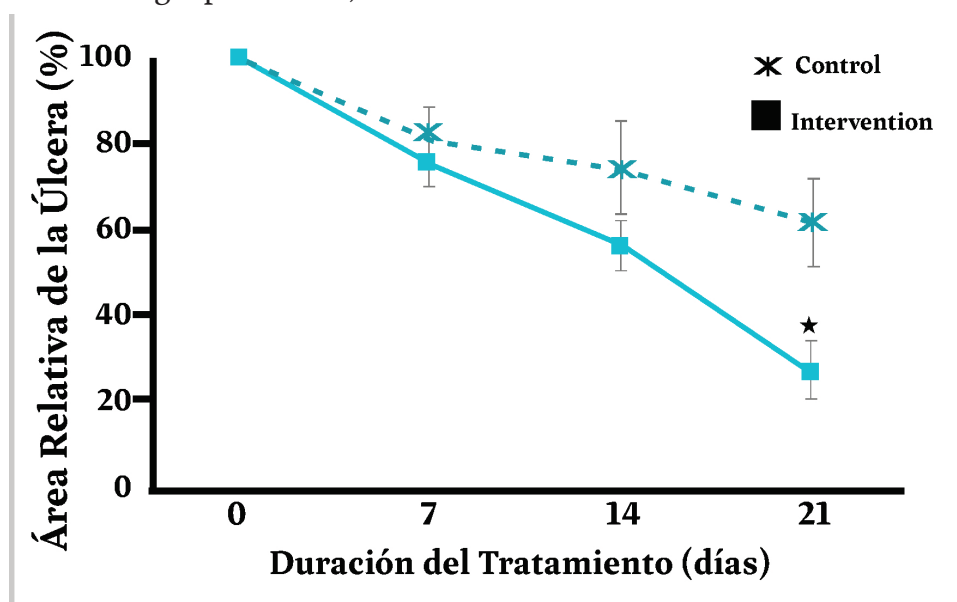


Figura 12. Progresión del área de la úlcera tanto en el grupo control como en el grupo de intervención. El área promedio de la úlcera de los pacientes tratados con la solución de permanganato de potasio al 5% fue significativamente más bajo comparado con aquellos que reciben el tratamiento estándar al vigésimo primer día. * $P < 0.009$ contra el tratamiento estándar

Tabla III. Tabla Comparativa de Resultados	Grupo Experimental n=14	Grupo Control n=14
Reducción Promedio Porcentual del Tamaño de la Úlcer	73%	38%
Porcentaje poblacional en obtener una reducción de la úlcera mayor o igual al 50%	86%	40%
Porcentaje poblacional en obtener un cierre completo de la herida	29%	0%
Riesgo Relativo	3, IC 95% [1.1-7.6]	
Número Necesario de Tratamiento	2.18, IC 95% [1.26-8.25]	



5.1.4. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio es superior al tratamiento estándar en lo que respecta a su capacidad de cierre de heridas ulcerosas de pie diabético. La eficacia del permanganato de potasio ha sido demostrada en estudios previos en una miríada de diferentes heridas, incluyendo eczema varicoso [94,95], gangrena gaseosa causada por *Clostridium perfringens* [72], y úlceras oncogénicas [96]. Así mismo, la actividad antiséptica del permanganato de potasio mantiene su efectividad incluso en infecciones mixtas [72].

Los beneficios en lo que respecta al uso de la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio al 5% van inclusive en lo económico. Un estudio de mercado compara al Vikut® con otros productos relacionados con heridas, mostrando que éste es uno de los más económicos respecto al costo [13]. Vale la pena mencionar que, en otros costos indirectos, tales como el del tiempo de los trabajadores de la salud y el uso de sus facilidades no incluidos en el estudio de mercado mencionado, es plausible que el Vikut® puede ahorrar costos adicionales, recursos, y tiempo derivado de su eficacia.

Otra complicación usualmente ignorada respecto a las heridas crónicas son el riesgo de amputación, el cual disminuye la calidad de vida de aquellos que lo sufren [72] además de las repercusiones económicas implicadas [97].

Los datos previamente expuestos indican la efectividad de la fórmula de Vikut® como un antiséptico tópico y una alternativa a los antibióticos.

5.2. Efectividad de permanganato de potasio al 5% en la resolución de úlceras de pie diabético en pacientes del Hospital General de Mexicali del periodo de octubre 2019 a enero 2020.

El investigador principal fue el Dr. Gabriel Fernando Cárdenas Bañales e investigadores asociados.

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía con posible pérdida de visión; nefropatía que conduce a insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en los pies, amputación y articulaciones de Charcot.

El permanganato de potasio ha demostrado tener propiedades antimicrobianas en estudios previos. Su utilidad terapéutica en úlceras en pie diabético no ha sido evaluada en estudios extensos.

Las etiologías de la ulceración diabética incluyen neuropatía, enfermedad arterial, presión y deformidad del pie.

La diabetes mellitus es un trastorno que afecta principalmente la circulación microvascular.

La circulación microvascular deteriorada dificulta la migración de glóbulos blancos hacia el área de infección y limita la capacidad de los antibióticos para llegar al sitio de la infección en una concentración efectiva.

La neuropatía es una enfermedad que afecta los nervios y causa deterioro en las sensaciones, el movimiento y otros aspectos de la salud según el nervio afectado.

La neuropatía en pacientes diabéticos se manifiesta en divisiones motoras, autonómicas y sensoriales del sistema nervioso.

Las alteraciones en las funciones motoras, sensoriales y autonómicas debido a la neuropatía conducen a la pérdida de la integridad de la piel.

La enfermedad vascular periférica es una enfermedad oclusiva aterosclerótica de la extremidad inferior.

Es una importante causa del desarrollo de úlceras del pie en aproximadamente el 50% de los casos y representa el 70% de defunciones en la diabetes tipo 2.

El diagnóstico de ulcera diabética se realiza con base en la historia clínica y exploración física; existen múltiples sistemas de clasificación de heridas crónicas.

Algunos fueron diseñados para el estadiaje específico de úlceras por presión; como se ve en la clasificación Wagner de Úlceras en Pie Diabético.

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas
I	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel
II	Úlceras profundas	Penetra la piel grasa, ligamentos pero sin afectar hueso, infectada
III	Úlceras profundas más abscesos (osteomielitis)	Extensa y profunda, secreción, mal olor
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón o planta
V	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos
Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle 1981; 2:64-122		

El permanganato de potasio, en los tratamientos de las úlceras del pie son prolongados, intensivos, y se asocian con altos costos: por estas razones, diferentes enfoques de tratamiento se han adoptado, incluyendo el uso de terapias tópicas para el cuidado de la herida.

Con el aumento en la prevalencia de patógenos resistentes a antibióticos, la medicina actual, ha dirigido su atención a sustancias minerales con actividad antimicrobiana, como el permanganato de potasio.



La solución de permanganato de potasio es un fuerte agente oxidante que altera la pared celular de los microorganismos patógenos e interfiere, además, con la estructura del ADN, por lo que ejerce una potente actividad microbicida sobre las bacterias, hongos, virus y protozoos.

Su planteamiento del problema fue que el permanganato de potasio ha mostrado efectividad en la terapéutica de úlceras por pie diabético en estudios observacionales y en un ensayo clínico con pocos pacientes; generando incertidumbre sobre la efectividad de permanganato de potasio la fórmula VIKUT como coadyuvante para disminuir el tiempo de cicatrización y el área afectada.

Aunado a esto se planteaba ¿El permanganato de potasio al 5% aporta un beneficio adicional al tratamiento convencional de las úlceras de pie diabético?

P = Pacientes con úlceras de pie diabético de la clínica de heridas de HGM

I = Tratamiento estándar + Permanganato de Potasio al 5%

C = Tratamiento estándar + Antiséptico.

O = Reducción de área de la herida (porcentaje) en un periodo de 35 días.

El objetivo del estudio fue el evaluar la efectividad terapéutica del permanganato de potasio al 5% en pacientes con úlceras de pie diabético en comparación con el estándar de tratamiento; planteándose los siguientes objetivos específicos.

Establecer las características demográficas de los pacientes con úlceras de pie diabético en HGM; describir la distribución de los estadios Wagner 1 y Wagner 2 de úlceras de pie diabético recibidos en la clínica de heridas; Reportar el tiempo promedio de curación de dichas úlceras con el tratamiento estándar y comparar el porcentaje de reducción de la herida en un tiempo determinado, utilizando el permanganato de potasio y el tratamiento convencional.

Realizando un ensayo clínico cuasiexperimental, con tratamiento convencional, no aleatorizado, ciego simple. (Experimental, prospectivo, longitudinal y analítico.

El marco muestral utilizado fue el siguiente:

Lugar de realización de la investigación: Clínica de heridas del HGM. Objeto de estudio: Pacientes con pie diabético.

Tamaño de muestra: Se requieren 36 pacientes por grupo para identificar una diferencia del 35% en la reducción de las úlceras con un 80% de poder estadístico y un 5% de probabilidad de error Tipo 1. Asumiendo una pérdida de seguimiento del 10%, el tamaño de muestra final fue de 40 pacientes por brazo, con un total de 80 pacientes. Tipo de muestreo: Por conveniencia.

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 que estén en tratamiento en clínica de heridas del Hospital General de Mexicali.

– Pacientes con úlceras de pie diabético con clasificación de Wagner Tipo 1 y 2.

– Edad de 20 a 99 años.

Criterios de exclusión

– Pacientes con amputaciones previas.

– Pacientes con defectos de coagulación.

Criterios de eliminación

– Pacientes que requieren amputación mayor posterior al procedimiento.

– Pacientes que presentan intolerancia a tratamiento.

Los aspectos éticos a considerar fueron, beneficiar al paciente: El incluir el estándar de tratamiento en ambos brazos del estudio, asegurar el respeto del principio de incertidumbre terapéutica; la autonomía: Todos los pacientes firmaran un consentimiento informado.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores de este estudio tiene alguna relación financiera con la empresa que comercializa el permanganato de potasio.

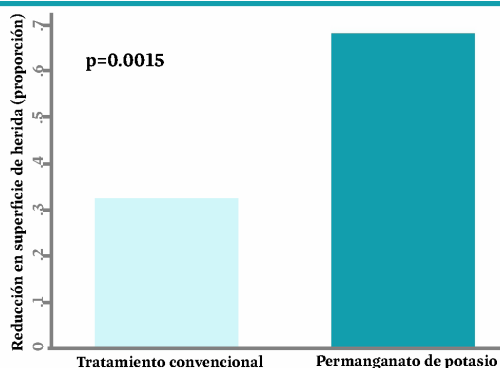
El plan de análisis fue utilizar medidas de tendencia central y de dispersión para resumir las variables numéricas y proporciones para variables categóricas y estadística analítica, con los siguientes resultados.

Tabla 1.- Características de los participantes del estudio

Características clínicas	Tratamiento convencional n=27	Tratamiento experimental n=27	Valor P
Edad en años - media $\pm$ DES	56.26 $\pm$ 11.17	56.18 $\pm$ 9.91	0.98
FEMENINO -n(%)	9 (33.33)	6 (22.22)	0.54
OBESIDAD -n(%)	9 (33.33)	8 (29.63)	0.99
HTA -n(%)	13(48.15)	14 (51.85)	0.99
DISLIPIDEMIA -n(%)	8(29.63)	6(22.22)	0.76
CLASIFICACIÓN WAGNER			
WAGNER 1 -n(%)	16(59.28)	13 (48.15)	0.59
WAGNER 2 -n(%)	11(40.74)	14 (51.85)	
FUMADOR -n(%)	6(22.22)	9 (33.33)	0.54
T.E. DM (años)	10.37 $\pm$ 5.22	11.04 $\pm$ 6.22	0.67

COMPARACIÓN DE LA REDUCCIÓN DE LA HERIDA AL DÍA 35.

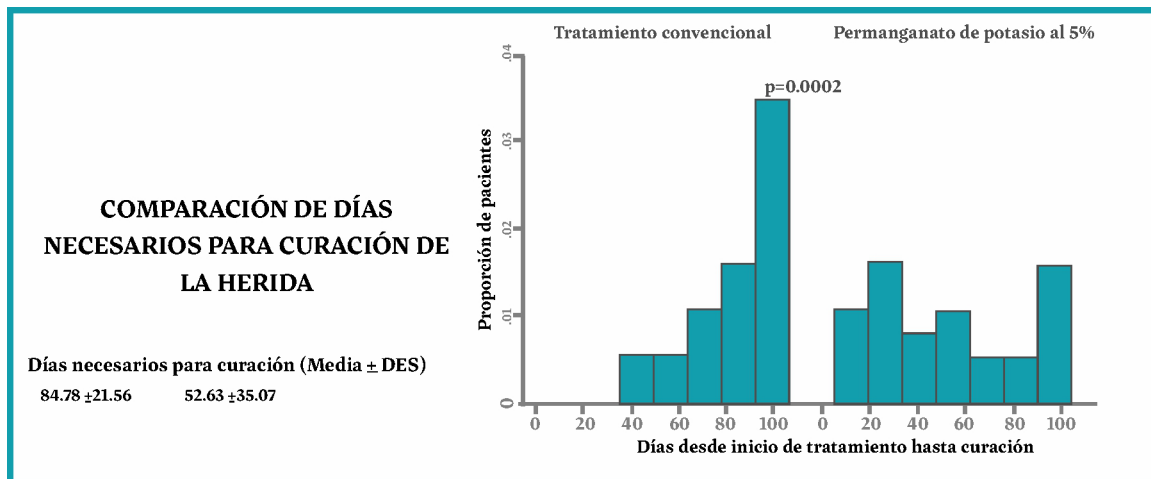
Reducción de la superficie de la herida (% $\pm$ DES)
 32.2 $\pm$ 23.79 67.94 $\pm$ 47.48





De acuerdo con el estudio realizado por Delgado Enciso en el 2017 los pacientes con pie diabético reclutados para el estudio tenían una proporción del 50% y 21.4% de hipertensión arterial en cada brazo del estudio realizado, siendo esta la comorbilidad con mayor frecuencia encontrada. En el presente estudio se encontró que la hipertensión arterial también fue la comorbilidad más frecuente con 48.10% y 51.85% en cada brazo del estudio.

Por otro lado en el estudio mencionado anteriormente del 2017 se reportó una disminución significativa del área de la ulcera medida a los 21 días ($p < 0.009$) lo que significa reducción del 73% en el grupo de intervención. En el presente estudio encontramos una disminución del 67.94% medido a los 35 días ($p < 0.0015$) lo cual es similar en ambos estudios.



El presente estudio demuestra que la solución de Permanganato de Potasio al 5%, como tratamiento complementario en úlceras del pie diabético, es efectivo y acelera el proceso de cicatrización de las úlceras del pie diabético Wagner I y II. Sin embargo, aún falta completar el número de participantes para poder confirmar estos resultados.

En caso de obtener resultados con la misma tendencia al aumentar el número de participantes del estudio, se podría considerar al permanganato de potasio al 5% como una alternativa tópica adicional a los antibióticos o antisépticos convencionales.

5.3. El uso de la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio

al 5% en heridas tanto agudas como crónicas: varios casos clínicos.

Existen diversos casos reportados donde se usa la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio al 5% que respaldan en el tratamiento de heridas de múltiples naturalezas, incluyendo heridas crónicas y agudas.

5.3.1. Casos de Heridas Agudas

Caso dermatitis en cara, femenino con lesiones de seis meses de evolución en Colima, Col, en octubre de 2019, aplicación en crema durante tres semanas con permanganato de potasio la fórmula VIKUT. Dos frascos aplicados durante tres semana y media 3 veces al día.



Gracias socios VIKUT por compartir sus experiencias.

Testimonio Juan Villavicencio, agradecerle su apoyo incondicional con su tratamiento “milagroso” llamado Vikut. Mis úlceras eran muy grandes y me faltaba mucha carne; los médicos de mi institución querían amputar argumentando que no había otra solución. Y gracias por su profesionalismo, que desarrollan alternativas con buenos resultados. Siguió aplicándose durante varias semanas.





5.3.1.1. Caso clínico 1: herida post-cesaría por negligencia

El caso presente es respecto a una paciente de 24 años con presión arterial normal (110/80 mmHg) y sin presencia de diabetes. Se le atendió en una clínica de heridas “Dr. Vikut” en Morelos, México. El origen de la herida fue causada dada a una fuerza ejercida al cargar a su hija de 5 años, un mes después de haber sido sujeta a una cesaría, reabriendo la herida.



Figura 13: Primer caso clínica, tiempo inicial.

La herida (véase Figura 13) presenta un área pequeña entre 0.7 y 1.0 cm² en el área troncal. Existe tejido epitelial y exudado ligero sin presencia de sangrado ni olor.

La herida fue primero limpiada, y después se le aplicó la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio al 5%.

Después de siete días y una sola aplicación, la herida fue completamente cerrada (véase la Figura 14).

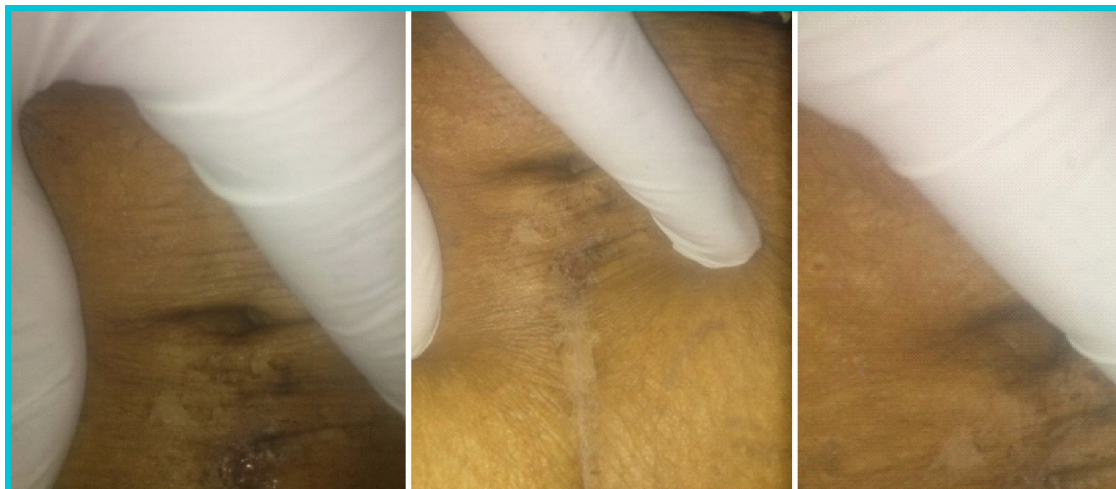


Figura 14: Primer caso clínica, siete días después.

5.3.1.2. Caso clínico 2: herida postoperatoria

En este caso, un paciente de 48 años sin padecimientos subyacentes como diabetes o hipertensión. Éste fue sometido a la cirugía de hernia en el hospital del ISSSTE en Colima, México. Al final, la fórmula de Vikut[®] le fue aplicada posterior a la limpieza del tejido, notificándole a su médico. Posterior a 5 días de aplicaciones tres veces al día, la cicatrización parece haberse acelerado (véase Figura 15).



Figura 15. Segundo caso clínico, tiempo inicial (izquierda), y cinco días después (derecha)

5.3.2. Casos de Heridas Crónicas

5.3.2.1. Caso clínico 3: Úlcera de pie diabético en el pulgar del pie

El caso presente es respecto a un paciente de 64 años con presión arterial normal y presencia de diabetes (glucosa sanguínea postprandial de 176mg/mL), siendo atendido en el Hospital de Alta Especialidad “Centenario de la Revolución Mexicana ISSSTE” en la Ciudad de México. El origen de la herida es desconocido.



La herida (véase la Figura 16), después de múltiples intentos infructuosos, el área de la lesión era de entre 3.1 y 4.0 cm² con presencia de tejido necrótico en los bordes de esta, así como un exudado ligero. Había una herida profunda en el pulgar del pie, así como una herida superficial entre los dedos. El tejido ha sido clasificado como en etapa de Wagner II.



Figura 16: Tercer caso clínico, tiempo inicial.

La fórmula de Vikut® fue aplicado en la herida posterior a ser limpiada.

Después de la séptima semana, la herida parece haber disminuido entre 1.5 y 2.0 cm², apareciendo nuevo tejido epitelial y habiendo disminuido el tejido necrótico. Sin embargo, tanto el exudado como la clasificación de Wagner se mantuvieron (véase la Figura 17).



Figura 17: Tercer caso clínico, después de siete semanas.

Después de nueve semanas, el área afectada permanece dentro de la extensión entre 1.5 y 2.0 cm², con exudado ligero y una clasificación como una etapa de Wagner 2. Sin embargo, el tejido necrótico parece haber disminuido aún más. (véase Figura 18).



Figura 18. Tercer caso clínico, después de nueve semanas.

5.3.2.2. Caso clínico 4: Úlcera diabética en la pierna

El caso presente es respecto a un paciente de 64 años con presión arterial normal (110/80 mmHg) y presencia de diabetes (glucosa sanguínea preprandial de 136mg/mL), siendo atendido en el Hospital de Alta Especialidad “Centenario de la Revolución Mexicana ISSSTE” en la Ciudad de México. El origen de la herida es desconocido.

La herida, posterior a varios intentos infructuosos, la lesión tiene un área entre 8.1 y 12.0 cm². Existe presencia de tejido esfacelar, exudado moderado y signos de hiperproliferación en los bordes de la herida (véase la Figura 19).

La herida fue limpiada y después se le aplicó la fórmula Vikut®. La aplicación se continuó de manera diaria durante 49 días.



Figura 19. Cuarto caso clínico, tiempo inicial

Pasados tres semanas, el área de la ulcera permanece con un área entre 8.1 y 12.0 cm² y con un exudado moderado. Sin embargo, hay presencia de nuevo tejido epitelial, aunado a la disminución del esfacelado (véase la Figura 20).



Figura 20. Cuarto caso clínico, después de tres semanas

Pasados siete semanas, el rango de las úlceras ha disminuido a un rango entre 1.1 y 2.0 cm², y presentando un exudado ligero. A su vez, el tejido se ha transformado en epitelial, y se ha vuelto superficial (véase la Figura 21).



Figura 21. Cuarto caso clínico, después de siete semanas

5.3.2.3. Caso clínico 5: Lesión ligada a osteoporosis

El caso presente es respecto a una paciente de 64 años con presión arterial normal (120/80 mmHg) y presencia de diabetes (glucosa sanguínea postprandial de 176mg/mL), siendo atendida en el Hospital de Alta Especialidad “Centenario de la Revolución Mexicana ISSSTE” en la Ciudad de México. El origen de la herida es desconocido.

Posterior a múltiples intentos infructuosos de tratamiento, existe la presencia de una herida causada por la osteomielitis entre 3.1 y 4.0 cm²; sin embargo, esta herida es profunda, con esfacelado y exudado moderado (véase la Figura 22).

Primero la herida fue limpiada, y después se aplicó la fórmula de Vikut®. La fórmula siguió siendo aplicada durante 63 días.



Figura 22: Quinto caso clínico, tiempo inicial.

Posterior a tres semanas, la úlcera permaneció de la misma área (entre 3.1 y 4.0 cm²), así como un exudado moderado. Sin embargo, surgió nuevo tejido epitelial y una disminución del esfacelado (véase la Figura 23).



Figura 23: Quinto caso clínico, después de tres semanas

Posterior a nueve semanas, el área de la úlcera permanece en el mismo rango, pero ahora solo presenta un exudado ligero, así como un incremento del tejido epitelial (Véase la Figura 24).



Figura 24: Quinto caso clínico, después de nueve semanas



5.4. Conclusión: el acopio de información.

Existen múltiples pruebas respecto a la efectividad de la fórmula Vikut® basado en permanganato de potasio en heridas agudas y crónicas. Sin embargo, información crucial como el mecanismo molecular subyacente de la composición del producto es aún desconocida. El obtener dicho conocimiento es esencial para el mejoramiento de la formulación de productos relacionados con heridas, como el Vikut® en particular, y para el desarrollo de sustancias terapéuticas, así como estrategias que nos ayuden a sobrellevar los problemas como la resistencia bacteriana o la cronicidad de heridas en general.

El uso de antisépticos tópicos como la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio puede ser un punto de inflexión respecto al tratamiento

de heridas. Cada día nuevas AANA 's como péptidos antimicrobianos son descubiertos y probados; así como otras sustancias, antiguas y antes olvidadas, están siendo reevaluados como el caso de la miel y el permanganato de potasio.

La situación sanitaria respecto a la gestión de microorganismos se ha vuelto complicada. El problema es usualmente como luchar con una hidra de muchas cabezas, y que cada vez que una es cortada, dos emergen. El uso de herramientas tales como los estudios clínicos nos ayudan a desenmarañar esta situación, permitiéndonos entender las interacciones de las heridas con ciertas sustancias o ambientes específicos, así como proveyéndonos de uno de los recursos más valiosos de esta era, que es el conocimiento.

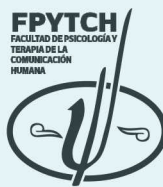




6



ANÁLISIS COMPARATIVO, ECONÓMICO Y FUNCIONAL ENTRE LA FÓRMULA BASADA EN PERMANGANATO DE POTASIO Y OTROS TRATAMIENTOS TÓPICOS





6. ANÁLISIS COMPARATIVO, ECONÓMICO Y FUNCIONAL ENTRE LA FÓRMULA BASADA EN PERMANGANATO DE POTASIO Y OTROS TRATAMIENTOS TÓPICOS

Se hizo un estudio evaluativo por parte de Grupo Salipro de México S.A de C.V respecto al costo beneficio del uso de la fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio. Para esto se realizó una comparación de costos entre cinco soluciones relacionadas a heridas, incluyendo el Vikut®. Los nombres, características, y precios se exponen en la Tabla IV [13]:

6.1. ¿Cuál es el objetivo?

El objetivo principal del estudio fue el probar las ventajas del uso de la fórmula de Vikut® tanto clínicas dada la capacidad del producto de tratar más efectivamente que sus comparables, como económicas para que pueda volverse una opción atractiva a adquirir por el sector público.

La fórmula del Vikut® ofrece dos ventajas principales en comparación con otros productos relacionados con el tratamiento de heridas [13]:

- La eficacia, ya que se ha demostrado una mejor proporción de sanación y cierre de heridas en comparación con otros productos.

Tabla IV. Comparación de precios entre productos relacionados con heridas

HERIDAS			
Nombre del Producto	Presentación	Costo unitario sin IVA (MXN)	Costo unitario con IVA (MXN)
Solución Antiséptica/Astringente con pH (Vikut®)	40mL	\$450.00	\$522.00
Solución Antiséptica de Amplio Especto, electrolizado y superoxidante con un pH neutro (SAAE)	250mL	\$50.68	\$58.79
Tratamiento de Heridas en Aerosol (THA)	20 mL en frasco de aluminio	\$3.399.00	\$3.943.48
Solución Tixotrópica (TS)	Frasco con 30g	\$885.00	\$1,026.68
Apósito Hidrocoloide (AH)	Pieza	\$35.29	\$40.94

- Uso multipropósito, ya que el Vikut® por sus características intrínsecas actúa tanto como un antiséptico como un promotor de sanación en comparación con otros productos de los cuales solo lo logra (soluciones contenientes de hemoglobina/THA, que promueve la sanación de heridas, pero es inútil con respecto a la infección bacteriana).

Una de las características clave de la fórmula del Vikut® es el acortamiento del uso de las instalaciones sanitarias debido a su capacidad de reducción. Aunque el Vikut® es más costoso que la Solución Antiséptica de Amplio Espectro (SAAE), su efectividad resulta en periodos más cortos de estadía hospitalaria, el cual puede ya sea reducir los costos indirectos o disminuir el consumo de recursos respecto a la horas-hombre de los trabajadores de la salud y la disponibilidad de habitaciones en los hospitales.

6.2. Resultados obtenidos respecto al Vikut

El análisis concluye que existen beneficios potenciales tanto a nivel farmacéutico como económico respecto al uso de la fórmula Vikut® basado en permanganato de potasio al 5% como una alternativa para pacientes úlceras crónicas de pie diabético bajo la perspectiva de varias instituciones de salud mexicanas tales como el IMSS, el ISSSTE, la SSA, PEMEX, la SEDENA y la SEMAR [13].

La evaluación económica completa presentada en el estudio, incluyendo el análisis costo-efectividad, es con-

siderado válido respecto a sus características demográficas. Aquello corresponde a un grupo de pacientes contruidos hipotéticamente a través de datos de los cuales tanto el ritmo de efectividad y de consumo de recursos son atribuidos a través de la revisión de la literatura sanitarias mexicanas previamente mencionadas [13].

Se hace énfasis que los resultados presentados en las diferentes Tablas y Figuras, los objetivos del estudio dado a que los resultados respecto a la efectividad del modelo fueron obtenidos y se estimaron los costos promedios. De manera similar, el ICER de las alternativas de gestión de la situación fueron estimados desde una población objetivo con una condición en particular y dentro del sector sanitario público mexicano (IMSS, ISSSTE, SSA, PEMEX, SEDENA y SEMAR) [13].

Los resultados estimados son robustos de acuerdo con el análisis de sensibilidad determinístico y univariable desarrollado por los ICER's más relevantes. El ICER estimado en el estudio corresponde con los parámetros clínicos porcentuales de reducción de tamaño de úlcera. El contexto del análisis se encontró que el Vikut® es una estrategia costó efectiva y dominante respecto a sus comparables, principalmente debido a que puede reducir de manera significativa el tamaño de úlcera, situación particularmente relevante debido a que este tipo de pacientes son propensos a un empeoramiento de sus complicaciones. Los resultados de esta evaluación económica indican que un costo de \$522.00 MXN por una presentación de 40 ml de Vikut® incurre en el siguiente ICER [13]:



Tabla V. ICER en la relación tanto del producto alternativo como de la institución

Vikut®	IMSS	ISSTE	SSA	PEMEX	SEDENA	SEMAR
SAAE	\$764.05	\$767.50	\$759.74	\$755.13	\$757.49	\$756.51
AH	-\$1,703.48	-\$1,703.12	-\$1,705.97	-\$1,685.13	-\$1,706.49	-\$1,704.75
ST	-\$868.72	-\$866.0	-\$867.77	-\$868.51	-\$871.33	-\$872.51

Se puede observar de manera similar que los pacientes tratados con Vikut® incurren en costos superiores sólo con respecto al SAAE debido a su costo de adquisición, lo cual no se repiten ni en el caso del THA ni de la ST. Además, en los resultados de impacto presupuestario se observó que a una mayor cuota de mercado del Vikut®, habría una reducción más significativa tanto en el presupuesto sanitario como en el porcentaje de gastos sanitarios actuales. Los diferentes escenarios de penetración de mercado muestran que el factor que impacta significativamente los presupuestos es la cuota porcentual del Vikut®. Este modelo usó datos epidemiológicos específicos, como la prevalencia de úlceras de pie diabético obtenidas por recursos nacionales. Para predecir la cuota de mercado de las diferentes comparaciones de alternativas, el modelo utilizó varios escenarios. Este modelo fue construido utilizando los mejores supuestos datos e hipótesis disponibles.

6.3. Conclusión: mirando el bosque.

La fórmula Vikut® basada en permanganato de potasio al 5% parece ser costo-efectiva mas no el antiséptico más económico disponible. Sin embargo, es menester el observar más allá del mero precio y apreciar su habilidad de cerrado de heridas, el cual evita la necesidad de estancias prolongadas y de soluciones más drásticas tales como la amputación.

El tratamiento de heridas crónicas es un reto el cual sólo se volverá más severo y cotidiano. Las complicaciones asociadas a las heridas crónicas son desagradables para el paciente y sus familiares, trabajadores que sufren de lesiones crónicas, así como costoso para las instituciones sanitarias tanto públicas como privadas.

Es por ello que cuando nos acerquemos a esta situación, algunas veces la opción la cual parece ser la mejor no es la óptima a largo plazo y viceversa.

7



CONFLICTO DE INTERÉS





7. CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores fueron parcialmente patrocinados por “Grupo Salipro de México S.A de C.V” lo cual puede conllevar al desarrollo de productos que pueden ser licenciados

por la compañía mencionado previamente, en la cual los participantes del presente documento tienen intereses tanto de negocios como financieros.

8



REFERENCES





8. REFERENCES

1. Le Fanu J. The Rise and Fall of Modern Medicine. 1st ed. London: Little, Brown & Co; 1999.
2. Borghi L. Breve historia de la medicina. Madrid: EDICIONES RIALP; 2018.
3. Ventola, CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015 Apr;40(4), 277-283.
4. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. P T. 2015 May;40(5):344-352.
5. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015 Sep;4(9):560-582.
6. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. Br J Dermatol. 2015 Aug;173(2):370-378.
7. Enoch S, Price, P. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. World Wide Wounds. 2004 Aug. 13: 1-17.
8. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum W., Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. Diabetes Metab. 2000 Oct. 16: S84-S92.
9. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. Health Technol Assess. 2000; 4(21):1-237.
10. Lara Basulto AD, Delgado González M., Delgado Enciso I, Sánchez González JM, & Lara Esqueda, A. Wound closure in inferior extremities, using topical 5% potassium permanganate solution, about two cases. Diabetes Hoy, 2018 Apr; 67: 22-27.
11. Delgado-Enciso, I., Madrigal-Perez, V.M., Lara-Esqueda, A., et al. Topical 5% potassium permanganate solution accelerates the healing process in chronic diabetic foot ulcers. Biomedical reports. 2018; 8(2): 156-159.
12. Lara-Basulto AD, Delgado-Enciso I, Lara-Esqueda A, Inzunza-Barragán P, Fregoso-Sotres OM. Closing of complicated postoperative wound by negligence, by means of the topical use of solution of 5% Potassium Permanganate; presentation of a case. Diabetes Hoy. 2019 Apr; 20(1): 18-21.
13. Navarro-Rodriguez R, Luna-Casas G. Estudio de Evaluación del Uso de la Solución Antisép-

tica y Astringente con pH 14 (Vikut®) como Auxiliar en el Tratamiento de Pacientes con Úlceras Crónicas de Pie Diabético Bajo la Perspectiva del Sistema de Salud Público Mexicano. (IMSS, ISSSTE, SSA, PEMEX, SEDENA y SEMAR). Grupo Salupro de México, S.A de C.V. 2017. 71 Report No. 1.

14. Etebu, E, Ibemologi A. "Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives." *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 20 (2016): 90-101.
15. Denyer SP, Hodges NA, German SP. (2004). Introduction to pharmaceutical microbiology. In: Denyer SP, Hodges NA & German SP (eds.) *Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology*. 7th Ed. Blackwell Science, UK: pp. 3-8.
16. Velkov, T, Roberts, KD, Nation, RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future microbiology*. 2013; 8 (6): 711-724.
17. Fernandes-Vattimo MF, Watanabe M, Dezoti-da-Fonseca C, de-Moura-Neiva, LB, Andrade-Pessoa E, Teizeira-Borges F. Polymyxin B nephrotoxicity: from organ to cell damage. *PloS one*. 2016; 11(8), p 1-17.
18. Blair J, Webber M, Baylay A, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13 (1): 42-51
19. de Sousa Oliveira K, de Lima LA, Cobacho NB, Dias SC, Franco OL. In: Kon K, Rai M. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches*. 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 19-35.
20. Ray MD, Boundy S, Archer GL. Transfer of the methicillin resistance genomic island among staphylococci by conjugation. *Mol Microbiol*. 2016 May;100(4):675-85.
21. Zhang WJ, Xu XR, Schwarz S, et al. Characterization of the IncA/C plasmid pSCEC2 from *Escherichia coli* of swine origin that harbours the multiresistance gene *cfr*. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(2): 385-389
22. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(4): 482-492.
23. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010 Sep;74(3): 417-433
24. Luyt, C, Bréchet N, Trouillet, J. et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014; 18(480): p 1-12.
25. Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes*. 2014. 5 (1); 3-4.



26. Gaskins HR, Collier CT., Anderson DB. Antibiotics as growth promotants: mode of action. *Anim Biotechnol.* 2002 May; 13(1): 29-42.
27. Zhao F, Yang, L Chen L. Et al. Bioaccumulation of antibiotics in crops under long-term manure application: Occurrence, biomass response and human exposure. *Chemosphere.* 2019, 219: 882-895.
28. Jacobs A. Crisis looms in antibiotics as drug makers go bankrupt. *The New York Times* 2019 Dec; Sect. A: 1 (col 1).
29. Lushniak BD. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep.* 2014 Aug; 129(4): 314-316.
30. Hsieh L, Amin A. Antimicrobial Stewardship: Hospital Strategies to Curb Antibiotic Resistance. In: Kon, K., Rai, M. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.* 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 1-18.
31. Okeke IN, Peeling RW, Goossens H, et al. Diagnostics as essential tools for containing antibacterial resistance. *Drug Resist Updat.* 2011 Apr; 14(2): 95-106.
32. McAdams D, Waldetoft KW, Tedijanto C, Lipsitch M, Brown SP. Resistance diagnostics as a public health tool to combat antibiotic resistance: A model-based evaluation. *PLoS Biol.* 2019 May; 17(5): 1-18.
33. Rai M, Kon K, Gade A, et al. Antimicrobial Resistance: Can nanoparticles tackle the problem?. In: Kon K, Rai M. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.* 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 121-135.
34. Bragg RR, Boucher CE, van der Wasthuizen, WA, et al. The Potential Use of Bacteriophage Therapy as a Treatment Option in a Post-Antibiotic Era. In: Kon, K., Rai, M. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.* 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 309-135.
35. Chávez-González, ML, Rodríguez-Herrera R, Aguilar CN. Essential Oils: A natural alternative to combat antibiotics resistance. In: Kon, K., Rai, M. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.* 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 227-237.
36. Horvath G, Bencsik, T, Acs K, Kocsis B. Sensitivity of ESBL-producing Gram-negative bacteria to essential oils, plant extracts, and their isolated compounds. In: Kon, K., Rai, M. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches.* 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 239-269.
37. Aumeeruddy-Elalfil Z, Gurib-Fakim A, Mahomoodally MF. Antimicrobial and Antibiotic Potentiating Activity of Essen-

- tial Oils from Tropical Medicinal Herbs and Spices. In: Kon, K., Rai, M. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches. 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 271-289.
38. Beoletto VG., de las Mercedes-Oliva M, Marioli, JM, Carezzano ME, Demo MS. Antimicrobial Natural Products against Bacterial Biofilms. In: Kon K., Rai M. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches. 1st ed. London: Elsevier; 2016; pp. 291-307.
 39. Roberts CD, Leaper DJ, Assadian O. The Role of Topical Antiseptic Agents Within Antimicrobial Stewardship Strategies for Prevention and Treatment of Surgical Site and Chronic Open Wound Infection. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2017 Feb; 6(2): 63-71.
 40. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Wounds: Encyclopædia Britannica. [cited: 20th September 2020] Available from: <https://www.britannica.com/science/wound>.
 41. Enoch S, Price Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds*. 2014; 13: 1-17.
 42. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3): 219-229.
 43. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol*. 2016; 17 (12): 1-14.
 44. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(7): 304-314.
 45. [Kuki S, Imanishi T, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia accelerated endothelial progenitor cell senescence via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Circ J*. 2006; 70(8): 1076-1081.
 46. Loomans, CJM, van Haperen R, Duijs JM, et al. Differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells is shifted into a proinflammatory phenotype by hyperglycemia. *Mol Med*. 2009; 15(5-6): 152-159.
 47. Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2005 Sep-Oct;13(5): 452-461
 48. Omar A., Wright JB., Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial biofilms and chronic wounds. *Microorganisms*. 2017; 5(1), 1-15.
 49. Wolcott RD, Rhoads DD., Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. *Journal of wound care*. 2008; 17(8): 333-341.



50. Clinton A, Carter T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Laboratory medicine*. 2015; 46(4): 277-284.
51. Kalan L, Zhou M, Labbie M, Willing B. Measuring the microbiome of chronic wounds with use of a topical antimicrobial dressing—a feasibility study. *PloS one*. 2017; 12(11): e0187728.
52. Leake JL, Dowd SE, Wolcott RD, Zischkau AM, Sun Y. Identification of yeast in chronic wounds using new pathogen-detection technologies. *J Wound Care*. 2009; 18(3): 103-108.
53. Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Fazli M, et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(8): 2717-2722.
54. Clinton A, Carter T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Lab Med*. 2015; 46(4): 277-284.
55. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol*. 2002; 56(1): 187-209.
56. Cooper R. Honey as an effective antimicrobial treatment for chronic wounds: is there a place for it in modern medicine? *Chronic Wound Care Management and Research*. 2014; 1: p.15-22
57. Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2011;1(2):154-160.
58. Shenoy VP, Ballal M, Shivana-nda P, Bairy I. Honey as an antimicrobial agent against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from infected wounds. *J Glob Infect Dis*. 2012;4(2): 102-105.
59. Al-Maaini RAS. Honey as an antimicrobial agent against multi-drug resistant Gram negative bacterial rods. PhD. Dissertation. University of Wales 2012.
60. Piaggese A, Goretti C, Mazzurco S., et al. A randomized controlled trial to examine the efficacy and safety of a new super-oxidized solution for the management of wide postsurgical lesions of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds*. 2010 Mar;9(1): 10-15
61. Cao Y, Naseri M, He Y, Xu C, Walsh LJ, Ziora ZM. Non-antibiotic antimicrobial agents to combat biofilm-forming bacteria. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 21(1): 445-451.
62. Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *Int Wound J*. 2009 Dec; 6(6): 420-p30.
63. Cambiaso-Daniel J, Boukovalas S, Bitz GH, Branski LK, Herndon DN, Culnan DM. Topical Antimicrobials in Burn Care: Part 1-Topical Antiseptics. *Annals of plastic surgery*. 2018; 10: p.1-26.

64. Sagar RS, Maruthi ST, Prasad CK, Chethan GN, Belakeri P. Surgical Management of Interdigital Hyperplasia-A Report of Four Dairy cows. *Intas Polivet*, 2017; 18(2): 465-467.
65. Kubiak M. *Handbook of Exotic Pet Medicine*. 1st ed. New Jersey: Wiley, 146.
66. Duemling, W.W., & Elston, R.W. (1933). Postoperative Gangrenous Ulcer of the Abdominal Wall: Report of a Case with Special Notes on Treatment. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1933; 27(4): 624-630.
67. Anderson I. Should potassium permanganate be used in wound care? *Nurs Times*. 2003 Aug ;99(31): 61
68. Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga E. (2015). Antisépticos y desinfectantes. *Dermatol Peru*. 2005;15: 82-103
69. Erdogan FG. A simple, pain-free treatment for ingrown toenails complicated with granulation tissue. *Dermatol Surg*. 2006 Nov; 32(11): 1388-1390.
70. Stuart. MC, Kouimtzi M, Hill SR. WHO model formulary 2008. WHO. 2019.
71. Kujath P, Michelsen A. Wounds - from physiology to wound dressing. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(13): 239-248.
72. Hu N, Wu XH, Liu R, et al. Novel application of vacuum sealing drainage with continuous irrigation of potassium permanganate for managing infective wounds of gas gangrene. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015 Aug; 35(4): 563-568.
73. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005 Feb; 55(2): 143-149.
74. Wright JB, Lam K. Burrell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *Am J Infect Control*. 1998 Dec; 26(6): 572-577.
75. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 702, Ethanol. PubChem; [cited: 27 September, 2020]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol>.
76. Itami T, Kanoh S. Mechanism of the antipyretic effect of acetylsalicylic acid and salicylic acid in rabbits. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1977 Sep; 73(6): 683-690.
77. Higuchi S, Osada Y, Shioiri Y, Tanaka N, Otomo S, Aihara H. The modes of anti-inflammatory and analgesic actions of aspirin and salicylic acid. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1985 Jan; 85(1): 49-57



78. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2015; 8: 455-461.
79. Bosund I. The bacteriostatic action of benzoic and salicylic acids. Acta Chemica Scandinavica. 1959; 13(0), 803-813.
80. Cattò C, Grazioso G, Dell'Orto S, et al. The response of Escherichia coli biofilm to salicylic acid. Biofouling. 2017 Mar; 33(3): 235-251
81. Stepanović S, Vuković D, Jesić M, Ranin L. Influence of acetylsalicylic acid (aspirin) on biofilm production by Candida species. J Chemother. 2004 Apr;16(2): 134-138
82. Stathopoulou, MEK, Banti CN, Kourkoumelis N, Hatzidimitriou AG, Kalampounias AG, Hadjidakou SK. Silver complex of salicylic acid and its hydrogel-cream in wound healing chemotherapy. J Inorg. Biochem, 2018; 181: 41-55.
83. Park WB, Kim SH, Cho JH, et al. (2007). Effect of salicylic acid on invasion of human vascular endothelial cells by Staphylococcus aureus. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007; 49(1), 56-61.
84. Dotto C, Lombarte-Serrat A, Cattelan N, et al. The Active Component of Aspirin, Salicylic Acid, Promotes Staphylococcus aureus Biofilm Formation in a PIA-dependent Manner. Front Microbiol; 2017; 8(4).
85. Goshorn RH, Degering F, Tetrault PA. (1938). Antiseptic and Bactericidal Action of Benzoic Acid and Inorganic Salts Effect of PH. Industrial & Engineering Chemistry. 1938; 30(6): 646-648.
86. O'Brien M. (2002). Exploring methods of wound debridement. Br J Community Nurs. 2002; 7(Sup3), 10-18.
87. Shai A, Maibach HI. Debridement. Wound Healing and Ulcers of the Skin: Diagnosis and Therapy—The Practical Approach, 119-134.
88. Roberts JD, Caserio MC. Alcohol, and ethers. In: Roberts JD, Basic principles of organic chemistry. WA Benjamin, Inc. 2nd ed. California: W.A. Benjamin, Inc 1977; pp. 599-670.
89. Broughton DB., Wentworth RL, Laing ME. Mechanism of decomposition of hydrogen peroxide solutions with manganese dioxide. II. Journal of the American Chemical Society. 1947; 69(4), 744-747.
90. Kanta, J. The role of hydrogen peroxide and other reactive oxygen species in wound healing. Acta Medica (Hradec Kralove). 2011; 54(3), 97-101.
91. Ochoa M, Rahimi R, Zhou J, et al. Integrated sensing and deliv-

ery of oxygen for next-generation smart wound dressings. *Microsyst Nanoeng.* 2020; 6(1), 1-16.

92. Salim AS. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach. *World J Surg.* 1991; 15(2): 264-69.
93. Porta M. *A Dictionary of Epidemiology.* 6 ed. Oxford: University Press; 2014.
94. Quartey-Papafio CM. Lesson of the week: importance of distinguishing between cellulitis and varicose eczema of the leg. *BMJ.* 1999; 318(7199): 1672-1673.
95. Biswas M, Gibby O, Ivanova-Stoilova T, Harding K. Cushing's syndrome and chronic venous ulceration--a clinical challenge. *Int Wound J.* 2011;8(1): 99-102.
96. Dulciné-Roque R, Pullés-González V and Gutierrez-González L: Eficiencia del Permanganato de Potasio aplicado en las heridas sépticas en el servicio de cirugía cérvico-facial. *Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.* 1995; 1: 1-10.
97. Muhammad HY. Prevalence and healthcare costs associated with the management of diabetic foot ulcer in patients attending Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Nigeria. *Int J Health Sci.* 2016; 10: 219-228.
98. Martínez-De Jesús FR, Ramos-De la Medina A, et al. Efficacy and safety of neutral pH superoxidised solution in severe diabetic foot infections. *Int Wound J.* 2007 Dec; 4(4):353-62.
99. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy." *Wound Repair Regen.* 2009; 17(6): 763-771.
100. Holloway GA Jr. Arterial ulcers: assessment and diagnosis. *Ostomy Wound Manage.* 1996 Apr;42(3):46-8, 50-1.
101. REDUCA, 2011; 3 (2): 143-154.

