



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas

Julian Daniel Hernández Martínez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia
2021

Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas

Julian Daniel Hernández Martínez

Proyecto de Tesis presentado como prerrequisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias: Farmacología

Directora:

QF. PhD. en Ciencias Médicas. Marta Raquel Fontanilla Duque

Línea de Investigación:

Sustitutos artificiales de tejido conectivo

Grupo de Investigación:

Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2021

Dedicatoria

Al Grupo de Trabajo de Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, en especial a la Doctora Martha Isabel González Duque quien me oriento en este proceso académico dentro del grupo de investigación.

A la profesora Martha Raquel Fontanilla Duque, tutora de la Tesis de Maestría en Ciencias, quien me oriento y acompaño en este largo proceso de aprendizaje y formación personal, profesional e investigativa a través de los últimos años, fomentando mi interés por profundizar en la investigación y aplicación clínica de la ingeniería de tejidos.

A los pacientes, quienes confiaron en nuestra experiencia y conocimiento para contribuir al manejo y cuidado de su salud.

A mi madre, familiares y personas especiales quienes creyeron en mí y me brindaron su apoyo durante este proceso en el cual continúe formándome como profesional y persona.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Julian Daniel Hernández Martínez

Nombre

Fecha 09/05/2022

Resumen

Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas

El objetivo de esta tesis fue elaborar un protocolo para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte de colágeno I acelular en pacientes con úlceras venosas agudas y crónicas. Para elaborar el protocolo para el ensayo clínico se realizaron cuatro casos clínicos piloto en pacientes con úlceras venosas, que no había mejorado con los tratamientos convencionales. El abordaje de estos casos se hizo mediante cura húmeda semanal, en la que después de remover el tejido necrótico y preparar el lecho de la heridase aplicó el soporte de colágeno I acelular desarrollado por el Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos del Departamento de Farmacia. El seguimiento de la curación se realizó hasta obtener el 100% de cierre de la herida. Las heridas se evaluaron usando la escala PUSHs y haciendo el análisis de imagen de los registros fotográficos semanales de las heridas. Con base en la experiencia adquirida y en la información obtenida durante la revisión bibliográfica, se estableció una guía de uso del soporte artificial y se elaboró el protocolo para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte de colágeno I en pacientes con úlceras venosas agudas y crónicas. La evidencia clínica obtenida con los cuatro pacientes, mostró que la cura húmeda basada en la aplicación del soporte de colágeno I en heridas desbridadas y la terapia compresiva, promueve el cierre de úlceras venosas de extremidades inferiores.

Palabras clave: Úlcera varicosa, soportes de colágeno I, eficacia y seguridad, reporte de caso.

Abstract

Development of a clinical protocol for phase II clinical trial of safety and efficacy of a support artificial acellular in patients with venous ulcers

The objective of this thesis was to develop a protocol for a phase II clinical trial of safety and efficacy of an acellular collagen I support in patients with acute and chronic venous ulcers. To develop the protocol for the clinical trial, four pilot clinical cases were carried out in patients with venous ulcers, which hadn't improved with conventional treatments. The approach of these cases was done by means of weekly moist wound healing, in which after removing the necrotic tissue and preparing the wound bed, the acellular collagen I support developed by the Pharmacy Department's Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos was applied. Healing was monitored until 100% wound closure was obtained. Wounds were evaluated using the PUSHs scale and doing image analysis of weekly photographic records of the wounds. Based on the clinical experience acquired and the information obtained during the bibliographic review, a guideline for the use of the artificial support was established and the protocol for a phase II clinical trial of safety and efficacy was developed of a collagen I support in patients with acute and chronic venous ulcers. The clinical evidence obtained with the four patients showed that moist wound healing based on the application of collagen I support in debrided wounds and compressive therapy promotes the healing of leg venous ulcers.

Keywords: Venous ulcers, collagen I supports, efficacy and safety, case report.

Contenido

	Pág.
Resumen.....	6
Lista de figuras	11
Lista de esquemas	12
Lista de tablas	13
Lista de abreviaturas	14
Introducción	17
Planteamiento del Problema	18
1 Marco Teórico	21
1.1 Úlceras venosas	21
1.1.1 Factores de riesgo.....	21
1.1.2 Clasificación	21
1.1.3 Diagnóstico en úlcera de etiología venosa.....	24
1.1.4 Infección en úlcera de etiología venosa	24
1.1.5 Valoración nutricional	24
1.2 Proceso de cicatrización en las heridas	25
2 Estado del Arte.....	26
2.1 Tratamiento de las úlceras de miembros inferiores	26
2.1.1 Terapias convencionales.....	26
2.1.2 Terapias avanzadas - Manejo en heridas complejas	29
• Factores de crecimiento	29
• Terapia de presión negativa	29
2.1.3 Terapias avanzadas - Apósitos de colágeno y moduladores de proteasas....	29
2.1.4 Productos de ingeniería de tejidos	30
3 Justificación.....	33
4 Objetivos	34
4.1 Objetivo general.....	34
4.2 Objetivos específicos	34
5 Aspectos éticos, legales y ambientales	35
5. Metodología.....	36
5.1 Metodología: Objetivo específico 1. “Obtener evidencia experimental en casos piloto aplicando soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores”	36
5.1.1 Metodología de la intervención experimental	36

5.2	Metodología: Objetivo específico 2. “Elaborar una guía de aplicación de soporte artificial acelular en úlceras venosas de extremidades inferiores”	38
5.2.1	Metodología para la realización de la guía de aplicación de soporte artificial acelular en úlceras venosas de extremidades inferiores	38
5.3	Metodología: Objetivo específico 3. “Diseñar el protocolo del ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas agudas, subagudas y crónicas”	39
5.3.1	Diseño de la metodología	39
5.3.2	Diseño de instrumentos	39
6.	Resultados	41
6.1	Resultado: Objetivo específico 1. “Obtener evidencia experimental en casos piloto aplicando soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores”	41
6.1.1	Descripción de la intervención experimental	41
6.1.2	Reporte de caso 1	41
	• Hallazgos clínicos	42
	• Seguimiento y resultados	43
6.1.3	Reporte de caso 2	47
	• Hallazgos clínicos	47
	• Seguimiento y resultados	48
6.1.4	Reporte de caso 3	48
	• Hallazgos clínicos	49
	• Seguimiento y resultados	50
6.1.5	Reporte de caso 4	51
	• Hallazgos clínicos	52
	• Seguimiento y resultados	54
6.2	Resultado: Objetivo específico 2. “Elaborar una guía de aplicación de soporte artificial acelular en úlceras venosas de extremidades inferiores.”	55
6.2.1	Guía de aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I	55
6.3	Resultado: Objetivo específico 3. “Diseñar el protocolo del ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas agudas, subagudas y crónicas”	66
6.3.1	Protocolo del ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas agudas, subagudas y crónicas	66
	Resumen	68
1.	Protocolo clínico: Planteamiento del problema	70
2.	Protocolo clínico: Justificación	72
3.	Protocolo clínico: Marco teórico	73
4.	Protocolo clínico: Información del dispositivo médico	74
5.	Protocolo clínico: Hipótesis	76
6.	Protocolo clínico: Objetivos	77
7.	Protocolo clínico: Metodología	78
8.	Protocolo clínico: Guía de aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I	88
9.	Protocolo clínico: Medidas de cumplimiento	89
10.	Protocolo clínico: Desenlaces	90
11.	Protocolo clínico: Análisis	91

12.	Protocolo clínico: Consideraciones éticas.....	92
13.	Protocolo clínico: Cronograma.....	93
14.	Protocolo clínico: Financiamiento	94
7.	Discusión.....	96
8.	Conclusiones	100
9.	Anexos.....	101
10.	Bibliografía.....	136

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Medición de las dimensiones de las heridas. Las líneas amarillas incluidas en las imágenes indican: (A) Medición de la altura. (B) Medición del ancho. (C) Medición del tipo de tejido. Software ImageJ. Error! Bookmark not defined.	
Figura 2. Fase de húmedo a seco en la limpieza del lecho de la herida	56
Figura 3. Administración de anestésico local en piel circundante a la herida	59
Figura 4. Hidratación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I.	59
Figura 5. Aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I en la herida.	61
Figura 6. Aplicación del apósito secundario.	62

Lista de esquemas

Esquema 1. Protocolo clínico. Diagrama del estudio:	86
Esquema 2. Protocolo clínico. Diagrama de resultados	89

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación Clínica, Etiológica, Anatómica y Patofisiológica (CEAP)	22
Tabla 2. Índice de severidad clínica venosa (VCSS) Modificado	23
Tabla 3. Fases del proceso de cicatrización en las heridas	25
Tabla 4. Tratamientos convencionales para el manejo de úlceras	27
Tabla 5. Productos de ingeniería de tejidos	31
Tabla 6. Escala PUSH.....	37
Tabla 7. Reporte de Caso 1 – Hallazgos Clínicos	43
Tabla 8. Reporte de Caso 1 – Seguimiento clínico de úlcera venosa localizada en región supra maleolar:	45
Tabla 9. Reporte de Caso 1 – Seguimiento clínico de úlcera venosa localizada en región anterior del tercio medio del pie	46
Tabla 10. Reporte de Caso 2 – Seguimiento clínico de úlcera venosa aguda	48
Tabla 11. Reporte de Caso 3 – Hallazgos clínicos.....	49
Tabla 12. Reporte de Caso 3 – Seguimiento clínico de úlcera venosa	51
Tabla 13. Reporte de Caso 4 – Hallazgos clínicos.....	53
Tabla 14. Reporte de Caso 4 – Seguimiento clínico de úlcera venosa	54
Tabla 15. Guía de aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I	55
Tabla 16. Protocolo clínico: Información general del proyecto.....	66
Tabla 17. Análisis de sensibilidad para tamaños de muestra con diferentes proporciones	80
Tabla 18. Variables a medir:	80
Tabla 19. Cronograma del estudio:	93
Tabla 20. Presupuesto total	94
Tabla 21. Talento humano.....	94
Tabla 22. Servicios técnicos	94
Tabla 23. Relación de costos y cantidad de materiales utilizados en cada curación:	95
Tabla 24. Relación de costos del total de curaciones.....	95

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>INVIMA</i>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<i>CONUEI</i>	Conferencia Nacional de Consenso sobre Úlceras de la Extremidad Inferior
<i>CEAP</i>	Clasificación Clínica, Etiológica, Anatómica y Patofisiológica
<i>VCSS</i>	Índice de Severidad Clínica Venosa
<i>AVF</i>	Forum Americano Venoso
<i>QoL</i>	Calidad de Vida
<i>ITB</i>	Índice Tobillo Brazo
<i>MMP</i>	Metaloproteasas
<i>TIME</i>	T= Tejido I= Infección/Inflamación M= equilibrio de la humedad E= borde de la herida
<i>DOMINATE</i>	Desbridamiento, Obstáculos, Moisture/humedad, Medicación, Salud Mental, Infección, Inflamación, Nutrición, Insuficiencia Arterial, Técnicas avanzadas, Edema, Educación
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>PUSHs</i>	Pressure Ulcer Scale for Healing Spanish
<i>PUSH</i>	Pressure Ulcer Scale for Healing
<i>GNEAUPP</i>	Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas

Abreviatura Término

<i>DeCS</i>	Descriptores en Ciencias de la Salud
<i>MESH</i>	Medical Subject Headings
<i>SSN</i>	Solución Salina Normal al 0,9%
<i>LDL</i>	Low Density Lipoprotein
<i>HDL</i>	High Density Lipoprotein
<i>HbA1c</i>	Prueba de A1c o Hemoglobina Glicosilada
<i>MMII</i>	Miembro Inferior Izquierdo
<i>MMID</i>	Miembro Inferior Derecho
<i>PDGF</i>	Factor de Crecimiento de Origen Plaquetario
<i>TGF-β</i>	Factor de Crecimiento Transformante-Beta
<i>IGF-1</i>	Factor de Crecimiento Similar a la Insulina Tipo 1
<i>VEGF</i>	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
<i>EGF</i>	Factor de Crecimiento Epitelial
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>ALT</i>	Alanino Aminotransferasa
<i>AST</i>	Aspartato Aminotransferasa

Abreviatura Término

PCR Prueba de Proteína C Reactiva

EPS Entidad Promotora de Salud

SARS-CoV-2 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

EVA Escala Visual Análoga

Introducción

La piel es una barrera natural del sistema inmune que defiende al organismo de lesiones, infecciones, deshidratación y radiación. Además de su función protectora interviene en la transmisión de estímulos, regulación de la temperatura corporal, síntesis de vitaminas y equilibrio de los fluidos corporales (1,2).

Las patologías que alteran la continuidad de la piel en forma crónica, como las úlceras de miembros inferiores de etiología venosa que son una manifestación clínica de la insuficiencia venosa (3), afectan la vida del paciente y su núcleo familiar, causan dolor y pueden presentar complicaciones como la sobreinfección y el eccema (4). Actualmente, el manejo de estas heridas se basa en la cura húmeda y la terapia de elastocompresión (5), sin embargo, no existe una terapia estandarizada y cuando las úlceras son refractarias al tratamiento y difíciles de cicatrizar se deben utilizar terapias avanzadas basadas en matrices o soportes elaborados con biomateriales que favorezcan la regeneración. El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia desarrolló un soporte de colágeno tipo I, que en estudios preclínicos mejora la cicatrización de heridas de piel de espesor total. A pesar de que se han utilizado en el tratamiento de úlceras venosas de pacientes con consentimiento informado, no se ha realizado un estudio clínico de su seguridad y eficacia y no se cuenta con un protocolo estandarizado de manejo. Esta tesis propuso hacer casos clínicos piloto con consentimiento informado, con el fin de establecer una guía de aplicación de este producto para el personal de atención en salud que maneje úlceras venosas de extremidades inferiores. Igualmente, escribir, de acuerdo con las indicaciones del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, un protocolo para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia del soporte de colágeno I en pacientes con úlceras venosas agudas y crónicas que quede listo para ser registrado en esta agencia regulatoria.

Planteamiento del Problema

Las úlceras en miembros inferiores se definen como lesiones con pérdida de la continuidad cutánea en la región comprendida entre el pie y la parte inferior de la rodilla, que se cronifican en un tiempo igual o mayor a 6 semanas (6). Las úlceras de miembros inferiores de etiología venosa se presentan debido a la hipertensión venosa localizada en el tercio distal de las piernas, que ocurre por falla en el retorno venoso, lo cual, provoca alteraciones hemorrágicas en los capilares que conllevan al infarto tisular y daño del tejido (3). Estas lesiones corresponden al estadio final de los trastornos venosos crónicos que se categorizan a partir de signos y síntomas que inician con la presencia de telangiectasias, varices, edema, eczema, lipodermatoesclerosis y terminan en la úlcera cicatrizada o activa (3,7).

Según la Conferencia Nacional de Consenso sobre Úlceras de la Extremidad Inferior (CONUEI) del 2018, la prevalencia de heridas en las extremidades inferiores en Europa está entre 0.10 – 0.30%, con una incidencia anual de 3 – 5 nuevos casos /1000 personas, duplicándose en la población mayor de 65 años. Las úlceras venosas son las más frecuentes, ya que se presentan en 8 de cada 10 casos de heridas vasculares (8). La Sociedad Europea de Cirugía Vasculare estima que el 5% de la población europea está afectada por las etapas más avanzadas de la enfermedad venosa; también, que entre el 1 y el 2% de estos pacientes padecen úlceras activas y curadas (8).

Las úlceras venosas impactan la calidad de vida porque afectan aspectos físicos, psicológicos, financieros y sociales de los pacientes (9,10). Hay estimados que indican que el 50% de los casos requieren curación por más de 1 año y que al menos el 7% de estas lesiones sanan después de 5 años, sin contar, que la tasa de recurrencia 3 meses después del cierre de las mismas es del 70% (5,11). En el continente europeo el impacto económico en la atención en salud de las úlceras de extremidades inferiores es grande, ya que afectan directa e indirectamente el 1.5% al 3.0% del presupuesto de la atención en salud (12).

A pesar de la falta de literatura acerca de las repercusiones económicas que tienen las úlceras de extremidades inferiores en la población colombiana, por su alta incidencia impactan socioeconómica y sanitariamente a la salud pública del país. En un estudio

realizado con una muestra de 166 personas en la ciudad de Bogotá, se determinó que la de prevalencia la enfermedad varicosa era del 22.9% en el año 2009 (13). En el 2013, el análisis de 273 pacientes de estratos socioeconómicos bajos hospitalizados en la ciudad de Pereira encontró una prevalencia del 66.8% para la enfermedad venosa y de 1.8% para la úlcera venosa (14). Los trabajos anteriores relacionan las patologías vasculares con obesidad, embarazo, sexo y edad; también, mencionan que la población femenina es la más afectada. En otro estudio realizado con pacientes de bajo nivel socioeconómico y poca escolaridad en la ciudad de Cartagena en el 2011, se encontró que el 55,9% de los pacientes con úlcera venosa no disponían de recursos económicos suficientes para el cuidado de su herida (15). Esto indica que, además del estado de salud de los pacientes, se deben considerar sus condiciones socioeconómicas porque afectan el desenlace del tratamiento.

El tratamiento de las úlceras venosas involucra a profesionales de diversas disciplinas. Incluye la prevención y educación en el autocuidado de la enfermedad venosa, el manejo de la insuficiencia venosa por medicina vascular (ablación, escleroterapia, flebectomía, reparación valvular), el uso de fármacos veno-activos, el control de comorbilidades y el control del dolor, entre otros. Idealmente, se requiere del cuidado local de las lesiones por parte de profesionales de enfermería idóneos en el manejo de heridas crónicas que puedan llevar a cabo la limpieza de la herida, el desbridamiento del tejido no viable y la aplicación de apósitos y/o agentes tópicos basados en cura húmeda (filmes semi-oclusivos, espumas, alginatos, hidrocoloides, hidrofibras, hidrogeles), junto con la terapia de elastocompresión, la cual, es el patrón de oro para el tratamiento de estas lesiones (11,16,17).

A pesar del uso de apósitos para el tratamiento de estas úlceras, no hay una terapia estandarizada. Se acude al mejoramiento de los tejidos, el control del tejido desvitalizado, el manejo de la infección, el control del exudado y, cuando se necesita y se puede, a la aplicación de factores de crecimiento, moduladores de proteasas, colágenos, terapia de presión negativa, etc (18). En la mayoría de los hospitales y clínicas de heridas se hacen tratamientos accesibles, enfocados en la reparación más que en la regeneración, por lo cual, su efectividad cuando se usan en corto tiempo puede ser baja. Cabe mencionar que cuando se realiza la evaluación clínica de los diferentes apósitos, no siempre se incluye el uso de un comparador debido a que no existe un manejo estándar y no siempre se utiliza

un dispositivo con similares características. Debido a la naturaleza de las lesiones y a las diferencias entre los grupos de intervención, la evaluación de la eficacia no solo se mide en el cierre total de la herida. Cuando las heridas no cierran en los tiempos estimados del estudio, se evalúan desenlaces secundarios como el tamaño de la lesión y la calidad de vida (19).

En el mundo se está imponiendo el uso de membranas o matrices que interactúen con la herida y generen un microambiente que favorezca la regeneración. El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia diseñó y produjo un sustituto artificial acelular a base de colágeno tipo I, que promueve la regeneración de heridas de espesor total y que en estudios preclínicos y casos clínicos ha mostrado promover la formación de tejido similar al tejido sano (20-22). En marzo de 2017 el INVIMA le otorgó a esta membrana el registro sanitario 2017DM-0015999 como dispositivo médico clase III (23). A pesar de que el dispositivo ha sido aplicado y evaluado en úlceras de pie diabético y venosas en pacientes con consentimiento informado, no se ha elaborado una guía de aplicación ni se cuenta con un estudio clínico. Por eso, este proyecto propuso escribir una guía de aplicación del soporte teniendo en cuenta los resultados de su aplicación en casos piloto, que proporcionaron información y permitieron estandarizar su uso. Igualmente, elaborar un protocolo para un ensayo clínico fase IIa (estudio con pocos pacientes, con criterios de inclusión y exclusión rigurosos que permitan evaluar seguridad y eficacia) o fase IIb (estudio con mayor número de pacientes representando una demostración más rigurosa de la eficacia).

1 Marco Teórico

1.1 Úlceras venosas

La principal causa de esta lesión es la hipertensión venosa ambulatoria de los miembros inferiores, que resulta en hipovolemia venosa y daños en la microcirculación de la piel provocando alteraciones hemorrágicas, infarto tisular y activación de la respuesta inflamatoria (3,24). El edema provocado por la extravasación de líquidos afecta la integridad del tejido conectivo que subyace a la epidermis, incluida la capa grasa, y conduce a la lipodermatoesclerosis característica de esta lesión (2,25,26). Además de la insuficiencia venosa factores como la obstrucción venosa, insuficiencia valvular y fallo de la bomba muscular gemelar contribuyen a la ocurrencia de esta patología (3). Las úlceras venosas suelen tener formas y bordes irregulares, con lechos de granulación húmedos y dermatitis asociada, hiperpigmentación circundante en el miembro inferior; así como, dolor cuando la extremidad no se encuentra elevada y no se facilita el retorno venoso y el drenaje linfático (25).

1.1.1 Factores de riesgo

Los factores que predisponen a la ocurrencia de úlceras venosas, son: insuficiencia venosa, antecedentes familiares de la misma, embarazos, alteraciones en los factores de coagulación, la edad, antecedentes de trombosis venosa profunda, intervenciones de riesgo, quemaduras, traumatismos en el sistema vascular, bipedestación prolongada, obesidad, estreñimiento por aumento de la presión intrabdominal, patologías osteoarticulares, edema y trastornos en el drenaje y flujo linfático (18,25).

1.1.2 Clasificación

Existen varios sistemas de clasificación clínica de la enfermedad venosa. Los más utilizados son la clasificación clínica, etiológica, anatómica y patofisiológica (CEAP) y el índice de severidad clínica venosa (VCSS) (18,27). El sistema CEAP (**ver Tabla 1**), se usa cuando se valora el grado clínico de la condición venosa con el fin de intervenir en la patología vascular, siendo la úlcera el grado clínico final de esta patología. La importancia

de identificar la condición clínica de la insuficiencia venosa crónica a través de la valoración clínica en cualquier nivel de atención radica en la derivación a la atención especializada con el fin de mejorar la atención y evitar complicaciones derivadas de las anomalías funcionales del sistema venoso que requieran medidas compresivas, intervenciones quirúrgicas, escleroterapia y/o manejo farmacológico (venotónicos, anticoagulantes) (18).

Tabla 1. Clasificación Clínica, Etiológica, Anatómica y Patofisiológica (CEAP):

Clasificación Clínica, Etiológica, Anatómica y Pato fisiológica (CEAP)								
C	<i>Grado clínico *</i>							
	<i>C0</i>	<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4a</i>	<i>C4b</i>	<i>C5</i>	<i>C6</i>
	No hay signos visibles o palpables de EV	Telangiectasias o venas reticulares	Varices; se distinguen de las venas reticulares por tener un diámetro de 3 mm o más.	Edema	Cambios en la piel y el tejido subcutáneo secundarios	Pigmentación o eczema	Lipodermatosclerosis o atrofia blanca	Úlcera venosa curada
E	<i>Etiología (Congénita (Ec), Primaria (Ep), Secundaria (Es), Sin causa identificada).</i>							
A	<i>Extensión Anatómica (Sistema Venoso Superficial (As), Perforante (A+ nº de las perforantes afectadas) Profundo (Ap), o Sin Identificar).</i>							
P	<i>Fisiopatología (Reflujo (Fr), Obstrucción (Fo), Ambos (Fr+Fo), Sin Identificar).</i>							
* Para la presencia de síntomas (S, sintomáticos) o ausencia de los síntomas (A, asintomáticos), por ejemplo, C2A o C5S. Los síntomas incluyen dolor, dolor, opresión, irritación de la piel, pesadez, calambres musculares y otras quejas atribuibles a la disfunción venosa.								

Tomado y adaptado de Guía de Práctica Clínica, Consenso sobre Úlceras Vasculares y Pie Diabético de la Asociación Española de Enfermería Vascul y Heridas (AEEVH). 3ª Edición. 2017.

Con el fin de evaluar el desarrollo de la condición clínica y la incapacidad producida por los síntomas, el Forum Americano Venoso (AVF) desarrolló el índice de severidad clínica venosa (VCSS) a partir de la CEAP en el año 2000. Este permite establecer una puntuación con base en la severidad clínica venosa, la segmentalidad venosa y la discapacidad producida por los síntomas de la patología venosa. Los síntomas considerados son

presencia de dolor, inflamación, cambios en la pigmentación de la piel, número de úlceras y extensión de las mismas. El VCSS inicial fue modificado en el 2010 para incluir al dolor como una determinante de la calidad de vida (QoL), siendo una herramienta centrada en el paciente y en la respuesta de este al tratamiento (27). **La Tabla 2** muestra el sistema VCSS Modificado.

Tabla 2. Índice de severidad clínica venosa (VCSS) Modificado:

Índice de severidad clínica venosa (VCSS) Modificado				
Descriptor	Ausente (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Severo (3)
Dolor	Ninguno	Ocasional	Diariamente	Limitación diaria
Venas varicosas	Ninguno	Pocas	Pantorrilla o muslo	Pantorrilla o muslo
Edema venoso	Ninguno	Pie y tobillo	Por encima del tobillo, debajo de la rodilla	Por encima de las rodillas
Pigmentación en la piel	Ninguno	Perimaleolar	Difuso, 1/3 inferior	Más ancho, por encima de 1/3 inferior
Inflamación	Ninguno	Perimaleolar	Difuso, 1/3 inferior	Más ancho, por encima de 1/3 inferior
Induración	Ninguno	Perimaleolar	Difuso, 1/3 inferior	Más ancho, por encima de 1/3 inferior
No. Úlceras activas	Ninguno	1	2	≥3
Tamaño de la úlcera activa	Ninguno	<2 cm	2-6 cm	>6cm
Duración de la úlcera	Ninguno	<3 meses	3-12 meses	>1 año
Terapia compresiva	Ninguno	Intermitente	Varios días	Total aceptación

Adaptado de Gould L., et al. Modalities to Treat Venous Ulcers: Compression, Surgery, and Bioengineered Tissue. Plast. Reconstr. Surg. 138: 199S, 2016.

1.1.3 Diagnóstico en úlcera de etiología venosa

La identificación de las heridas crónicas inicia con el diagnóstico diferencial que considera la exploración vascular y valoración de la perfusión arterial. El diagnóstico diferencial ayuda a seleccionar la terapia más indicada con base en la etiología de la úlcera. Al momento de confirmar la etiología venosa algunos métodos diagnósticos, como el ecodoppler, se pueden usar con el propósito de valorar la presencia de reflujo venoso, la presencia de pulsos pedios, índice tobillo brazo (ITB) > 0,9, presencia de varices, características de la piel perilesional y del tejido del lecho de la herida, la localización y profundidad (18,28-31). Además, se deben tener en cuenta los estudios angiográficos llevados a cabo para determinar posibles recidivas y la cronicidad de la lesión (18,24).

1.1.4 Infección en úlcera de etiología venosa

Cuando se valoran las úlceras de la piel de miembros inferiores de etiología venosa, es importante reconocer los signos y síntomas de infección. El indicador diagnóstico de la infección es la presencia de celulitis, seguido por el retraso en la cicatrización (a pesar de aplicar terapia compresiva adecuada), elevación de la temperatura local, aumento del dolor, formación de nuevas úlceras en los tejidos perilesionales, inflamación, decoloración a rojo mate, tejido de granulación frágil con tendencia a sangrado, aumento de la viscosidad y volumen del exudado, presencia de mal olor, aparición de tonos grisáceos y aumento del tejido esfacelado y necrótico (32).

1.1.5 Valoración nutricional

Se debe realizar la valoración nutricional del paciente con úlceras venosas debido a que la malnutrición prolonga la fase inflamatoria, disminuye la proliferación de fibroblastos y altera la síntesis de colágeno, favorece la inmunosupresión y aumenta el riesgo de infección (33-36). Ésta evaluación debe basarse en la evidencia y la condición clínica, la edad, sexo y patología de la persona (33).

1.2 Proceso de cicatrización en las heridas

Es un proceso que se activa una vez ocurre el daño de los tejidos. Está conformado por diferentes fases, todas interconectadas, aunque no necesariamente de manera secuencial (*ver Tabla 3*).

Tabla 3. Fases del proceso de cicatrización en las heridas:

Fases del proceso de cicatrización en las heridas (37-39)	
Fase de Coagulación	Inicia inmediatamente al presentarse la lesión, siendo el mecanismo mediante se detiene la hemorragia. Comienza por la vasoconstricción y después forma un tapón plaquetario con fibrina. Esto a su vez activa funciones celulares que promueven la fase inflamatoria y regeneración del tejido.
Fase de Inflamación	Inicia 15 minutos después del daño y tiene una duración de hasta 6 días. Posterior a la primera vasoconstricción, se liberan catecolaminas generando vasodilatación, evidenciada por el eritema y el rubor, además aumenta la presencia de leucocitos, neutrófilos y monocitos, los cuales por fagocitosis eliminan factores nocivos (tejido muerto, bacterias, etc.).
Fase de Proliferación	Inicia a partir del día 3 y se extiende hasta el día 20. Se genera una barrera protectora para poder iniciar la regeneración del tejido, y se da por la activación de la angiogénesis y migración de fibroblastos, que junto a las células endoteliales y queratinocitos sintetizan factores de crecimiento para la formación de la matriz extracelular provisional formada de fibrina, fibronectina, proteoglicanos, colágeno tipo I el cual representa el 80% del colágeno presente en esta matriz y colágeno tipo II con el 20% restante. Esta matriz se degrada y se reemplaza por una matriz madura formada de colágeno, que servirá de andamio para la migración celular posterior. Durante esta fase existe un equilibrio entre la producción y degradación del colágeno, gracias a las proteasas producidas por la respuesta celular (leucocitos y macrófagos).
Fase de Maduración	Inicia entre el día 3 y 5, y se superpone a las demás fases. Se forma y organiza el nuevo tejido (cicatriz), a través de la contracción de la herida, debido a la acción de los miofibroblastos. Además, los queratinocitos empiezan su diferenciación, migración y proliferación para restaurar el epitelio. Esta migración puede lograrse ya que estas células se abren camino por el tejido con ayuda de las colagenasas. Contando con la matriz madura, se reemplaza con tejido de granulación rico en colágeno tipo III, este se degrada al comenzar el cierre de la herida por medio de las metaloproteasas (MMP) y después es reemplazado por colágeno tipo I. Los fibroblastos también son responsables de la síntesis de MMP y de las moléculas que los inactivan, lo cual es indispensable que estén en balance para el proceso de maduración.

2 Estado del Arte

2.1 Tratamiento de las úlceras de miembros inferiores

El abordaje de las úlceras venosas depende de la etiopatogenia de la lesión, siendo la terapia compresiva el patrón de oro (40). En todos los casos se debe preparar el lecho de la herida abordándola bajo el concepto TIME (T=Tejido, I=Infección/Inflamación, M=equilibrio de la humedad, E=borde de la herida), para optimizar la reepitelización, reducir el edema y el exudado, disminuir la carga bacteriana y modular la inflamación (41,42). El TIME como herramienta de valoración tisular se complementa con DOMINATE (Desbridamiento, Obstáculos, Moisture/humedad, Medicación, Salud Mental, Infección, Inflamación, Nutrición, Insuficiencia Arterial, Técnicas avanzadas, Edema, Educación), que, aunque coincide en varios aspectos, integra nuevos conceptos que permiten un abordaje integral a los pacientes con heridas crónicas (18,43), con el fin de prevenir la recurrencia y mejorar la calidad de vida (44).

La mayoría de los manejos para las lesiones de piel asociadas a la cronicidad empleados actualmente, se basan en el paradigma de cura en ambiente húmedo, Este tipo de abordaje reduce la fase inflamatoria, incrementa la migración de los queratinocitos y su diferenciación temprana, aumenta la proliferación de fibroblastos, incrementa la síntesis de colágeno y la angiogénesis (18).

2.1.1 Terapias convencionales

A continuación, se describen diferentes productos para el tratamiento de úlceras crónicas. En su mayoría se basan en cura húmeda y en apósitos semi-oclusivos que ayudan a modular el microambiente de estas lesiones, favoreciendo la migración celular y la síntesis y secreción de colágeno por los fibroblastos (45). Es importante recalcar que no existe una terapia estandarizada y la efectividad de estos dispositivos varía entre los diferentes estudios y tipos de lesiones (*ver Tabla 4*).

Tabla 4. Tratamientos convencionales para el manejo de úlceras:

Tipo de Apósito	Propiedades	Indicaciones/uso	Contraindicaciones	Efectividad
Alginatos (46-48)	<p>Apósitos basados en derivados de algas naturales.</p> <p>Componente: Alginato cálcico.</p> <p>Absorben fluidos por capilaridad, son hemostáticos, fomentan el desbridamiento autolítico y controlan la humedad.</p>	<p>Apósito primario en heridas con exudado de moderado a alto, y/o heridas sangrantes. Algunos de ellos se encuentran en presentación combinada con plata, para controlar el crecimiento microbiano.</p>	<p>No utilizar en heridas secas/necróticas. No asociar a hidrogeles porque saturan la absorción del alginato.</p>	<p>Cambio porcentual medio del área de la úlcera venosa (49):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Límová (2003) – 6 semanas</i> G1 (<i>alginato tegagen</i>): 33,7%, G2 (<i>alginato sorbsan</i>): 29,6% - <i>Smith (1994) – 6 semanas</i> G1 (<i>hidrocoloide</i>): 57%, G2 (<i>alginato</i>): 34,9%
Hidrocoloides (46-48)	<p>Apósitos de carboximetil celulosa sódica semioclusivos y oclusivos.</p> <p>Absorben exudados ligeros a moderados y fomenta el desbridamiento autolítico.</p>	<p>Apósito primario en úlceras de espesor parcial, con exudado bajo a moderado y apósito secundario junto a apósitos de relleno en heridas profundas o cavitadas.</p>	<p>No utilizar en heridas infectadas, tumorales, cavitadas, secas/necróticas o con exudado elevado. Pueden fomentar la hipergranulación.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Armstrong (1997) – 6 semanas</i>: G1 (<i>hidrocoloide</i>): 42%, G2 (<i>alginato</i>): 26% - <i>Harding (2001) – 12 semanas</i>: G1 (<i>hidrocoloide</i>): 38,18%, G2 (<i>alginato</i>): 30,54% <p>Porcentaje de úlceras cicatrizadas, sin diferencias significativas en la reducción del tamaño de la herida (50):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Norkus (2005) – 12 semanas</i>: G1 (<i>hidrocoloide</i>): 51%, G2 (<i>espuma</i>): 40%.
Hidrogeles (46-48)	<p>Agentes gelificantes y humectantes que</p>	<p>Apósito primario, ideal para el tratamiento de heridas secas o con bajo</p>	<p>No utilizar en heridas infectadas o exudativas. No</p>	<p>Porcentaje reducción del</p>

	aportan humedad a la herida y fomentan el desbridamiento autolítico.	exudado. Favorecen el desbridamiento autolítico aportando mayor humedad a la herida. Uso también en heridas en fase de granulación.	combinar con alginatos.	tamaño de la úlcera (51): - <i>Hansson (1998)</i> – 4 semanas: G1 (<i>Dioxomero I</i>) 35,5%, G2 (<i>hidrogel</i>) 34,4%, G3 (<i>gasa parafinada</i>) 10,6%. - <i>Gethin (2007)</i> – 4 semanas: G1 (<i>miel</i>) 34%, G2 (<i>hidrogel</i>) 13%. Tiempo para lograr desbridamiento (51): - <i>Konig (2005)</i> – 2 semanas: G1 (<i>enzimático</i>) 8,5%, G2 (<i>hidrogel-autolítico</i>) 18,7%.
Apósitos de Plata (46-48)	Apósitos de hidrofibras, algintos o pastas impregnadas de plata iónica con actividad antimicrobiana. Presentan una absorción entre moderada y amplia de exudado. Se activan en contacto con la humedad.	Apósito primario útil para el tratamiento de heridas infectadas. Se utiliza para el tratamiento de úlceras con exudado moderado y en combinación con terapia de presión negativa.	No debe usarse con solución salina, ni con productos de base oleosa debido al efecto de barrera.	Proporción de úlceras cicatrizadas (52): - <i>Michaels (2009)</i> – 12 semanas: G1 (<i>plata</i>) 59,6%, G2 (<i>control</i>) 56,7%.
Apósitos de espuma (46-48)	Espumas de poliuretano con alta capacidad de absorción.	Se usan como apósitos primarios o secundarios, en heridas muy exudativas.	No indicadas en heridas con poco exudado.	Proporción de úlceras cicatrizadas (53): - <i>Banerjee (1990)</i> – 17 semanas:

				G1 (gasa parafinada) 23%, G2 (espuma) 31%.
--	--	--	--	---

Otros tratamientos involucran la terapia de ozono (54), bio-polímeros asociados a óxido de zinc (55), gel de papaína (56), apósitos de biomateriales naturales y sintéticos que ayudan en el control del tejido no viable y protección de la piel sana y el desbridamiento enzimático por medio de colagenasas, proteasas específicas del colágeno producidas por células del paciente y por bacterias (57). En diferentes estudios se ha encontrado que las colagenasas, aparte de controlar el tejido desvitalizado, contribuyen a la formación de tejido de granulación y a la epitelización en heridas crónicas (58,59).

2.1.2 Terapias avanzadas – Manejo en heridas complejas

- **Factores de crecimiento**

En las heridas crónicas existe una alta actividad de proteasas que limitan la producción de factores de crecimiento que juegan una función importante en la cicatrización. El plasma rico en plaquetas contiene estos factores, por eso se ha utilizado en el tratamiento de úlceras (60,61). También, el factor de crecimiento epidermal que se usa como sustancia activa de cremas y apósitos que se colocan directamente sobre la lesión.

- **Terapia de presión negativa**

Procedimiento no invasivo, basado en la utilización de la presión negativa sobre la zona de la herida que busca eliminar el exceso de exudado, reducir el edema, aumentar el flujo sanguíneo local y con ello la oxigenación y la migración celular (62).

2.1.3 Terapias avanzadas – Apósitos de colágeno y moduladores de proteasas

La familia del colágeno es un grupo de proteínas presentes en la matriz extracelular de los tejidos (37). El más utilizado es el colágeno I, que es el componente más importante de la matriz extracelular de los cultivos conectivos blandos y duros. Es hemostático y

proporciona un soporte estructural para el tejido de granulación que promueve la migración, proliferación y diferenciación de células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos y queratinocitos acelerando la angiogénesis y la regeneración de los tejidos (63,64). Facilita el desbridamiento del tejido no viable y la modulación de sustancias pro-inflamatorias que promueven la proliferación de leucocitos y la secreción de citoquinas (64).

Debido a que en las heridas crónicas se produce un exceso de proteasas, hay apósitos moduladores de las proteasas basados en colágeno/celulosa oxidada que se fijan a estas enzimas y las inactivan evitando la degradación no controlada del tejido, y de los factores de crecimiento asociados con él, que prolonga la respuesta inflamatoria y prolonga la cicatrización (65).

Los productos basados en colágeno se han convertido en tema de investigación de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa y han demostrado su efectividad clínica en úlceras por pie diabético y varicosas (64,66-68).

2.1.4 Productos de ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos es un campo del saber multidisciplinario que busca desarrollar sustitutos de tejidos que promuevan la cicatrización favoreciendo la regeneración de la zona lesionada (69,70). Uno de los pilares de la ingeniería de tejidos son los soportes tridimensionales elaborados con materiales biocompatibles que promueven la formación de tejido *ex vivo* e *in vivo* (71). Como se mencionó, el colágeno I es muy empleado para producir soportes -también denominados matrices o membranas – por ser una proteína muy conservada en mamíferos. De hecho, es el principal componente de Integra™, el primer reemplazo de piel aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) de los Estados Unidos (72). La gama de biomateriales empleados para la preparación de soportes se ha ampliado y hoy se usan matrices de fibrina, elastina, mezclas de elastina y colágeno y otros materiales sintéticos para producir sustitutos de piel. Los soportes se pueden usar sin células -acelulares- o con células autólogas o heterólogas (73).

Integra™, matriz constituida por colágeno tipo I y condroitin sulfato cubierta por una lámina de silicona, fue aprobada por la FDA en 1996 para el tratamiento de quemaduras y para la reparación de contracturas cicatrízales. Actualmente, el producto inicial y modificaciones

del mismo también están indicados para el tratamiento de úlceras varicosas y para pie diabético (72,74-75) . La aplicación de Integra™ requiere de dos tiempos quirúrgicos (para su injerto y para la remoción de la capa de silicona una vez la dermis se ha regenerado). Además, el producto es costoso (76), lo cual, limita su uso en la mayoría de la población colombiana. El tipo y efectividad de las estrategias terapéuticas basadas en ingeniería de tejidos es variado. Se han empleado reemplazos de epitelio (77,78), dermis (79) y epitelio-dermis (80-82). En la **Tabla 5** se presenta un resumen de los productos de ingeniería de tejidos más empleados.

Tabla 5. Productos de ingeniería de tejidos:

Producto	Compañía	Composición	Aplicación Aprobada por FDA	Efectividad	Costos
Integra®	Integra Life Science	Soporte de colágeno I bovino y condroitin sulfato, cubierta con bicapa de silicona y monocapa sin silicona (83-85).	Quemaduras y reconstrucción de cicatrices de quemaduras y úlceras.	Cierre completo 90% a las 8 semanas (76).	Según el tamaño desde U\$2000 a U\$4600 4,87/cm ² UK, ca. 2002
TransCyte®	Advance BioHealing	Malla de nylon y colágeno I de origen porcino, sembrada con fibroblastos de prepucio cubierta con una membrana de silicona (84).	Cobertura temporal de heridas por quemadura antes de hacer un auto injerto.	Reepitelización en promedio a los 11 días: 90% (74).	€ 18815 ca 1995 € 11,55/cm ² UK, ca. 2001
Epicel®	Genzyme	Láminas de queratinocitos autólogos (85).	Cobertura permanente de heridas térmicas de espesor total.	Cierre en 69% en pacientes con quemaduras (85).	15,39/cm ² USA 2001
Dermagraf®	Shire Regenerative Medicine	Fibroblastos de prepucio de neonato sembrados y criopreservados en una malla de poliglactina (86).	Tratamiento de úlceras por pie diabético.	Cierre entre 50% y 71.4% a las 12 semanas (85).	€ 8285 paciente/año 2000, € 10,48/cm ² UK, ca. 2002
Apligraf® (Graftskin)	Organogenesis	Soporte de colágeno I bovino, sembrado con fibroblastos y queratinocitos de neonato (Dermis y epidermis) (84,87).	Tratamiento de úlceras venosas y úlceras neuropáticas de espesor total.	Porcentaje de curación entre 45% a las 8 semanas (88) y 56% a las 12 semanas (85).	€ 2021 Costo de producto por paciente Canada ca. 2000 € 20,85/cm ² UK, ca. 2002

AlloDerm®	LifeCell	Dermis de donante cadavérico descelularizada, con membrana basal completa (84).	Preparación del lecho de la herida para injerto.	Aceptabilidad del injerto en quemaduras en el 94% (85)	US 13000 € 8,66/cm ² UK, ca. 2002
OASIS®	Cook Biotech	Submucosa intestinal porcina descelularizada (84).	Heridas de espesor parcial y total, úlceras de diferente etiología, heridas de sitio donante, laceraciones, quemaduras.	Porcentaje de mejoría: 72% a las 12 semanas. (89)	Aprox. 245.96 € (5 mallas de 7 x 10 cm)
OrCel®	Forticell Bioscience	Soporte de colágeno I bovino, sembrado con fibroblastos y queratinocitos de neonato (Dermis y epidermis) (84).	Tratamiento de sitios donantes de espesor parcial en pacientes con quemaduras.	Curación de 80% en 6 semanas. (80)	27.80 US/cm ² (86)
EpiDex®	Euroderm	Queratinocitos autólogos estratificados provenientes de células progenitoras epiteliales de folículo piloso (77).	Tratamiento de heridas crónicas y áreas de piel despigmentadas.	Cierre completo a las 12 semanas entre 32.6% (73), y reducción del tamaño de la úlcera en 74% en 12 semanas (90).	Ventas en la unión europea por (M€) 0.157 del consumo anual (2002) en manejo de heridas (91).
Matriderm	Skin & Health Care AG	Soporte liofilizado de colágeno I, III y V bovino con elastina (84).	Tratamiento de defectos dermales profundos en combinación con injerto de piel de espesor parcial.	Mejoría en el 93.3% a las 12 semanas (92).	€ 6.500 (90).

3 Justificación

Las úlceras de extremidades inferiores de diferentes etiologías constituyen un problema de salud pública, que se debe limitar explorando opciones terapéuticas de manejo que disminuyan los tiempos de curación, mejoren el estado de la herida y de la salud y la calidad de vida. El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia desarrolló un soporte artificial acelular como opción terapéutica local, accesible y de bajo costo para el cuidado de úlceras cutáneas crónicas. El producto cuenta con resultados preclínicos que demuestran que los soportes solos o sembrados con células mejoran la cicatrización con respecto al cierre por segunda intención (20-22). Por esta razón, es importante demostrar la seguridad y eficacia del soporte desarrollado. Esta tesis realizó cuatro casos clínicos de úlcera venosa con el fin de estandarizar una guía de aplicación y elaborar un protocolo para la evaluación del producto mencionado en un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad en pacientes con úlceras venosas en la ciudad de Bogotá.

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Elaborar una guía de aplicación y un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas.

4.2 Objetivos específicos

1. Obtener evidencia experimental en casos piloto, aplicando el soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores.
2. Elaborar una guía de aplicación de soporte artificial acelular en úlceras venosas de extremidades inferiores.
3. Diseñar el protocolo del ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas agudas, subagudas y crónicas.

5 Aspectos éticos, legales y ambientales

Acorde a las disposiciones legales vigentes y conforme a la resolución 8430 de 1993 artículo 11, el presente proyecto se considera como de riesgo mínimo, por tratarse de un estudio con reportes de caso e intervención clínica mínima en donde se realiza desbridamiento de herida, curación y utilización de dispositivo con acción biológica (soporte de colágeno I acelular) en adultos con úlceras venosas en estado no crítico de salud y con previa firma de consentimiento informado. Según el artículo 12 de la misma resolución, si se evidencia algún riesgo o daño en la salud o bienestar del paciente se suspenderá la investigación de inmediato. El protocolo se realizará siguiendo los parámetros de la resolución 2378 de 2008 según las buenas prácticas clínicas y será sometido a evaluación por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia. Además, se tendrán en cuenta las directrices de la resolución número 13437 del 1 de noviembre de 1991 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 que adopta los lineamientos asociados a las Buenas Prácticas Clínicas para la investigación en seres humanos. Considerando lo anterior se tendrán en cuenta los principios bioéticos de beneficencia y no maleficencia al momento de realizar las intervenciones y aplicar el sustituto artificial acelular y los principios de autonomía y justicia a la hora de la firma del consentimiento informado.

5. Metodología

5.1 Metodología: Objetivo específico 1. “Obtener evidencia experimental en casos piloto aplicando soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores”

5.1.1 Metodología de la intervención experimental

La serie de casos pilotos se realizó con pacientes con inicio de la úlcera < 3 meses o lesiones crónicas con tiempo de la úlcera > 6 meses. A los pacientes se les informó la existencia del soporte de colágeno I acelular, en caso de manifestar interés en el tratamiento se les leyó y explicó el consentimiento informado (**Anexo 1**), con el fin de que autorizaran su aplicación por parte de profesionales en el manejo de heridas crónicas. También, se les dio a conocer el consentimiento de registro fotográfico (**Anexo 2**). Una vez firmados los consentimientos, se inició la intervención. Se incluyeron 4 casos de pacientes con diagnóstico clínico de úlceras de etiología venosa aguda y crónica.

Al inicio y durante las intervenciones se realizó valoración del paciente y de la úlcera. El uso del soporte de colágeno se llevó a cabo en condiciones de cura húmeda, abordando la preparación del lecho de la herida de acuerdo con el concepto TIME (T=Tejido, I=Infección/Inflamación, M=equilibrio de la humedad, E=borde de la herida) (42); el cual, está incluido en el concepto DOMINATE (desbridamiento, obstáculos, humedad, medicación, salud mental, infección, inflamación, nutrición, insuficiencia arterial, técnicas avanzadas, edema, educación) para el abordaje integral de los pacientes con heridas crónicas (43). Para la aplicación del soporte, se consideró la experiencia adquirida por el Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos del Departamento de Farmacia durante la realización de clínicos de diferente etiología realizados con consentimiento informado desde el año 2004. En todos los casos se aplicó terapia compresiva después de descartar claudicación arterial en el paciente a través del cálculo de índice tobillo/brazo (ITB < 0.9). En la valoración del paciente se tomaron en cuenta edad, sexo, factores de riesgo, enfermedades concomitantes, presencia de pulso pedio, ITB, clasificación clínica de la

herida, índice de severidad de la enfermedad venosa, estado nutricional, tratamiento farmacológico y tiempo de evolución de la úlcera.

La valoración de la herida se realizó al inicio de las curaciones semanales llevadas a cabo desde el inicio del tratamiento hasta la curación o no curación de la úlcera. Para esto, se tuvieron en cuenta las siguientes variables: medida de la úlcera, diligenciamiento de la escala Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSHs) (93), la cual en el estudio de Conceição et al. (94) reporta una buena concordancia con un Kappa de 0.97 a 1.00, esta escala valora los tejidos (epitelizado, granulación, esfacelo y necrótico) y la presencia de exudado (**Tabla 6**); también, la presencia de eventos adversos y complicaciones. Se consideraron aspectos clínicos relevantes en el manejo avanzado de las lesiones crónicas de esta etiología como la ausencia de tejido desvitalizado a través del tiempo, modulación del exudado y calidad del tejido neoformado. Se consideró curación la resolución del 100% de la úlcera.

Tabla 6. Escala PUSH:

Fecha							Valor
	0	1	2	3	4	5	
Longitud x anchura (cm)	0 3,1 - 4,0	<0,3 4,1 - 8,0	0,3 - 0,6 8 8,1 - 12	0,7 - 1 9 12,1 - 24	1,1 - 2 10 >24	2,1 - 3	
Cantidad de exudado	0 Ninguno	1 Ligero	2 Moderado	3 Abundante			
Tipo de tejido	0 Cerrado	1 Tejido epitelial	2 Tejido de granulación	3 Esfacelos	4 Tejido necrótico		
						Puntuación total:	

Fuente: National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP). 1996.

Con el fin de controlar el sesgo del observador al momento de realizar las mediciones y para la aplicación de la escala PUSHs se hizo un registro fotográfico de cada úlcera con escala milimétrica y se analizaron las dimensiones de manera bidimensional de los diferentes tejidos con el software software ImageJ versión 1.8.0 de uso libre (**Figura 1**).

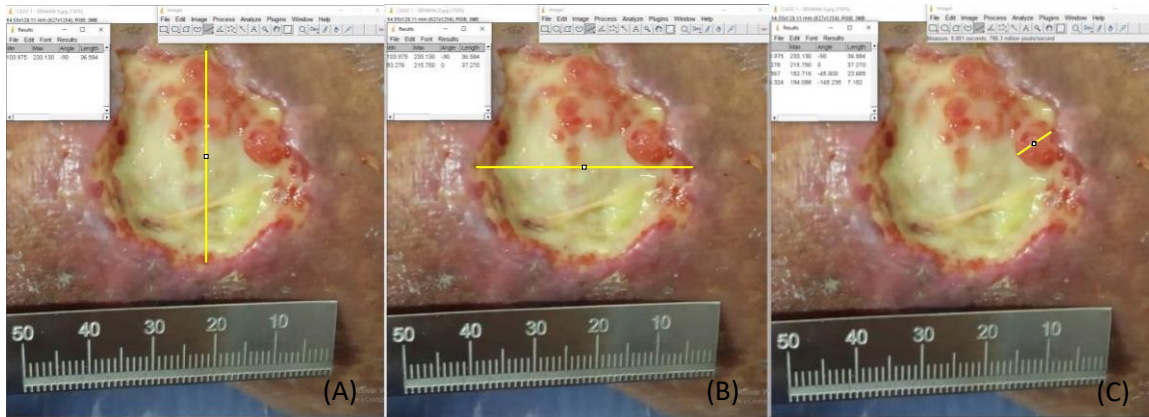


Figura 1. Medición de las dimensiones de las heridas. Las líneas amarillas incluidas en las imágenes indican: (A) Medición de la altura. (B) Medición del ancho. (C) Medición del tipo de tejido. Software ImageJ.

5.2 Metodología: Objetivo específico 2. “Elaborar una guía de aplicación de soporte artificial acelular en úlceras venosas de extremidades inferiores”

5.2.1 Metodología para la realización de la guía de aplicación de soporte artificial acelular en úlceras venosas de extremidades inferiores

La guía de aplicación de soporte artificial acelular de colágeno I en úlceras venosas de extremidades inferiores se elaboró teniendo en cuenta los siguientes parámetros: i) características fisicoquímicas, microestructurales, mecánicas y biológicas del soporte artificial acelular de colágeno I, ii) la experiencia adquirida en el tratamiento de los cuatro pacientes incluidos en este estudio, iii) la experiencia previa del Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos en el manejo de los casos realizados entre el 2005 y el 2018 en pacientes con heridas de piel de diferente etiología, iv) la evidencia disponible en la literatura sobre el uso de dispositivos médicos y terapias similares utilizadas en heridas crónicas. Esta evidencia se obtuvo de artículos sobre estudios clínicos, preclínicos y revisión bibliográfica en diferentes bases de datos: Medline, Pubmed, Scielo, Cochrane. También, se tuvieron en cuenta otros recursos bibliográficos como consensos, guías de práctica clínica, manuales, protocolos y documentos técnicos de posicionamiento del

repositorio del GNEAUPP (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas).

En la revisión bibliográfica se aplicaron los operadores booleanos que consideran los tesauros de las bases de datos (DeCS -Descriptores en Ciencias de la Salud- en bases de datos iberoamericanas y MESH -Medical Subject Headings- en las bases de datos en inglés). Para la búsqueda se tomaron en cuenta documentos relacionados con la preparación del lecho de la herida, valoración sistemática e integral de la persona con heridas crónicas, preparación del lecho sangrante, terapia elastocompresiva, terapias con colágeno y estudios preclínicos de soporte artificial acelular de colágeno I aportados por el Grupo de trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá.

5.3 Metodología: Objetivo específico 3. “Diseñar el protocolo del ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas agudas, subagudas y crónicas”

5.3.1 Diseño de la metodología

El protocolo clínico se realizó incluyendo aspectos epidemiológicos, estadísticos, procedimentales y controlando los sesgos. El protocolo para estudio clínico de seguridad y eficacia fase II no controlado, se elaboró teniendo en cuenta el documento técnico para estudios clínicos del INVIMA y considerando la evidencia obtenida por el grupo al tratar casos clínicos con consentimiento informado. Debido a que el producto ya cuenta con registro sanitario, el protocolo de estudio clínico no necesita aprobación del Invima. Sin embargo, se presenta en el formato indicado por esta agencia regulatoria para que cuando el grupo de investigación lleve a cabo el estudio clínico, pueda informar a esta entidad del desarrollo del estudio clínico de seguridad y eficacia.

5.3.2 Diseño de instrumentos

Para el diseño de los instrumentos para la recolección de la información y posterior análisis de los datos se consideraron las variables de interés que se determinaron en los cuatro

casos piloto realizados, para evaluar los desenlaces primarios del tratamiento (ej.: cierre de la herida medida en área y según indicador de la escala PUSHs) y desenlaces secundarios (ej.: cambios en los tejidos presentes en la herida, cambios en el exudado, características de la piel perilesional, dolor, eventos adversos, etc.).

6. Resultados

6.1 Resultado: Objetivo específico 1. “Obtener evidencia experimental en casos piloto aplicando soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores”

6.1.1 Descripción de la intervención experimental

En conjunto con los pacientes y previo a las intervenciones se realiza lectura y firma del consentimiento informado del estudio y del registro fotográfico (**Anexo 3**). Se realizaron una intervención semanal con cada paciente, durante las curaciones con previo lavado de manos se realizó la preparación del lecho de la herida y con técnica estéril se limpió la herida con solución salina normal al 0,9% (SSN). Se hizo lavado pulsátil usando gasas estériles para barrido mecánico del tejido perilesional y remoción de la humedad. Se realizó registro fotográfico en ángulo de 90° con escala milimétrica y cuando fue necesario se administró anestésico local (lidocaína al 1% inyectable) previo a la preparación del área. La limpieza de la herida se hizo con implementos estériles y desbridando de manera cortante el tejido hasta obtenerse el lecho sangrante. Paralelamente, el sustituto artificial acelular de colágeno tipo I se humectó con SSN hasta alcanzar su máxima capacidad de hinchamiento (aproximadamente 15 min). El producto humectado se aplicó en el lecho sangrante hasta empaquetar los bordes de la herida. Finalmente se aplicó el apósito secundario de gasa parafinada no tejida más gasas estériles y se fijó con vendaje de sostén de algodón laminado seguido de vendaje compresivo elástico.

6.1.2 Reporte de caso 1

Paciente femenina de 68 años de edad con antecedente patológico de insuficiencia venosa, hipertensión arterial y accidente cerebrovascular isquémico con secuelas neurológicas leves, en tratamiento farmacológico con losartan 50 mg vía oral cada 12 horas, amlodipino 10 mg vía oral cada 24 horas, carvedilol 6.25 mg vía oral cada 24 horas, atorvastatina 40 mg vía oral cada 24 horas, ácido acetil salicílico 100 mg cada 24 horas, quien ejerce como ama de casa. La paciente manifestó un cuadro clínico mayor a 6 meses

de evolución y la aparición de dos heridas con apariencia de úlceras en miembro inferior derecho. La primera en región supra maleolar anterior y la segunda en región anterior de tercio medio del pie; adicionalmente, se observó piel perilesional con cambios en la pigmentación con coloración ocre, lipodermatoesclerosis, atrofia blanca, edema en el tobillo y presencia de telangiectasias en ambos miembros inferiores, siendo acorde con clasificación CEAP clínica C6 correspondiente a insuficiencia venosa crónica con presencia de úlceras varicosas.

La paciente fue valorada por parte de profesional médico del grupo de Ingeniería de Tejidos. En la valoración se encuentra una úlcera localizada en la región supra maleolar del miembro inferior derecho con un área de 3.5 cm x 3.5 cm. Se observa pérdida de la epidermis y daño de la dermis superficial y profunda, con presencia de tejido de esfacelo en la mayoría del lecho de la herida y muy poco tejido de granulación. La herida presenta ligero exudado seropurulento, bordes irregulares, piel perilesional ligeramente macerada y signos de infección local como edema y secreción purulenta. Además, se observa una segunda úlcera en la región anterior del tercio medio del pie de miembro inferior derecho con dimensiones aproximadas de 1.5 cm x 1.5 cm de área. Hay pérdida de la epidermis y daño en la dermis superficial y profunda, con presencia de tejido de esfacelo en la mayoría del lecho de la herida y poco tejido vitalizado, así como, moderado exudado seroso-purulento. Los bordes son irregulares, la piel perilesional está íntegra y hay presencia de signos de infección local. La paciente refiere que maneja las lesiones con curas convencionales, sin embargo, no especifica tecnologías utilizadas durante el curso clínico de las heridas. Previo al inicio del manejo de las dos úlceras con el soporte de colágeno tipo I, la paciente recibió esquema antibiótico con dicloxacilina x 500 mg cada 6 horas por 7 días acorde a signos clínicos de infección local y reporte de VSG mayor a 30mm/h. Una vez controlada la infección, se realizaron las curaciones con una frecuencia de cada 7 días hasta obtener el cierre.

- **Hallazgos clínicos**

Después de finalizar el ciclo antibiótico, la paciente fue valorada por el profesional de enfermería experto en manejo de heridas crónicas y se inició al manejo con el sustituto artificial acelular de colágeno tipo I. En la **Tabla 7** se muestran los hallazgos clínicos iniciales de la paciente.

Tabla 7. Reporte de Caso 1 – Hallazgos Clínicos:

Valoración Inicial	Hallazgo	Ayudas Diagnósticas – Paraclínicos	Resultado
Signo Vital		Glucosa	98 mg/dL
Presión Arterial (Sistólica/diastólica)	140/90 mmHg	Colesterol total	232 mg/dL
Presión Arterial Media	107 mmHg	LDL	169 UI/L
Frecuencia Cardiaca	79 Lpm	HDL	52 UI/L
Frecuencia Respiratoria	17 rpm	HbA1c	6,0%
Temperatura	36,5°C	Creatinina	0,63 mg/dl
Medidas Antropométricas		Nitrógeno Ureico	12,1 mg/dl
Talla	165 cm	Hemoglobina	19,6 g/dl
Peso	60 kg	Hematocrito	45,5%
Índice de Masa Corporal	22	Leucocitos	9 x 10 ³ mm
		Neutrófilos	72,9 %
		Plaquetas	414000
Exámenes Diagnósticos:		Resultado	
Doppler Arterial MMII		Estudio dentro de límites normales. No hay evidencia de lesión arterial hemodinámicamente significativa.	
Doppler Venoso MMII		Incompetencia valvular de la vena safena mayor a ambos lados, incluyendo el cayado de la misma. Incompetencia de la vena safena menor izquierda.	
Índice Tobillo/Brazo (ITB)		0,92 (Normal, sin enfermedad arterial periférica obstructiva)	
Pulso Pedio		Presente	
Clasificación Clínica:			
Clasificación CEAP		Grado clínico: C6 - insuficiencia venosa crónica con presencia de úlceras varicosas.	
Índice de severidad de la enfermedad venosa (VCSS) Modificado		Moderado (2): Dolor diariamente, venas varicosas, edema por encima del tobillo, hiperpigmentación – inflamación - induración en 1/3 inferior de la pierna, 2 úlceras activas, tamaño de las úlceras entre 2 a 6 cm, duración de las úlceras entre 3 a 12 meses.	

- **Seguimiento y resultados**

La primera lesión de paciente fue intervenida con 11 sesiones de curación (**Tabla 8**) y la segunda lesión con 7 sesiones (**Tabla 9**), obteniendo cura total equivalente al 100% del

tejido epitelial. En las **Tablas 8 y 9** se muestra el avance de las intervenciones junto con las escalas y medidas establecidas en la descripción de la intervención.

Tabla 8. Reporte de Caso 1 – Seguimiento clínico de úlcera venosa localizada en región supra maleolar:







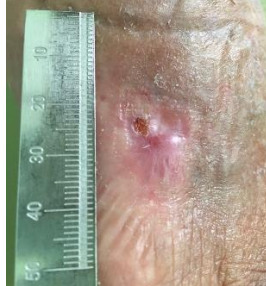






Imagen de la herida				
Dimensiones	Ancho = 36.6 mm Largo = 37.3 mm Área Aprox. = 1363.5 mm	Ancho = 3.8 mm Largo = 30.3 mm Área Aprox. = 994.5 mm	Ancho = 22.8 mm Largo = 26.0 mm Área Aprox. = 592.9 mm	Ancho = 17.0 mm Largo = 21.6 mm Área Aprox. = 368.5 mm
% Tejido presente en la herida	% Aprox. Esfacelo = 88% % Aprox. T. Granulación = 12%	% Aprox. Esfacelo = 47% % Aprox. T. Granulación = 26% % Aprox. T. Epitelial = 27%	% Aprox. Esfacelo = 35% % Aprox. T. Granulación = 9% % Aprox. T. Epitelial = 57%	% Aprox. Esfacelo = 7% % Aprox. T. Granulación = 20% % Aprox. T. Epitelial = 73%
Fecha	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 6
Longitud x anchura (cm)	(6)	(6)	(5)	(4)
Cantidad de exudado	Moderado (2)	Moderado (2)	Moderado (2)	Ligero (1)
Tipo de tejido	Esfacelos (3)	Esfacelos (3)	Esfacelos (3)	Tejido de Granulación (2)
Índice PUSH Puntuación total:	11	11	10	7
Imagen de la herida				
Dimensiones	Ancho = 14.7 mm Largo = 8.4 mm Área Aprox. = 123.8 mm	Ancho = 9.7 mm Largo = 5.1 mm Área Aprox. = 49.5 mm	Ancho = 3.2 mm Largo = 3.1 mm Área Aprox. = 9.8 mm	Área Aprox. = 0 mm
% Tejido presente en la herida	% Aprox. Esfacelo = 2% % Aprox. T. Granulación = 7% % Aprox. T. Epitelial = 91%	% Aprox. Esfacelo = 1% % Aprox. T. Granulación = 3% % Aprox. T. Epitelial = 96%	% Aprox. T. Granulación = 1% % Aprox. T. Epitelial = 99%	% Aprox. T. Epitelial = 100%
Fecha	Semana 8	Semana 10	Semana 11	Semana 12
Longitud x anchura (cm)	(4)	(3)	(2)	(0)
Cantidad de exudado	Ligero (1)	Ligero (1)	Ninguno (0)	Ninguno (0)
Tipo de tejido	Tejido de Granulación (2)	Tejido Epitelial (1)	Tejido Epitelial (1)	Cerrado (0)
Índice PUSH Puntuación total:	7	5	3	0

Tabla 9. Reporte de Caso 1 – Seguimiento clínico de úlcera venosa localizada en región anterior del tercio medio del pie:

Imagen de la herida				
Dimensiones	Ancho = 14.7mm Largo = 14.3 mm Área Aprox. = 209.5 mm	Ancho = 14.0 mm Largo = 10.8 mm Área Aprox. = 151.4 mm	Ancho = 11.2 mm Largo = 8.5 mm Área Aprox. = 95.2 mm	Ancho = 2.7 mm Largo = 2.9 mm Área Aprox. = 7.7 mm
% Tejido presente en la herida	% Aprox. Esfacelo = 96% % Aprox. T. Granulación = 4%	% Aprox. Esfacelo = 42% % Aprox. T. Granulación = 31% % Aprox. T. Epitelial = 28%	% Aprox. Esfacelo = 36% % Aprox. T. Granulación = 10% % Aprox. T. Epitelial = 55%	% Aprox. T. Granulación = 4% % Aprox. T. Epitelial = 96%
Fecha	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 6
Longitud x anchura (cm)	(4)	(4)	(3)	(1)
Cantidad de exudado	Moderado (2)	Ligero (1)	Ligero (1)	Ninguno (0)
Tipo de tejido	Esfacelos (3)	Esfacelos (3)	Tejido de Granulación (2)	Tejido Epitelial (1)
Índice PUSH Puntuación total:	9	8	6	2
Imagen de la herida				
Dimensiones	Área Aprox. = 0 mm			
% Tejido presente en la herida	% Aprox. T. Epitelial = 100%			
Fecha	Semana 8			
Longitud x anchura (cm)	(0)			
Cantidad de exudado	Ninguno (0)			
Tipo de tejido	Cerrado (0)			
Índice PUSH Puntuación total:	0			

Después de las primeras semanas de aplicación del dispositivo se observó un aumento de la contracción de los bordes con tejido epitelial, aumento del tejido de granulación y modulación del tejido no viable de esfacelo. En la primera herida (**Tabla 8**) se evidencia que en las primeras 4 semanas ocurre un desbridamiento efectivo del tejido no viable, considerando que al inicio del tratamiento el lecho de la herida presentaba casi el 90% de este tejido y en la curación de la semana 6 menos del 10%. Posterior a estas fechas, el tejido epitelial aumentó de más del 50% al 100% indicando el cierre total. Con la escala PUSH se determinó que el índice de cicatrización disminuyó a partir de la 4 semana con la aparición del tejido de granulación y disminución del exudado. En la segunda herida (**Tabla 9**) también se observa disminución del tejido esfacelado en las primeras 4 semanas pasando de más del 90% a menos del 40%, respectivamente. Una vez desapareció el tejido no viable rápidamente aumentó el tejido epitelial y mejoró clínicamente como se aprecia en los valores de la escala PUSH.

6.1.3 Reporte de caso 2

Durante las intervenciones realizadas en la paciente del reporte de caso 1 (con antecedentes clínicos y condición clínica presentados previamente en la **Tabla 7**) se evidenció una nueva úlcera venosa en el miembro inferior derecho. Esta se contextualizó como un nuevo caso de una lesión aguda. La úlcera se encontró en la región maleolar posterior y se observó piel perilesional con cambios en la pigmentación con coloración ocre y atrofia blanca. En la valoración de la úlcera se definieron dimensiones mayores de 1 cm de ancho x 2 cm de largo. La herida exhibía pérdida de la epidermis y daño de la dermis superficial y profunda, con presencia de tejido de esfacelo en la mayoría del lecho de la herida y poco tejido de granulación, moderado exudado serohemático, bordes irregulares y piel perilesional ligeramente macerada. No se encontraron signos de infección local.

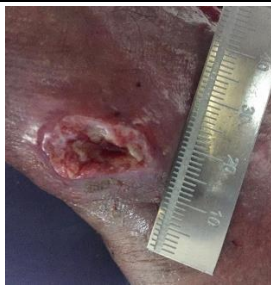
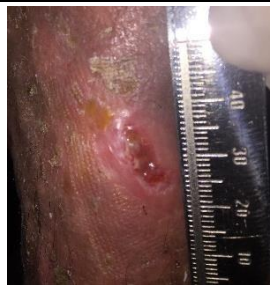


- **Hallazgos clínicos**

Paciente ya conocida clínicamente por el Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos, que al ser valorada por el profesional médico presenta una nueva lesión con características (antecedente de insuficiencia venosa crónica y características morfológicas) de úlcera venosa aguda. Se decide intervenir inmediatamente con el sustituto artificial acelular de colágeno tipo I cada 7 días.

• Seguimiento y resultados

Se obtuvo la cura total de la herida (equivalente al 100% del tejido epitelial) después de 4 sesiones de curación con el soporte sustituto artificial acelular de colágeno tipo I. En la **Tabla 10** se muestra el avance de las intervenciones junto con las escalas y medidas establecidas en la descripción de la intervención.

Tabla 10. Reporte de Caso 2 – Seguimiento clínico de úlcera venosa aguda:

Imagen de la herida				
Dimensiones	Ancho = 12.2 mm Largo = 20.8 mm Área Aprox. = 252.9 mm	Ancho = 4.5 mm Largo = 13.8 mm Área Aprox. = 62.6 mm	Ancho = 2.3 mm Largo = 7.8 mm Área Aprox. = 18.3 mm	Área Aprox. = 0 mm
% Tejido presente en la herida	% Aprox. Esfacelo = 44% % Aprox. T. Granulación = 56%	% Aprox. Esfacelo = 6% % Aprox. T. Granulación = 18% % Aprox. T. Epitelial = 75%	% Aprox. T. Granulación = 7% % Aprox. T. Epitelial = 93%	% Aprox. T. Epitelial = 100%
Fecha	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 5
Longitud x anchura (cm)	(4)	(3)	(2)	(0)
Cantidad de exudado	Moderado (2)	Ligero (1)	Ninguno (0)	Ninguno (0)
Tipo de tejido	Esfacelos (3)	Tejido de Granulación (2)	Tejido Epitelial (1)	Cerrado (0)
Índice PUSH Puntuación total:	9	6	3	0

La intervención en la úlcera venosa aguda condujo a su rápida mejoría en las 2 primeras semanas. La aplicación del sustituto acelular moduló la inflamación del tejido, disminuyó el tejido de esfacelo casi en su totalidad y aumentó del tejido epitelial en más de un 70%. El indicador de la escala PUSH mostró una gran mejoría con la intervención precoz del tejido dañado.

6.1.4 Reporte de caso 3

Paciente femenina de 65 años de edad que presenta antecedentes de insuficiencia venosa, hipertensión arterial, antecedente familiar de hipertensión arterial y diabetes mellitus, gineco-obstétricos de 7 gestaciones, 1 aborto y 1 nacido muerto, actualmente

ejerce como ama de casa. La paciente manifestó un cuadro clínico de 3 meses de evolución inicialmente con laceración en miembro inferior derecho que fue tratada con terapia convencional sin éxito. La laceración desembocó en ulceración del tejido con presencia de fiebre no cuantificada, dolor intenso y sospecha de sobre infección del tejido. La paciente fue manejada con antibiótico (dicloxacilina x 500 mg cada 6 horas vía oral por 15 días), lográndose controlar la infección. En la herida se observa piel perilesional con cambios de la pigmentación, coloración ocre, lipodermatoesclerosis, edema en el tobillo y presencia de telangiectasias en ambos miembros inferiores. Acorde con la clasificación CEAP clínica C6, la herida corresponde a una insuficiencia venosa crónica con presencia de úlceras varicosas.

Inicialmente, la paciente fue valorada por los profesionales médico y enfermera encontrándose una úlcera localizada en la región maleolar con dimensiones de aproximadamente 2 cm x 2 cm de área. Se observa pérdida de la epidermis y daño en la dermis superficial y profunda con presencia de tejido de esfacelo en la mayoría del lecho de la herida y poco tejido de granulación. También, se detecta la presencia de ligero exudado seroso, bordes de la herida regulares, piel perilesional íntegra con riesgo de daño y sin presencia de signos de infección al momento de la intervención.

- **Hallazgos clínicos**

Paciente contactada por el Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos a la que se le realiza el procedimiento para la aplicación del dispositivo de los casos previos. Durante la valoración previa al inicio del manejo con el sustituto artificial acelular de colágeno tipo I, se encontraron los hallazgos clínicos que se presentan en la **Tabla 11**.




Tabla 11. Reporte de Caso 3 – Hallazgos clínicos:

Valoración Inicial	Hallazgo
Signo Vital	
Presión Arterial (Sistólica/diastólica)	137/87 mmHg
Presión Arterial Media	104 mmHg
Frecuencia Cardíaca	60 Lpm
Frecuencia Respiratoria	16 rpm
Temperatura	35.9°C
Medidas Antropométricas	
Talla	153 cm
Peso	65 kg
Índice de Masa Corporal	27.8
Exámenes Diagnósticos:	Resultado
Doppler Venoso MMID	Insuficiencia venosa con presencia de úlcera varicosa.
Índice Tobillo/Brazo (ITB)	0.95 (Normal, sin enfermedad arterial periférica obstructiva)
Pulso Pedio	Presente
Clasificación Clínica:	
Clasificación CEAP	Grado clínico: C6 - insuficiencia venosa crónica con presencia de úlceras varicosas.
Índice de severidad de la enfermedad venosa (VCSS) Modificado	Moderado (2): Dolor diariamente, venas varicosas, edema por encima del tobillo, hiperpigmentación - inflamación - induración en 1/3 inferior de la pierna, 1 úlceras activas, tamaño de las úlceras entre 2 a 6 cm, duración de las úlceras entre 3 a 12 meses.

- **Seguimiento y resultados**

Con esta paciente se hicieron 5 sesiones de curación, las cuales se registran en la **Tabla 12**, obteniéndose la cura total equivalente al 100% del tejido epitelizado.

Tabla 12. Reporte de Caso 3 – Seguimiento clínico de úlcera venosa:

Imagen de la herida				
Dimensiones	Ancho = 22.5 mm Largo = 18.2 mm Área Aprox. = 410.0 mm	Ancho = 22.2 mm Largo = 18.2 mm Área Aprox. = 403.9 mm	Ancho = 11.3 mm Largo = 11.9 mm Área Aprox. = 134.2 mm	Área Aprox. = 0 mm
% Tejido presente en la herida	% Aprox. Esfacelo = 91% % Aprox. T. Granulación = 9%	% Aprox. Esfacelo = 73% % Aprox. T. Granulación = 25% % Aprox. T. Epitelial = 2%	% Aprox. T. Granulación = 33% % Aprox. T. Epitelial = 67%	% Aprox. T. Epitelial = 100%
Fecha	Semana 0	Semana 2	Semana 3	Semana 6
Longitud x anchura (cm)	(4)	(4)	(3)	(0)
Cantidad de exudado	Ligero (1)	Ligero (1)	Ligero (1)	Ninguno (0)
Tipo de tejido	Esfacelos (3)	Esfacelos (3)	Tejido de Granulación (2)	Cerrado (0)
Índice PUSH Puntuación total:	8	8	6	0

En las primeras 3 semanas de tratamiento se observó desbridamiento del tejido de esfacelo, el cual, al comienzo estaba presente en más del 90% del lecho de la herida. El tejido epitelial aumentó progresivamente en las últimas 4 semanas de hasta alcanzar el 100% de epitelio neoformado. La mejoría clínica del tejido vitalizado observada correspondió con la rápida mejoría en los valores de la escala PUSH.

6.1.5 Reporte de caso 4

Paciente masculino de 41 años de edad con antecedente patológico de insuficiencia venosa superficial, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, coleditiasis con colecistitis, infarto agudo de miocardio y obesidad, con tratamiento farmacológico con losartan 50 mg vía oral cada 12 horas, quien ejerce como transportista. El paciente refirió que convive con una úlcera de origen vascular venoso desde hace 2 años en región supra maleolar externa de miembro inferior izquierdo, con manejo previo de hidrocoloides y factores de crecimiento epidérmico vegetal sin éxito; adicionalmente, se observa piel perilesional con cambios en la pigmentación con coloración ocre, lipodermatoesclerosis y presencia de telangiectasias. De acuerdo con la clasificación

CEAP clínica C6, el paciente corresponde con insuficiencia venosa crónica con presencia de úlceras varicosas.

Durante la valoración, se encuentra una úlcera localizada en la región supra maleolar externa del miembro inferior izquierdo, con dimensiones de aproximadamente 2.5 cm x 3 cm de área. Presenta pérdida de la epidermis y daño de la dermis superficial y profunda, con presencia de poco tejido no viable, moderado tejido de granulación y presencia de tejido epitelizado. Se observa ligero exudado seroso, bordes de la herida irregulares, piel perilesional ligeramente íntegra con riesgo de daño y sin presencia de signos de infección al momento de la intervención.

- **Hallazgos clínicos**

Paciente contactado por el Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos, en quien se realiza el mismo procedimiento de los casos anteriores. El profesional de enfermería con experiencia en el manejo de heridas crónicas reporta los hallazgos clínicos iniciales del paciente (**Tabla 13**) y da inicio al manejo con el sustituto artificial acelular de colágeno tipo I.





Tabla 13. Reporte de Caso 4 – Hallazgos clínicos:

Valoración Inicial	Hallazgo	Ayudas Diagnósticas –Paracrínicos	Resultado
Signo Vital		Glucosa	84 mg/dL
Presión Arterial (Sistólica/diastólica)	129/71 mmHg	Creatinina	1.7 mg/dL
Presión Arterial Media	90,3 mmHg	Nitrógeno Ureico	34.5 mg/dL
Frecuencia Cardíaca	70 Lpm	Hemoglobina	14.3 g/dL
Frecuencia Respiratoria	18 rpm	Hematocrito	39%
Temperatura	36.3°C	Leucocitos	8780
Medidas Antropométricas		Neutrófilos	5450
Talla	178 cm	Plaquetas	76000
Peso	94 kg		
Índice de Masa Corporal	29.7		
Exámenes Diagnósticos:		Resultado	
Doppler Arterial MMII		Estudio dentro de límites normales. Arteria femoral común, profunda, superficial, poplítea, tibial anterior, posterior, pedía y peronera presentan curso y calibre normal con patrón trifásico de alta resistencia a la exploración Doppler y velocidades picosistólicas e índices arteriales conservados.	
Doppler Venoso MMII		Estudio negativo para trombosis venosa profunda o superficial.	
Índice Tobillo/Brazo (ITB)		1.3 (Normal, sin enfermedad arterial periférica obstructiva)	
Pulso Pedio		Presente	
Clasificación Clínica:			
Clasificación CEAP		Grado clínico: C6 - insuficiencia venosa crónica con presencia de úlceras varicosas.	
Índice de severidad de la enfermedad venosa (VCSS) Modificado		Moderado (2): Dolor diariamente, venas varicosas, hiperpigmentación – inflamación - induración en 1/3 inferior de la pierna, 1 úlceras activas, tamaño de las úlceras entre 2 a 6 cm, duración de la úlcera mayor a 3 meses.	

• Seguimiento y resultados

El paciente fue intervenido durante 3 semanas, con una curación por semana: La **Tabla 14** resume los hallazgos hechos durante el seguimiento de la cicatrización hasta que se obtuvo el 100% de epitelización.

Tabla 14. Reporte de Caso 4 – Seguimiento clínico de úlcera venosa:

Imagen de la herida				
Dimensiones	Ancho = 33.5 mm Largo = 36.4 mm Área Aprox. = 121.4 mm	Ancho = 18.6 mm Largo = 35.0 mm Área Aprox. = 649.8 mm	Ancho = 6.334 mm Largo = 8.2 mm Área Aprox. = 52.1 mm	Área Aprox. = 0 mm
% Tejido presente en la herida	% Aprox. Necrótico = 3% % Aprox. Esfacelo = 4% % Aprox. T. Granulación = 68% % Aprox. T. Epitelial = 25%	% Aprox. T. Granulación = 53% % Aprox. T. Epitelial = 47%	% Aprox. T. Granulación = 4% % Aprox. T. Epitelial = 96%	% Aprox. T. Epitelial = 100%
Fecha	Semana 0	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Longitud x anchura (cm)	(6)	(5)	(3)	(0)
Cantidad de exudado	Ligero (1)	Ligero (1)	Ligero (1)	Ninguno (0)
Tipo de tejido	Tejido de Granulación (2)	Tejido de Granulación (2)	Tejido Epitelial (1)	Cerrado (0)
Índice PUSH Puntuación total:	9	8	5	0


La herida mejoró en las primeras 3 semanas de iniciar el manejo con el dispositivo. Se observó desbridamiento del poco tejido no viable y aumento progresivo del tejido de epitelial del 25% al 96%, hasta que se produjo su cierre a la cuarta semana. La escala PUSH permitió evidenciar la rápida disminución del índice de cicatrización.

6.2 Resultado: Objetivo específico 2. “Elaborar una guía de aplicación de soporte artificial acelular en úlceras venosas de extremidades inferiores.”

6.2.1 Guía de aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I

Producto de la experiencia acumulada durante la realización de los casos clínicos con consentimiento informado propuestos por esta tesis, se elaboró una guía de aplicación del sustituto acelular de colágeno tipo I. Esta describe de manera detallada el modo de uso y aplicación del producto, con el fin de que pueda seguirse durante nuevos casos de úlcera venosa que se realicen con consentimiento informado y durante el ensayo clínico de seguridad y eficacia fase II que el grupo de investigación quiere adelantar. La guía de aplicación, que se presenta en la **Tabla 15**, es un insumo importante para el grupo de trabajo en ingeniería de tejidos y para los profesionales interesados en este tratamiento.

Tabla 15. Guía de aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I

<p>1. Lavado de manos clínico:</p> <p>Previó a la intervención y a manipular el sustituto acelular, realizar lavado de manos con jabón de clorhexidina y agua según la OMS (95) (mojarse las manos, aplicar suficiente jabón, frotar palmas entre sí, palma con dorso, dedos entrelazados, pulgares, punta de los dedos, enjuagar las manos, secar las manos con toalla desechable de un solo uso). El tiempo del lavado de manos debe ser 30 a 60 segundos.</p>	 <p>0 Mojese las manos.</p> <p>1 Aplique suficiente jabón para cubrir todas las superficies de las manos.</p> <p>2 Frótese las palmas de las manos entre sí.</p> <p>3 Frótese la palma de la mano derecha contra el dorso de la mano izquierda entrelazando los dedos, y viceversa.</p> <p>4 Frótese las palmas de las manos entre sí, con los dedos entrelazados.</p> <p>5 Frótese el dorso de los dedos de una mano contra la palma de la mano opuesta, manteniendo unidos los dedos.</p> <p>6 Rodeando el pulgar izquierdo con la palma de la mano derecha, fróteselo con un movimiento de rotación, y viceversa.</p> <p>7 Frótese la punta de los dedos de la mano derecha contra la palma de la mano izquierda, haciendo un movimiento de rotación, y viceversa.</p> <p>8 Enjuáguese las manos.</p> <p>9 Séquelas con una toalla de un solo uso.</p> <p>10 Utilice la toalla para cerrar el grifo.</p> <p>11 Sus manos son seguras.</p> <p><i>Tomado de: Organización Mundial de la Salud. Higiene de las manos.</i></p>
---	---

2. Retiro de apósitos previos:

Utilizar guantes de manejo para retirar gasas, apósitos y vendas a desechar. Irrigar con solución salina normal (SSN) al 0,9% para que en caso de que se presente adherencia de los apósitos al lecho de la herida, se puedan sin afectar el tejido de granulación.

3. Lavado de manos quirúrgico:

Repetir los pasos del primer lavado de manos durante 3 a 5 minutos, con el fin de manipular el dispositivo estéril con técnica aséptica.

4. Preparación del lecho de la herida:

Para asegurar un ambiente óptimo el lecho de la herida debe limpiarse con el fin de que esté libre de residuos y de tejido no viable. El desbridamiento y limpieza de las heridas debe ser suave y eficaz con el objetivo de reducir y/o eliminar los residuos y el tejido desvitalizado, proteger a la lesión y al paciente de una infección local y sistémica, convertir la herida crónica con tejido dañado en una herida aguda, reducir la inflamación y ardor, proteger los bordes de la herida y piel perilesional del maceramiento y evaluar el alcance de la lesión (96,97).

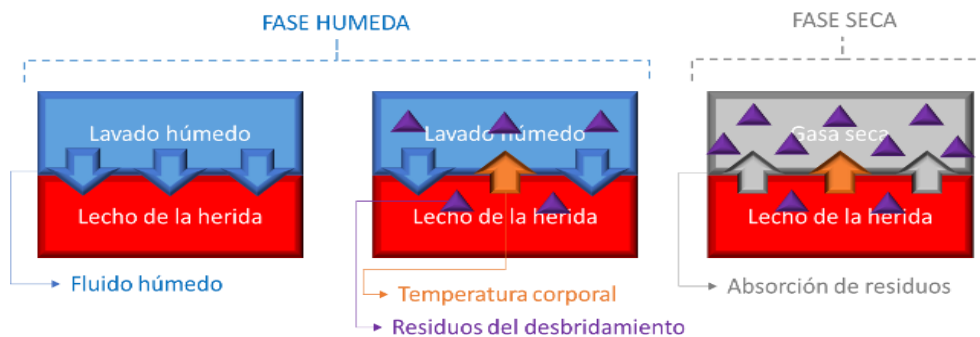


Figura 2. Fase de húmedo a seco en la limpieza del lecho de la herida.

Tomado y adaptado de Kammerlander G, et al. Role of the wet-to-dry phase of cleansing in preparing the chronic wound bed for dressing application.

Las recomendaciones sobre la limpieza de la herida van desde el uso exclusivo de SSN al 0,9%, sin adicionar soluciones antisépticas que puedan generar toxicidad y sean agresivos con los granulocitos, monocitos, fibroblastos y en general con el tejido de granulación (8,97). La limpieza debe hacerse en cada curación.

En la preparación del lecho de la herida se deben determinar las anomalías fisiopatológicas de la herida descritas por el acrónimo TIME (3,42,51,97,98):

- Tejido no viable o deficiente (Tissue): El objetivo será estimular el tejido sano y eliminar el tejido desvitalizado mediante la limpieza y desbridamiento.
- Infección o inflamación (Infection): El objetivo es disminuir la carga bacteriana de tal manera que no interfiera con el proceso de cicatrización de la herida, es decir con ausencia de infección en el tejido local y/o sistémica.
- Desequilibrio de la humedad (Moisture): El objetivo es controlar el exudado para evitar la maceración de la piel perilesional.
- Bordes de la herida (Edge): El objetivo es estimular los bordes ya epitelizados, manteniendo hidratado y protegido el tejido neoformado.

El acrónimo TIME hace parte de la valoración sistémica e integral del paciente con heridas, sin embargo, el cuidado estandarizado de las heridas requiere valorar otros aspectos. El acrónimo DOMINATE (Debridement, Offloading, Moisture, Malignant, Medications, Mental health, Infection, Inflammation, Nutricion, Arterial insufficiency, Technical advances, Edema, Education) comparte áreas de análisis e integra el TIME, pero toma en cuenta factores del paciente y la herida crónica. En el caso de las úlceras varicosas se debe tener en cuenta la terapia compresiva, para lo cual, es fundamental descartar la enfermedad arterial obstructiva periférica midiendo el índice tobillo/brazo (ITB), el cual, no debe ser menor o igual a 0,8. También, se debe verificar la presencia de pulso pedio y/o diagnostico diferencial con Doppler arterial de miembros inferiores (18,43,99). Se debe considerar que el uso de terapia compresiva y sustitutos artificiales de colágeno se consideran como técnicas avanzadas en el manejo de las lesiones crónicas (18,100).

Procedimiento:

- Utilizar guantes estériles para iniciar la limpieza de la herida con SSN 0,9% realizando lavado pulsátil durante al menos 10 minutos. Con gasa estéril impregnada de SSN 0,9%, realizar el barrido mecánico de la herida evitando repasar el lecho de la herida. Primero se debe limpiar la piel perilesional y luego el lecho de la herida. Durante el barrido se debe desbridar mecánicamente el tejido no viable evitando dañar el tejido de granulación.

- Retirar la humedad resultante de la limpieza y desbridamiento con gasas estériles secas, verificando la eliminación de la humedad y de residuos del desbridamiento. En caso de no poder retirar todo el tejido desvitalizado y de no ser viable el retiro cortante del mismo, es posible optar por otro tipo de desbridamiento (autolítico, enzimático, biológico, osmótico o quirúrgico) acorde a la valoración con el acrónimo TIME y previo al inicio de la terapia con el sustituto artificial acelular.

5. Toma de registro fotográfico:

- Colocar con técnica estéril (utilizar guantes estériles) campos quirúrgicos de color azul.
- La imagen de la herida se debe capturar con un ángulo de inclinación de la herida de 90° con fondo azul. Es necesario incluir una escala milimétrica metálica limpia (preferiblemente estéril) con el fin de facilitar el análisis de la imagen y la cuantificación de las dimensiones de la herida.



Fuente: Reportes de caso – Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos. Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá.

6. Manejo del dolor:

En caso de que el paciente no tolere el dolor durante la manipulación de la lesión, se debe administrar anestésico local como se indica a continuación:

- Con técnica aséptica, realizar limpieza con gasa impregnada de clorhexidina de la piel perilesional o la zona en la que se inyectará lidocaína al 1% en presentación inyectable con aguja de calibre igual o menor a 27G con ángulo igual o menor a 20 grados y con dirección al lecho de la herida. La administración del fármaco se hará en el sentido de las manecillas del reloj en los puntos correspondientes a las 12 - 3 - 6 - 9 horas.

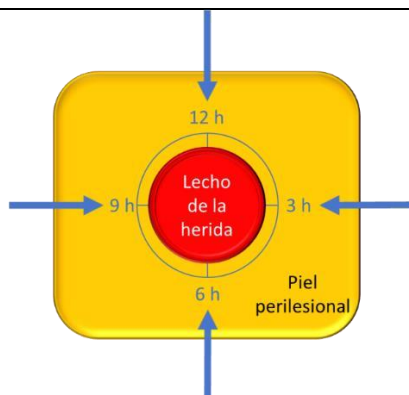


Figura 3. Administración de anestésico local en piel circundante a la herida.

Fuente: *Elaboración propia.*

7. Preparación del sustituto artificial acelular:

Con técnica estéril (uso de guantes estériles) y pinza Kelly retirar el sustituto del empaque primario, recortarlo con tijeras estériles para ajustarlo a las dimensiones de la herida y colocarlo en una caja de Petri estéril que contiene SSN 0,9%. Mantenerlo durante 15 a 20 min con el fin de humectarlo e hidratarlo para que se sature y alcance la máxima capacidad de hinchamiento.

En los estudios preclínicos el sustituto artificial acelular de colágeno tipo I muestra menor deformación y estrés de ruptura al estar hidratado (101), lo cual facilita su manipulación y aplicación en el lecho de la herida.



Figura 4. Hidratación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I.

Fuente: *Elaboración propia.*

8. Preparación del lecho sangrante:

El acoplamiento al lecho de la herida receptor del soporte artificial se beneficia si se cuenta con un tejido de granulación de corta duración de evolución y con poca cantidad

de tejido de fibrina o esfacelo (39). El sustituto se debe colocar después del desbridamiento del lecho de la herida sobre el lecho sangrante, con el fin de que actúe como hemostático y active el factor XIII junto con la cascada de la coagulación, estimulando la adhesión y agregación plaquetaria (38,102-104) que desemboca en la liberación de factores bioactivos como el factor de crecimiento de origen plaquetario (PDFG), el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epitelial (EGF), que modulan la inflamación y favorecen la proliferación y síntesis de matriz extracelular (61). Las fibras de colágeno tipo I del dispositivo servirán como sustrato sacrificial para el exceso de proteasas, protegiendo los factores de crecimiento, manteniendo un entorno húmedo y equilibrado en la herida y permitiendo el recambio del tejido dañado por tejido de granulación (63-65).

Procedimiento:

- Utilizar guantes estériles conservando técnica aséptica. Realizar el desbridamiento de tipo cortante de manera selectiva, cortando pequeñas parcelas o desbridando quirúrgicamente el tejido desvitalizado o no viable (8). Raspar suavemente para promover el sangrado.

En caso de sangrado abundante, este se debe contener mecánicamente con gasas estériles. Durante el procedimiento se debe realizar irrigación con SSN 0,9% y retirar la humedad con gasas estériles.



Fuente: Reportes de caso – Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos. Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá.

9. Aplicación del sustituto artificial acelular:

La orientación de las fibras de colágeno multidireccional de soporte artificial acelular de colágeno tipo I es similar a las del tejido cutáneo, además, el tamaño de sus poros (126-188 μ m) promueve la migración, adhesión y proliferación celular (101).

Se debe considerar que la tasa de transmisión de vapor de agua del soporte artificial acelular de colágeno tipo I es de 1500 a 1850 g/dm², lo cual determina que su capacidad para el manejo de fluidos está indicada para heridas con baja a moderada exudación (101).

La duración de contacto con piel es prolongada y el recambio debe realizarse semanalmente, pues la membrana del soporte artificial acelular de colágeno tipo I se reabsorbe en un término aproximado de 4 a 8 días.

Procedimiento:

- Bajo técnica estéril y condiciones asépticas se aplicará el sustituto pre-humectado en el lecho de la herida previamente preparado (lecho sangrante), empaquetando la herida con el sustituto, garantizando que cubra el lecho hasta el borde de la herida.

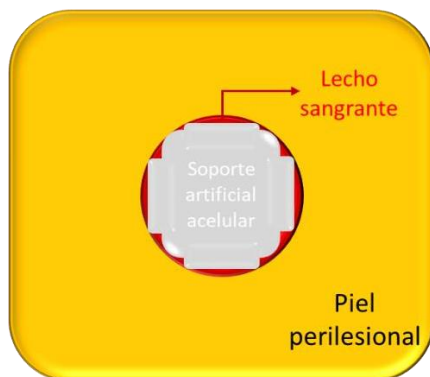


Figura 5. Aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I en la herida.

Fuente: *Elaboración propia.*



Fuente: *Reportes de caso – Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos. Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá.*

10. Aplicación de apósito secundario:

- Colocar sobre la herida con el sustituto artificial acelular y la piel perilesional, un apósito secundario de gasa parafinada no tejida más gasas estériles con el fin de que retengan posibles exudados de la herida y prevenir la adherencia de tejido neoformado a los apósitos. Se debe evitar el retiro traumático de los apósitos.



Figura 6. Aplicación del apósito secundario.

Fuente: Elaboración propia.

Nota: El sustituto artificial acelular se degradará por completo o en su mayoría sobre el lecho de la herida, por lo tanto, en la próxima curación solo se observarán los apósitos secundarios.



Fuente: Reportes de caso Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos. Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá.

11. Aplicación de vendajes (solo en pacientes con úlceras venosas):

- Aplicar vendaje de sostén-primera capa con venda de algodón laminado 5x5" o 6x5" dependiendo del tamaño del miembro inferior del paciente.
- Elevar la extremidad de 5 a 10 minutos y colocar vendaje compresivo-segunda capa con venda elástica ejerciendo presión clase I (14-17mmHg), II (18-

24mmHg) y III (25-35mmHg) según norma británica BS 6612:1985 y según clasificación clínica CEAP, para la cual, en un grado clínico C-4 a C-6 requiere de compresión terapéutica entre 32-40mmHg (18,105). El vendaje se debe aplicar alrededor de la circunferencia de la pierna en superposición del 50% de las capas sucesivas (106). Se debe tener en cuenta colocar la venda elástica sobre la venda de sostén con el fin de no lesionar la piel. Además, se debe procurar disminuir la aparición de dobleces y pliegues en el vendaje.

- Fijar vendajes con tela adhesiva de esparadrapo (fijando venda con venda, evitando el contacto de la piel con la tela adhesiva), evaluando la comodidad del paciente y cerciorarse de que el paciente no presente puntos de presión.



Fuente: Reportes de caso – Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos. Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá.

12. Rotular el vendaje:

- Marcar fecha de la curación, el número de semana de tratamiento y el nombre del producto empleado sobre la tela adhesiva de esparadrapo.

13. Lavado de manos clínico (posterior al procedimiento):

- Acorde a los 5 momentos del lavado de manos según la OMS (95), realizar lavado de manos con jabón de clorhexidina y agua al finalizar el procedimiento tal como se explicó en el paso No 1.

14. Educación sobre cuidados de la úlcera venosa:

- Brindar educación al paciente y al cuidador sobre los cuidados que se deben tener con el vendaje y la herida. Se debe explicar que es necesario proteger la pierna tratada del agua, no aflojar los adhesivos del vendaje, cuándo y cómo realizar los cortes de alivio y como limpiar los dedos de los pies en espacios interdigitales. La piel se debe mantener sin humedad, limpia y con buena hidratación. El paciente debe caminar diariamente al menos 30 minutos, tener alimentación variada y equilibrada disminuyendo las grasas saturadas, sal y alcohol, sentarse con las piernas elevadas (entre 15° a 30°) en los periodos de descanso, evitar estar mucho tiempo de pie, no utilizar ropa o zapatos ajustados y realizar ejercicios activos para mejorar la circulación venosa (3,13).

15. Evaluación y progresión de la herida:

Se realizará seguimiento y evaluación del progreso de la herida con cada curación, posterior al retiro de los apósitos de la curación previa y después de realizar la limpieza de la lesión. Durante la evaluación se observarán cambios en el área y en los tipos de tejido, esperando resultados óptimos con la desaparición o disminución de tejido desvitalizado (necrótico o esfacelo) y aumento del tejido vitalizado (granulación y epitelial). También, la disminución en la cantidad del exudado, el tipo de exudado, el estado de la piel perilesional sin marcas de maceramiento ni sobrecrecimiento de los bordes de la herida y la disminución del dolor. Para evaluar estos parámetros, los profesionales pueden emplear métodos como el uso de medidas bidimensionales, observación clínica y uso de escalas validadas para el cierre y/o progreso de las heridas crónicas (3,93). Vigilar la presencia de eventos adversos como aumento del sangrado, hipergranulación y presencia de signos locales de infección local (eritema perilesional, inflamación del tejido, edema, aumento del dolor, mal olor, aumento del exudado con presencia de pus, aumento de la temperatura alrededor de la herida y fiebre) (3). En

caso de presentarse alguno de estos eventos se deberá suspender el manejo con el sustituto artificial acelular de colágeno tipo I, evaluar las posibles causas y tomar nuevas conductas en el manejo de la herida.

- Realizar el diligenciamiento en la historia clínica del paciente acorde con el seguimiento de las curaciones.

6.3 Resultado: Objetivo específico 3. “Diseñar el protocolo del ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas agudas, subagudas y crónicas”.

6.3.1 Protocolo del ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas agudas, subagudas y crónicas

Tabla 16. Protocolo clínico: Información general del proyecto

Título: SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II			
Investigador principal:			Número de Investigadores:
Correo electrónico del investigador principal			
Teléfonos:			
Entidad responsable: Universidad Nacional de Colombia			
Dirección: Carrera 30 Calle 45-03, Facultad de Ciencias, Edificio 450			
Teléfonos: (571)3165000		Extensión: 14664 - 14668	
NIT: 899.999.063-3		E-mail: webmaster_bog@unal.edu.co	
Ciudad: Bogotá	Departamento: D.C.	País: Colombia	
Grupos de investigación participantes:			
			Institución
			Universidad Nacional de Colombia
			Universidad Nacional de Colombia
Área del conocimiento: Ciencias de la salud			
Categoría de proyecto: Innovación			
Lugar de la sede principal del proyecto			
Ciudad:		Departamento:	
Duración del proyecto:			
Fecha de inicio:			
Fecha de terminación:			
Lugar ejecución:			
Fuentes de financiación:			
		Otra:	-----

Palabras clave: Úlcera, úlcera venosa, sustitutos artificiales de tejido, colágeno tipo I, ensayo clínico.

Investigador principal:

Co-investigadores:

Resumen

Las úlceras de miembros inferiores causadas por diferentes patologías, entre ellas la insuficiencia venosa, se asocian con varias complicaciones como amputaciones e infecciones locales y sistémicas. Actualmente se hacen tratamientos accesibles, enfocados en la reparación. Sin embargo, su efectividad cuando se usan en corto tiempo es baja. A pesar de la existencia en el mercado colombiano de sustitutos dérmicos artificiales enfocados en tratamientos regenerativos, sus costos limitan su uso frecuente en la práctica clínica. El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia ha diseñado un sustituto artificial acelular a base de colágeno tipo I, accesible y de bajo costo, que promueve la regeneración de heridas y que, en estudios preclínicos y casos clínicos con consentimiento informado, ha mostrado promover la formación de tejido similar al tejido sano. En marzo de 2017 el INVIMA le otorgó a esta membrana el registro sanitario 2017DM-0015999 como dispositivo médico clase III. Hasta el momento, no se ha realizado un estudio clínico de seguridad y eficacia del producto. Por esta razón, este estudio propone hacer la evaluación del sustituto artificial acelular como una terapia segura y eficaz para el tratamiento de las úlceras de etiología venosa.

Objetivo general: Evaluar la seguridad y eficacia del sustituto artificial acelular en el tratamiento de úlceras de etiología venosa en pacientes atendidos en consulta externa en la ciudad de Bogotá, durante un periodo de 12 semanas.

Metodología: Ensayo clínico fase II pacientes con heridas infectadas, con enfermedad oclusiva arterial, con pie diabético, con enfermedad renal estadio VI, V, atendidos en centros de atención ambulatoria en Bogotá. Muestreo consecutivo. Tamaño de muestra: Para frecuencia máxima de eventos adversos del 10%, se considera adecuada una sin grupo control (estudio antes y después), en pacientes con úlceras de etiología venosa agudas, subagudas y crónicas, menores de 6 cm², se excluyen muestra de 15 pacientes. Variables a medir: Poblacionales, sociodemográficas, curación, mejoría, medida con escala PUSHs, medidas dimensionales y eventos adversos. Análisis: Estimación de proporción para eventos adversos y un análisis de varianza paramétrico de medidas repetidas o no paramétrico en caso de no normalidad. Se realizará una estimación de proporciones y medidas de dispersión para la caracterización de las variables.

Resultados esperados: Determinar la seguridad y eficacia del nuevo dispositivo medico en el tratamiento de úlceras venosas.

Consideraciones éticas: Conforme a la resolución 8430 de 1993 artículo 11 la investigación se realizará con riesgo mayor que el mínimo, donde se suspenderá el estudio al advertir la presencia de 1 evento adverso serio asociado con el uso del tratamiento (Artículo 12). El estudio se realizará siguiendo los parámetros de la resolución 2378 de 2008 según las buenas prácticas clínicas, será aprobado por el Comité Nacional de Ética de la Universidad Nacional de Colombia y los comités de ética de la institución donde se realice el estudio. Además, el protocolo será registrado en el INVIMA. Los pacientes contarán con una póliza de responsabilidad para ensayos clínicos.

Palabras clave: Úlcera, úlcera venosa, sustitutos artificiales de tejido, colágeno tipo I, ensayo clínico.

1. Protocolo clínico: Planteamiento del problema

Las úlceras en miembros inferiores se definen como lesiones con pérdida de la continuidad cutánea en la región comprendida entre el pie y la parte inferior de la rodilla, que se cronifica en un tiempo igual o mayor a 6 semanas (6). Las úlceras de miembros inferiores de etiología venosa se presentan debido a la hipertensión venosa localizada en el tercio distal de las piernas, que ocurre por falla en el retorno venoso y que provoca alteraciones hemorrágicas en los capilares que conllevan al infarto tisular y daño del tejido (3). Estas lesiones corresponden al estadio final de los trastornos venosos crónicos que se categorizan según diferentes clasificaciones a partir de signos y síntomas que inician con la presencia de telangiectasias, varices, edema, eczema, lipodermatoesclerosis y terminan en la úlcera cicatrizada o activa (3,7).

A pesar del uso de apósitos para el tratamiento de estas úlceras, no hay una terapia estandarizada. Se acude al mejoramiento de los tejidos, el control del tejido desvitalizado, el manejo de la infección, el control del exudado y, cuando se necesita y se puede, a la aplicación factores de crecimiento, moduladores de proteasas, colágenos, terapia de presión negativa, etc. (18). Entre esta se encuentra la aplicación de membranas de colágeno tipo I, proteína de la matriz extracelular de los tejidos conectivos que promueve la migración, adhesión y diferenciación celular requerida para el recambio del tejido lesionado. Los productos porosos elaborados con esta proteína se pueden manipular y al colocarse en lechos sangrantes promueven las síntesis de factores de crecimiento, la migración de fibroblastos desde los bordes de la herida (63,64) y modulan la actividad de citoquinas proinflamatorias y de proteasas de la matriz, equilibrándolas para que se pueda producir nueva dermis (64,65,107). Existen varios dispositivos (apósitos) compuestos de colágeno en el mercado para la curación de heridas crónicas como el Promogram (108), Helisorb (109) y Suprasorb C (110), que se comercializan como apósitos moduladores de proteasas y para la curación acelerada.

El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia diseñó y produjo un sustituto artificial acelular a base de colágeno tipo I bovino que en estudios preclínicos y casos clínicos ha mostrado promover que la regeneración de heridas de espesor total favoreciendo la formación de tejido similar al tejido sano (20-22). En marzo de 2017 el INVIMA le otorgó a esta membrana porosa el registro sanitario 2017DM-

0015999 como dispositivo médico clase III (23). A pesar de que el dispositivo ha sido aplicado y evaluado en úlceras de pie diabético y venosas en pacientes con consentimiento informado y se cuenta con experiencias clínicas previas sobre la estandarización del proceso para la aplicación del mismo, no se ha realizado un ensayo clínico fase IIa (estudio con pocos pacientes, con criterios de inclusión y exclusión rigurosos que permitan evaluar seguridad y eficacia) o fase IIb (estudio con mayor número de pacientes representando una demostración más rigurosa de la eficacia) de este soporte artificial acelular en pacientes con úlceras de etiología venosas en una institución acreditada.

2. Protocolo clínico: Justificación

Las úlceras de extremidades inferiores de etiología venosa representan un problema de salud pública, por lo cual, se deben explorar diferentes opciones terapéuticas de manejo que puedan disminuir los tiempos de curación, mejoramiento del estado de la herida y de la salud, así como de la calidad de vida. Las terapias avanzadas basadas en tratamientos dirigidos a promover la regeneración de tejido sano en úlceras y heridas de diferente etiología representan una alternativa prometedora para el cuidado de las heridas. En el país se cuenta con un sustituto artificial acelular a base de colágeno bovino tipo I elaborado en la Universidad Nacional de Colombia, aprobado por el INVIMA para el tratamiento de lesiones de piel de diferente etiología. La seguridad y eficacia de este producto debe evaluarse en ensayos clínicos fase II, con el fin de recolectar evidencia que pueda ser presentada a los profesionales de la salud expertos en el manejo de úlceras para promover su implementación en la clínica.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la seguridad y eficacia del sustituto artificial acelular en el tratamiento de pacientes con úlceras en miembros inferiores de origen venoso?

3. Protocolo clínico: Marco teórico

El marco teórico correspondiente al protocolo clínico presenta los mismos conceptos expuestos en esta tesis, considerando que el factor etiológico, fisiopatología, estado del arte con respecto a tecnologías en el manejo de estas lesiones son los mismos.

4. Protocolo clínico: Información del dispositivo médico

El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia produce un sustituto artificial acelular a base de colágeno tipo I bovino, que se plantea como una opción terapéutica accesible y de bajo costo para el tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas.

- **Descripción del dispositivo médico**

Nombre Comercial: RegenCol Plus A (23).

Nombre Genérico: Membrana porosa estéril de colágeno tipo I bovino.

Registro Sanitario: INVIMA 2017DM-0015999

Tipo de registro: Fabricar y vender.

Tipo de dispositivo: No invasivo.

Riesgo: III

Uso e indicación del Dispositivo Médico: Heridas de piel (úlceras, zonas donantes y quemaduras).

Material de Envase: Una membrana porosa de colágeno tipo I de 5 x 5 cm estéril, empacada en película de polipropileno adherido a papel grado médico, inserto con información del producto.

Material de Empaque Secundario: Caja plegadiza de cartón.

Presentación Comercial: Caja por 1 Unidad y 10 unidades.

- **Características y beneficios**

RegenCol Plus A es una membrana porosa estéril de colágeno tipo I con actividad hemostática. Mejora la reparación de la herida disminuyendo su contracción y promoviendo la regeneración.

Reacciones Adversas: Actualmente no se conocen efectos secundarios a su uso. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad por sensibilidad a proteínas bovinas.

Contraindicaciones: No usar en heridas infectadas.

Precauciones: No usar con antisépticos que liberen cloro (cloramina), sustancias que precipiten proteínas (ácido tánico y sales de plata) o sustancias cáusticas (soluciones de yodo) Para ser manejado exclusivamente por personal médico y paramédico con

entrenamiento en tratamientos de heridas. No usar en caso de presentar alergia a proteínas bovinas.

Recomendaciones y Advertencias Almacenar a temperatura inferior a 30°C en un lugar fresco y seco. Usar en un solo procedimiento quirúrgico.

No reutilizar. No re-esterilizar. Venta bajo prescripción médica. Desechar el empaque en depósitos aprobados, siguiendo protocolos hospitalarios de desechos Destruir y desechar el empaque. Mantener fuera del alcance de los niños. No usar si el empaque está abierto o deteriorado (23).

- **Biocompatibilidad**

De acuerdo con la norma ISO 10993 (111) el producto se clasifica como un dispositivo de superficie comprometida o rota. La duración de contacto con piel es prolongada, pues la membrana se reabsorbe en un término de aproximado 4 a 8 días. Con base en esta clasificación el dossier del producto incluye los resultados de las pruebas biológicas de citotoxicidad, sensibilidad e irritación intracutánea que demuestran su inocuidad.

5. Protocolo clínico: Hipótesis

- **Hipótesis biológica:** El sustituto acelular es seguro y eficaz en el manejo de las úlceras de etiología venosa.

- **Hipótesis primaria:**
 - **Hipótesis nula:** La frecuencia de eventos adversos es mayor al 10%.
 - **Hipótesis alterna:** La frecuencia de eventos adversos es menor al 10%.

6. Protocolo clínico: Objetivos

- **Objetivo general:** Evaluar la seguridad y eficacia del sustituto artificial acelular en el tratamiento de úlceras de etiología venosa en pacientes atendidos en consulta externa en la ciudad de Bogotá, durante un periodo de 12 semanas.

- **Objetivos específicos**
 1. Establecer las condiciones basales de los pacientes al ingreso del estudio.
 2. Determinar la proporción de eventos adversos o desenlaces de seguridad durante la aplicación del sustituto artificial acelular para el manejo de úlceras de etiología venosa.
 3. Evaluar en los sujetos la eficacia del tratamiento con el sustituto artificial acelular para el manejo de úlceras de etiología venosa a las 12 semanas.
 4. Evaluar si existe diferencia entre la eficacia del tratamiento para úlceras dependiendo su tiempo de cronicidad.

7. Protocolo clínico: Metodología

- **Tipo y diseño del estudio**

- Ensayo Clínico fase II sin grupo control (estudio antes y después).
- Muestreo: Muestreo consecutivo.

- **Tiempo del estudio**

El estudio se realizará en un tiempo de 14 meses, Tiempo de reclutamiento 8 meses, tiempo de tratamiento observación y desenlace: 12 semanas.

- **Población**

- Población blanco: Pacientes ambulatorios con úlceras de etiología venosa, de edad entre 18 años y 65 años.
- Población elegible: Pacientes ambulatorios en Bogotá.
- Población a estudio: Pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no cuenten con los criterios de exclusión.

- **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de edad entre 18 años y 65 años.
2. Pacientes con diagnóstico de úlceras venosas en miembros inferiores; de temporalidad aguda (menor de 3 meses), subaguda (3 a 6 meses) o crónica (más de 6 meses).
3. Se incluirán úlceras de máximo de 36 cm² que tengan índice de enfermedad venosa leve y moderada, sin signos de claudicación arterial.
4. Pacientes que haya o no recibido tratamiento convencional sin cicatrización de la úlcera en al menos 4 semanas.
5. Pacientes que acepten ingresar en el estudio firmando el consentimiento informado.

- **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con infección activa en el sitio de la úlcera y pacientes con otras infecciones activas.

2. Pacientes quienes estén en tratamiento con sustitutos de piel y/o que serán sometidos a injerto.
3. Pacientes con úlceras por presión, pie diabético, úlceras arteriales o mixtas.
4. Pacientes en tratamiento con dosis plenas de anticoagulantes orales o subcutáneos, cortico-esteroides (tópicos o sistémicos), inmunomoduladores, litio, vaso-activos.
5. Pacientes con otras enfermedades inmunosupresoras y que estén en tratamiento.
6. Pacientes con disfunción renal estadio IV y V
7. Pacientes con disfunción hepática.
8. Pacientes que no acepten ingresar en el estudio mediante el disentimiento del mismo.

- **Tamaño muestral**

Para establecer el tamaño muestral se revisaron estudios que determinaron el porcentaje de eficacia [$1 - (\text{área final} / \text{área inicial}) \times 100$] de diferentes tratamientos utilizados (49-52,85,88,91). Los porcentajes de eficacia encontrados por los estudios mencionados (**Tabla 17**), permitieron establecer el n a utilizar y el porcentaje de eficacia de nuestro estudio. Se hizo una estimación del tamaño muestral, asumiendo un porcentaje de eficacia del 60%, un poder del 80% y una confiabilidad del 95%, con un ajuste de pérdidas del 10%.

Tabla 17. Análisis de sensibilidad para tamaños de muestra con diferentes proporciones:

Proporción de eficacia	n
50%	19
60%	15
70%	12
80%	10
90%	8

De acuerdo a lo anteriormente descrito se fijó un $n=15$ para el grupo, el cual, corresponde al 60% del porcentaje de eficacia de los manejos convencionales. Luego, al realizar el ajuste de perdidas posibles del 10% de los eventos adversos para una población de 15 pacientes, da un total de tamaño de muestra para pacientes con úlcera venosa de $n=17$. Finalmente se medirá la variabilidad de las medidas dimensionales iniciales, hasta las finales del estudio clínico.

- **Variables a medir**

Tabla 18. Variables a medir:

OBJETIVO DE LAS VARIABLES	GRUPO DE VARIABLES	No.	NOMBRE DE LA VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	VALORES	SITIO
Describir las características de los pacientes	Datos del paciente	1	Edad	Años de vida cumplidos	Cuantitativa: Continua	Años	Cuestionario de ingreso al estudio
		2	Genero	Identidad de genero	Nominal: Dicotómica	0=Masculino 1=Femenino	
		3	Educación	Nivel de escolaridad	Nominal: Ordinal	0 = Sin estudios 1=Primaria 2=Secundaria 3=Técnico/profesional	
		4	Estrato	Estrato socioeconómico	Nominal: Ordinal	1,2,3,4,5,6	
		5	Régimen de salud	Tipo de afiliación a sistema general de salud	Nominal: Ordinal	0=Vinculado 1=Subsidiado 2=Contributivo 3=Pre pagada	
		6	Cuidador	Presencia de cuidador	Nominal: Dicotómica	0=No 1=Si	

Valoración del paciente	Datos clínicos	7	Índice de comorbilidad Charlson	Evaluación de comorbilidad	Cuantitativa: Discreta	0,1,2,3,4,5	Cuestionario de ingreso al estudio
		8	Índice tobillo/brazo	Evaluación de claudicación arterial	Cuantitativa: Ordinal	>0,9=Normal 0,71-0,9=obstrucción leve 0,41-0,7=obstrucción moderada <0,4=obstrucción grave	
		9	Pulso pedio	Presencia de pulso pedio	Nominal: Dicotómica	0=Ausente 1=Presente	
		10	CEAP	Sistema de clasificación integral de trastornos venosos crónicos	Cuantitativa: Discreta	Numérica de c0 a c6	
		11	VCSS	Índice de severidad venosa	Nominal: Ordinal	0=Ausente 1=Leve 2=Moderado 3=Severo	
	Exploración física	12	Talla	Estatura corporal en metros cuadrados	Cuantitativa: Continua	Numérica	Cuestionario de ingreso al estudio
		13	Peso	Masa en kilogramos	Cuantitativa: Continua	Numérica	
		14	IMC	Índice de masa corporal	Cuantitativa: Continua	Numérica	
	Paraclínicos	15	Albumina sérica	Medición de desnutrición en mg/dl, medida al inicio y a las 6 semanas del estudio	Cuantitativa: Continua	Numérica	Cuestionario de ingreso al estudio
		16	Creatinina	Mide función renal en mg/dl, medida al inicio y a las 6 semanas del estudio	Cuantitativa: Continua	Numérica	
		17	Alanino aminotransferasa (ALT)	Medición de la función hepática en U/L, medida al inicio y a las 6 semanas del estudio	Cuantitativa: Continua	Numérica	

		18	Aspartato aminotransferasa (AST)	Medición de la función hepática en U/L, medida al inicio y a las 6 semanas del estudio	Cuantitativa: Continua	Numérica	
		19	Hemoglobina glicosilada	Promedio de glucosa sérica durante los últimos 3 meses	Cuantitativa: Continua	Numérica	
Valoración de la úlcera	Datos de la úlcera	20	Temporalidad	Tiempo de evolución de la úlcera	Nominal: Ordinal	0=Aguda (<3 meses) 1=Subaguda (3-6 meses) 2=Crónica (>6 meses)	Cuestionario de ingreso al estudio
		21	Miembro afectado	Miembro en donde se presenta la úlcera	Nominal: Dicotómica	0=Miembro inferior derecho 1=Miembro inferior izquierdo	
		22	Ubicación	Ubicación anatómica de la úlcera	Nominal	0=Supra maleolar anterior 1=Supra maleolar posterior 2=Tibial anterior 3=Tibial posterior	
		23	Escala PUSH	Índice de cicatrización, medida semanal	Cuantitativa: Discreta	Numérica de 0 a 17	Formato de seguimiento semanal
		24	Área	medida en cm ² (ancho x largo), medida semanal	Cuantitativa: Continua	Numérica cm ²	
		25	Morfología	Forma y contorno de la úlcera	Nominal: Dicotómica	0=Regular 1=Irregular	
		26	Área según tipo de tejido	medida en cm ² (ancho x largo) de cada tipo de tejido presente en la úlcera (necrótico, esfacelo, granuloso, epitelizado), medida semanal	Cuantitativa: Continua	Numérica cm ²	

		27	Exudado	Cantidad de exudado	Nominal: Ordinal	0=Ninguno 1=Ligero 2=Moderado 3=Abundante	
		28	Tipo de exudado	Características físicas del exudado	Nominal	0=Seroso 1=Sero-sanguinolento 2=Purulento	
		29	Piel perilesional	Estado del tejido perilesional	Nominal: Dicotómica	0=Integra 1=Macerada	
		30	Dolor en la úlcera	Percepción del dolor evaluada en escala análoga EVA	Cuantitativa: Continua	Puntaje de 1 a 10	
Tratamiento	Duración del tratamiento	31	Semanas de tratamiento	Numero de semana en el que se aplica el sustituto artificial acelarar	Cuantitativa: Discreta	de 1 a 12 semanas	Formato de seguimiento semanal
Eventos adversos	Datos de seguridad	32	Eventos adversos	Presencia de eventos adversos	Nominal: Dicotómica	0=No 1=Si	Formato de seguimiento semanal

- **Técnicas de recolección de la información**

Al inicio del estudio a cada paciente se le leerán el consentimiento informado para el estudio (**Anexo 4**) y el consentimiento informado para el registro fotográfico del tratamiento (**Anexo 5**). También, se realizará un cuestionario empleando el formato de recolección de la información de inicio del ensayo para paciente con úlcera venosa, con la hoja de apertura y recolección de datos del paciente, que se adjunta en el **Anexo 6**. Semanalmente se llenará otro formato diseñado para hacer el seguimiento semanal del estudio, con el propósito de evaluar la herida (**Anexo 7**). En caso de que se presenten eventos adversos, se diligenciarán el formato de eventos adversos (**Anexo 8**), el formato de eventos adversos serios (**Anexo 9**) y el formato de resumen de eventos adversos (**Anexo 10**).

- **Procedimiento general del estudio**

1. Previo al inicio del reclutamiento de pacientes, el estudio deberá contar con la aprobación del Comité de Ética de la institución o instituciones en que se llevará a cabo el estudio.
2. Se realizará el entrenamiento de la guía de uso del soporte acelular al personal del grupo de investigación un mes previo al inicio del estudio clínico, agendando las capacitaciones a dicho personal. Para dar inicio al reclutamiento de pacientes.
3. Se identificarán los pacientes que ingresarán al estudio evaluando bajo diagnóstico clínico diferencial la etiología de la úlcera. Solo serán incluidos pacientes con úlceras venosas agudas y crónicas que cumplan con los criterios de inclusión. Serán excluidos del estudio pacientes que no cumplan los criterios de inclusión y que posean alguno de los criterios de exclusión. Para cada paciente se diligenciará la hoja de apertura y recolección de datos del paciente (**Anexo 6**), en el que se consignarán lo siguiente: datos clínicos (índice Charlson, índice tobillo/brazo, pulso pedio, escalas CEAP y VCSS), exploración física, y paraclínicos (Hemograma, albumina sérica, hemoglobina glicosilada, creatinina, transaminasas, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular). El control de paraclínicos de albumina sérica, creatinina y transaminasas se realizará en 2 tomas (al inicio y a las 6 semanas del estudio). Los pacientes que estén en el estudio se reclutarán en centros de salud de Bogotá con muestreo consecutivo, previo permiso y firma de consentimiento informado para el estudio (**Anexo 4**) y el consentimiento informado para el registro fotográfico del tratamiento (**Anexo 5**).
4. La población objeto de estudio será aquella conformada por pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. A esta se le proveerá la póliza de responsabilidad para ensayos clínicos.
5. Se establecerá con el cuidador y el paciente, la agenda de curaciones semanal. Los investigadores estarán a cargo de las curaciones y harán el seguimiento de los pacientes. El procedimiento de la curación se realizará con asistencia de un auxiliar de enfermería. El tratamiento se realizará en un consultorio de cuidado de heridas habilitado. En todos los pacientes se aplicará guía de uso del dispositivo. Para evitar las pérdidas de paciente durante el estudio o la falta de asistencia de alguno

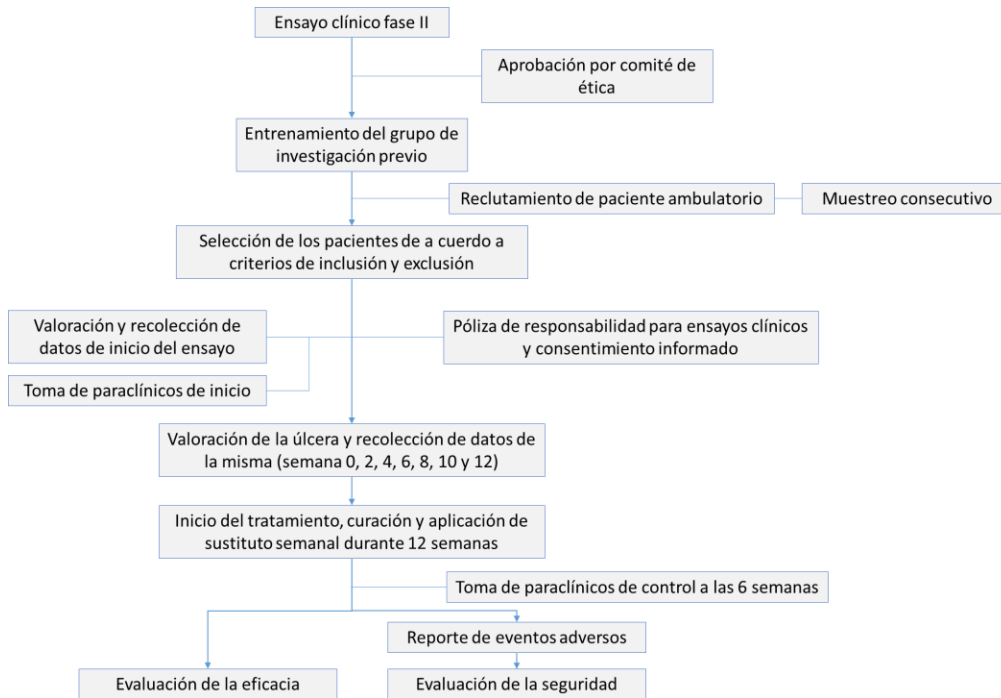
de los pacientes a las curaciones, se realizará búsqueda activa vía telefónica al paciente y/o cuidadores para agendar el procedimiento en un lapso de 2 días.

6. Al inicio del estudio y previo a cada sesión de curaciones se realizará un cuestionario a los pacientes sobre síntomas COVID en las últimas 72 horas (tos, fiebre, adinamia, dolor de garganta, diarrea, cefalea, pérdida del olfato o del gusto). En caso de presentar algunos de los síntomas, deberá realizarse una prueba confirmatoria PCR para SARS-CoV-2. En caso de ser positiva, se informará a la entidad promotora de salud (EPS) y conforme a los protocolos nacionales, según la gravedad de los síntomas, se interrumpirá durante el periodo de aislamiento el tratamiento para ser retomado posteriormente.
7. La curación se realizará semanalmente (7 días +/- 2) durante 12 semanas. En cada sesión se diligenciará el Formato de Seguimiento Semanal de las Curaciones (**Anexo 7**) para recolectar los datos de valoración de la herida (medidas bidimensionales, tipo de tejido (epitelial, granulación, esfacelo, necrótico), semana de tratamiento, hallazgo de interés, edema, exudado – tipo de exudado, piel perilesional, evaluación con escala PUSH, evaluación con escala visual análoga EVA, eventos adversos. También se brindará educación al paciente para el cuidado del vendaje.
8. El estudio terminará a las 12 semanas y se evaluará la proporción de pacientes con cierre de la úlcera según los criterios de éxito y fracaso del estudio, así como de las diferencias de medidas del tamaño de ancho x largo en centímetros cuadrados y perímetro en centímetros. También, se reportarán los resultados de la escala PUSH.
9. Durante las 12 semanas del tiempo del estudio se contará con un comité asesor del Grupo de Trabajo de Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá - encargado de supervisar el cumplimiento del protocolo y la presencia de eventos adversos, los cuales serán notificados a través del formato consignado en el **Anexo 8** y en caso de ser eventos adversos serios serán consignados en el **Anexo 9**, para finalizar con el formato de resumen de eventos adversos (**Anexo 10**). La infección por SARS-CoV-2 no se considerará como un evento adverso relacionado con el uso del dispositivo. Se garantizarán las normas de bioseguridad durante los procedimientos (esto incluye: uso de tapabocas de alta

eficiencia N-95, lavado de manos, protección ocular y uso de bata quirúrgica desechable).

10. En caso de que el paciente no logre la epitelización completa en las 12 semanas, pero si presente mejoría clínica de la lesión con el uso del sustituto artificial acelular, se continuara el manejo con el mismo hasta obtener el cierre o la cura completa. En caso de presentar mejoría clínica se derivará su manejo con otras tecnologías utilizadas para el manejo de heridas, direccionado por especialista en el área.
11. La recolección de la información se realizará cada 2 semanas a través de los diferentes formatos de seguimiento, para su análisis (cualitativo) por parte del comité asesor del Grupo de Trabajo de Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá.

Esquema 1. Protocolo clínico. Diagrama del estudio:



- **Participantes reclutados**

Consentimiento informado: Todos los participantes de este estudio deberán conocer y firmar el consentimiento informado para participar en él (**Anexo 4**).

Evaluación de la elegibilidad: Cada participante será evaluado según los criterios de inclusión y exclusión.

Cada participante contará con una póliza de responsabilidad para ensayos clínicos previo al inicio del tratamiento y recibirá explicaciones sobre esta.

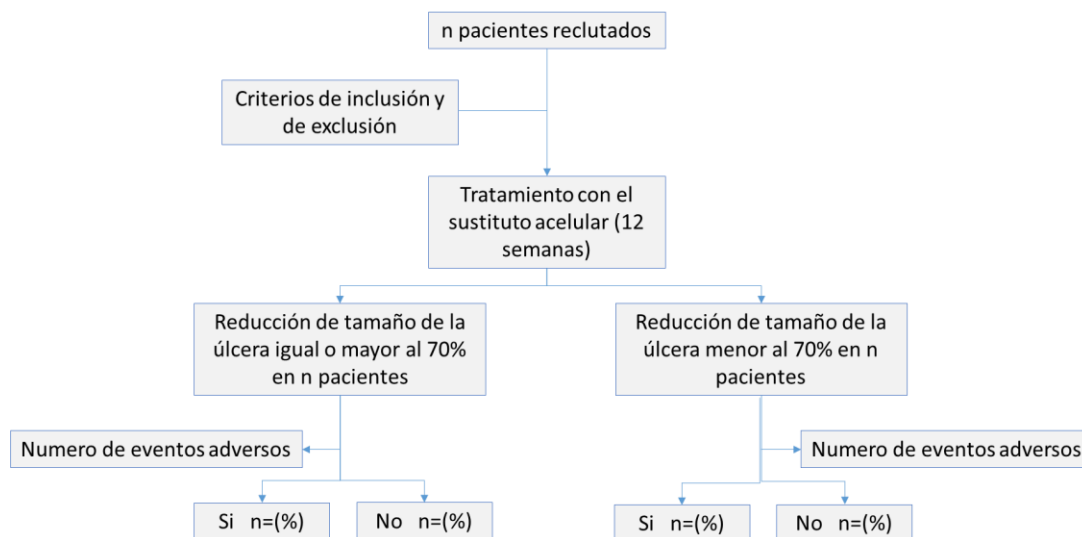
8. Protocolo clínico: Guía de aplicación del sustituto artificial acelular de colágeno tipo I

En los resultados del Objetivo 2 de esta tesis, se presenta la guía de aplicación de soporte artificial acelular de colágeno I en úlceras venosas de extremidades inferiores. Esta guía se elaboró teniendo en cuenta los cuatro casos realizados en esta tesis, los reportes de caso en pacientes con úlceras venosas efectuados por el Grupo de trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá, evidencias disponibles sobre el uso de dispositivos médicos y terapias similares utilizadas en heridas crónicas y las características fisicoquímicas, microestructurales, mecánicas y biológicas del soporte artificial acelular de colágeno I.

9. Protocolo clínico: Medidas de cumplimiento

- **Éxito:** En la evaluación de la seguridad se considerará éxito para los pacientes con úlceras venosas, que se presente una proporción menor del 10% de eventos adversos - conforme al artículo 12 de la resolución 8430 de 1993 (112). La eficacia se evaluará como disminución del tamaño de la medida de la herida respecto al tamaño inicial. Se espera obtener un porcentaje mayor al 70% de reducción y un porcentaje de cierre completo de úlceras mayor o igual al 70%.
- **Fracaso:** Se considerará fracaso que se presente una proporción de eventos adversos mayor del 10%. En caso de que se presenten dos eventos adversos relacionados con el tratamiento, se suspenderá el estudio. Así mismo, se considerará fracaso si ocurre una disminución menor del 70% del tamaño de la úlcera respecto a su tamaño inicial.

Esquema 2. Protocolo clínico. Diagrama de resultados:



10. Protocolo clínico: Desenlaces

- **Desenlaces primarios:**

- Población caracterizada según sus condiciones basales para aplicación del tratamiento.
- Seguridad: teniendo en cuenta la clasificación de riesgo del dispositivo médico (III), el producto se considerará seguro si se presenta un porcentaje de eventos adversos menor o igual al 10% durante el tratamiento (113). Acorde con la norma (114), se considerará como evento adverso un daño provocado por la intervención con el dispositivo que amenace la vida, provoque muerte, enfermedad o daño de una función estructural corporal.
- Eficacia: el producto será considerado eficaz si su aplicación resulta en una reducción de tamaño igual o mayor al 70% respecto al tamaño inicial, en 12 semanas de tratamiento. La cura será definida como el cierre de la herida medida a través de índice de cicatrización PUSH y una epitelización mayor al 70% del área de la herida inicial.
- Tipo de tejido (necrótico, esfacelo, granulación, epitelio) presente al finalizar el estudio.

- **Desenlaces secundarios:**

- Proyección de la aplicación del sustituto en úlceras de otra etiología y en ensayos clínicos fase III para esta etiología.
- Evaluación de una nueva tecnología.
- Publicación de artículos de investigación y formación de recurso humano calificado en la aplicación del sustituto.

11. Protocolo clínico: Análisis

Para la evaluación de la seguridad se realizará una estimación de la proporción de eventos adversos. El estudio se suspenderá si se presenta un evento adverso serio o dos eventos adversos asociados con el tratamiento. Se considerará el evento adverso serio como toda intervención que de manera no intencionada provoque muerte, enfermedad, daño que amenace la vida, daño de una función estructural corporal, una condición que requiera una intervención médica o quirúrgica para prevenir un daño permanente de una estructura o función corporal, un evento que lleve a una incapacidad permanente parcial, un evento que requiera hospitalización y un evento que de origen a una malformación congénita (114).

La determinación de la eficacia se realizará mediante el análisis de varianza paramétrico de medidas repetidas o no paramétrico - en caso de no normalidad - de los datos. Se analizará el porcentaje de cierre de úlceras y el porcentaje de mejoría teniendo en cuenta la proporción de mejoría del tamaño de la úlcera respecto al tamaño inicial. Se realizará una estimación de las medidas basales para las variables ordinales y nominales y una descripción de medias y medianas con medidas de dispersión para variables cuantitativas continuas.

- **Suspensión del estudio:** El estudio se suspenderá si se presentan dos eventos adversos o un evento adverso serio, relacionados con el procedimiento de aplicación del sustituto acelular.
- **Control de errores y sesgos:** Debido a que es un estudio antes-después no se incluye un grupo control, por eso, el sesgo se manejará comparando la evolución de la herida en el mismo paciente. La medición de las dimensiones de la herida se hará con el software ImageJ versión 1.8.0 de uso libre, con el fin de mejorar la medición. Los conteos serán hechos por dos pares académicos y por el investigador (para contar con un número impar). Además, se hará el seguimiento clínico de las heridas y se aplicará la escala PUSH.

12. Protocolo clínico: Consideraciones éticas

Considerando la Resolución 8430 de 1993, artículo 11, del Ministerio de Salud de la República de Colombia, la investigación tiene un riesgo mayor al riesgo mínimo por tratarse de un estudio de evaluación de una nueva tecnología- dispositivo médico clase 3. Teniendo en cuenta el artículo 12 de esta resolución, se suspenderá el estudio al advertir la presencia de un evento adverso serio asociado con el uso del tratamiento, o dos eventos adversos no serios. Además de la resolución mencionada, también se tendrán en cuenta la resolución 2378 de 2008 sobre buenas prácticas clínicas del Ministerio de la Protección Social, la Resolución 13437 del 1 de noviembre de 1991 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y la Declaración de Helsinki. El protocolo deberá ser aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de Colombia y los Comités de Ética de las instituciones donde se realice el estudio. Además, será registrado en el INVIMA y los investigadores deberán contar con el curso de buenas prácticas clínicas vigente.

El estudio tendrá un grupo Monitor conformado por un miembro del grupo de investigación de tecnologías de la Universidad Nacional, para vigilar el cumplimiento del protocolo y los procedimientos realizados, así como la presencia de eventos adversos si se presentan.

14. Protocolo clínico: Financiamiento

Tabla 20. Presupuesto total:

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN		TOTAL
	AÑO 1	AÑO 2	
Talento humano			
Servicios técnicos			
Costo curación			
Materiales y suministros			
Exámenes paraclínicos			
Valor del soporte			
Transporte			
Impresos y publicaciones			
Póliza para pacientes			
Gastos administrativos			
Arriendo de bienes muebles			
Operaciones internas sin contraprestación			
TOTAL			

Tabla 21. Talento humano:

PARTICIPANTE	UNIDAD	TIPO DE VINCULACIÓN	DEDICACIÓN (HORAS/MES)	No MESES	VALOR
TOTAL					

Tabla 22. Servicios técnicos:

SERVICIOS TÉCNICOS	JUSTIFICACIÓN	FUENTES DE FINANCIACIÓN			TOTAL
		AÑO 1	AÑO 2	TOTAL	
Asesor de investigación	Asesoramiento durante la investigación				
Estadístico	Asesoramiento en tamaño de muestra y análisis estadísticos				
Total					

Tabla 23. Relación de costos y cantidad de materiales utilizados en cada curación:

Insumos Curación	Cantidad	Costo \$	Total \$
Gastos de materiales fijos			
Material quirúrgico (tijeras, pinzas, mango de bisturí, reglilla)	1		
Careta protectora	2		
Venda de alta compresión con guía grafica de presión y reutilizable.	1		
Cinta adhesiva de tela - esparadrapo 4x5Yd	3		
Total, gasto de materiales fijos			
Gastos variables / cada curación			
Guantes de manejo - par (látex)	4		
Guantes estériles - par	2		
Solución salina normal 0,9% (250ml)	1		
Gasas estériles no tejidas (paquete 5/u)	4		
Campo estéril (70x50cm)	2		
Lidocaína amp x 10ml (1%)	1		
Jeringa (1ml) con aguja hipodérmica calibre No 27	2		
Jeringa (5ml) con aguja hipodérmica calibre No 21	2		
Aguja hipodérmica calibre No 16	2		
Hoja de bisturí No 15	1		
Venda de algodón (5x5Yd o 6x5 Yd)	1		
Gasa parafinada 10x10cm	1		
Caja de Petri	1		
Bolsa estéril	1		
Bolsa roja (desechos biológicos)	1		
Bata desechable manga larga	2		
Tapabocas N-95	2		
Gorro quirúrgico	2		
Esterilización de material quirúrgico	1		
Total, gasto por curación			

Tabla 24. Relación de costos del total de curaciones:

Gastos	Cantidad	Costo \$	Total \$
Soporte artificial acelular 5x5cm	204		
Materiales fijos	17		
Materiales por Curación	204		
Doppler portátil Fr 8 MHz	1		
Gel conductor	1		
Esfigmomanómetro	1		
Total			
<i>*Presupuesto ajustado para la intervención de aproximadamente 204 lesiones (17 pacientes con curaciones semanales con un máximo de 12 semanas por paciente).</i>			

7. Discusión

Los problemas que desencadenan las úlceras venosas en los miembros inferiores repercuten negativamente en la salud de las personas de manera crónica y aumentan la morbilidad por las recaídas en los tratamientos y las complicaciones asociadas con la falta de curación y cierre de la úlcera. Además, representan un sobre costo para el sistema de salud y afectan la calidad de vida de los pacientes. Desde hace más de 20 años se han desarrollado productos de colágeno I para su tratamiento, porque reducen la inflamación y promueven el recambio del tejido dañado o perdido por nuevo tejido, manteniendo un entorno húmedo bioquímicamente equilibrado de la herida, evitando la degradación de los factores de crecimiento por parte de las metaloproteasas (64,65,107,115-116).

Este trabajo propuso la elaboración de una guía de manejo y de un protocolo para un estudio clínico de seguridad y eficacia fase II (estudio antes y después sin comparador) de un soporte poroso de colágeno I que fue diseñado para ser usado como sustituto acelular de piel cuando el tejido disponible para autoinjerto es limitado. La aplicación de este producto en las úlceras venosas tratadas durante la realización de la tesis mostró que induce hemostasia, modula la inflamación, induce la remoción del tejido desvitalizado y promueve la formación de nuevo tejido - a partir de los bordes de la herida - con características similares a las del tejido sano circundante. En los cuatro casos reportados el tratamiento fue exitoso porque las úlceras cerraron completamente, observándose la formación de tejido de granulación y de tejido epitelial desde la segunda semana de iniciado el tratamiento. Actualmente, los apósitos de colágeno son considerados como segunda línea de tratamiento, cuando otras terapias que usualmente se utilizan para heridas fallan, y no como una terapia de inicio (107). Un resultado importante de esta tesis fue demostrar el efecto positivo de colocar los soportes tempranamente, ya que cuando se aplicó en la úlcera aguda el cierre ocurrió rápidamente (70% de la lesión epitelizó en un tiempo menor a dos semanas). Lo cual, demuestra que no se debe esperar a que los otros tratamientos convencionales fracasen para iniciar la terapia con el sustituto de colágeno. Además del cierre rápido y total de las úlceras, la calidad del tejido formado en la zona lesionada confirma que la aplicación temprana de este producto favorece la regeneración de la piel perdida. Debe resaltarse que los tres casos de úlcera crónica reportados ya

habían sido tratados sin éxito, con terapias convencionales para el manejo de heridas crónicas. Lo anterior, corrobora la efectividad clínica del sustituto de colágeno a pesar de que todavía no se cuente con un estudio clínico que demuestre su eficacia.

Durante el seguimiento clínico de las úlceras se hicieron mediciones sobre las imágenes tomadas durante las curaciones semanales. Aunque estas mediciones no son rigurosamente ajustadas a las dimensiones de las heridas, debido a los bordes irregulares de estas y a que las mediciones fueron bidimensionales, el índice de cicatrización PUSH y la evidencia clínica observacional ayudaron a controlar el sesgo generado al cuantificar las áreas tratadas y fueron muy útiles en el seguimiento del cierre de las heridas. A pesar de que el programa ImageJ depende del observador, el uso de este software para calcular las dimensiones de las lesiones permitió cuantificar el proceso histomorfométrico que se estaba llevando a cabo en la herida durante su cierre.

Aunque los casos reportados en este trabajo no arrojaron datos estadísticos útiles para concluir sobre la seguridad y eficacia del sustituto de colágeno I, constituyen un estudio observacional de una intervención terapéutica exitosa en un grupo de sujetos que presentaban un mismo cuadro clínico (117). De igual forma, proporcionan evidencia sobre la seguridad del producto ya que durante su aplicación no se identificaron efectos adversos. Igualmente, permiten acumular experiencia clínica en el manejo del producto y proponer nuevas hipótesis para validar con metodologías investigativas más rigurosas (118).

El cierre de las heridas con el 100% de tejido epitelizado y la ausencia de eventos adversos durante la realización de los casos, confirmó la utilidad de la guía de aplicación del soporte de colágeno I acelular en las úlceras venosas de extremidades inferiores incluidas. Demostró una vez más, que la integración de la información reportada en la literatura científica con la práctica clínica sirve para desarrollar localmente protocolos de aplicación de productos desarrollados en el país en una población de estudio. La guía de aplicación elaborada destacó la importancia de la preparación del lecho de la herida y el uso de terapia elastocompresiva (106,119), durante la aplicación semanal del sustituto artificial acelular de colágeno I. El conjunto de intervenciones descritas estimuló la formación de tejido sano, el retiro del tejido no viable, controló la infección, mantuvo un equilibrio de la humedad y protegió los bordes epiteliales (97,98). Debe también mencionarse el papel que

juega acoplar el soporte con el lecho sangrante de la herida receptora, lo cual, ofrece una matriz provisional para que los fibroblastos y los queratinocitos del lecho migren y recambien el sustituto por nueva dermis y epitelio. Las propiedades hemostáticas del colágeno y su interacción con otros componentes de la matriz y con las células generan el microambiente que propicia la adhesión y agregación plaquetaria y la síntesis de factores de crecimiento requeridos para promover la regeneración tisular (101-104).

Gracias a la revisión bibliográfica, los resultados clínicos y la elaboración de la guía de manejo esta tesis formuló un protocolo clínico para evaluar la seguridad y eficacia del producto en un ensayo clínico fase II de evaluación antes y después de la aplicación del tratamiento. Este es una contribución importante para el grupo de investigación quien contará con el protocolo para informar al INVIMA cuando este estudio se lleve a cabo. El protocolo elaborado incluyó considerar como desenlace primario, la presencia de eventos adversos y la cicatrización completa de la herida. Así como, en las curaciones semanales, la evaluación de la calidad del tejido presente en la herida, la presencia de exudados, la disminución del tamaño y del dolor en función del tiempo. Lo cual, llevará a que los resultados que se obtengan durante la ejecución del mismo sean robustos.

La inclusión en el protocolo y en la guía de manejo del procedimiento paso a paso que se debe seguir en cada curación, se hizo con el fin de homogenizar la forma de aplicación del sustituto – incluyendo la terapia elastocompresiva. Esto es recomendable porque no siempre en los ensayos clínicos que encontramos reportados en la literatura se describe la forma de aplicación del producto evaluado.

En nuestro caso, se partió de la demostración de la efectividad clínica demostrada en el estudio de casos para proponer el protocolo del estudio, ya que una de las dificultades de los estudios clínicos de este tipo de productos es que buscan resultados de eficacia (máximo efecto del medicamento en condiciones ideales) y en el manejo de heridas crónicas, como las úlceras venosas, las condiciones no pueden ser ideales (19). Gracias a los resultados de estos casos, se pudo homogenizar la población objeto del estudio y las características de la lesión para obtener los datos que permitan relacionar las condiciones de la herida con el tiempo aproximado de cierre. Por último, al revisar los criterios que las agencias regulatorias consideran para el desarrollo de ensayos clínicos en pacientes con


úlceras venosas, el protocolo expuesto cumple con parámetros adecuados para la evaluación de la seguridad y eficacia del soporte artificial acelular de colágeno tipo I.

8. Conclusiones

- Los reportes de caso realizados en esta tesis indican que las úlceras venosas tratadas se resolvieron en tiempos menores de 12 semanas. Evidencia que el soporte acelular de colágeno tipo I promueve la regeneración de piel, propicia el acercamiento concéntrico de los bordes de la herida, la aparición de tejido de granulación y epitelial, la modulación de la inflamación y promueve el desbridamiento del tejido desvitalizado.
- El producto fue seguro durante la realización de los reportes de casos, considerando la ausencia de eventos adversos.
- La guía de aplicación del soporte artificial acelular de colágeno tipo I elaborada a partir de la experiencia adquirida al hacer los reportes de caso y considerando la literatura disponible, constituye un insumo de gran importancia para estandarizar el procedimiento que se debe seguir durante el tratamiento.
- Es necesario realizar estudios de seguridad y eficacia de este dispositivo con procesos ya estandarizados en búsqueda de evidencia más robusta que demuestre los beneficios del uso de esta tecnología por parte de profesionales en el manejo de estas heridas.

9. Anexos

Anexo 1.

	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:	
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:	25-07-2018
		Página 1 de 3	

“Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal: Martha Raquel Fontanilla Duque, Investigador Senior, Química Farmacéutica Universidad Nacional. Grupo de Trabajo en ingeniería de tejidos de la Universidad Nacional de Colombia.


Iniciales del paciente _____ **CC** _____

El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos y el Grupo de Investigación en Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, se encuentran realizando un estudio para la elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas atendidos en consulta externa en la ciudad de Bogotá.

Para que usted haga parte de este estudio se solicita su autorización mediante la firma de este consentimiento informado. Los datos que usted proporcione se registrarán en su historia clínica una vez se determine en la valoración médica inicial que cumple con los criterios de inclusión y no presenta ningún parámetro de exclusión, con la confidencialidad de una historia clínica; según la pertinencia se procederá a solicitar exámenes de control al inicio del estudio, dentro de los cuales pueden haber: perfil infeccioso, metabólico, entre otros.

El tratamiento pretende cubrir el manejo de la úlcera hasta su resolución y evaluar semana a semana la evolución de la misma, haciendo énfasis en parámetros de seguridad del uso del dispositivo y el cierre de la herida. Se realiza una curación semanal en el sitio de la úlcera y se aplicara el sustituto acelular humectado con solución salina al 0.9%.

La curación incluye la limpieza del sitio de la úlcera y debridamiento (retiro de tejido no viable) con el objetivo de formar un lecho sangrante que favorece el tratamiento; este proceso puede presentar complicaciones como: dolor local, sangrado excesivo, parestesia (adormecimiento del área) e infección.


 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:		
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01	
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:	25-07-2018	
		Página 2 de 3		

El sustituto artificial acelular está compuesto por mallas de colágeno tipo I, elaboradas por un procedimiento ya estandarizado del grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia, que cuenta con registro sanitario INVIMA número 2017DM-0015999 para la comercialización del soporte. Este es un procedimiento que hasta ahora se está perfeccionando y las observaciones encontradas en este estudio se utilizarán para diferentes proyectos involucrados en la elaboración de tejidos artificiales.

Si usted autoriza, se tomarán fotografías antes y después de la aplicación del tratamiento en el sitio de la lesión y se realizará una valoración de seguimiento semanal con su respectivo registro fotográfico. Toda la información suministrada será confidencial y las fotografías no incluirán zonas de reconocimiento garantizando su confidencialidad.

Se espera que este estudio permita la elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras crónicas, los resultados que se obtendrán son inherentes al tratamiento, pero no recibirá ningún informe de resultado personalizado ni retribución económica por su participación.

Su participación en este estudio es voluntaria, puede rehusarse a participar en este si así lo desea. El investigador podría excluirlo del estudio en cualquier momento si es necesario para su seguridad.

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:	
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:	25-07-2018
		Página 3 de 3	

Usted recibirá una copia firmada de este documento.

Yo, _____, identificado(a) con cédula de ciudadanía número _____, de _____, confirmo que, después de leer y comprender lo anterior y haber tenido la oportunidad de preguntar y solicitar cualquier explicación adicional, autorizo plenamente mi participación en el presente estudio.

Comprendo que tengo la libertad de participar o no hacerlo, en el estudio sin perjudicarme o perjudicar mi atención médica. Me ha sido confirmado que toda la información personal que sea divulgada a terceros, será realizada sin revelar mi identidad.

Confirmo que me han sido explicados la naturaleza y el objetivo de este estudio de investigación clínica, los posibles riesgos y beneficios de este y el procedimiento respecto al cual el consentimiento con conocimiento de causa ha sido dado por el abajo firmante.

Firma _____ Identificación _____
 Fecha _____

Representante legal y /o familiar:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Testigo 1:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Testigo 2:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Investigador:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____

Anexo 2.**GTIT-P01-F01 Formato de Registro Fotográfico**

TITULO DE ESTUDIO: "Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

Fecha:
Lugar:
Hora:
Nombre del paciente:
Número de historia clínica:
Consentimiento informado: SI___No_____
Sesión No.
Número de fotografías realizadas:
Registro fotográfico realizado por:

GTIT-P01-F02 Formato consentimiento informado audiovisual

TITULO DE ESTUDIO: "Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

CONSENTIMIENTO INFORMADO**TOMA DE FOTOGRAFÍAS Y/O GRABACIONES AUDIOVISUALES**

Nombre del Paciente: _____ **Fecha:** _____

Doy mi consentimiento para la toma de fotografías, videos, grabaciones de voz a mi o a mi hijo (a) (o persona de la cual soy el acudiente o representante legal). Entiendo que la información puede ser utilizada como parte de mi historial médico, como parte de docencia médica, congresos médicos o científicos o para publicación en libros o artículos. Entiendo igualmente que no voy a recibir ningún incentivo económico. Si me niego, esto no afectará la atención médica adecuada. Si tengo alguna pregunta o deseo retirar mi consentimiento en el futuro debo contactar a:

Nombre Médico. Dirección y Teléfono.

Autorización para la utilización del material

Autorizo que las fotografías, los videos y las grabaciones de voz se usen en publicaciones médicas, congresos médicos y científicos, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional. Aunque dichas fotografías, videos o grabaciones de voz serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre), entiendo que es posible que alguien me reconozca. Estoy de acuerdo con que mi imagen se muestre para efectos académicos y para mi historia clínica.

Autorizo que mi imagen sea utilizada para la enseñanza y que se use para mi historia clínica, **PERO NO**, para publicaciones médicas.

Autorizo que mi imagen se utilice **SOLAMENTE** como parte de la historia clínica.

Confirmo que el consentimiento se me ha explicado en términos que entiendo, y firmo a continuación,

Firma Paciente/Acudiente Legal

Testigo

Anexo 3.

GTIT-P01-F01 Formato de Registro Fotográfico

TITULO DE ESTUDIO: "Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

Fecha:	17/04/2019
Lugar:	Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá
Hora:	11:00 am
Nombre del paciente:	Gloria Cortes
Número de historia clínica:	415 63409
Consentimiento informado:	SI <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Sesión No.	12
Número de fotografías realizadas:	25
Registro fotográfico realizado por:	Julian Hernández

GTIT-P01-F02 Formato consentimiento informado audiovisual

TITULO DE ESTUDIO: ""Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas.""

CONSENTIMIENTO INFORMADO
TOMA DE FOTOGRAFÍAS Y/O GRABACIONES AUDIOVISUALES

Nombre del Paciente: Gloria Cortes Gutierrez Fecha: Abril 13/2019

Doy mi consentimiento para la toma de fotografías, videos, grabaciones de voz a mi o a mi hijo (a) (o persona de la cual soy el acudiente o representante legal). Entiendo que la información puede ser utilizada como parte de mi historial médico, como parte de docencia médica, congresos médicos o científicos o para publicación en libros o artículos. Entiendo igualmente que no voy a recibir ningún incentivo económico. Si me niego, esto no afectará la atención médica adecuada. Si tengo alguna pregunta o deseo retirar mi consentimiento en el futuro debo contactar a:

Nombre Médico. Dirección y Teléfono.

Autorización para la utilización del material

Autorizo que las fotografías, los videos y las grabaciones de voz se usen en publicaciones médicas, congresos médicos y científicos, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional. Aunque dichas fotografías, videos o grabaciones de voz serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre), entiendo que es posible que alguien me reconozca. Estoy de acuerdo con que mi imagen se muestre para efectos académicos y para mi historia clínica.


Autorizo que mi imagen sea utilizada para la enseñanza y que se use para mi historia clínica, PERO NO, para publicaciones médicas.

Autorizo que mi imagen se utilice SOLAMENTE como parte de la historia clínica.

Confirmando que el consentimiento se me ha explicado en términos que entiendo, y firmo a continuación,

Gloria Cortes
41563409
Firma Paciente/Acudiente Legal

Jolanda Panesso Cortes (Hija)
Testigo [Firma]
cc. 52'098.046 B66'

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:		
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01	
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:		
		Página 1 de 3		

"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal: Martha Raquel Fontanilla Duque, Investigador Senior, Química Farmacéutica Universidad Nacional. Grupo de Trabajo en ingeniería de tejidos de la Universidad Nacional de Colombia.


Iniciales del paciente GC - - CC 41 5 6 3 4 0 9 - -

El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos y el Grupo de Investigación en Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, se encuentran realizando un estudio para la elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas atendidos en consulta externa en la ciudad de Bogotá.

Para que usted haga parte de este estudio se solicita su autorización mediante la firma de este consentimiento informado. Los datos que usted proporcione se registrarán en su historia clínica una vez se determine en la valoración médica inicial que cumple con los criterios de inclusión y no presenta ningún parámetro de exclusión, con la confidencialidad de una historia clínica; según la pertinencia se procederá a solicitar exámenes de control al inicio del estudio, dentro de los cuales pueden haber: perfil infeccioso, metabólico, entre otros.

El tratamiento pretende cubrir el manejo de la úlcera hasta su resolución y evaluar semana a semana la evolución de la misma, haciendo énfasis en parámetros de seguridad del uso del dispositivo y el cierre de la herida. Se realiza una curación semanal en el sitio de la úlcera y se aplicara el sustituto acelular humectado con solución salina al 0.9%.

La curación incluye la limpieza del sitio de la úlcera y debridamiento (retiro de tejido no viable) con el objetivo de formar un lecho sangrante que favorece el tratamiento, este proceso puede presentar complicaciones como: dolor local, sangrado excesivo, parestesia (adormecimiento del área) e infección.


 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:		
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01	
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:		
		Página 2 de 3		

El sustituto artificial acelular está compuesto por mallas de colágeno tipo I, elaboradas por un procedimiento ya estandarizado del grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia, que cuenta con registro sanitario INVIMA número 2017DM-0015999 para la comercialización del soporte. Este es un procedimiento que hasta ahora se está perfeccionando y las observaciones encontradas en este estudio se utilizarán para diferentes proyectos involucrados en la elaboración de tejidos artificiales.

Si usted autoriza, se tomarán fotografías antes y después de la aplicación del tratamiento en el sitio de la lesión y se realizará una valoración de seguimiento semanal con su respectivo registro fotográfico. Toda la información suministrada será confidencial y las fotografías no incluirán zonas de reconocimiento garantizando su confidencialidad.

Se espera que este estudio permita la elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras crónicas, los resultados que se obtendrán son inherentes al tratamiento, pero no recibirá ningún informe de resultado personalizado ni retribución económica por su participación.

Su participación en este estudio es voluntaria, puede rehusarse a participar en este si así lo desea. El investigador podría excluirlo del estudio en cualquier momento si es necesario para su seguridad.

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:	
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:	
		Página 3 de 3	

Usted recibirá una copia firmada de este documento.

Yo, Ponessa Cortés, identificado(a) con cédula de ciudadanía número 41563409, de Bogotá, confirmo que, después de leer y comprender lo anterior y haber tenido la oportunidad de preguntar y solicitar cualquier explicación adicional, autorizo plenamente mi participación en el presente estudio.

Comprendo que tengo la libertad de participar o no hacerlo, en el estudio sin perjudicarme o perjudicar mi atención médica. Me ha sido confirmado que toda la información personal que sea divulgada a terceros, será realizada sin revelar mi identidad.

Confirmo que me han sido explicados la naturaleza y el objetivo de este estudio de investigación clínica, los posibles riesgos y beneficios de este y el procedimiento respecto al cual el consentimiento con conocimiento de causa ha sido dado por el abajo firmante.

Firma: Ponessa Cortés Identificación 41563409
 Fecha: 14/04/2019
 Representante legal y /o familiar:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Testigo 1:

Nombre: Wilson Antonio Ponessa Cortés Firma: [Firma]
 Número de cédula: CC. 79.601.513 Fecha: Abril 12 / 2019
 Parentesco: Hijo.

Testigo 2:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Investigador:

Nombre: Julian Hernández Firma: [Firma]
 Número de cédula: 1013647403 Fecha: 17/04/2019

GTIT-P01-F01 Formato de Registro Fotográfico

TITULO DE ESTUDIO: "Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

Fecha:	20/09/2019
Lugar:	Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá
Hora:	11:00 am
Nombre del paciente:	Ana Adelina Barboza Caro
Número de historia clínica:	36570403
Consentimiento informado:	SI <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Sesión No.	6
Número de fotografías realizadas:	6
Registro fotográfico realizado por:	Julian Hernández

GTIT-P01-F02 Formato consentimiento informado audiovisual

TITULO DE ESTUDIO: "ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO CLÍNICO PARA UN ENSAYO CLÍNICO FASE II DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN SOPORTE ARTIFICIAL ACELAR EN PACIENTES CON ULCERAS venosas"

CONSENTIMIENTO INFORMADO
TOMA DE FOTOGRAFÍAS Y/O GRABACIONES AUDIOVISUALES

Nombre del Paciente: Ana Adelina Barlow Fecha: Sep 20- 2019

Doy mi consentimiento para la toma de fotografías, videos, grabaciones de voz a mi o a mi hijo (a) (o persona de la cual soy el acudiente o representante legal). Entiendo que la información puede ser utilizada como parte de mi historial médico, como parte de docencia médica, congresos médicos o científicos o para publicación en libros o artículos. Entiendo igualmente que no voy a recibir ningún incentivo económico. Si me niego, esto no afectará la atención médica adecuada. Si tengo alguna pregunta o deseo retirar mi consentimiento en el futuro debo contactar a:

Nombre Médico. Dirección y Teléfono.

Autorización para la utilización del material

Autorizo que las fotografías, los videos y las grabaciones de voz se usen en publicaciones médicas, congresos médicos y científicos, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional. Aunque dichas fotografías, videos o grabaciones de voz serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre), entiendo que es posible que alguien me reconozca. Estoy de acuerdo con que mi imagen se muestre para efectos académicos y para mi historia clínica.

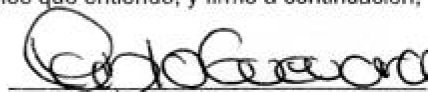
Autorizo que mi imagen sea utilizada para la enseñanza y que se use para mi historia clínica, **PERO NO**, para publicaciones médicas.

Autorizo que mi imagen se utilice **SOLAMENTE** como parte de la historia clínica.


Confirmando que el consentimiento se me ha explicado en términos que entiendo, y firmo a continuación,



Firma Paciente/Acudiente Legal



Testigo

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:		
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01	
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:		
		Página 1 de 3		

"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal: Martha Raquel Fontanilla Duque, Investigador Senior, Química Farmacéutica Universidad Nacional. Grupo de Trabajo en ingeniería de tejidos de la Universidad Nacional de Colombia.


Iniciales del paciente A A B C CC 3 6 5 7 0 4 0 3 - -

El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos y el Grupo de Investigación en Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, se encuentran realizando un estudio para la elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas atendidos en consulta externa en la ciudad de Bogotá.

Para que usted haga parte de este estudio se solicita su autorización mediante la firma de este consentimiento informado. Los datos que usted proporcione se registrarán en su historia clínica una vez se determine en la valoración médica inicial que cumple con los criterios de inclusión y no presenta ningún parámetro de exclusión, con la confidencialidad de una historia clínica; según la pertinencia se procederá a solicitar exámenes de control al inicio del estudio, dentro de los cuales pueden haber: perfil infeccioso, metabólico, entre otros.

El tratamiento pretende cubrir el manejo de la úlcera hasta su resolución y evaluar semana a semana la evolución de la misma, haciendo énfasis en parámetros de seguridad del uso del dispositivo y el cierre de la herida. Se realiza una curación semanal en el sitio de la úlcera y se aplicara el sustituto acelular humectado con solución salina al 0.9%.

La curación incluye la limpieza del sitio de la úlcera y debridamiento (retiro de tejido no viable) con el objetivo de formar un lecho sangrante que favorece el tratamiento; este proceso puede presentar complicaciones como: dolor local, sangrado excesivo, parestesia (adormecimiento del área) e infección.


 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:	
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:	
		Página 2 de 3	

El sustituto artificial acelular está compuesto por mallas de colágeno tipo I, elaboradas por un procedimiento ya estandarizado del grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia, que cuenta con registro sanitario INVIMA número 2017DM-0015999 para la comercialización del soporte. Este es un procedimiento que hasta ahora se está perfeccionando y las observaciones encontradas en este estudio se utilizarán para diferentes proyectos involucrados en la elaboración de tejidos artificiales.

Si usted autoriza, se tomarán fotografías antes y después de la aplicación del tratamiento en el sitio de la lesión y se realizará una valoración de seguimiento semanal con su respectivo registro fotográfico. Toda la información suministrada será confidencial y las fotografías no incluirán zonas de reconocimiento garantizando su confidencialidad.

Se espera que este estudio permita la elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras crónicas, los resultados que se obtendrán son inherentes al tratamiento, pero no recibirá ningún informe de resultado personalizado ni retribución económica por su participación.

Su participación en este estudio es voluntaria, puede rehusarse a participar en este si así lo desea. El investigador podría excluirlo del estudio en cualquier momento si es necesario para su seguridad.

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:		
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01	
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:		
		Página 3 de 3		

Usted recibirá una copia firmada de este documento.

Yo, Cristina Alejandra Barona Cano, identificado(a) con cédula de ciudadanía número 36.570.403 de la página 1, confirmando que, después de leer y comprender lo anterior y haber tenido la oportunidad de preguntar y solicitar cualquier explicación adicional, autorizo plenamente mi participación en el presente estudio.

Comprendo que tengo la libertad de participar o no hacerlo, en el estudio sin perjudicarme o perjudicar mi atención médica. Me ha sido confirmado que toda la información personal que sea divulgada a terceros, será realizada sin revelar mi identidad.

Confirmando que me han sido explicados la naturaleza y el objetivo de este estudio de investigación clínica, los posibles riesgos y beneficios de este y el procedimiento respecto al cual el consentimiento con conocimiento de causa ha sido dado por el abajo firmante.

Firma [Firma] Identificación 36560403
 Fecha sept 20 - 2019
 Representante legal y/o familiar:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Testigo 1:

Nombre: Pablo Cesar Gueraña Firma: [Firma]
 Número de cédula: 79.628.984 Fecha: _____
 Parentesco: HIJO

Testigo 2:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Investigador:

Nombre: Johán Fernando Firma: [Firma]
 Número de cédula: 1013647407 Fecha: 20/09/2019

GTIT-P01-F01 Formato de Registro Fotográfico

TITULO DE ESTUDIO: "Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

Fecha:	10/04/2021
Lugar:	Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá.
Hora:	2:00 pm.
Nombre del paciente:	Oscar Guillermo Jimenez Terzo
Número de historia clínica:	80023474
Consentimiento informado:	SI <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Sesión No.	2
Número de fotografías realizadas:	4
Registro fotográfico realizado por:	Julian Hernández

Formato consentimiento informado audiovisual

TITULO DE ESTUDIO: "Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte de colágeno I celular en pacientes con úlceras venosas."

CONSENTIMIENTO INFORMADO TOMA DE FOTOGRAFÍAS Y/O GRABACIONES AUDIOVISUALES

Nombre del Paciente: Osca Guillermo Jimenez Fecha: 12-11-2021

Doy mi consentimiento para la toma de fotografías, videos, grabaciones de voz a mi o a mi hijo (a) (o persona de la cual soy el acudiente o representante legal). Entiendo que la información puede ser utilizada como parte de mi historial médico, como parte de docencia médica, congresos médicos o científicos o para publicación en libros o artículos. Entiendo igualmente que no voy a recibir ningún incentivo económico. Si me niego, esto no afectará la atención médica adecuada. Si tengo alguna pregunta o deseo retirar mi consentimiento en el futuro debo contactar a:

Nombre Médico. Dirección y Teléfono.

Autorización para la utilización del material

Autorizo que las fotografías, los videos y las grabaciones de voz se usen en publicaciones médicas, congresos médicos y científicos, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional. Aunque dichas fotografías, videos o grabaciones de voz serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre), entiendo que es posible que alguien me reconozca. Estoy de acuerdo con que mi imagen se muestre para efectos académicos y para mi historia clínica.

Autorizo que mi imagen sea utilizada para la enseñanza y que se use para mi historia clínica, PERO NO, para publicaciones médicas.

Autorizo que mi imagen se utilice SOLAMENTE como parte de la historia clínica.


Confirmando que el consentimiento se me ha explicado en términos que entiendo, y firmo a continuación,

Osca
80023474

Firma Paciente/Acudiente Legal

Martha e Tenjo
ee 3550169

Testigo

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:	
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:	25-07-2018
		Página 1 de 3	

"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal: Martha Raquel Fontanilla Duque, Investigador Senior, Química Farmacéutica Universidad Nacional. Grupo de Trabajo en ingeniería de tejidos de la Universidad Nacional de Colombia.


Iniciales del paciente 0 9 J T CC 8 0 0 2 3 4 7 4 - -

El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos y el Grupo de Investigación en Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, se encuentran realizando un estudio para la Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de seguridad y eficacia de un soporte de colágeno I acelular en pacientes con úlceras venosas.

Para que usted haga parte de este estudio se solicita su autorización mediante la firma de este consentimiento informado. Los datos que usted proporcione se registrarán en su historia clínica una vez se determine en la valoración médica inicial que cumple con los criterios de inclusión y no presenta ningún parámetro de exclusión, con la confidencialidad de una historia clínica; según la pertinencia se procederá a solicitar exámenes de control al inicio del estudio, dentro de los cuales pueden haber: perfil infeccioso, metabólico, entre otros.

El tratamiento pretende cubrir el manejo de la úlcera hasta su resolución y evaluar semana a semana la evolución de la misma; haciendo énfasis en parámetros de seguridad del uso del dispositivo y el cierre de la herida. Se realiza una curación semanal en el sitio de la úlcera y se aplicara el sustituto acelular humectado con solución salina al 0.9%.

La curación incluye la limpieza del sitio de la úlcera y debridamiento (retiro de tejido no viable) con el objetivo de formar un lecho sangrante que favorece el tratamiento; este proceso puede presentar complicaciones como: dolor local, sangrado excesivo, parestesia (adormecimiento del área) e infección.


 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 01
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA: 25-07-2018
		Página 2 de 3

El sustituto artificial acelular está compuesto por mallas de colágeno tipo I, elaboradas por un procedimiento ya estandarizado del grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia, que cuenta con registro sanitario INVIMA número 2017DM-0015999 para la comercialización del soporte. Este es un procedimiento que hasta ahora se está perfeccionando y las observaciones encontradas en este estudio se utilizarán para diferentes proyectos involucrados en la elaboración de tejidos artificiales.

Si usted autoriza, se tomarán fotografías antes y después de la aplicación del tratamiento en el sitio de la lesión y se realizará una valoración de seguimiento semanal con su respectivo registro fotográfico. Toda la información suministrada será confidencial y las fotografías no incluirán zonas de reconocimiento garantizando su confidencialidad.

Se espera que este estudio permita la elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial acelular en pacientes con úlceras crónicas, los resultados que se obtendrán son inherentes al tratamiento, pero no recibirá ningún informe de resultado personalizado ni retribución económica por su participación.

Su participación en este estudio es voluntaria, puede rehusarse a participar en este si así lo desea. El investigador podría excluirlo del estudio en cualquier momento si es necesario para su seguridad.

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:	
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	"Elaboración de un protocolo clínico para un ensayo clínico fase II de eficacia y seguridad de un soporte artificial ocular en pacientes con úlceras venosas"	VIGENCIA:	25-07-2018
		Página 3 de 3	

Usted recibirá una copia firmada de este documento.

Yo, Señor Guillermo Jimenez Tenis, identificado(a) con cédula de ciudadanía número 80023474, de Sogotá, confirmo que, después de leer y comprender lo anterior y haber tenido la oportunidad de preguntar y solicitar cualquier explicación adicional, autorizo plenamente mi participación en el presente estudio.

Comprendo que tengo la libertad de participar o no hacerlo, en el estudio sin perjudicarme o perjudicar mi atención médica. Me ha sido confirmado que toda la información personal que sea divulgada a terceros, será realizada sin revelar mi identidad.

Confirmando que me han sido explicados la naturaleza y el objetivo de este estudio de investigación clínica, los posibles riesgos y beneficios de este y el procedimiento respecto al cual el consentimiento con conocimiento de causa ha sido dado por el abajo firmante.

Firma [Firma] Identificación 80023474
 Fecha 10 - Abril - 2021

Representante legal y/o familiar:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Testigo 1:

Nombre: Martha C Tenis Firma: Martha C Tenis
 Número de cédula: 35501169 Fecha: 10 - Abril - 2021
 Parentesco: Mama

Testigo 2:

Nombre: _____ Firma: _____
 Número de cédula: _____ Fecha: _____
 Parentesco: _____

Investigador:

Nombre: Julian Daniel Hernandez Martinez Firma: [Firma]
 Número de cédula: 1013642207 Fecha: 10/04/2021

Anexo 4.

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I
EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN
CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II**

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal: Martha Raquel Fontanilla Duque, Investigador Senior, Química Farmacéutica Universidad Nacional. Grupo de Trabajo en ingeniería de tejidos de la Universidad Nacional de Colombia.

Iniciales del paciente _____ **CC** _____

El Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos y el Grupo de Investigación en Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, se encuentran realizando un estudio de seguridad y eficacia de un sustituto acelular de colágeno tipo I en el tratamiento de úlceras venosas en pacientes atendidos en consulta externa en la ciudad de Bogotá.

Para que usted haga parte de este estudio se solicita su autorización mediante la firma de este consentimiento informado. Los datos que usted proporcione se registrarán en su historia clínica una vez se determine en la valoración médica inicial que cumple con los criterios de inclusión y no presenta ningún parámetro de exclusión, con la confidencialidad de una historia clínica; se procederá a solicitar los exámenes de control al inicio y a la semana 6 del tratamiento: hemoglobina glicosilada, albúmina, creatinina y enzimas hepáticas ALT y AST.

El tratamiento tiene una duración de 12 semanas con una sesión de intervención cada 7 días (+/- 2 días) donde se realiza una curación en el sitio de la úlcera y se aplicara el sustituto acelular de colágeno tipo I, humectado con solución salina al 0.9%.

La curación incluye la limpieza del sitio de la úlcera y desbridamiento (retiro de tejido no viable) con el objetivo de formar un lecho sangrante que favorece el tratamiento; este proceso puede presentar complicaciones como: dolor local, sangrado excesivo, parestesia (adormecimiento del área) e infección.

El sustituto artificial acelular está compuesto por mallas de colágeno tipo I, elaboradas por un procedimiento ya estandarizado del grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos de la Universidad Nacional de Colombia, que cuenta con registro sanitario INVIMA número 2017DM-0015999 para la comercialización del soporte. Este es un procedimiento que hasta ahora se está perfeccionando y las observaciones encontradas en este estudio se utilizarán para diferentes proyectos involucrados en la elaboración de tejidos artificiales. Si usted autoriza, se tomarán fotografías antes y después de la aplicación del tratamiento en el sitio de la lesión y se realizará una valoración de seguimiento semanal con seguimiento fotográfico cada dos semanas. Toda la información suministrada será confidencial y las fotografías no incluirán zonas de reconocimiento garantizando su confidencialidad.

Se espera que este estudio demuestre la seguridad y eficacia del sustituto acelular en el tratamiento de úlceras venosas, los resultados que se obtendrán son inherentes al tratamiento, pero no recibirá ningún informe de resultado personalizado ni retribución económica por su participación.

Su participación en este estudio es voluntaria, puede rehusarse a participar en este si así lo desea. El investigador podría excluirlo del estudio en cualquier momento si es necesario para su seguridad. Este estudio contará con una póliza de responsabilidad para ensayos clínicos para cada paciente.

Usted recibirá una copia firmada de este documento.

Yo, _____, identificado(a) con cédula de ciudadanía número _____, de _____, confirmo que, después de leer y comprender lo anterior y haber tenido la oportunidad de preguntar y solicitar cualquier explicación adicional, autorizo plenamente mi participación en el presente estudio.

Comprendo que tengo la libertad de participar o no hacerlo, en el estudio sin perjudicarme o perjudicar mi atención médica. Me ha sido confirmado que toda la información personal que sea divulgada a terceros, será realizada sin revelar mi identidad.

Confirmando que me han sido explicados la naturaleza y el objetivo de este estudio de investigación clínica, los posibles riesgos y beneficios de este y el procedimiento respecto al cual el consentimiento con conocimiento de causa ha sido dado por el abajo firmante.

Firma _____ Identificación _____

Fecha _____

Representante legal y /o familiar:

Nombre: _____ Firma: _____

Número de cédula: _____ Fecha: _____

Parentesco: _____

Testigo 1:

Nombre: _____ Firma: _____

Número de cédula: _____ Fecha: _____

Parentesco: _____

Testigo 2:

Nombre: _____ Firma: _____

Número de cédula: _____ Fecha: _____


Parentesco: _____

Investigador:

Nombre: _____ Firma: _____

Número de cédula: _____ Fecha: _____

Anexo 5.

	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	CÓDIGO:	
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II	VIGENCIA:	25-07-2018
		Página 124 de 149	

Protocolo de Obtención de Imágenes Fotográficas

TITULO DE ESTUDIO: SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II

1. Objetivo

Obtener registro fotográfico de las lesiones ulceradas en miembros inferiores como ayuda diagnóstica y de seguimiento clínico consistente y reproducible científicamente.

2. Alcance

Registro fotográfico limitado a región de miembros inferiores de los pacientes incluidos en el ensayo clínico.

3. Abreviaturas y Definiciones

- **Registro Fotográfico:** Se refiere al documento o conjunto de documentos cuyo soporte es la fotografía, con el fin de ser utilizada con posterioridad por los investigadores del ensayo clínico.
- **Cámara:** La cámara fotográfica es un dispositivo tecnológico que tiene como objetivo o función principal el tomar imágenes en una situación y tiempo determinados de la lesión ulcerada.
- **Iluminación:** en fotografía es el conjunto de técnicas, materiales y efectos utilizados para iluminar la lesión del individuo con la úlcera.
- **Fondo:** Es el contexto en el que se obtiene la fotografía, el entorno que la rodea.
- **Zoom:** Es un objetivo o dispositivo fotográfico de distancia focal variable, manteniendo el plano-imagen en el mismo sitio.

4. Contenido

Tabla 1.

Nombre	Código
Registro Fotográfico	GTIT-P01-F01 Formato de Registro Fotográfico

Tabla 2.

Nombre	Código
Consentimiento informado audiovisual	GTIT-P01-F02 Formato consentimiento informado audiovisual

5. Materiales y Equipos:

Cámara Fotográfica:

- Resolución: (cantidad de puntos que componen la imagen) debe tener al menos 8 megapíxeles.
- Zoom: 3 aumentos ópticos (3X) mínimo.
- La pantalla LCD: mínimo 2,5 pulgadas.
- Tamaño del sensor CCD.
- Función macro de enfoque.
- La cuadrícula : referencia de los ejes horizontal/vertical.

6. Procedimiento

1. Obtener el consentimiento informado audiovisual por escrito del paciente. Se debe explicar todos los puntos del consentimiento y aclarar todas las dudas que le puedan surgir al paciente. Si el paciente declina en su consentimiento no se tomará ninguna fotografía. Ver formato GTIT-P01-F02 Formato consentimiento informado audiovisual.
2. Ubique siempre la misma habitación o sala para la toma de la fotografía. La cual no debe tener fuentes de luz natural. Debe tener iluminación artificial preferiblemente con luz blanca. La fuente de luz no debe iluminar directamente al paciente.

3. La lesión del paciente debe estar limpia; es decir se deben eliminar detritos y secreciones que puedan alterar la condición y evaluación de la úlcera; tampoco se debe realizar el registro fotográfico posterior a la curación; si este no es el propósito de la misma.
4. Se debe siempre tomar una foto que incluya el número de historia del paciente al iniciar cada sesión, con el objetivo de guiar el archivo digital.
5. La fecha no necesita ser estampada en la imagen, puesto que al tratarse de fotos digitales, ésta queda almacenada dentro del archivo junto con otra información técnica, en lo que se denomina especificación EXIF (Exchangeable Image File Format).
6. Se deben tomar las fotografías en el paciente en 6 posiciones: anterior, lateral derecho y lateral izquierdo (Ver Figura 1). Posterior, abdomen 45° derecho, abdomen 45° izquierdo (Ver Figura 2).

Figura 1. Posición del paciente (Medestore,2018)

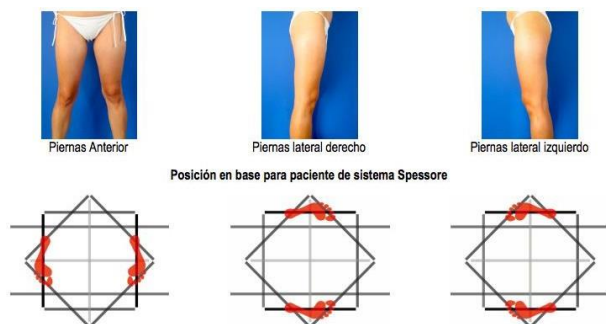
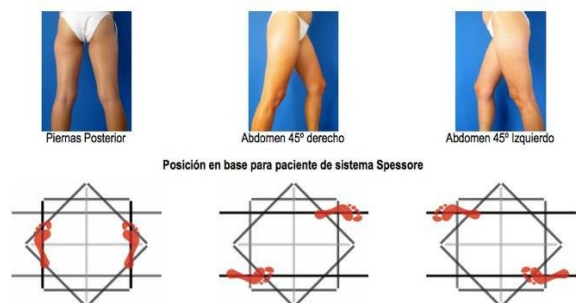


Figura 2. Posición para el paciente (Medestore,2018)



7. Se deben tomar mínimo 8 fotografías de una misma área y seleccionar al final las 4 mejores. Se deben eliminar las inadecuadas y hacer una copia adicional de seguridad al descargarlas de la memoria de la cámara.

8. La persona que realiza la fotografía y la copia de seguridad de los registros fotográficos debe ser la misma, velando por mantener la confidencialidad del paciente y los términos del consentimiento informado audiovisual.
9. El archivo digital debe ir identificado así: aaaaaaa.x.###.jpg, donde aaaaaaa es el número de historia, x una letra indicativa de la sesión fotográfica ("a" para la primera sesión, "b" para la segunda, etc) y ### es un número correlativo de tres cifras para distinguir las fotos dentro de una misma sesión; jpg es la extensión del archivo fotográfico empleado.

10. Responsables:

RESPONSABLE	ROL
Auxiliar de Enfermería	Acondicionar el área de toma de registro fotográfico
Enfermero (a)	Realización de limpieza de úlcera previo al registro fotográfico
Investigador	Toma de registro fotográfico, almacenamiento y custodia de imágenes.

11. Documentos de Referencia:

Solesio Pilarte F., Lorda Barraguer E., Lorda Barraguer A., Laredo Ortiz C., Rubio Verdú R.. Estandarización fotográfica en Cirugía Plástica y Estética. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. 2009 Jun [citado 2018 Sep 20] ; 35(2): 79-90. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922009000200001&lng=es.

Medestore, 2018. <http://www.medestore.mx/soporte/profesional/ms-spessore/manual-para-estandarizacion-de-fotografia.pdf>.

GTIT-P01-F01 Formato de Registro Fotográfico

TITULO DE ESTUDIO: SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II

Fecha:
Lugar:
Hora:
Nombre del paciente:
Número de historia clínica:
Consentimiento informado: SI____No_____
Sesión No.
Número de fotografías realizadas:
Registro fotográfico realizado por:

GTIT-P01-F02 Formato consentimiento informado audiovisual

TITULO DE ESTUDIO: SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II

CONSENTIMIENTO INFORMADO**TOMA DE FOTOGRAFÍAS Y/O GRABACIONES AUDIOVISUALES**

Nombre del Paciente: _____ **Fecha:** _____

Doy mi consentimiento para la toma de fotografías, videos, grabaciones de voz a mi o a mi hijo (a) (o persona de la cual soy el acudiente o representante legal). Entiendo que la información puede ser utilizada como parte de mi historial médico, como parte de docencia médica, congresos médicos o científicos o para publicación en libros o artículos. Entiendo igualmente que no voy a recibir ningún incentivo económico. Si me niego, esto no afectará la atención médica adecuada. Si tengo alguna pregunta o deseo retirar mi consentimiento en el futuro debo contactar a:

Nombre Médico. Dirección y Teléfono.

Autorización para la utilización del material

Autorizo que las fotografías, los videos y las grabaciones de voz se usen en publicaciones médicas, congresos médicos y científicos, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional. Aunque dichas fotografías, videos o grabaciones de voz serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre), entiendo que es posible que alguien me reconozca. Estoy de acuerdo con que mi imagen se muestre para efectos académicos y para mi historia clínica.

Autorizo que mi imagen sea utilizada para la enseñanza y que se use para mi historia clínica, **PERO NO**, para publicaciones médicas.

Autorizo que mi imagen se utilice **SOLAMENTE** como parte de la historia clínica.

Confirmando que el consentimiento se me ha explicado en términos que entiendo, y firmo a continuación,

Firma Paciente/Acudiente Legal

Testigo

Anexo 6.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACION DEL INGRESO AL ESTUDIO "SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II"							
Serial:		Número de identificación:					
Teléfono:							
Cuidador (parentesco):							
Teléfono del cuidador:							
Datos del paciente:							
1	Edad:	años					
2	Genero:	0=Masculino	1=Femenino				
3	Educación:	0 = Sin estudios	1=Primaria	2=Secundaria	3=Técnico/profesional		
4	Estrato:	1	2	3	4	5	6
5	Régimen de salud:	0=Vinculado	1=Subsidiado	2=Contributivo	3=Pre pagada		
6	Cuidador:	0=No	1=Si				
Datos clínicos:							
7	Índice de comorbilidad Charlson:	1	Enfermedad coronaria:				
		1	Insuficiencia cardiaca congestiva:				
		1	Enfermedad vascular periférica:				
		1	Enfermedad vascular cerebral:				
		1	Demencia:				
		1	Enfermedad pulmonar crónica:				
		1	Enfermedad del tejido conectivo:				
		1	Úlcera gastrointestinal:				
		1	Diabetes mellitus:				
		1	Enfermedad hepática:				
		2	Hemiplejia:				
		2	Insuficiencia renal moderada o severa:				
		2	Diabetes con alguna afectación orgánica:				
		2	Cualquier tumor, leucemia, linfoma:				
		3	Enfermedad hepática moderada o severa:				
6	VIH:						
6	Tumor metastásico:						
Puntaje:							
8	Índice tobillo/brazo:	Presión sistólica tobillo / presión sistólica brazo	Índice	>0,9= Normal	0,71-0,9= obstrucción leve	0,41-0,7= obstrucción moderada	<0,4= obstrucción grave
9	Pulso pedio:	0=Ausente	1=Presente				

10	CEAP:	Clasificación Clínica, E							
		C Grado clínico *							
		C0	C1	C2	C3	C4a	C4b	C5	C6
		No hay signos visibles o palpables de EV	Telangiectasias o venas reticulares	Varices; se distinguen de las venas reticulares por tener un diámetro de 3 mm o más.	Edema	Cambios en la piel y el tejido subcutáneo secundarios		Úlcera venosa curada	Úlcera venosa activa
						Pigmentación o eczema	Lipodermatosclerosis o atrofia blanca		
		E Etiología (Congénita (Ec), Prim							
		A Extensión Anatómica (Sistema Venoso Superficial (As), Perforante (A+ nº de las perforantes afectadas) Profundo (Ap), o Sin Identificar).							
		P Fisiopatología (Reflujo (Fr), Obstrucción (Fo), Ambos (Fr+Fo), Sin Identificar).							
		* Para la pres C2A o C5S. Los síntomas incluyen dolor, do y otras quejas atribuibles a la disfunción venosa.							
		Clasificación Clínica:							
11	VCSS:	Descriptor	Ausente (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Severo (3)			
		Dolor	Ninguno	Ocasional	Diariamente	Limitación diaria			
		Venas varicosas	Ninguno	Pocas	Pantorrilla o muslo	Pantorrilla o muslo			
		Edema venoso	Ninguno	Pie y tobillo	Por encima del tobillo, debajo de la rodilla	Por encima de las rodillas			
		Pigmentación en la piel	Ninguno	Perimaleolar	Difuso, 1/3 inferior	Más ancho, por encima de 1/3 inferior			
		Inflamación	Ninguno	Perimaleolar	Difuso, 1/3 inferior	Más ancho, por encima de 1/3 inferior			
		Induración	Ninguno	Perimaleolar	Difuso, 1/3 inferior	Más ancho, por encima de 1/3 inferior			
		No. Úlceras activas	Ninguno	1	2	≥3			
		Tamaño de la úlcera activa	Ninguno	<2 cm	2-6 cm	>6cm			
		Duración de la úlcera	Ninguno	<3 meses	3-12 meses	>1 año			
		Terapia compresiva	Ninguno	Intermitente	Varios días	Total aceptación			
		índice:		0=Ausente	1=Leve	2=Moderado	3=Severo		
Exploración física:		Paraclínicos:							
12	Talla:	mts			Dato de ingreso	Dato 6 ^{ta} semana			
13	Peso:	kg	15 Albumina sérica:		mg/dl	mg/dl			
14	IMC:		16 Creatinina:		mg/dl	mg/dl			
		17 Alanino aminotransferasa (ALT)		U/L	U/L				
		18 Aspartato aminotransferasa (AST)		U/L	U/L				
		19 Hemoglobina glicosilada		%					
20	Temporalidad:	0=Aguda(<3 meses)		1=Subaguda(3-6 meses)		2=Crónica(>6 meses)			
21	Miembro afectado:	0=Miembro inferior derecho			1=Miembro inferior izquierdo				
22	Ubicación:	0=Supra-maleolar anterior	1=Supra-maleolar posterior	2=Tibial anterior		3=Tibial posterior			

Anexo 7.

FORMATO DE SEGUIMIENTO SEMANAL DEL ESTUDIO "SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II"																																																																							
Serial:		Número de identificación:																																																																					
Fecha de curación:																																																																							
Numero de curación:																																																																							
Datos de la úlcera:																																																																							
23	Escala PUSH:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fecha</th> <th colspan="5"></th> <th>Valor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Longitud x anchura (cm)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td><0.3</td> <td>0,3 - 0,6</td> <td>0,7 - 1</td> <td>1,1 - 2</td> <td>2,1 - 3</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Cantidad de exudado</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3,1 - 4,0</td> <td>4,1 - 8,0</td> <td>8,1 - 12</td> <td>12,1 - 24</td> <td>>24</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tipo de tejido</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cerrado</td> <td>Tejido epitelial</td> <td>Tejido de granulación</td> <td>Esfacelos</td> <td>Tejido necrótico</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"></td> <td>Puntuación total:</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>										Fecha						Valor	Longitud x anchura (cm)	0	1	2	3	4	5		0	<0.3	0,3 - 0,6	0,7 - 1	1,1 - 2	2,1 - 3		Cantidad de exudado	6	7	8	9	10			3,1 - 4,0	4,1 - 8,0	8,1 - 12	12,1 - 24	>24			Tipo de tejido	0	1	2	3	4			Cerrado	Tejido epitelial	Tejido de granulación	Esfacelos	Tejido necrótico									Puntuación total:	
		Fecha						Valor																																																															
		Longitud x anchura (cm)	0	1	2	3	4	5																																																															
			0	<0.3	0,3 - 0,6	0,7 - 1	1,1 - 2	2,1 - 3																																																															
		Cantidad de exudado	6	7	8	9	10																																																																
3,1 - 4,0	4,1 - 8,0		8,1 - 12	12,1 - 24	>24																																																																		
Tipo de tejido	0	1	2	3	4																																																																		
	Cerrado	Tejido epitelial	Tejido de granulación	Esfacelos	Tejido necrótico																																																																		
						Puntuación total:																																																																	
24	Área:	Ancho (cm)		Largo (cm)		Ancho x Largo cm ²																																																																	
25	Morfología:	0=Regular		1=Irregular																																																																			
26	Área según tipo de tejido:	Tejido necrótico		Ancho (cm)		Largo (cm)		Ancho x Largo cm ²																																																															
		Esfacelos		Ancho (cm)		Largo (cm)		Ancho x Largo cm ²																																																															
		Tejido de granulación		Ancho (cm)		Largo (cm)		Ancho x Largo cm ²																																																															
		Tejido epitelial		Ancho (cm)		Largo (cm)		Ancho x Largo cm ²																																																															
27	Exudado:	0=Ninguno		1=Ligero		2=Moderado		3=Abundante																																																															
28	Tipo de exudado	0=Seroso		1=Sero-sanguinolento		2=Purulento																																																																	
29	Piel perilesional	0=Integra		1=Macerada																																																																			
30	Dolor en la úlcera	EVA																																																																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																																											
		Sin dolor	Poco dolor		Dolor moderado		Dolor fuerte		Dolor muy fuerte																																																														
31. Tratamiento:				32. Eventos adversos																																																																			
Aplicación del soporte				0=No		1=Si																																																																	
Semana de tratamiento:				Cual:																																																																			

Anexo 8.

TITULO DE ESTUDIO: “SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II”

FORMATO REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

1. INFORMACIÓN DEL REPORTANTE

Fecha de notificación			Origen del reporte	Nombre de la Institución donde ocurrió el evento			
AAAA	MM	DD					
Nombre del Reportante primario			Profesión del reportante primario	Correo del reportante primario			

2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento del paciente		Edad del paciente		Documento de identificación	Iniciales del paciente	Genero		Peso	Talla
AAAA	MM	DD	Edad	Años/Meses/días		Cédula de ciudadanía	M	F	(Kg)

3. INFORMACIÓN DEL TRATAMIENTO

Tratamiento	Indicación	Dosis	Unidad de medida	Vía de administración	Frecuencia de administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización

4. INFORMACIÓN DEL EVENTO ADVERSO

Fecha de Inicio del Evento Adverso	Evento Adverso:				
AAAA MM DD					
Descripción y análisis del Evento Adverso:		Desenlace del evento (Marcar con una X)			
		* Recuperado/Resuelto sin secuelas			
		* Recuperado/Resuelto con secuelas			
		* Recuperado/Resolviendo			
		*No recuperado/No resuelto			
		*Fatal			
		* Desconocido			
		Seriedad (Marcar con X)			
		* Produjo hospitalización			
		* Amenaza de vida			
		* Muerte (Fecha:)			
		*Produjo discapacidad			
			Si	No	No sabe
¿El evento se presentó después de administrar el tratamiento?					
¿Existe otros factores que puedan explicar el evento?					
¿El evento desapareció al disminuir o suspender el tratamiento?					
¿El paciente ya había presentado la misma reacción en tratamientos similares?					
¿Se puede ampliar la información del paciente relacionando con el evento?					

Esquema tomado del formato de reporte de eventos adversos del INVIMA.

Anexo 9.

TITULO DE ESTUDIO: "SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN SUSTITUTO ACELULAR DE COLÁGENO TIPO I EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VENOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, ENSAYO FASE II"

HOJA DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS

Fecha de reporte: DD/MM/AAA

Nombre del investigador principal:

Procedimiento a estudio:

Indicación del procedimiento:

Identificación del paciente:

Edad:

Género:

Descripción del evento adverso, tratamiento y desenlace:

Resumen de Historia clínica del paciente:

Resuelto

Si:

No:

Seriedad del evento relacionado con el procedimiento:

No Relacionado:	Si:	No:
Posiblemente relacionado:	Si:	No:
Definitivamente relacionado:	Si:	No:
Desconocida:	Si:	No:

Muerte:	Si:	No:
Amenaza para la vida:	Si:	No:
Requirió hospitalización:	Si:	No:
Discapacidad / Incapacidad:	Si:	No:

Otro:

10. Bibliografía

1. Lippert H. Anatomía con orientación clínica, estructura y morfología del cuerpo Humano. Munchen, Alemania. MARBAN, S.L; 2006.
2. Lorenzo A. Heridas crónicas: Un abordaje integral. Colegio Oficial de Enfermería de Huesca. 8 de abril de 2012. I.S.B.N.: 978-84-615-8609-7.
3. Díaz Herrera MA, Baltà Domínguez L, Blasco García MC, Fernández Garzón M, Fuentes Camps EM, Gayarre Aguado R, et al. Maneig i tractament d'úlceres d'extremitats inferiors. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2018.
4. Otero G, Agorio C, Martínez M. Úlceras de miembros inferiores Características clínico-epidemiológicas de los pacientes asistidos en la unidad de heridas crónicas del Hospital de Clínicas. Rev Méd Urug 2012; 28(3): 182-189.
5. Abbad C, Rial R, Ballesteros D, García C. Guías de Práctica Clínica en Enfermedad Venosa Crónica. Informaciones Digitales y Comunicación, S. L. Depósito legal: M-17936-2015. ISBN: 978-84-944148-0-0. 2015.
6. Hernández P, Fernández C, Imbernón JC, Moñinos M, Pérez A, Lorente A, Hernández J, Flores M, Marcet M, García A, Urbano O, Soler M. Úlceras por presión y heridas crónicas. Agencia Valenciana de Salut. Departamento de Salud de la Marina Baixa. Documento reconocido de interés profesional por el GNEAUPP (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas); 2008.
7. Álvarez del Río RF. Factores asociados a la cicatrización de úlceras venosas de miembros inferiores y calidad de vida en adultos, Medellín 2014-2015 [Tesis de maestría]. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2015.
8. Marinello Roura J, Verdú Soriano J (Coord.). Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018.

-
9. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's choice - Management of chronic venous disease: Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(6):678-737.
 10. Araujo T, Fernandez I, Medeiros M, Gomes S, Chaves E, Vaconcelos G. Evaluación de la calidad de vida de pacientes con y sin úlcera venosa. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. jul.-ago. 2014;22(4):576-81. DOI: 10.1590/0104-1169.3304.2454.
 11. Franks PJ, Barker J, Collier M, Gethin G, Haesler E, Jawien A, Laeuchli S, Mosti G, Probst S, Weller C. Management of patients with venous leg ulcers: challenges and current best practice. *J Wound Care*. 2016 Jun;25 Suppl 6:S1-S67. doi: 10.12968/jowc.2016.25.Sup6.S1. PMID: 27292202.
 12. González RV, Verdú J. Calidad de vida relacionada con heridas crónicas. *Gerokomos*. Sep, 21(3): 131-139. 2010. [Internet]. [citado 2021 Feb 14]; Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2010000300007&lng=es.
 13. Pizano N. Guías colombianas para el diagnóstico y el manejo de los desórdenes crónicos de las venas. Asociación Colombiana de Angiología y Cirugía Vascular. ISBN 978-958-99083-0-3; 2009.
 14. Botero J, Buitrago J. Epidemiología de los desórdenes venosos crónicos. *BlogUtpEduCo*. 2015. [Internet]. [citado 2021 Feb 14]; Disponible en: <http://blog.utp.edu.co/cirugia/files/2011/07/Epidemiología-de-los-DVC-Estudiantesactualizado.pdf>.
 15. Melguizo-Herrera E, Díaz-Gómez AA, Osorio-Lambis M. Calidad de vida de persona con heridas complejas en Cartagena, Colombia. *Rev Salud Pública* 2011;13(6):942-52. [Internet]. [citado 2021 Feb 14]; Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642011000600007&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
 16. Wounds UK. Best Practice Statement: Holistic management of venous leg ulceration. London: Wounds UK. Available to download from: www.wounds-uk.com.

17. Bullock I, Collins C, Cullum N, Ferguson Y, Gray w, Henriksson M, Iglesias C, Nelson E, Petherick E. Clinical Practice Guidelines. The Nursing management of patients with venous leg ulcers. Royal College of Nursing Institute, Radcliffe Infirmary, Woodstock Road, Oxford OX2 6HE. UK. Publication code: 003 020. ISBN: 1-904114-22-9; 2006.
18. Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Tercera edición. Madrid: AEEVH; 2017.
19. Maderal A, Vivas A, Eaglstein W, Kirsner R. The FDA and designing clinical trials for chronic cutaneous ulcers. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2012; 23, 993-999.
20. Millán D, Jiménez RA, Nieto LE, Linero I, Laverde M, Fontanilla MR. Preclinical evaluation of collagen type I scaffolds, including gelatin-collagen microparticles and loaded with a hydroglycolic *Calendula officinalis* extract in a lagomorph model of full-thickness skin wound. *Drug Deliv Transl Res*. 2016; Feb;6(1):57-66.
21. Gil-Cifuentes, L., Jiménez, RA & Fontanilla, MR Evaluación de andamios de colágeno tipo I que incluyen micropartículas de gelatina-colágeno y Aloe vera en un modelo de herida cutánea de espesor total. *Drug Deliv. y Transl. Res*. 2019; 9, 25-36.
22. Fontanilla MR, Casadiegos S, Bustos RH, Patarroyo MA. Comparison of healing of full-thickness skin wounds grafted with multidirectional or unidirectional autologous artificial dermis: differential delivery of healing biomarkers. Vol. 8, *Drug Delivery and Translational Research*. *Drug Delivery and Translational Research*. 2018; p. 1014-24.
23. INVIMA. Ministerio de salud y protección social. Resolución N. 2017010385 de 13 de marzo de 2017 por la cual se concede un Registro Sanitario. 2017; p. 2.
24. Llanea JM. Diagnóstico diferencial y tratamiento general de las úlceras vasculares. Simposio sobre Diagnóstico y tratamiento de las úlceras de etiología vascular.

- Servicio de angiología y cirugía vascular. Hospital general Asturias. Oviedo, Asturias, España. *Angiología* 2003; 55 (3): 268-271.
25. Buitrago J. Los desórdenes venosos crónicos. Facultad de ciencias de la salud, Universidad Tecnológica de Pereira; 2009.
 26. Carrasco E, Díaz S, González AI, Permanyer J. Guía de buena práctica clínica en patología venosa. OMC. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1ª ed. Madrid: IM&C; 2004.
 27. Gould L, Dosi G, Couch K, Gibbons G, Howell R, Brem H, Tomic-Canic M. Modalities to treat venous ulcers: Compression, surgery, and bioengineered tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 138: 199S.
 28. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Protocolos de cuidados, úlceras vasculares. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Dirección de enfermería. Salud Madrid. Comunidad de Madrid. España. Junio; 2005.
 29. Fundación Instituto Nacional de Heridas. Revista Chilena de Heridas y Ostomías. Temario: Huerta P, Salas C. Índice tobillo/brazo, su utilidad en manejo de heridas. *Revista Chilena de Heridas y Ostomías.* Chile; 2013.
 30. Esquirol Causa J, Herrero Vila E. Manejo de las úlceras de origen vascular: revisión y papel del factor de crecimiento epidérmico (EGF). FAGRON; 2014.
 31. Guimarães Barbosa JA, Nogueira Campos LM. Directrices para el tratamiento de úlcera venosa. *Enferm Glob.* Octubre de 2010;(20):0-0.
 32. European Wound Management Association (EWMA). Position document: Identifying criteria for wound infection. EWMA. London: MEP Ltd; 2005.
 33. Verdú J, Perdomo E. Nutrición y Heridas Crónicas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº 12. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño; 2011.

34. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(1): 61-68.
35. Arnold M, Bardul, A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117: 42s-58s.
36. Stechmiller JK, Cowan L, Johns P. Nutrition support for wound healing. *Support Line*. 2009; 31:2-8.
37. Guarín-Corredor C, Quiroga-Santamaría P, Landínez-Parra NS. Proceso de cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Rev. Fac. Med.* 2013; 61:441-448.
38. Romero A. Cicatrización. *Revista Médica Sinergia*. ISSN 2215-4523. Vol.1 Num:9. Setiembre 2016; pp:13 – 17.
39. López Fernández S; Masià Ayala J; Serret Estalella P. SECPRE (Sociedad Española de Cirugía Plástica Reparadora y Estética). Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. (Barcelona). Manual de cirugía plástica. Tema 2. La piel. Cicatrización cutánea; 2011.
40. Kimmel HM, Robin AL. An evidence-based algorithm for treating venous leg ulcers utilizing the cochrane database of systematic reviews. *Wounds Compend Clin Res Pract*. septiembre de 2013; 25(9):242-50. [Internet]. [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.woundsresearch.com/article/evidence-based-algorithm-treating-venous-leg-ulcers-utilizing-cochrane-database-systematic-r>.
41. European Wound Management Association (EWMA). Position document: Wound bed preparation in practice. EWMA. London: MEP Ltd; 2004.
42. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years?(*). *Int Wound J*. diciembre de 2012;9 Suppl 2:1-19.
43. Fuentes A, Esparza G, Morales M, Crespo L, Nova J. “Dominate”. Acronym Support in Wound Assessment. *Enferm Dermatol*. 2016; 10(29).

-
44. Stephen-Haynes J. Leg ulceration and wound bed preparation - towards a more holistic framework [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.worldwidewounds.com/2007/october/Jackie-Stephen-Hayes/test.html>.
 45. Arantón L, Delgado R, Calvo AI, Fernández J, Pérez M, Rodríguez F, Álvarez J. Diseño e interpretación del catálogo de productos de cura en ambiente húmedo del Sergas (Servicio Gallego de Salud). *Enferm Dermatol*. 2016;10(27).
 46. Morilla J, Blanco J, Fernández B, García A, Calderón E, García J. Guía de uso adecuado de productos para cura húmeda y descolonización. Distrito Sanitario Málaga. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud; 2012.
 47. Broussard, KC y Powers, JG. Apósitos para heridas: selección del tipo más adecuado. *Revista estadounidense de dermatología clínica*, 2013; 14 (6), 449-459; doi: 10.1007 / s40257-013-0046-4.
 48. Mosti G. Wound care in venous ulcers. *Phlebology*. 2013; 28 Suppl 1:79-85; DOI: 10.1177/0268355513477015.
 49. O'Meara, S., Martyn-St James, M. y Adderley, UJ. Apósitos de alginato para úlceras venosas de la pierna. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas; 2015. doi: 10.1002 / 14651858.cd010182.pub3.
 50. A. Norkus, V. Dargis, .JK. Thomsen, K.G. Harding, N. Ivins. Use of a hydrocapillary dressing in the management of highly exuding ulcers: a comparative study. *Journal of Wound Care*. October 2005; Vol 14, No 9.
 51. Gethin G, Cowman S, Kolbach DN. Debridement for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD008599. DOI: 10.1002/14651858.CD008599.pub2.
 52. Michaels JA, Campbell WB, King BM, MacIntyre J, Palfreyman SJ, Shackley P, et al. A prospective randomised controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: The VULCAN trial. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2009;13(56):1-114.

53. O'Meara S, Martyn-St James M. Foam dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009907. DOI: 10.1002/14651858.CD009907.pub2.
54. Zhou YT, Zhao XD, Jiang JW, Li XS, Wu ZH. Ozone gas bath combined with endovenous laser therapy for lower limb venous ulcers: A randomized clinical trial. *J Investig Surg.* 2016;29(5):254-9.
55. Cueto-García J, Moreno-Eutimio M, De La Ibáñez-González Vega T, Rodríguez-Ayala E, Moreno-Rodríguez J. Resultados del tratamiento de las úlceras venosas con un polímero polisacárido con óxido de cinc. *Med Interna Mex.* 2016;32(1):48-57.
56. Rodrigues ALS, Oliveira BGRB de, Futuro DO, Secoli SR. Effectiveness of papain gel in venous ulcer treatment: randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem [Internet].* 2015;23(3):458-65.
57. Waycaster C, Carter M, Gilligan A, Mearns E, Fife C, Milne C. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase ointment for chronic dermal ulcers. *J. Comp. Eff. Res.* 2018; 7(2), 149-165. ISSN 2042-6305.
58. Motley T, Caporusso J, Lange D, Eichelkraut R, Cargill D, Dickerson J. Clinical outcomes for diabetic foot ulcers treated with clostridial collagenase ointment or with a product containing silver. *Advances in wound care*, volume 7, number 10. doi: 10.1089/wound.2018.0784.
59. Lantis J, Gordon I. Clostridial collagenase for the management of diabetic foot ulcers: results of four randomized controlled trials. *Wounds* 2017;29(10):297-305.
60. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg.* 2014;(22):569-578.
61. Alcaraz-Rubio J, Oliver-Iguacel A, Sánchez-López JM. Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa. *Rev Hematol Mex.* 23 de julio de 2015;16(2):128-42.

62. European Wound Management, Association (EWMA). Documento de Posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización: un enfoque integral. 2008.
63. Jinno C, Morimoto N, Ito R, Sakamoto M, Ogino S, Taira T, et al. a comparison of conventional collagen sponge and collagen-gelatin sponge in wound healing [Internet]. BioMed Research International. 2016.
64. Rudnick A. Advances in tissue engineering and use of type 1 bovine collagen particles in wound bed preparation. *Journal of Wound Care*. October 2006; vol 15, No 9.
65. Dissemond J, Dowsett C, Schultz G, Serena T. epa made easy. *Wounds International* 2013; 4(1): Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>.
66. Jeon H, Kim J, Yeo H, Jeong H, Son D, Han K. treatment of diabetic foot ulcer using matrigel in comparison with a skin graft. *Arch Plast Surg*. 2013; 40:403-408.
67. Sabolinski M, Gibbons G. Comparative effectiveness of a bilayered living cellular construct and an acellular fetal bovine collagen dressing in the treatment of venous leg ulcers. *J. Comp. Eff. Res.* 10.2217/ce-2018-0031.
68. Garwood C, Kim P, Matai V, Steinberg J, Evans K, Mitnaick Carol, Attinger C. The use of bovine collagenglycosaminoglycan matrix for atypical lower extremity ulcers. *Wounds*. 2016; 28(9):298-305.
69. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC Health Serv Res*. 2009;9.
70. Wood FM. Tissue engineering of skin. *Clin Plastic Surg*. 2012; 39. 21-32. doi:10.1016/j.cps.2011.09.004.
71. Hu MS, Maan ZN, Wu JC y col. Tissue engineering and regenerative repair in wound healing. *Ann Biomed Eng* . 42 (7): 1494-1507; 2014. doi: 10.1007 / s10439-014-1010-z.

72. Plainsboro, NJ. Integra LifeSciences Receives FDA Approval of Integra® Dermal regeneration template (IDRT) for treatment of chronic diabetic foot ulcers (DFU). 2016; Jan. 07. (Globe Newswire) - Integra Life Sciences Holdings Corporación (NASDAQ: IART).
73. Wood FM. Skin regeneration: the complexities of translation into clinical practise. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 Nov;56:133-40. doi: 10.1016/j.biocel.2014.10.025. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25448410.
74. Silverstein G. Dermal regeneration template in the surgical management of diabetic foot ulcers: a series of five cases. *J Foot Ankle Surg.* 2006 Jan-Feb;45(1):28-33. doi: 10.1053/j.jfas.2005.10.005. PMID: 16399556.
75. Shevchenko RV, James SL, James SE. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J R Soc Interface.* 2010 Feb 6;7(43):229-58. doi: 10.1098/rsif.2009.0403. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19864266; PMCID: PMC2842616.
76. Yao M, Attalla K, Ren Y, French MA, Driver VR. Ease of use, safety, and efficacy of integra bilayer wound matrix in the treatment of diabetic foot ulcers in an outpatient clinical setting: a prospective pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc [Internet].* 2013;103(4):274-80.
77. O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Shlegel S, Kehinde O GH. Grafting of burns with cultured epithelium from autologous epidermal cells. *Lancet.* 1981;1:75-8.
78. Raymund E, Kopp J, Kneser U, Beier J, Bach AD. Tissue engineering of cultured skin substitutes. Department of Plastic and Hand Surgery, University of Erlangen, Nürnberg, Germany. *J. Cell. Mol. Med.* Vol 9, No 3, 2005 pp. 592-60.
79. Beele H. Artificial skin: Past, present and future. *Int J Artif Organs [Internet].* 2002 Mar 1;25(3):163-73. doi: 10.1177/039139880202500302.
80. Pourmoussa A, Gardner DJ, Johnson MB, Wong AK. An update and review of cell-based wound dressings and their integration into clinical practice. *Ann Transl Med.* 2016;4(23):457-457.

81. Hankin CS, Knispel J, Lopes M, Bronstone A, Maus E. Clinical and cost efficacy of advanced wound care matrices for venous ulcers. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(5):375-84.
82. Zaulyanov L KR. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf®) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clin Interv Aging.* 2007;2:93-8.
83. Monclús E, Perales A, Sanz E, Reola E, Agullo A. Utilización de matrices dérmicas en quemaduras. *Cir Plást Iberolatinoam-Vol 46 - Supl 1 - 2020 Pag S39-S46.*
84. Fontanilla MR.; Suesca E; Casadiegos Sergio. Ingeniería de tejidos: sustitutos artificiales para uso en piel y mucosa oral. Presented at the 2015. Coimbra, 2015.
85. Vyas K, Vasconez H. Wound Healing: Biologics, Skin Substitutes, Biomembranes and Scaffolds. *Healthcare [Internet].* 2014;2(3):356-400.
86. Safety A. Bioengineered Skin Substitutes for the Management of Wounds: 2006;(52):1-3.
87. Zaulyanov L, Kirsner R. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf®) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clinical Interventions in Aging* 2007;2(1) 93-98.
88. Dinh T, Veves A. Living skin equivalents for the diabetic foot ulcer. (7):459-71.
89. Robert H. Jeffrey A. Davin H, Eliot N. Small intestinal submucosa wound matrix and full-thickness venous ulcers: Preliminary results. *Genomic, Cellular, and Recombinant Technologies. WOUNDS* 2004;16(1):18-22.
90. Ortega-Zilic N, Hunziker T, Läuchli S, Mayer DO, Huber C, Baumann Conzett K, et al. EpiDex® swiss field trial 2004-2008. *Dermatology.* 2010;221(4):365-72.
91. Bärbel Hüsing, Bernhard Bührlen SG. Human tissue engineered products - today ' s markets and future prospects. Final rep work packag. Analysis actual Mark Situat – Mapp Ind Prod. 2003.

92. Jeon H, Kim J, Yeo H, Jeong H, Son D, Han K. Treatment of diabetic foot ulcer using matriderm in comparison with a skin graft. *Arch Plast Surg*. 2013;40(4):403-8.
93. Gonzalez R, Verdu J. Calidad de vida y cicatrización en pacientes con úlceras de etiología venosa. Validación del Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire, versión española (CCVUQ-e) y del Pressure Ulcer Scale for Healing, versión española (PUSH-e). Resultados preliminares. *Gerokomos*. 2011; 22(3): 131-6.
94. Conceicao V, Sellmer D, Massulo M. Confiabilidad inter-observadores del pressure ulcer scale for healing (PUSH) en pacientes con úlceras crónicas en la pierna. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2007; 15(3): 391-6.
95. Organización Mundial de la Salud. Higiene de las manos: ¿por qué, cómo, cuándo? OMS. 2012;1-7.
96. Kammerlander G, Andriessen A, Asmussen P, Brunner U, Eberlein T. Role of the wet-to-dry phase of cleansing in preparing the chronic wound bed for dressing application. *Journal of Wound Care*. 2005; Vol 1 4, No 8.
97. Perdomo E, Pérez M, Benítez M, Ruiz C. Los detritos en el proceso de cicatrización y su eliminación para una correcta preparación del lecho de la herida. *Gerokomos*. 2018;29(3):141-144.
98. Palomar-Llatas F, Pastor-Orduña M, Bonías-López J, Fornes-Pujalte B, Sierra-Talamantes C, Zamora-Ortiz J, Diez-Fornes P, Palomar-Albert D. Características y manejo del lecho de las heridas crónicas. *Enferm Dermatol*. 2018; 12(33).
99. Registered Nurses' Association of Ontario. Valoración y manejo de las úlceras venosas en la pierna. Toronto, Canadá: Asociación Profesional de Enfermeras de Ontario. 2007.
100. Martínez-Correa E, Osorio-Delgado M, Henao-Tamayo L, Castro-Herazo C. Clasificación sistemática de apósitos: Una Revisión Bibliográfica. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 2020; Vol. 41, No. 1, pp 5-28.

-
101. Suesca E, Dias A, Braga M, Sousa H, Fontanilla M. Multifactor analysis on the effect of collagen concentration, cross-linking and fiber/pore orientation on chemical, microstructural, mechanical and biological properties of collagen type I scaffolds. *Materials Science and Engineering C*. 77. 2017; 333-341.
 102. Alvarado I. Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. *Univ. Méd.* ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 2013;54 (3): 338-352.
 103. Coaguila H, Mendiola C. Agentes hemostáticos en cirugía periapical. Revisión de la literatura. *Rev Estomatol Herediana*. 2015 Oct-Dic;25(4).
 104. Martinuzzo M. Sistema de coagulación. 2017. *Hematología*. Volumen 21 N° Extraordinario • Fisiología de la hemostasia normal: 31-42.
 105. Carreño Á. Terapéutica de compresión en el tratamiento de la úlcera de etiología venosa (Ítem 2.G. del Documento de consenso de la CONUEI). *Todoheridas*. 2010; 1(1): 4-16.
 106. Allegra C, Nelson A, Rabe E, Soldevilla J, Torra J, Vin F. Comprendiendo la terapia compresiva. Documento de posicionamiento. EWMA. Medical Education Partnership LTD 2003.
 107. Bohn, Gregory & Liden, Brock & Schultz, Gregory & Yang, Qingping & Gibson, Daniel. (2016). Ovine-based collagen matrix dressing: next-generation collagen dressing for wound care. *Advances in Wound Care*. 5. 1-10. 10.1089/wound.2015.0660.
 108. Cullen, B. & Essler, A. & Wallenfang-Sohle, K. & Stadler, R. Rebalancing wound biochemistry improves healing: a clinical study examining effect of promogran. *Wound Repair and Regeneration*. 2008;007. 12. A4 - A4. 10.1111/j.1067-1927.2004.0abstractx.x.
 109. Westgate S, Cutting KF, DeLuca G, Asaad K. Collagen dressings. Products for practice, made easy. *WOUNDSUK*. March 2012; Volume 8. ISSUE 1.

110. Andriessen, A., Polignano, R. y Abel, M. Monitorización de la microcirculación para evaluar el rendimiento del apósito en pacientes con úlceras venosas de la pierna. *Journal of Wound Care*, 2009;18 (4), 145-150. doi: 10.12968 / jowc.2009.18.4.41606.
111. Norma Internacional ISO 10993-1. Evaluación biológica de dispositivos médicos. Tercera edición 01-08-2003.
112. Ministerio de Salud. República de Colombia. Resolución Numero 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
113. INVIMA. Ministerio de salud y protección social. ABC de dispositivos médicos. Bogotá D.C, 2013.
114. INVIMA. Ministerio de salud y protección social. Guía para los usuarios sobre lineamientos en visitas de seguimiento a los programas de farmacovigilancia para establecimientos pertenecientes a la red nacional de farmacovigilancia. 2016.
115. Rivka C. Stone, Olivera Stojadinovic, Ashley M. Rosa, Horacio A. Ramirez, Evangelos Badiavas, Miroslav Blumenberg, Marjana Tomic-Canic. A bioengineered living cell construct activates an acute wound healing response in venous leg ulcers. *Sci. Transl. Med.* 9, eaaf8611. 2017;4.
116. Westby MJ, Dumville JC, Stubbs N, Norman G, Wong JKF, Cullum N, Riley RD. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 9. Art. No.: CD012841. DOI: 10.1002/14651858.CD012841.pub2.
117. Manterola, C. Otzen, T. Estudios observacionales. los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Int. J. Morphol.* 2014; 32(2):634-645.
118. Pineda-Leguizamo Ricardo, Miranda-Novales Guadalupe, Villasís-Keever Miguel Ángel. La importancia de los reportes de casos clínicos en la investigación. *Rev. alerg. Méx.* 2018 Mar; 65(1): 92-98.

119. Dissemond J, Assenheimer B, Bültemann A, Gerber V, Gretener S, Kohler-von Siebenthal E, Koller S, Kröger K, Kurz P, Läubli S, Münter C, Panfil EM, Probst S, Protz K, Riepe G, Strohal R, Traber J, Partsch H. Compression therapy in patients with venous leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Nov;14(11):1072-1087. doi: 10.1111/ddg.13091. PMID: 27879096.