



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

EFICACIA DEL FITOFÁRMACO MTC-2G
(Mimosa tenuiflora cortex)
EN EL TRATAMIENTO DE ULCERAS VENOSAS
EN EL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL DR MANUEL GEA GONZÁLEZ

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
D E R M A T O L O G Í A

PRESENTA:
L O R E N A L A M M O G L I A O R D I A L E S

TUTOR:
D R A . M A R I A E L I S A V E G A M E M I J E



M É X I C O , D . F .

2 0 0 9



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la División de Dermatología y en la Clínica Interdisciplinaria para el Cuidado de Heridas y Estomas bajo la dirección de la Dra. Lorena Lammoglia Ordiales con supervisión de la Dra. Maria Elisa Vega Memije y el Dr. José Contreras Ruíz

Este trabajo de Tesis con No. PROT. 06-57-2007 presentado por el alumno Lorena Lammoglia Ordiales se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. María Elisa Vega Memije y la División de Enseñanza e Investigación a cargo del Dr. Octavio Sierra Martínez con fecha del 29 de julio para su impresión final.

Dirección de Enseñanza e Investigación

Dr. Octavio Sierra Martínez

Tutor Principal

Dra. Maria Elisa Vega Memije

Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe de la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dra. Maria Elisa Vega Memije
Médico adscrito de la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

**Eficacia del fitofármaco MTC-2G (*mimosa tenuiflora cortex*) en el tratamiento de
ulceras venosas en el departamento de dermatología del hospital Dr. Manuel Gea
González.**

Colaboradores:

Dra, Maria Elisa Vega Memije

Firma: _____

Dra. Lorena Lammoglia Ordiales

Firma: _____

Dr. José Contreras Ruíz

Firma: _____

Dra. Erika Rivera Arce

Firma: _____

Dra. Ixchel Landgrave Gómez

Firma: _____

INDICE

Glosario	8
Relación de figuras y tablas	9
Resumen	10
Abstract	11
Agradecimientos	12
1. Introducción	14
2. Antecedentes.....	14
2.1. Corteza del árbol <i>Mimosa tenuiflora</i>	14
2.2. Úlcera venosa de miembros inferiores.....	15.
2.3. Estudios con <i>Mimosa tenuiflora</i>	21
3. Justificación	24
4. Hipótesis.....	25
5. Objetivos.....	25
5.1. Objetivo General	25
5.2. Objetivos Particulares	25
6. Material y Métodos.....	25
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados.....	30
8. Discusión	38
9. Conclusiones	41
10. Perspectivas	42
11. Bibliografía.....	43

12. Anexos.....	47
12.1. Anexo 1	48
12.2. Anexo 2.	49
12.3 Anexo 3	52
12.4 Anexo 4	54
12.5 Anexo 5	60

GLOSARIO

MTC *Mimosa tenuiflora* cortex

MTC-2G Extracto etanólico de *Mimosa tenuiflora* cortex

DMT Dimetiltriptamina

Fitofármaco: Productos elaborados con material vegetal o algún derivado de este, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica.

ITB Índice tobillo brazo

IL8 Interleucina 8

TNF α Factor de necrosis tumoral alfa

VEGF Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular

IL-1 Interleucina 1

PDGF Factor de crecimiento derivado de plaquetas

IL-2 Interleucina 2

IL-3 Interleucina 3

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1	Corteza del árbol <i>Mimosa tenuiflora</i>
Figura 2	Corteza de <i>Mimosa tenuiflora</i> pulverizada
Figura 3	Pacientes en el estudio
Tabla 1	Características demográficas de los pacientes
Gráfico 1	Promedio de reducción semanal en ambos grupos
Tabla 2	Comparación de las condiciones basales de las úlceras.
Figura 4	Biopsia de piel que muestra úlcera y necrosis de la epidermis HE 10x.
Tabla 3	Comparación de las condiciones finales de las úlceras.
Figura 5	Biopsia de piel que demuestra a nivel dérmico fibrosis intensa HE 20x
Tabla 4	Comparación de las condiciones basales de las úlceras.
Gráfico 2	Comparación del tipo de infiltrado inflamatorio inicial y basal
Gráfico 3	Comparación de la severidad del infiltrado
Figura 6	Paciente antes y después del tratamiento con MTC-2G
Figura 7	Paciente antes y después del tratamiento con hidrogel

RESUMEN

Introducción: El tepescohuite es un extracto vegetal que se obtiene de la corteza del árbol *Mimosa tenuiflora* y que se usa en forma empírica en heridas por sus propiedades cicatrizantes y antisépticas. Las úlceras venosas son un problema de salud en nuestro país con una gran tasa de morbilidad. Hasta ahora no existe un tratamiento ideal.

Objetivo: En este estudio se propone evaluar la eficacia del fitofármaco MTC-2G (tepescohuite) en el tratamiento de pacientes con úlcera venosa de miembros pélvicos en el departamento de dermatología del hospital general "Dr. Manuel Gea González."

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, experimental donde se comparó el uso del extracto de *Mimosa tenuiflora cortex* en gel comparado con el vehículo de la sustancia activa (hidrogel) en úlceras venosas. El estudio incluyó a todos los pacientes con úlceras exclusivamente venosas que se presentaran a la clínica de heridas de nuestro departamento. Se realizaron exámenes de laboratorio y biopsias de piel del borde de la úlcera iniciales y finales, iconografía y curación semanal.

El paciente fue instruido para curación diaria y aplicación del medicamento con posterior vendaje compresivo. **Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes, 22 pacientes recibieron el fitofármaco MTC-2G y 19 pacientes en el grupo control con hidrogel. Completaron el estudio 32 pacientes, 18 en el grupo experimental y 14 en el de hidrogel, fueron 19 mujeres y 13 hombres, la media de edad fue de 60.56 años y el de tiempo de evolución medio de la úlcera fue de 38 meses. La media de reducción de MTC-2G fue de 6.29 cm² (IC95% 3.28-9.29) (p=0.0001) mientras que en el grupo de hidrogel la media fue de 5.85cm² (IC 95% 3.58-8.12) (p=0.001), no hubo diferencias estadísticamente significativas (p=0.815) entre ambos grupos. Cuando se agruparon los pacientes de ambos grupos según el tamaño de la úlcera en ≤10cm² y ≥10cm² no hubo entre los grupos diferencias significativas (p=0.42). Tampoco se encontraron diferencias en la evaluación clínica o en los resultados de la histopatología. El MTC-2G fue seguro y tolerable, ya que no se presentaron alteraciones en las pruebas de laboratorio. **Discusión y conclusiones:** El MTC-2G no fue superior al hidrogel sin el extracto en el tratamiento de úlceras venosas de miembros pélvicos, sin embargo, en el grupo de pacientes con este tratamiento fue útil para favorecer la cicatrización en úlceras venosas, la granulación y formación de islas de epitelio, en la histopatología se mostró reducción en la necrosis, la intensidad del infiltrado inflamatorio y la presencia de vasculitis.

Abstract

Introduction: Tepescohuite is an extract obtained from the bark of the *Mimosa tenuiflora* tree and it is used as an empirical treatment in skin wounds because of its healing and antiseptic properties. Venous leg ulcers are a common health care problem in our country with a high rate of morbidity. The standard of care is moist interactive healing and compression, however the ideal dressing is yet to be discovered. **Objectives:** This study is designed to evaluate the effectiveness of MTC- 2 G (*Mimosa tenuiflora cortex extract*) in the treatment of venous leg ulcers in the Interdisciplinary Wound and Ostomy Care Center at the Department of Dermatology of the “Dr. Manuel Gea González” General Hospital in Mexico City. **Materials and methods:** A randomized, placebo-controlled, double blind, clinical trial was conducted to compare the use of MTC-2G with the vehicle of the active substance, a hydrogel, in venous leg ulcers. The study included all patients with venous ulcers referred to the the Wound Care Clinic in our Department. Laboratory tests and skin biopsies were performed at the beginning and at the end of the study. The patients were instructed to daily cleansing followed by topical application of the medication and compression. **Results:** 41 patients were included, 22 patients received the MTC-2G and 19 patients received the hydrogel only. Of the 41 patients, 32 completed the study, 18 in the experimental treatment and 14 in the control group, 19 were women and 13 men. The mean age of the subjects was 60 years. The mean evolution time was 38 months. The mean surface reduction was 6.29 cm² (IC95 % 3.28-9.29) (p = 0. 0001) in the MTC-2G group and 5.85 cm² (95 % CI 3.58-8.12) (p = 0. 001) in the hydrogel group. There was no statistical significance between both groups (p = 0. 815). There was no statistical significance when patients were grouped depending on the size of the ulcer in ≤10cm² and ≥10cm² (p = 0. 42). There was no change in the laboratory parameters at the end of the study. In the pathology evaluation there weren't any differences between both groups. **Discussion:** MTC-2G was not superior to hydrogel in venous leg ulcers treatment. It promoted healing and granulation tissue in the treatment group. The histopathology revealed reduction in necrotic tissue and in the severity of inflammatory infiltrates. MTC-2G was not superior to hydrogel in venous leg ulcers.

Te dedico especialmente esta tesis Javier, porque eres mi mayor motivación, por tu amor, entrega, y apoyo. Gracias por inspirarme, por creer en mí, por ser mi compañero, amigo y por caminar conmigo el día a día. Gracias por cada segundo a tu lado y por enseñarme a vencer mis límites.

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Dra. María Elisa Vega Memije y al Dr. José Contreras Ruíz por su apoyo y empeño en la realización de esta tesis, en especial el tiempo y la dedicación que me brindaron, sin los cuales hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

A la Dra. Erika Rivera Arce, Roberto Alvarado Flores y Dr. Armando Herrera por su valiosa colaboración, asesoría y su preciado tiempo.

Agradezco a mis padres por todos los privilegios y amor que me han ofrecido, por que sin ellos no estaría donde estoy, por ser mis amigos, compañeros, consejeros y sobre todo por enseñarme a valorar todo lo que tengo.

A mis hermanos Franco y Oscar por apoyarme en todo lo que emprendo, por creer en mí y por haberme dado tantos momentos increíbles que me han hecho ser mejor persona.

Agradezco a mi otra familia, especialmente a Rocío y Rodrigo que me han abierto los brazos, por su cariño, su calidez y todo el apoyo que me han brindado.

A mis maestros Luciano, Tere, Judith, Vero, Rosa María, Sonia, Roberto, Elisa, José, Gaby y Elsa por sus enseñanzas no solo de la dermatología, sino de vida y calidad humana, que me han brindado su apoyo, conocimiento y amistad.

A mis compañeros Martha, Grazia, Edoardo, Ixchel y Adriana por su compañía, su esfuerzo y amistad, al resto de los residentes por todo lo que hemos compartido. A Roberto, Daniela y José por su amistad y enseñanzas.

A mis amigos Myriam, Andrés, Manuel, Benjamín, Maribel, Tere, Gregor, Susana, Alexandra, Ana Karina, Pia, Ceci, que son parte de mi formación, gracias por todos estos años de amistad.

1. INTRODUCCION

El tepescohuite es producto vegetal que se usa desde tiempos remotos en la medicina tradicional mexicana. Se obtiene de la corteza del árbol *Mimosa tenuiflora*. El tepescohuite es conocido por su uso en heridas por sus supuestas propiedades cicatrizantes y antisépticas.¹

La incidencia de úlceras venosas en México es desconocida ya que no existen estadísticas adecuadas. Sin embargo, tomando el ejemplo de Canadá, se calcula que la incidencia en la población general es de 1.8 por 1000 habitantes.² La prevalencia en los Estados Unidos se calcula en 0.06 a 2%.³ La bipedestación prolongada, el sedentarismo y el desconocimiento de medidas de prevención como el uso de compresión, aunado al aumento en la esperanza de vida han hecho que la incidencia de las úlceras venosas aumente cada año. El aumento en la incidencia y tiene un gran costo ya que afecta principalmente a poblaciones económicamente activas. La cronicidad de este padecimiento hace que la morbilidad y la calidad de vida de los pacientes sea muy pobre.

Hasta ahora no existe un tratamiento ideal en el manejo de úlceras venosas, siendo la compresión indispensable para facilitar la cicatrización de la herida. Existen diversas opciones terapéuticas encaminadas a mejorar las condiciones del lecho de la herida, para disminuir los tiempos de cicatrización, sin embargo aún no hay un tratamiento ideal y se requiere individualizar en cada caso el manejo integral óptimo.

En los últimos años se ha avanzado en la investigación científica de las propiedades de MTC en la cicatrización de heridas^{4,5}. Este estudio tiene como objetivo comparar el efecto cicatrizante del fitofármaco MTC-2G con el vehículo en hidrogel en úlceras venosas de miembros inferiores.

2. ANTECEDENTES

2.1 CORTEZA DEL ÁRBOL *MIMOSA TENUIFLORA*

La corteza del árbol *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret (*Leguminosae*), llamado popularmente "tepescohuite", se utiliza en México para curar y facilitar la cicatrización de las quemaduras y heridas de la piel.³



El uso medicinal de esta especie vegetal despertó el interés comercial y médico a partir de que fue utilizada para tratar con aparente éxito a un gran número de personas con quemaduras que produjo la explosión de la estación de gas ubicada en San Juan Ixhuatepec en el Estado de México en 1984. La corteza de ésta planta también se utilizó en los heridos del terremoto en la Ciudad de México ocurrido en Septiembre de 1985, para curar sus quemaduras y heridas de la piel.⁴

Figura 1 Corteza del árbol *Mimosa tenuiflora*

En esas ocasiones, las personas lesionadas recibieron tratamiento usando la corteza seca y pulverizada, aplicada directamente sobre la piel y los medios de comunicación masiva dieron a conocer el efecto notablemente benéfico que produjo este tratamiento en la cicatrización de las quemaduras de primero y segundo grado. Estas observaciones médicas estimularon el interés por conocer, mediante una serie de estudios científicos, las propiedades medicinales de la especie vegetal.

De acuerdo con los estudios químicos relativos a la composición de la corteza de *M. tenuiflora* se ha identificado que contiene un grupo de alcaloides, principalmente, la N,N-dimetiltriptamina presente en un 0.003% y varios de sus derivados; además, contiene serotonina en un 0.001%.⁵ Otros estudios fitoquímicos reportaron la presencia en la misma corteza de un grupo de saponinas: glucósidos triterpenoides (mimonósidos A y B), y el triterpenoide (mimonósido C), además de tres saponinas esteroidales (3-O-β-D-glucopiranosil campesterol, 3-O-β-D-glucopiranosil estigmasterol, 3-O-β-D-glucopiranosil β-sitosterol) junto con concentraciones traza de glucosa, xilosa, ramnosa, arabinosa, lupeol, y una gran cantidad de taninos condensados⁶. Por otra parte, se ha analizado el hecho de que la corteza de *Mimosa tenuiflora*, al igual que la de otras plantas del mismo género, contenga dimetiltriptamina (DMT), producto con efectos indeseables sobre el sistema nervioso central. Se asume que la concentración de DMT en los pulverizados y extractos es sumamente baja para producir estos efectos mediante su aplicación tópica. Se sabe que la monoaminoxidasa

impide la absorción de DMT por la vía oral, y de acuerdo con la literatura existente, las dosis requeridas para producir algún efecto sobre el sistema nervioso central son 1,000 veces mayores a las detectadas en los productos de esta planta ⁷.

Elaboración, control de calidad, estandarización y descripción del Fitofármaco MTC-1.

De acuerdo a la Ley General de Salud se considera *medicamento herbolario o fitofármaco* a los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de este, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

Así mismo, la materia prima con la que se elaboran los fitofármacos se denomina droga vegetal y se define como la parte de la planta que es empleada medicinalmente y que contiene el principio activo.⁸ Entonces, de acuerdo con esta definición, la corteza de *Mimosa tenuiflora* o *Mimosa tenuiflora cortex* es considerada una droga vegetal.

Según el artículo 174 de la Secretaria de Salud para obtener el registro de Fitofármaco es necesario información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezcan las farmacopeas especiales o en su defecto, las fuentes de información científica internacional. Para este caso, se empleó como referencia un manual publicado por la Organización Mundial de Salud titulado: Métodos de control de calidad para materiales de plantas medicinales.⁹ (Tabla 1). En donde refiere que los métodos empleados en el control de calidad de esta materia prima vegetal, son ensayos de identidad y de pureza. Los ensayos de identidad comprenden: la determinación botánica, el análisis macroscópico (morfológico y organoléptico), microscópico (análisis anatómico) y químico (marcadores químicos o “finger printers”) de la droga vegetal, mientras que los ensayos de pureza comprenden estudios de contenido microbiológico en el material vegetal, determinación de cenizas, residuos de pesticidas y fertilizantes.¹⁰

Control de calidad de la droga vegetal

La **determinación botánica de la especie medicinal**, se obtuvo mediante un ejemplar de herbario, mismo que se depositó en el Herbario de Plantas

Medicinales de C.M.N. Siglo XXI, IMSS, quién se encargó de hacer la identificación botánica correspondiente.



Figura 2 Corteza de Mimosa tenuiflora pulverizada

Para el **análisis macroscópico y microscópico de la droga vegetal**, se procedió a analizar la corteza en trozos o pulverizado con técnicas de tipo morfológico, organoléptico y anatómico, con el propósito de analizar y caracterizar para corroborar la autenticidad de la parte vegetal que es empleada medicinalmente aunque esté presentada en forma triturada o pulverizada.¹¹

Características macroscópicas	Características microscópicas
1. Generales: -forma y tamaño -color y aspecto exterior fractura de las cortezas (lisa, fibrosa, granulosa). -color interior	Estudios de cortes histológicos
2. aspectos particulares.	Micrografía de la droga pulverizada
	Estudios histoquímicos

Tabla 1. Fuente: Kuklinski C, “Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural”. Ed. Omega, Barcelona, 2000.

En el caso de del material de *Mimosa tenuiflora cortex* que se empleó, ya existían parámetros macro y microscópicos de identidad, descritos por Rivera y colaboradores:¹² Los resultados obtenidos del análisis de la materia prima de *Mimosa tenuiflora cortex*,

coincidieron con los estándares establecidos, lo que permitió corroborar la identidad de la droga vegetal.

Análisis organoléptico. Consistió en establecer las características que se pudieron apreciar con los sentidos: color, gusto (sabor), olor (aroma) y textura y que sirvieron de referencia como datos de identidad del material vegetal.¹⁰ Este análisis también se encontraba reportado en la literatura.¹²

Análisis químico. Para asegurar la calidad farmacéutica del material vegetal y de los extractos terminados, se determinaron uno o varios de los grupos de compuestos químicos presentes en la planta. Para la estandarización se escogió a un grupo de compuestos relevantes; el que estuvo presente en el extracto en mayor cantidad y al grupo de compuestos directamente responsables del efecto terapéutico. Una vez seleccionados los compuestos, se utilizaron como marcadores (“finger printers”) del material vegetal.¹³ Por otra parte, además del establecimiento de los marcadores también se cuantificaron los compuestos seleccionados en la materia prima y su rendimiento. Esta estandarización garantizó la calidad y seguridad terapéutica del extracto; así como también la adecuada dosificación a los pacientes.^{5,6} Los métodos anteriormente descritos se conocen como pruebas de identidad y son necesarios tanto para corroborar la identidad de la planta, como para evitar posibles adulteraciones de la materia prima utilizada para la elaboración del fitofármaco.

Estandarización, formulación y desarrollo del fitofármaco MTC-2G

El fitofármaco **MTC-2G** fue elaborado con el extracto etanólico de *Mimosa tenuiflora cortex*. La presentación farmacéutica del fitofármaco es en forma de gel estandarizado de acuerdo a su contenido en mimonósidos A y B (1.0 y 0.5 mg/g respectivamente) compuestos a los cuáles se consideran responsables de la regeneración celular.¹³ La concentración de los principios activos presentes en el fitofármaco, es igual a la que se encuentra en los preparados empleados por la medicina tradicional.¹⁰ La metodología que se empleó para este propósito consistió en macerar la corteza en metanol durante 24 hrs.; evaporación del extracto a sequedad bajo presión reducida; disolución del residuo en agua y obtención de la fracción saponínica por partición en butanol; concentración del extracto bajo presión reducida en metanol y precipitación de saponinas con éter etílico. Posteriormente se realizó

separación de los mimonósidos del precipitado por HPLC en columna Lichrospher 100 de fase reversa con un sistema isocrático de agua-acetonitrilo; la cuantificación de los mimonósidos se realizó por el método de estándares externos. El contenido en mimonósidos totales varía entre 0.05-0.1 %. ¹⁴

El gel se elaboró, a partir del extracto estandarizado de *Mimosa tenuiflora*, en una compañía farmacéutica privada, en condiciones estériles y con diferentes controles de calidad, que mostraron ausencia de patógenos y elementos contaminantes. Se envasó en recipientes cilíndricos de plástico, que contienen 20 gr cada uno. Formulación: cada 100 gr. de gel contienen carbopol 940 (0.75 gr.), trietanolamina (0.85 gr.), extracto de *M. tenuiflora* (5 gr.), etanol (10 gr.), propilen glicol (16.5 gr.), metilparabeno (0.05 gr.), vehículo c.b.p. (100 gr.). El tratamiento control (hidrogel) se elaboró y envasó en forma idéntica al anterior, pero sin el extracto vegetal.

2.2 LA ÚLCERA VENOSA DE MIEMBROS INFERIORES

En general las úlceras en las piernas tienen origen venoso en 80% y el resto corresponden a úlceras de origen arterial y de otras etiologías como complicaciones de diabetes mellitus (pie diabético), neuropáticas, etc.¹⁵

En el sistema venoso la sangre fluye del sistema superficial al sistema profundo, este proceso disminuye la presión venosa superficial. La integridad de las válvulas es esencial para prevenir el reflujo durante la relajación de los músculos gastrocnemios (gemelos), protegiendo a las venas superficiales y los capilares de la presión venosa.¹⁶ Las úlceras venosas tienen su origen en la hipertensión del sistema venoso. En la mayoría de los casos la hipertensión venosa está causada por el reflujo ocasionado por insuficiencia de las válvulas. Otra causa puede ser la obstrucción en el sistema lo que impide mecánicamente el retorno venoso (ejem: trombosis venosa) y finalmente por disfunción de la bomba de los músculos gemelos en la pierna.¹⁷

Como resultado de la hipertensión venosa gradual se produce dilatación del sistema de la vena safena interna, después de la vena safena externa y sus tributarias y de ahí se transmite a las venas superficiales con la consecuente repercusión en la irrigación de la piel.

La región maleolar interna es el sitio típico para la presentación de úlceras debido a la elevada presión de las venas perforantes que es directamente transmitida al lecho capilar de esa región, por lo que en esta área el aporte de sangre arterial se vuelve relativamente pobre y con el tiempo se torna atrófica e isquémica. Existen además úlceras de etiología mixta, en las cuales también hay insuficiencia arterial que favorece isquemia tisular y necrosis.^{18,19}

Un índice fácil de aplicar y que permite evaluar la presencia de enfermedad arterial es el ABI, del inglés ankle-brachial index o ITB (índice tobillo-brazo). Este se obtiene de la relación de la presión sistólica medida a nivel de tobillo entre la presión sistólica en brazo. Cuando el índice es menor a 0.8 se considera que hay presencia de enfermedad arterial concomitante.

Los cambios que se observan en la piel y que evolucionan hasta llegar a ulceración, tienen un proceso que se puede anticipar de la siguiente manera: primero existirá pigmentación del área circundante por depósito de hemosiderina en los tejidos, lo que provoca la típica manifestación de pigmentación por estasis dando a la piel un color marrón y azul oscuro; al cabo de unos pocos años, la piel del tobillo se empieza a lesionar frecuentemente hasta ulcerarse debido a la estasis venosa, lo que se puede acompañar de trombosis venosa profunda y de otras complicaciones más graves como infección de la herida.¹⁹

El tratamiento convencional de estas úlceras consiste en eliminar la causa de la misma a través de la correcta compresión. Para ello se utilizan vendajes o medias compresivas. El manejo local de la herida incluye la desbridación del tejido necrótico, el control de la carga bacteriana mediante el uso de antisépticos y el manejo del exudado con apósitos adecuados. (ejem: hidrogeles, hidrocoloides, espumas, alginato de calcio, hidrofibras, entre los principales). En las úlceras que no hay respuesta al manejo convencional se pueden utilizar factores de crecimiento, sustitutos de piel, injertos, entre otros. En aquellos casos donde la hipertensión venosa ocasiona falla terapéutica a pesar de compresión adecuada se utiliza la cirugía angioplástica.¹⁷

El tratamiento con hidrogel es uno de los adyuvantes en el tratamiento de estas úlceras. Los hidrogeles proveen a la herida un alto contenido de agua (70-90%) que favorece la

migración epidérmica, el mantenimiento del pH, y un gradiente eléctrico adecuado para la cicatrización de la misma.

Aún cuando la úlcera cicatrice, se requieren de cuidados constantes a fin de impedir la recurrencia. El proceso molecular de cicatrización involucra la participación de los fibroblastos y la síntesis, secreción y distribución de la colágena. Además se requiere la participación de otras sustancias que son secretadas por macrófagos, linfocitos, fibroblastos; estos últimos secretan citocinas que estimulan las células endoteliales del tejido dañado y empiezan a dividirse mitóticamente estimulados por las citocinas IL8, TNF α , factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento de los fibroblastos. Las interleucinas que se han estudiado y que actúan en la cicatrización de las heridas son: Interleucina 1, que provoca adhesión de los leucocitos sobre el endotelio, al provocar la exposición en el endotelio de receptores específicos. Estimula a los monocitos, constituye un factor de crecimiento en la reparación de la epidermis provocando la producción de PDGF por los fibroblastos o estimulando la producción de otros factores de crecimiento por los macrófagos. También regula la producción de fibronectina y ácido hialurónico. Existen dos formas importantes : Interleucina 1 alfa que es quimiotáctico para neutrófilos e Interleucina 1 beta que favorece la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos, Otras interleucinas importantes son la IL-2, IL-3 e IL-8 que estimulan a los linfocitos T, provocan la migración de monocitos e inducen migración y marginación de neutrófilos respectivamente.²⁰

2.3 ESTUDIOS CON MIMOSA TENUIFLORA

El primer estudio con *Mimosa tenuiflora* que se realizó fue de tipo etno-botánico, mediante el cual se determinó que esta especie medicinal se encuentra ampliamente distribuida desde México y Centroamérica (Honduras, El Salvador, Panamá) hasta parte de Sudamérica (Colombia, Venezuela y Brasil); que en México, la *M. tenuiflora* se distribuye a partir del Altiplano Central, predominando en el sur del país y que es en Chiapas donde se utiliza frecuentemente como remedio vegetal para curar las heridas y las quemaduras de la piel.^{13,21} Tradicionalmente, la planta se utiliza en dos formas: la primera, para elaborar una decocción concentrada con los fragmentos de la corteza deshidratada que se aplica en forma de compresa húmeda en el área lesionada de la piel o bien, como enjuague bucal en el caso de algunas lesiones de las encías y mucosas. La segunda forma es, utilizando la

misma corteza deshidratada, para producir un pulverizado que se aplica directamente sobre la piel o bien, se mezcla con grasa animal a manera de pomada ⁴.

Actualmente, en México y en otros países, la *M. tenuiflora* tiene cierta importancia económica debido a la explotación comercial que se hace de la corteza para elaborar productos cosméticos propuestos para diferentes alteraciones cutáneas.

Debido a los antecedentes antes mencionados y a la difusión que se hizo de *M. tenuiflora* como "árbol maravilloso" y "remedio panacea", grupos de científicos en varias partes del mundo realizaron estudios sobre esta especie, tanto en el área de la botánica, como de la farmacología, la química y la biotecnología.

Los estudios farmacológicos han estado dirigidos hacia la dilucidación de las propiedades antibióticas y cicatrizantes de los productos del tepescohuite. Sobre las propiedades antibióticas de los extractos etanólicos y acuosos elaborados con la corteza pulverizada se realizaron observaciones en cultivos de microorganismos que se pueden encontrar en la piel y que son potencialmente patógenos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*. Para la prueba sobre dermatofitos se empleó: *Trychophyton mentagrophytes*, *Trychophyton rubrum*, *Microsporum canis* y *Microsporum gypseum*. Los resultados indican que los extractos inhibieron el crecimiento de todos los microorganismos, Gram-positivos y Gram-negativos, de las levaduras y de los dermatofitos.²²

En México, se realizaron los ensayos *in vitro* sobre el efecto de los extractos sobre la proliferación celular utilizándose dos líneas celulares humanas y evaluándose la modificación en el crecimiento de fibroblastos embriogénicos normales (W138) y de células KB de carcinoma nasofaríngeo. El extracto butanólico y el de acetato de etilo inhibieron el crecimiento de estos cultivos, mientras que el extracto de éter de petróleo y el metanólico incrementaron significativamente la proliferación de las células. En Francia se llevaron a cabo los estudios con los mimonósidos y las saponinas esteroidales aislados de la corteza, sometiénolos a pruebas biológicas de toxicidad, inmunomodulación y proliferación celular *in vitro* utilizando diferentes líneas celulares animales y humanas.^{23,24}

Todos estos trabajos permitieron concluir que los mimonósidos son los responsables del efecto inductor de la proliferación celular observado en los extractos y otros productos a base de tepescohuite usados para curar quemaduras y heridas de la piel.²⁵

Recientemente se evaluó el efecto de los mimonósidos A, B y C sobre el crecimiento de timocitos y esplenocitos en células de murino midiendo la incorporación al DNA de (3H) timidina (3H-TdR). Los resultados mostraron que los mimonósidos provocan un incremento significativo de la incorporación de 3H-TdR en los timocitos, en comparación con las células control. Este efecto fue igualmente positivo, pero menor en los esplenocitos. Se estudió también la influencia de los tres mimonósidos sobre los linfocitos activados con mitógenos o aloantígenos para medir su capacidad inmuno-estimulante observándose que poseen un efecto sinérgico sobre las células del timo y los liposacáridos en la activación de los esplenocitos. A partir de esta serie de trabajos se planteó la posibilidad de que las saponinas triterpénicas (mimonósidos) podrían inducir un efecto inmunoestimulante in situ en el animal íntegro.²⁶

Por último, se evaluó el efecto de los mimonósidos sobre la proliferación celular de los fibroblastos de ratón (LMTK) y de humano, demostrándose que estos compuestos poseen propiedades citotróficas, lo que también ayuda a explicar su utilidad como cicatrizantes de la piel.²⁶

Palacios y cols.²⁷ realizaron un estudio en conejos con quemaduras químicas inducidas para valorar los efectos procicatrizantes y antimicrobianos del tepescohuite comparándola con mupirocina al 2% y con solución salina isotónica. En este estudio los autores no encontraron diferencia significativa entre los tres grupos ni para el efecto procicatrizante ni para el efecto antimicrobiano. Los autores se aventuran a desaconsejar el uso del tepescohuite argumentando hepatotoxicidad la cual no está reportada en su investigación. En dicho estudio no reportan efectos colaterales clínicos en ninguno de los conejos. Cabe señalar que el conejo es un pobre modelo experimental para evaluar cicatrización.²⁷

Los resultados del estudio previo contrastan con el estudio de Rivera y colaboradores realizado en pacientes con úlceras venosas donde utilizaron un hidrogel con extracto de tepescohuite que contenía 1mg/g. En este estudio compararon dos grupos de 20 pacientes. Al primer grupo se le aplicó hidrogel sin principio activo y al segundo hidrogel con tepescohuite. Encontraron que después de 12 semanas el 100% del grupo con tepescohuite

había cicatrizado y solo 1 paciente del grupo control había mejorado ($p=0.0001$). En este estudio además no se encontraron efectos colaterales, ni alteraciones en los exámenes de laboratorio.²⁸

3. JUSTIFICACION

La incidencia de úlceras venosas en México es desconocida pues no existen estadísticas adecuadas. Sin embargo, tomando el ejemplo de Canadá, se calcula que la incidencia en la población general es de 1.8 por 1000 habitantes.¹ La prevalencia en los Estados Unidos se calcula en 0.06 a 2%.²

Gelfand y cols.²⁹ en el 2002 estudiaron una cohorte de 29,189 pacientes con úlcera venosa para determinar que características de la herida favorecían la cicatrización. Los autores encontraron que para la semana 12, el 45.2% los pacientes habían sanado y que para la semana 24 esto aumentó solo al 65.6%. En ese estudio los investigadores señalan que los factores más importantes para predecir el cierre de la herida el tamaño y tiempo de evolución de las mismas.

La demanda de atención médica por úlceras crónicas es muy grande. El origen de éstas lesiones es secundario a insuficiencia venosa en un 80%. Esto refleja la magnitud e importancia de este problema de salud en la población general y tiene gran impacto en la población económicamente activa.

Hasta ahora no existe un tratamiento ideal en el manejo de úlceras venosas, siendo la compresión indispensable para facilitar la cicatrización de la herida. Existen diversas opciones terapéuticas encaminadas a mejorar las condiciones del lecho de la herida para disminuir los tiempos de cicatrización, sin embargo aún no hay un tratamiento ideal y se requiere individualizar en cada caso el manejo integral óptimo.^{2, 16,17,29,30}

A *Mimosa tenuiflora cortex* se le atribuye capacidad regeneradora, por lo que se ha utilizado en medicina tradicional como producto que facilita la cicatrización; el presente proyecto propone la valoración clínica del fitofármaco MTC-2G para el tratamiento ambulatorio de las úlceras venosas.

4. HIPOTESIS

A *Mimosa tenuiflora cortex* se le atribuyen propiedades cicatrizantes y antisépticas por lo cual podría ser útil el uso del fitofármaco MTC-2G para el tratamiento ambulatorio de las úlceras venosas.

Si el fitofármaco MTC-2G en gel tiene capacidad regeneradora de la piel por lo cual facilita la cicatrización, entonces será comparable o más efectivo que la aplicación del hidrogel (mismo vehículo que la sustancia activa) para lograr la cicatrización de las úlceras venosas.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar eficacia del fitofármaco MTC-2G en el tratamiento de pacientes con úlcera venosa de miembros pélvicos en el departamento de dermatología del hospital general "Dr. Manuel Gea González."

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Comparar el tiempo de cicatrización con el fitofármaco MTC en hidrogel con hidrogel solo en el tratamiento de pacientes con úlcera varicosa.
2. Comparar la efectividad terapéutica del fitofármaco MTC en hidrogel con hidrogel solo en el tratamiento de pacientes con úlcera varicosa.
3. Comparar la tolerabilidad terapéutica del fitofármaco MTC en hidrogel con hidrogel solo en el tratamiento de pacientes con úlcera varicosa.
4. Comparar la seguridad terapéutica del fitofármaco MTC en hidrogel con hidrogel solo en el tratamiento de pacientes con úlcera varicosa.
5. Comparar el proceso de cicatrización e inflamación mediante la toma de biopsia al inicio y final de tratamiento en ambos grupos de estudio e interpretación con hematoxilina y eosina.

6. MATERIAL Y METODOS:

6.1. Tipo de Estudio

Estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado doble ciego experimental

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

El estudio se realizó en la Clínica Interdisciplinaria para el Cuidado de Heridas y Estomas y el servicio de Dermatología y Dermatopatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo comprendido entre 2007 y 2009.

Universo de estudio

Pacientes que acudan a la Clínica Interdisciplinaria de Cuidado de Heridas y Estomas (CICHE) de la división de dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González con diagnóstico de úlcera venosa.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de úlcera venosa en miembros inferiores mayores de 18 años que acuden a la Clínica Interdisciplinaria de Cuidado de Heridas y Estomas (CICHE) de la división de dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González que firmen carta de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Pacientes con ITB menor a 0.8 y mayor de 1.3, pacientes con infección local agregada al inicio del estudio, pacientes con antecedente de alergia a alguno de los componentes de la fórmula, pacientes diabéticos o inmunosuprimidos.

Criterios de Eliminación

Pacientes que no muestren adherencia al tratamiento o al protocolo de estudio, efectos colaterales intensos o severos, patología concomitante que afecte el resultado del ensayo clínico o embarazo durante el ensayo clínico.

6.4. Variables

a) Independientes.

Número de tratamiento experimental. Tratamiento bajo investigación, consiste en la aplicación cutánea de 3 a 5 g. del fitofármaco MTC-2G seguido de vendaje en el área afectada una vez por semana hasta el final del estudio o lograr la cicatrización.

Número de tratamiento control. Tratamiento que se utiliza con fines de comparación, consiste en la aplicación de hidrogel seguido de vendaje en el área afectada una vez por semana hasta el final del estudio o lograr la cicatrización.

Edad: Años.

Sexo: Hombre o Mujer.

Tiempo de evolución: Meses. Variable

Area afectada basal: Medición en cm²

b) Dependientes.

Area semanal. Determinación semanal del área de la úlcera en cm²

Islas de epitelio: Porcentaje de islas de epitelio en la herida. Medida en porcentaje de 0 a 100% **Granulación:** Porcentaje de tejido de granulación en la herida. Medida en porcentaje de 0 a 100%.

Fibrina: Porcentaje de fibrina en la herida. Medida en porcentaje de 0 a 100%.

Necrosis: Porcentaje de tejido necrótico en la herida. Medida en porcentaje de 0 a 100%

Largo: Longitud de la herida medida cada semana. Medida en porcentaje de 0 a 100%.

Ancho: Longitud de la herida medida cada semana. Medida en porcentaje de 0 a 100%.

Cantidad de exudado: Características en cuanto a cantidad del exudado de la herida en Se asignó valor de 1 a herida seca, 2 a herida húmeda, 3 a herida con exudado moderado y 4 a herida con exudado abundante.

Tipo de exudado: Características morfológicas del exudado. Se asignó valor 1 a sin exudado, 2 a exudado seroso o serohemático, 3 a exudado seropurulento y 4 a exudado purulento.

Fiebre: Temperatura mayor a 38.5°C. Ausente o presente.

Eritema perilesional: Presencia alrededor de la herida de eritema mayor a 2 cm. Ausente o presente.

Olor: Presencia de fetidez en la herida de acuerdo al evaluador. Ausente o presente.

Escala visual análoga de olor: Escala por la cual el paciente determina del 1 al 10 la intensidad del olor de la herida.

Borde de la herida: Características cualitativas del borde de la herida. Se asignó valor 1 a efecto de borde presente, 2 a borde adherido, 3 a borde inflamado o irritado y 4 a borde socavado.

Maceración: Presencia de maceración. Ausente o presente. Variable: Escala.

Edema: Presencia de aumento de volumen (edema) en la extremidad afectada. Se asignó valor 1 a ausencia de edema, 2 a edema mínimo, 3 a edema leve, 4 edema moderado, 5 edema severo.

Cultivo: Determina si se realizó toma de cultivo en la visita. Si o No.

Escala visual análoga de dolor: Escala por la cual el paciente determina del 1 al 10 la intensidad del dolor de la herida.

6.5. Tamaño de la Muestra

Estudio comparativo, se espera encontrar un 50% de reepitelización en el grupo del fitofármaco en gel contra un 10% en el grupo control.

2 grupos comparativos

25 pacientes por grupo

Nivel alfa de 0.05

Potencia de la prueba de 0.80

6.6. Métodos de Laboratorio

Se realizaron estudios de laboratorio incluyendo biometría hemática, exámen general de orina, química sanguínea y pruebas de función hepática al inicio y el final del estudio. Se realizó toma de biopsia al inicio y final del estudio y se procesó con hematoxilina y eosina para su interpretación.

Se tomó cultivo del lecho de la herida en caso de presentar datos clínicos de infección.

6.7. Análisis Estadístico

Para el análisis univariado se utilizó estimación de frecuencia absoluta y promedio \pm desviación estándar en variables medidas en escala cuantitativa. Para las variables expresadas en escala cualitativa se usaron frecuencias simples y porcentajes. Además se practicaron pruebas de sesgo y curtosis para valorar si los datos siguieron un patrón de distribución normal, de no ser así se empleó estadística no paramétrica.

Para contrastar las diferencias entre los grupos se usó una prueba de comparación de promedios para grupos independientes a través de la prueba U de Mann Whitney. Cuando el nivel de medición fue nominal se utilizó la prueba de X^2 . En todos casos se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p \leq 0.05$.

6.8. Descripción Operativa del Estudio

Se seleccionaron casos de úlcera venosa en miembros inferiores de la consulta externa que cumplían criterios de inclusión. Se les informó a los pacientes sobre los objetivos del proyecto, y una vez que aceptaron participar, se firmó la carta de consentimiento informado. (Anexo 1) El médico de la clínica de heridas se encargó de supervisar, capacitar y certificar al personal a cargo de efectuar las curaciones y la aplicación de los tratamientos asignados a cada paciente en ambos grupos, así como de la selección de los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Se asignaron los tratamientos de forma aleatorizada utilizando una lista secuencial elaborada en base a una tabla de números aleatorios.

La primera visita se llenó la hoja de recolección de datos inicial (Anexo 2), se solicitaron laboratorios, se obtuvo fotografía y mediciones de la herida. Se hizo toma de biopsia. Posteriormente se realizó limpieza y desbridación de la herida con aplicación del tratamiento asignado con posterior aplicación de gasas y vendaje compresivo. Se dieron instrucciones al paciente para aplicación ambulatoria del tratamiento en casa.

Durante la evaluación semanal se realizó retiro del vendaje compresivo, lavado de la herida, toma de fotografía con colocación de etiqueta graduada al lado de la úlcera. Medición del largo, ancho como se describió previamente. Se procedió a llenado de las formas de evaluación semanal, (Anexo 3) llenado de las formas de efectos adversos, (Anexo 4) y aplicación tópica del tratamiento asignado. Finalmente se aplicaron gasas y el vendaje compresivo. Se continuó con vigilancia y control clínico semanal durante 8 semanas. En la vista final se solicitaron nuevamente laboratorios de control, y toma de biopsia.

La biopsia inicial y final fueron interpretadas por un dermatopatólogo experto y ciego al estudio. (Anexo 5)

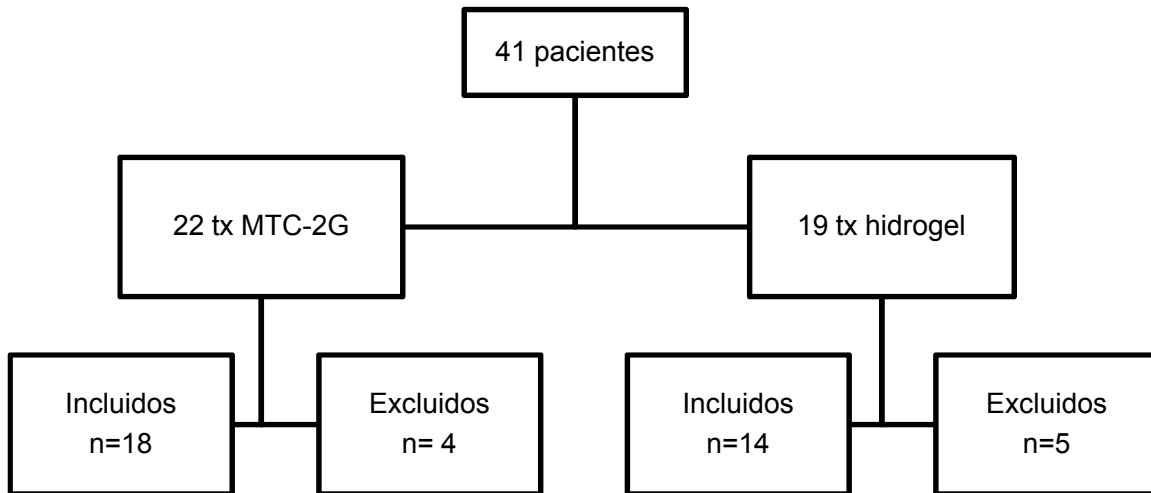
7. RESULTADOS

Se incluyeron 41 pacientes con diagnóstico de úlcera venosa de miembros pélvico que cumplieron los criterios de inclusión. De los 41 pacientes, 22 pacientes recibieron el fitofármaco MTC-2G y 19 pacientes en el grupo control con hidrogel.

Se eliminaron 8 pacientes, 5 pacientes que se perdieron en el seguimiento, dos pacientes por falta de apego al tratamiento y un paciente porque la úlcera aumentó de tamaño considerablemente. Un paciente no se consideró para el análisis estadístico debido a que la úlcera que presentaba era circunferencial, lo cual hace imposible la medición exacta del área de la úlcera y la progresión de la misma.

La figura 3 muestra los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 1 Pacientes en el estudio



Se incluyeron en total 32 pacientes, de los cuales fueron 19 mujeres y 13 hombres, que representan el 59% y el 41% respectivamente. De los pacientes incluidos 18 estuvieron en el grupo del MTC-2G y 14 en el grupo del hidrogel. La media de edad de los pacientes fue de 60.56 años (\pm 13.39) rango de 37- 80 años. El tiempo de evolución medio de la úlcera fue de 38 meses con un rango de duración 1 - 480 meses.

La tabla 1 muestra las características demográficas de ambos grupos de pacientes

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes.

	Grupo MTC-2G	Grupo hidrogel	Valor p
Edad (años)	58.12	62.6	0.36
Sexo			
Femenino	13	13	
Masculino	9	6	
Tiempo evolución (meses)	101.9	91.89	0.78
Índice tabáquico	2.2	2.3	0.98

La topografía más común de las úlceras fue en el tercio distal de pierna, y de este sitio predominó en maleolo externo en 13 pacientes (40%), seguido de maleolo interno en 12 (37.5%) y cara anterior de pierna en 7 (21.8%).

Al analizar la reducción del área de la úlcera, la media de reducción de MTC-2G fue de 6.29 cm² (IC95% 3.28-9.29) ($p=0.0001$) mientras que en el grupo de hidrogel la media fue de 5.85cm² (IC 95% 3.58-8.12) ($p=0.0001$), sin embargo cuando se compararon los dos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.815$). El gráfico 1 presenta el promedio de reducción semanal de ambos grupos.

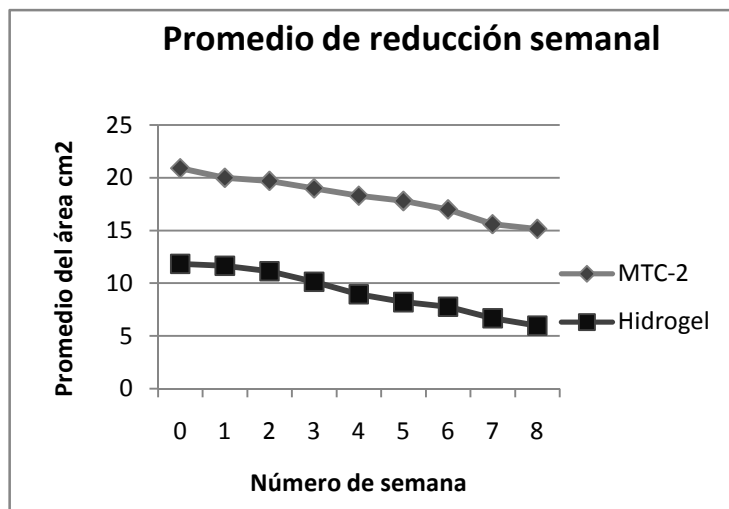


Gráfico 1. Promedio de reducción semanal en ambos grupos

Se analizaron los 2 grupos por separado con pruebas de T pareada. En el grupo con hidrogel

la reducción mínima del área de la lesión en cm² fue de 2.48, la media de 5.36cm² (IC 95% 2.48-8.23) (p=0.001). En el grupo experimental de MTC-2G la reducción media fue de 5.89cm² (IC 95% 2.96-8.83) (p=0.001).

Cuando se agruparon los pacientes de ambos grupos según el tamaño de la úlcera en ≤10cm² y ≥10cm² se realizó el análisis según el porcentaje de reducción del área de la úlcera; 14 pacientes tuvieron úlceras ≤10cm² y 18 pacientes ≥10cm². En las úlceras ≤10cm², el grupo de MTC-2G tuvo una media de reducción de 16.2% comparada con el grupo del hidrogel (IC 95% -0.27% a 59.65%) sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (p=0.42)

En el grupo de úlceras ≥10cm², la media de reducción del grupo del tepescohuite fue de 11.96% (IC 95% -10.8 a 34.7) comparada con el grupo de hidrogel, sin embargo tampoco tuvo significancia estadística. (p=0.28)

Cuando se compararon la reducción de la herida en porcentaje el grupo de MTC-2G tuvo una reducción media de 55.96% comparado con 42.68% en el grupo del hidrogel solo, lo cual no fue estadísticamente significativo.

En cuanto a las características clínicas de la úlcera los parámetros evaluados fueron la presencia de granulación, fibrina, islas de epitelio y necrosis. La granulación mejora en promedio un 16.7% comparado con el hidrogel (IC 95% -10.4 a 43.88) (p= 0.219). No hubo diferencias en la presencia de necrosis o en la presencia de fibrina. La presencia de islas de epitelio fue mayor en el grupo de MTC-2G (IC 95% 2 a 12%) p= 0.02.

En el estudio histopatológico al inicio y final del tratamiento solo 21 pacientes tuvieron biopsia inicial y final, un paciente no se le realizó biopsia inicial ni final por el tamaño de la herida, de 10 pacientes no se realizó biopsia final por el tamaño reducido al final del estudio.

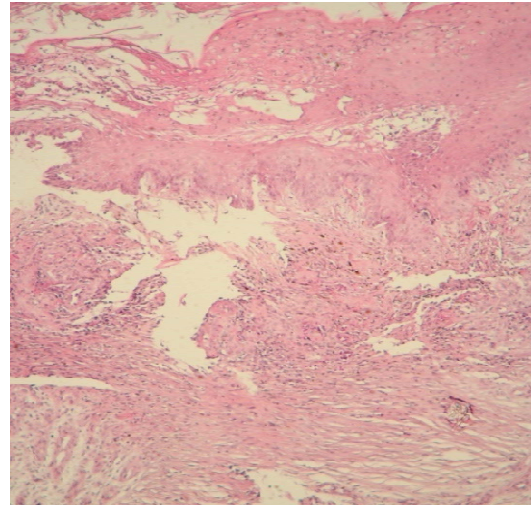
Los parámetros evaluados al principio y al final fueron la presencia o ausencia de necrosis, la cantidad y tipo de infiltrado inflamatorio, la presencia o ausencia de: tejido de granulación, fibrosis, engrosamiento perivascular, la presencia de hemosiderina, trombosis, hemorragia y vasculitis. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Comparación de las condiciones basales de las úlceras. Los datos corresponden a frecuencias absolutas (f) y frecuencias relativas (%).

Variable	MTC-2G (n=11)		Tratamiento control (n=10)		Chi2 p
	f	%	f	%	
Necrosis					1.0
Ausente	6	54.54	5	50.0	
Presente	5	45.45	5	50.0	
T. granulación					0.52
Leve	7	62.00	5	64.71	
Moderado	1	9.00	2	35.29	
Severo	0		1	10.00	
Fibrosis					0.62
Ausente	1	9.00	2	17.65	
Presente	10	91.00	8	82.35	
Severidad de fibrosis					0.90
Leve	7	64.71	6	60.00	
Moderado	2	17.65	1	10.00	
Severo	1	5.88	1	10.00	
Proliferación vascular					0.41
Ausente	1	9.00	5	50.00	
Presente	10	91.00	5	50.00	
Vasculitis					0.62
Ausente	8	72.72	9	90.00	
Presente	3	27.27	1	10.00	
Trombos					1.00
Ausente	11	100.0	10	100.0	
Presente	0	0.00	0	0.00	

Al inicio del estudio ambos grupos presentaron necrosis, en ambos grupos 5 pacientes presentaron este hallazgo en la biopsia inicial, sin embargo al final del estudio sólo 1 paciente en el grupo de MTC-2G comparado con 4 pacientes en el grupo de hidrogel presentaron necrosis. (Figura 4)

Figura 4 Biopsia de piel que muestra úlcera y necrosis de la epidermis HE 10x



En la biopsia inicial y final en ambos grupos no hubo diferencias en cuanto a la presencia de fibrosis (figura 5), proliferación vascular, y fibrosis perivascular. Igualmente el tejido de granulación en el grupo de MTC-2G y el grupo de hidrogel no hubieron cambios significativos al inicio y al final del estudio. (Tabla 2 y 3)

Tabla 3. Comparación de las condiciones finales de las úlceras. Los datos corresponden a frecuencias absolutas (f) y frecuencias relativas (%).

Variable	MTC-2G (n=11)		Tratamiento control (n=10)		Chi2 p
	f	%	f	%	
Necrosis					1.0
Ausente	10	90.90	6	60.00	
Presente	1	9.10	4	40.00	
T. granulación					0.52
Leve	7	63.63	7	70.00	
Moderado	2	18.18	3	30.00	
Severo	0		1	10.00	
Fibrosis					0.62
Ausente	1	9.00	2	20.00	
Presente	10	91.00	6	60.00	
Severidad de fibrosis					0.90
Leve	4	36.36	1	10.00	
Moderado	5	45.45	4	40.00	
Severo	1	9.09	2	10.00	
Proliferación vascular					0.41
Ausente	1	9.00	5	50.00	
Presente	10	91.00	5	50.00	
Vasculitis					0.62
Ausente	10	90.90	10	100.0	
Presente	1	9.10	0	0	

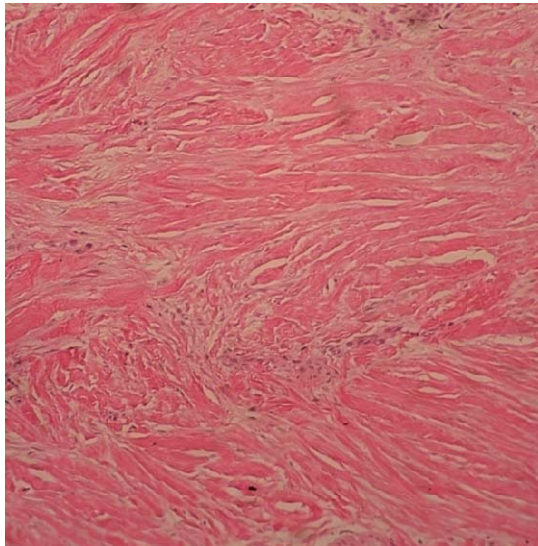


Figura 5. Biopsia de piel que demuestra a nivel dérmico fibrosis intensa HE 20x

Tres pacientes en el grupo de MTC-2G presentaron vasculitis al inicio del estudio, sólo un paciente en el grupo de hidrogel. Al final del estudio ninguno de los pacientes presentó datos de vasculitis. En ninguno de los pacientes se encontró trombos vasculares.

Tabla 4. Comparación de las condiciones basales de las úlceras. Los datos corresponden a frecuencias absolutas (f) y frecuencias relativas (%).

Variable	MTC-2G (n=11)		Tratamiento control (n=10)		Chi2 p
	f	%	f	%	
Infiltrado por PMN					1.0
Ausente	2	18.18	3	17.65	
Presente	9	81.81	14	82.35	
Intensidad infiltrado					0.92
Leve	7	63.63	5	50.00	
Moderado	1	9.01	2	18.18	
Severo	1	9.01	1	10.00	
Infiltrado por Linfocitos					0.36
Ausente	4	36.36	2	20.00	
Presente	7	63.63	8	80.00	
Intensidad infiltrado					0.39
Leve	5	45.45	6	60.00	
Moderado	1	9.00	1	10.00	
Severo	1	9.00	1	10.00	

El tipo de infiltrado inflamatorio que predominó fue el neutrofilico, seguido del linfocítico. (Tabla 4) La presencia de estas células no varió al inicio y final del tratamiento (Gráfico 2) sin embargo, la intensidad del infiltrado inflamatorio si se modificó después del tratamiento.

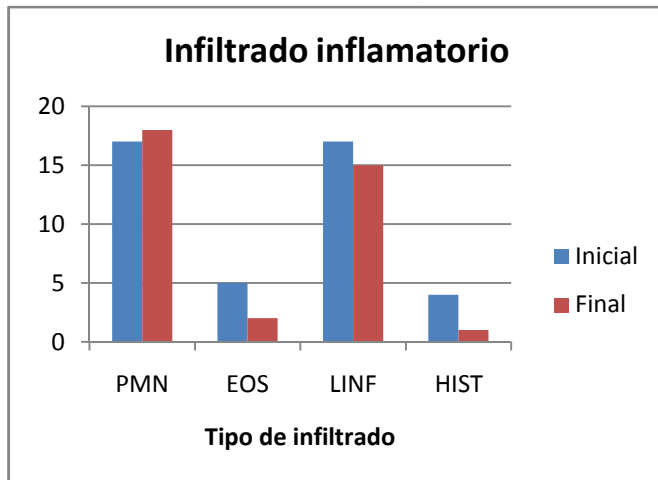
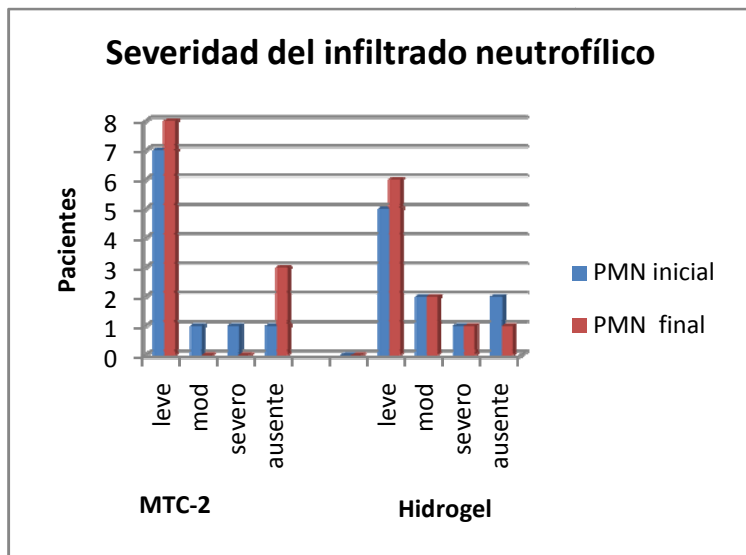


Gráfico 2. Comparación del tipo de infiltrado inflamatorio inicial y basal

En el grupo tratado con MTC-2G se encontró disminución en la densidad de polimorfonucleares en comparación con el grupo de Hidrogel en la biopsia inicial y después del tratamiento. Gráfico 3.

Gráfico 3. Comparación de la severidad del infiltrado al inicio y final del tratamiento en ambos grupos



Los exámenes de laboratorio iniciales y ocho semanas después no presentaron

alteraciones significativas. Los efectos adversos más comunes fueron dolor en la herida y ardor en la aplicación del medicamento lo cual no fue diferente entre ambos grupos.

Ninguno de los pacientes suspendió el tratamiento por efectos secundarios de la aplicación del extracto o el hidrogel.



Figura 6. Paciente antes y después del tratamiento con MTC-2G

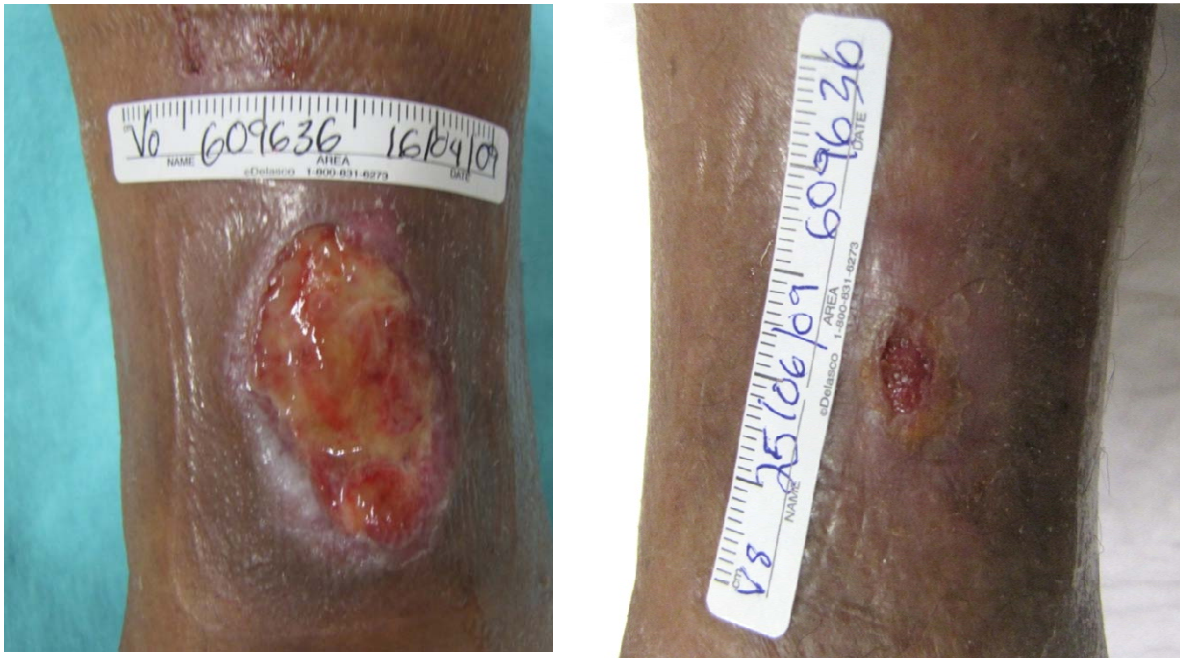


Figura 7. Paciente en tratamiento antes y después del tratamiento con hidrogel.

8. DISCUSION

La úlcera venosa de miembros inferiores es un trastorno común y representa un problema de salud en nuestro país. El manejo convencional de estas úlceras es la limpieza y desbridación de la misma y el uso de medias o vendaje compresivo. No existe aún el tratamiento ideal para favorecer la cicatrización de este tipo de heridas crónicas.

El extracto de *Mimosa tenuiflora* se ha utilizado desde tiempos remotos en forma empírica para el tratamiento de quemaduras y heridas crónicas. Recientemente ha despertado un gran interés científico en la evaluación de sus efectos terapéuticos y sus propiedades farmacológicas.

En el estudio previo de Rivera-Arece y cols²⁸ se demostró la eficacia terapéutica del uso de la corteza de *Mimosa tenuiflora* en el tratamiento de úlceras venosas comparado con hidrogel, en el cual durante 13 semanas de tratamiento el 100% de los pacientes en el grupo experimental y solo un paciente en el grupo control. En este estudio no se encontraron datos de toxicidad.

En nuestros resultados la úlcera venosa fue más frecuente en el sexo femenino, sin que esto fuera estadísticamente significativo, no hubo diferencias en las características demográficas de los pacientes. El tiempo de evolución fue similar en ambos grupos, y esto no influyó en el porcentaje de cicatrización.

Ambos grupos demostraron reducción en la superficie de la herida al final de tratamiento. No existieron diferencias significativas en este porcentaje en ambos grupos. Esto contrasta con el estudio de Rivera-Arce y cols²⁸ en el que el 100% de cicatrización de los pacientes podría ser explicado por el mayor tiempo de tratamiento en estos pacientes (12 semanas), y que en el estudio no se menciona el tamaño inicial de las úlceras sino el porcentaje de reducción.

Cuando los pacientes se agruparon por tamaño de la úlcera en menores y mayores de 10 cm², el MTC-2G fue superior al grupo control, no fue así cuando se compararon ambos tratamientos en úlceras mayores a 10cm². Este puede reflejar la dificultad para el cierre

de heridas mayores a 10 cm², ya que la velocidad de cierre está influenciada por la superficie total a epitelizar.

En algunos pacientes la reducción porcentual del área de la herida no tuvo cambios significativos, sin embargo en parámetros cualitativos se observó mejoría como aumento en la granulación e islas de epitelio, y la reducción en la cantidad del exudado, la fibrina y la ausencia de necrosis. Lo mismo ocurrió cuando se evaluó el dolor en la herida y la presencia o ausencia de fetidez, encontrándose disminución en el dolor evaluado por medio de escala visual análoga en la mayoría de los pacientes y de la fetidez tanto percibida por el paciente como por el investigador.

El estudio histopatológico lo realizamos para evaluar indirectamente los efectos del MTC-2G en la cicatrización, y las diferencias que pudieran existir en cuanto la cantidad y el tipo de infiltrado inflamatorio, la presencia de granulación, fibrosis, proliferación vascular así como algunos indicadores de pobre pronóstico como la presencia de trombos vasculares y vasculitis. En cuanto al estudio histopatológico, no se había evaluado los cambios observados antes y después del tratamiento de estas lesiones. En el grupo tratado con MTC-2G se encontró disminución en la densidad de polimorfonucleares en comparación con el grupo de Hidrogel, lo cual sugiere que los pacientes en el grupo de MTC-2G presentaron disminución en la fase inflamatoria comparado con el grupo de hidrogel en el que esta fase persistió hasta el final del estudio. Esto podría ser debido a las propiedades antiinflamatorias atribuidas al tepescohuite.^{10,25,31,32}

En este estudio no encontramos efectos adversos significativos ni cambios en los estudios de laboratorio que nos pudieran señalar nefro o hepatotoxicidad previamente reportada en el estudio de Palacios y cols²⁷ esto podría estar relacionado a que en este estudio el modelo experimental fueron conejos que son un pobre modelo de cicatrización y a que las concentraciones utilizadas no fueron las óptimas. El uso del tepescohuite fue seguro y tolerable, presentándose únicamente ardor tras la aplicación del medicamento en algunos pacientes, sin que fuera lo suficientemente molesto para suspenderlo.

Durante el estudio, un paciente en el grupo control presentó infección de la herida por lo que tuvo que ser excluido, ningún paciente en el grupo de tepescohuite presentó infección de la herida. Un paciente en el grupo MTC-2G y uno en el de hidrogel abandonaron el

estudio por no ver mejoría y un paciente en el grupo hidrogel fue excluido por aumento progresivo del tamaño de la úlcera que hizo poco ético el continuar en el estudio.

En cuanto a las propiedades cicatrizantes y antimicrobianas se han realizado diversos estudios in vitro e in vivo^{13,22,25,31} en los que se atribuyen a la presencia de taninos, saponinas/ mimonósidos. Los taninos son las sustancias predominantes en el extracto utilizado en nuestro estudio. A los mimonósidos se les ha atribuido efectos cicatrizante e inmunoestimulante^{31,33} Se han atribuido a los polifenoles contenidos en la fórmula el gran potencial de cicatrización. Sin embargo, en un estudio reciente de Zippel y cols³² se encontró que los polifenoles son tóxicos a fibroblastos in vitro, no así en cultivos de queratinocitos donde parecer tener grandes propiedades antimicrobianas, este contenido en la formulación pudiera estar relacionado a menor cicatrización en heridas de mayor tamaño donde el compuesto tiene mayor superficie de contacto con los fibroblastos presentes en la dermis, en cambio en úlceras pequeñas tiene mayor contacto con superficie epidérmica favoreciendo la epitelización y la disminución en la proliferación de microorganismos. En este mismo estudio cuando se eliminaron los polifenoles se quitó el efecto citotóxico sobre fibroblastos.

Zippel y cols³² encontraron en el extracto que una proteína atípica arabinogalactano y un polisacárido arabinogalactano eran estímulos potentes de los fibroblastos in vitro. Estos autores no encontraron efecto alguno sobre los queratinocitos por lo que proponen que estos arabinogalactanos son el elemento activo que promueve la cicatrización en el extracto de *Mimosa tenuiflora cortex* y que el blanco de estas sustancias son los fibroblastos dérmicos.

9. CONCLUSIONES

En este estudio evaluamos la utilidad del extracto de *Mimosa tenuiflora* cortex en el tratamiento de úlceras venosas de miembros pélvico comparada con hidrogel. El parámetro para determinar la eficacia terapéutica del extracto fue la reducción de la superficie de la herida. Con el fitofármaco MTC-2G hubo una reducción significativa del tamaño de la úlcera sin que esta fuera considerada estadísticamente significativa en comparación con el hidrogel.

En las características clínicas de la herida se observó disminución en la necrosis y fibrina, y aumento en el tejido de granulación y las islas de epitelio en ambos grupos, lo cual refleja la capacidad de ambos para estimular el proceso de cicatrización.

En este estudio se describió las características histopatológicas de la herida, encontrándose en ambos grupos disminución en necrosis y vasculitis. Se excluyó la presencia de trombos o vasculitis severa como factor adverso para la cicatrización. En el grupo MTC-2G hubo disminución del infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico al final del estudio que no se observó en el grupo del hidrogel, lo cual refuerza las propiedades antisépticas del fitofármaco en cuestión.

El uso del fitofármaco MTC-2G fue seguro y tolerable.

Este estudio aporta nueva evidencia sobre la eficacia del tepescohuite en úlceras venosas lo que puede favorecer nuevas líneas de investigación.

10. Perspectivas

La úlcera venosa continúa siendo un problema de salud que tiene mucho impacto en poblaciones económicamente activas. Es importante atacar la fisiopatología de la enfermedad con prevención y medidas de higiene venosa.

No existe a la fecha un tratamiento idóneo que sea a la vez efectivo y de bajo costo. El tepescohuite es una alternativa de tratamiento por su bajo costo.

En otros estudios se ha demostrado in vitro sus propiedades procicatrizantes y antimicrobianas, y en vivo su eficacia terapéutica, en este estudio no se pudieron confirmar estos resultados.

Se requieren más estudios sobre las características farmacológicas de sus componentes y su potencial aplicación en otras afecciones de la piel además de estudios clínicos con selección cuidadosa de pacientes, tiempos más prolongados de estudio y con mayor número de participantes para reevaluar el potencial terapéutico de esta droga.

11. BIBLIOGRAFIA

- (1) Lozoya X, Navarro V, Arnason JT, Kourany E. Experimental evaluation of mimosa tenuiflora (willd.) poir. (Tepescohuite) I. Screening of the antimicrobial properties of bark extracts. *Arch Invest Med (Mex)*. 1989;20:87-93.
- (2) Sibbald RG, Williamson D, Contreras-Ruiz J. Venous leg ulcers. In: Krasner DL, Rodeheaver GT, Sibbald RG, eds. *Chronic wound care: a clinical sourcebook for healthcare professionals*. 4th ed. Malvern, PA: HMP Communications; 2007:419-32.
- (3) Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg*. 1994;81:182-187.
- (4) Camargo-Ricalde SL, Grether R, Martínez-Bernal A. Uso medicinal del "tepescohuite", *Mimosa tenuiflora* (Leguminosae), en México. *Contacto*. 1994;5:29-34.
- (5) Rivera-Arce E, Chavez-Soto MA, Herrera-Arellano A et al. Therapeutic effectiveness of a *Mimosa tenuiflora* cortex extract in venous leg ulceration treatment. *J Ethnopharmacol*. 2007;109:523-528.
- (6) Camargo-Ricalde SL. *Aspectos de la biología del "Tepescohuite", Mimosa tenuiflora* (Leguminosae), en México. [México City, Mexico.: UNAM, 1996.

- (7) Meckes-Lozoya M, Lozoya X, Marles RJ, Soucy-Breau C, Sen A, Arnason JT. N,N-dimethyltryptamine alkaloid in *Mimosa tenuiflora* bark (tepescohuite). *Arch Invest Med (Mex)*. 1990;21:175-177.
- (8) Jiang YL, Massiot G, Lavaud C et al. Triterpenoid glycosides from the bark of *Mimosa tenuiflora*. *Phytochemistry*. 1991;30:2357-2360.
- (9) Sara ST. Dimethyltryptamine: Its metabolism in man; the relation of its psychotic effect to serotonin metabolism. *Experientia*. 1996;12:442-446.
- (10) Kuklinski C. *Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural*. Barcelona: Omega; 2000.
- (11) World Health Organization. *Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials*. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 1998.
- (12) Camargo-Ricalde SL, Grether R, Martínez-Bernal A. Uso medicinal del "tepescohuite", *Mimosa tenuiflora* (Leguminosae), en México. *Contacto*. 1994;5:29-34.
- (13) Gattudo M, Gattuso S. *Manual de procedimientos para el análisis de drogas en polvo*. Rosario, Argentina: UNR; 2000.
- (14) Rivera-Arce, E., Gattuso, S., and Lozoya, X. Quality control for medicinal plants used as fitodrugs with antidiarrheal, spasmolytic, antimicrobial, cicatrizant properties. 42th Annual meeting of the American Society of Pharmacognosy.

2001. Oaxaca, Mexico.

Ref Type: Conference Proceeding

- (15) Rivera-Arce E. *Estudio morfológico, histoquímico y de cuantificación de los principios activos en células cultivadas de Mimosa tenuiflora (Wild Poiret) para su utilización en un sistema experimental de liberación de fármacos.* [Mexico City, Mexico.: UNAM, 2001.
- (16) Nicasio MP, Villarreal ML, Gillet F, Bensaddek L, Fliniaux MA. Variation in the accumulation levels of N,N-dimethyltryptamine in micropropagated trees and in in vitro cultures of *Mimosa tenuiflora*. *Nat Prod Res.* 2005;19:61-67.
- (17) Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:401-421.
- (18) Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg.* 2004;188:1-8.
- (19) Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355:488-498.
- (20) Fry J, Williams K, Lancaster-Smith M. *Enfermedades vasculares periféricas.* España: Manual Moderno; 1984.
- (21) Ross R, Garrido A. *Úlceras cutáneas rebeldes.* España: Salvat; 1985.

- (22) Leskowitz S, Sunshine G, Benjamini E. *Immunology: A Short Course*. 3rd ed. USA: Amer Assn for Clinical Chemistry; 1997.
- (23) Grether R. A general review of the genus *Mimosa* L. (Leguminosae) in Mexico. *Bull IGSM*. 1978;6:45-50.
- (24) Meckes-Lozoya M, Lozoya X, Gonzalez JL, Martinez M. [Effect produced by the alkaloid fraction of *Mimosa tenuiflora* (tepescohuite) on the peristaltic reflex of the guinea pig ileum]. *Arch Invest Med (Mex)*. 1990;21:171-174.
- (25) Meckes-Lozoya M, Lozoya X, Gonzalez JL. [Pharmacological properties in vitro of various extracts of *Mimosa tenuiflora* (tepescohuite)]. *Arch Invest Med (Mex)*. 1990;21:163-169.
- (26) Villarreal ML, Nicasio P, onso-Cortes D. Effects of *Mimosa tenuiflora* bark extracts on WI38 and KB human cells in culture. *Arch Invest Med (Mex)*. 1991;22:163-169.
- (27) Anton R, Jiang Y, Weniger B, Beck JP, Rivier L. Pharmacognosy of *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret. *J Ethnopharmacol*. 1993;38:153-157.
- (28) Palacios C, Reyes RE, Lopez-Martinez R, de LB, Pablos JL, Ruiz-Maldonado R. [Cicatrical, antibacterial and antimycotic effects of tepescohuite in experimental animals]. *Rev Invest Clin*. 1991;43:205-210.
- (29) Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1420-1425.

- (30) Fry J, Williams K, Lancaster-Smith M. *Enfermedades vasculares periféricas*. España: Manual Moderno; 1984.
- (31) Rivera-Arce E, Chavez-Soto MA, Herrera-Arellano A et al. Therapeutic effectiveness of a *Mimosa tenuiflora* cortex extract in venous leg ulceration treatment. *J Ethnopharmacol*. 2007;109:523-528.
- (32) Zippel J, Deters A, Hensel A. Arabinogalactans from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret bark as active principles for wound-healing properties: Specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes. *J Ethnopharmacol*. 2009.
- (33) Anton R, Jiang Y, Weniger B, Beck JP, Rivier L. Pharmacognosy of *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret. *J Ethnopharmacol*. 1993;38:153-157.

12. ANEXOS

Anexo 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF., a _____ de _____ 2007.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: Evaluación Clínica del Efecto Cicatrizante del Fitofármaco *MTC-2G* (*Mimosa tenuiflora cortex*) en Úlcera venosas de Miembros Inferiores, *el cual está autorizado por el Hospital General "Dr. Manuel Gea González"*

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivadas de mi participación en el estudio. En caso de alguna complicación se cuenta con el personal necesario con suficiente experiencia para la vigilancia y tratamiento para este tipo de eventos. El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta o aclarar cualquier duda que tenga en relación con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo. El investigador me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Los inconvenientes consisten en asistir a 8 citas semanales a partir de hoy para curación, aplicación del tratamiento y evaluación de mi enfermedad; además al iniciar y al terminar el estudio se me practicarán exámenes clínicos de sangre y toma de biopsia de la úlcera, necesarios para completar mi estudio.

Los beneficios consisten en probar la efectividad y seguridad de un nuevo tratamiento para las úlceras venosas a base del tepescohuite; además de que se me proporcionará un cuidado estrecho de mi enfermedad.

También se me ha informado que no se han presentado efectos secundarios debido al uso cutáneo de la corteza del "tepescohuite" pero que en caso de que se presentara algún tipo de alergia o irritación debido a la aplicación local del medicamento *MTC-2G* se suspenderá la aplicación del mismo.

PACIENTE

INVESTIGADOR

ANEXO 2: RECOLECCIÓN DE DATOS INICIAL

INDICACIONES: El presente formato deberá ser llenado por un médico autorizado para la investigación, y se aplicará a todos los pacientes canalizados por el médico tratante con el diagnóstico de ULCERA VENOSA DE MIEMBROS INFERIORES. Este cuestionario tiene como finalidad recolectar datos de los sujetos del ensayo clínico.

Número de paciente _____ Fecha _____
Iniciales del paciente _____ Visita _____
Expediente hospital _____ Telefono _____

I.- Generales

1) Edad	(años)	
2) Género	1=Masculino, 2= Femenino	

II.- Aleatorización

3) Número de tubo asignado a este paciente		
--	--	--

III.- Antecedentes

4) Tiempo de evolución de la úlcera	(meses)	
5) Índice tabáquico	#cigarrillos x #años / 20	

Anote a continuación los medicamentos y dosis que se encuentre tomando el paciente:

MEDICAMENTO	DOSIS	INDICACIÓN

(Si falta espacio anótelos atrás)

IV.- Tamaño de la herida

6)Medición fotográfica	Medir usando Image J	cm ²
7) Largo	Medir la mayor longitud de la úlcera*	cm
8) Ancho	Medir el mayor ancho de la úlcera* perpendicular al largo	cm

V.- Características de la herida (cuantitativa)

Escriba en porcentaje la cantidad total de cada uno de los siguientes (el total debe sumar 100%):

9) Islas de epitelio	Piel rosa o blanca dentro de la úlcera no adherida al borde	%
10) Granulación	Rojo	%
11) Fibrina	Amarillo	%
12) Necrosis/escara	Café/Negra	%
13) Otra	(Hueso expuesto, tendón, músculo, material osteosíntesis y prótesis)	%

VI.- Exudado

14) Cantidad	1= Herida seca 2= Húmeda o leve (normal) 3= Moderada 4= Severa	
15) Tipo	1= Sin exudado 2= Seroso a serohemático 3= Seropurulento (pus líquido) 4= Francamente purulento (pus espeso)	

VII.- Infección

16) Fiebre secundaria a la herida (>38.3 °C)	1= Ausente, 2= Presente	
17) Eritema perilesional >2cm (celulitis)	1= Ausente, 2= Presente	
18) Olor (de acuerdo al evaluador)	1= Ausente, 2= Presente	

Olor (de acuerdo al paciente): Pida al paciente que anote en la escala visual análoga (Hoja EVA olor) su valoración donde 0 equivale a sin olor alguno y 10 como el peor olor que el paciente haya experimentado. Usted como investigador anote el resultado en cm.

19) Escala visual análoga (olor)	(en cm)	
----------------------------------	---------	--

VIII.- Piel circundante

Por favor marque la opción más significativa solamente a menos que se especifique lo contrario.

20) Borde (cualitativo)	1= Efecto de borde presente (como playa) 2= Borde adherido pero sin efecto de borde (como barranco) 3= Borde inflamado o irritado 4= Borde socavado	
21) Maceración	1= Ausente 2= Presente	
22) Maceración (cuantitativa)	Medir en mm el máximo de tejido macerado a partir del borde	
23) Edema	1= Ninguno 2= Mínimo 3= Leve (1+) 4= Moderado (2+) 5= Severo (3+)	

IX.- Cultivo

Marque la casilla después de tomar el cultivo

24) Se tomó el cultivo	SI
------------------------	----

X.- Dolor en la herida

Pida al paciente que anote en la escla visual análoga (Hoja EVA dolor) su valoración donde 0 equivale a sin dolor y 10 el peor dolor posible. Usted como investigador anote el resultado en cm.

25) Escala visual análoga (dolor)	(en cm)	
-----------------------------------	---------	--

ANEXO 3: RECOLECCIÓN DE DATOS EVALUACION SEMANAL

Número de paciente _____
Iniciales del paciente _____
Expediente hospital _____

Fecha _____
Visita _____
Telefono _____

I.- Tamaño de la herida

1) Medición fotográfica	Medir usando Image J	cm ²
2) Largo	Medir la mayor longitud de la úlcera*	cm
3) Ancho	Medir el mayor ancho de la úlcera* perpendicular al largo	cm

III.- Características de la herida (cuantitativa)

Escriba en porcentaje la cantidad total de cada uno de los siguientes (el total debe sumar 100%):

4) Islas de epitelio	Piel rosa o blanca dentro de la úlcera no adherida al borde	%
5) Granulación	Rojo	%
6) Fibrina	Amarillo	%
7) Necrosis/escara	Café/Negra	%
8) Otra	(Hueso expuesto, tendón, músculo, material osteosíntesis y prótesis)	%

V.- Exudado

9) Cantidad	1= Herida seca 2= Húmeda o leve (normal) 3= Moderada 4= Severa	
10) Tipo	1= Sin exudado 2= Seroso a serohemático 3= Seropurulento (pus líquido) 4= Francamente purulento (pus espeso)	

VII.- Infección

11) Fiebre secundaria a la herida (>38.3 °C)	1= Ausente, 2= Presente	
12) Eritema perilesional >2cm (celulitis)	1= Ausente, 2= Presente	
13) Olor (de acuerdo al evaluador)	1= Ausente, 2= Presente	

Olor (de acuerdo al paciente): Pida al paciente que anote en la escala visual análoga (Hoja EVA olor) su valoración donde 0 equivale a sin olor alguno y 10 como el peor olor que el paciente haya experimentado. Usted como investigador anote el resultado en cm.

14) Escala visual análoga (olor)	(en cm)	
----------------------------------	---------	--

VIII.- Piel circundante

Por favor marque la opción más significativa solamente a menos que se especifique lo contrario.

15) Borde (cualitativo)	1= Efecto de borde presente (como playa) 2= Borde adherido pero sin efecto de borde (como barranco) 3= Borde inflamado o irritado 4= Borde socavado	
16) Maceración	1= Ausente 2= Presente	
17) Maceración (cuantitativa)	Medir en mm el máximo de tejido macerado a partir del borde	
18) Edema	1= Ninguno 2= Mínimo 3= Leve (1+) 4= Moderado (2+) 5= Severo (3+)	

IX.- Cultivo

Marque la casilla después de tomar el cultivo

19) Se tomó el cultivo	SI	NO
------------------------	----	----

X.- Dolor en la herida

Pida al paciente que anote en la escla visual análoga (Hoja EVA dolor) su valoración donde 0 equivale a sin dolor y 10 el peor dolor posible. Usted como investigador anote el resultado en cm.

20) Escala visual análoga (dolor)	(en cm)	
-----------------------------------	---------	--

ANEXO 4: EFECTOS COLATERALES FARMACOLOGICOS

NOMBRE: _____

EDAD: _____ PACIENTE _____ EXP: _____

HEMATOLOGICO:

LEUCOCITOS: (0) (1) (2) (3) (4)

PLAQUETAS: (0) (1) (2) (3) (4)

HEMOGLOBINA: (0) (1) (2) (3) (4)

BANDAS: (0) (1) (2) (3) (4)

LINFOCITOS: (0) (1) (2) (3) (4)

HEMORRAGIA: (0) (1) (2) (3) (4)

CARDIOPULMONAR:

DISNEA: (0) (1) (2) (3) (4)

HIPERTENSIÓN: (0) (1) (2) (3) (4)

HIPOTENSIÓN: (0) (1) (2) (3) (4)

PERICARDITIS: (0) (1) (2) (3) (4)

NEUROLOGICO:

ATAXIA: (0) (1) (2) (3) (4)

ESTADO ANIMICO: (0) (1) (2) (3) (4)

NEUROMOTOR: (0) (1) (2) (3) (4)

NEUROSENSORIAL: (0) (1) (2) (3) (4)

GASTROINTESTINAL:

BILIRRUBINA: (0) (1) (2) (3) (4)

AST y/o ALT: (0) (1) (2) (3) (4)

FA: (0) (1) (2) (3) (4)

ORAL: (0) (1) (2) (3) (4)

(0) (1) (2) (3) (4)

NAUSEA:

VOMITO: (0) (1) (2) (3) (4)

CONSTIPACION: (0) (1) (2) (3) (4)

DIARREA: (0) (1) (2) (3) (4)

RENAL:

BUN: (0) (1) (2) (3) (4)

CREATININA: (0) (1) (2) (3) (4)

PROTEINURIA: (0) (1) (2) (3) (4)

HEMATURIA: (0) (1) (2) (3) (4)

MISCELANEOS:

FIEBRE: (0) (1) (2) (3) (4)

ALÉRGICA: (0) (1) (2) (3) (4)

CUTÁNEA: (0) (1) (2) (3) (4)

ALOPECIA: (0) (1) (2) (3) (4)

INFECCIONES: (0) (1) (2) (3) (4)

SITIO: _____

NOTA IMPORTANTE:

En caso de que el paciente presente algún efecto colateral calificado como INTENSO ó SEVERO, deberá suspenderse de inmediato el tratamiento administrado, darse de baja del ensayo clínico y considerarse fracaso terapéutico.

TOXICIDAD	GRADO 1 (LEVE)	GRADO 2 (MODERADO)	GRADO 3 (SEVERO)	GRADO 4 (AMENAZA DE VIDA)
HEMATOLOGICO				
LEUCOCITOS:	3.0 - 3.9	2.0 – 2.9	1.0 – 1.9	< 1.0
PLAQUETAS:	75,000 – 99,000/mm ³	50,000 – 74,900/mm ³	< 25,000/mm ³	< 25,000/mm ³
HEMOGLOBINA:	9.5 – 10.9 g/dl	6.5 – 7.9 g/dl	< 6.5 g/dl	< 6.5 g/dl
BANDAS:	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 – 0.9	<0.5
LINFOCITOS:	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 – 0.9	<0.5
HEMORRAGIA	No	Leve, sin transfusión	Importante, 1-2 unidades por evento	Masiva, >2 unidades de sangre por evento
GASTROINTESTINAL				
BILIRRUBINA:	1.2 – 2.5	2.6 – 5.0	5.1 - 10	>10.0
AST y/o ALT:	1.26 – 2.5 veces por el límite superior normal	2.6 – 5.0 veces por el límite superior normal	5.1 – 10.0 veces por el límite superior normal	>10.0 veces por el límite superior normal
FA:	1.26 – 2.5 veces por el límite superior normal	2.6 – 5.0 veces por el límite superior normal	5.1 – 10.0 veces por el límite superior normal	>10.0 veces por el límite superior normal
CAVIDAD ORAL:	Úlceras orales/ Eritema	Eritema, Úlceras, puede comer sólidos	Úlceras, puede comer únicamente dieta líquida	No es posible la alimentación
NAUSEA:	Leve o transitoria; mantiene ingesta razonable	Malestar moderado o disminución en la ingesta < 3 días	Malestar severo o ingesta mínima urante ≥ 3 días	Se requiere hospitalización
VOMITO:	Leve o	Moderada o	Vómito severo a	>10 episodios

	transitorio; 2 –3 episodios por día o vómito leve que dura < 1 semana	persistente 4 –5 episodios por día o vómito que dura ≥ 1 semana	todos los alimentos, hipotensión, se requiere de terapia IV	en 24 hrs o requiere de manejo por shock
CONSTIPACION:	Leve	Moderada	Severa	Distensión con vómito
DIARREA:	Transitoria < 2 días	Tolerable < 2 días	Intolerable, requiere de terapia	Deshidratación y rectorragia
RENAL				
BUN:	1.26 – 2.5 por arriba del límite superior normal	2.6 – 5.0 por arriba del límite superior normal	5.1 – 9.9 0 por arriba del límite superior normal	>10.0 0 por arriba del límite superior normal
CREATININA:	1.26 – 2.5 por arriba del límite superior normal	2.6 – 5.0 por arriba del límite superior normal	5.1 – 9.9 0 por arriba del límite superior normal	>10.0 0 por arriba del límite superior normal
PROTEINURIA:	1+ y < 0.3 g/l	2.3+ 0.3 - 1 g/l	4+ < 3g/l	> 3g/l
HEMATURIA:	Microscópica	Macroscópico, sin coágulos	Macroscópico con coágulos	Uropatía obstructiva
CARDIOPULMONAR				
DISNEA:	Síntoma leves	Con ejercicio	En reposo	Se desencadena aún en reposos en la cama
HIPERTENSIÓN:	Incremento transitorio, mayor de 20 mmHg en relación al valor inicial	Incremento continuo, mayor de 20 mmHg o >150/100 en relación al vlaor inicial	Requiere de tratamiento	Crisis hipertensiva
PERICARDITIS:	Derrame asintomático	Dolor torácico, cambios EKG	Derrame sintomático: se requiere drenaje	Tamponade: drenaje urgente

MISCELANEOS				
FIEBRE :	37.7 – 38.5° C	38.6 – 39.5° C	39.6 – 40.5° C	>40° C
ALÉRGICA:	Edema	Broncoespasmo , no requiere terapia parenteral	Broncoespasmo , requiere terapia parenteral	Anafilaxis
CUTÁNEA:	Eritema	Descamación seca, vesiculación, prurito	Descamación húmeda, ulceración	Dermatitis exfoliativa, necrosis que requiere de intervención quirúrgica
INFECCIONES (SITIO):	Infección menor	Infección moderada	Infección severa	Choque séptico
NEUROLOGICO				
NEUROCEREBRAL	Incoordinación ligera, disdiadoquenesi s	Tremor, dismetría, lenguaje mal artiuclado, nistagmus	Ataxia locomotora	Nose puede parar
ESTADO ANIMICO (AFECTIVO):			Ansiedad severa o depresión que requiere de intervención médica	Psicosis aguda que requiere de hospitalización
PARESTESIA	Parestesia leve, no se requiere tratamiento	Malestar moderado, se requiere de analgesia no narcótica	Malestar severo, o se requiere de analgesia con narcóticos con mejoría sintomática	Incapacitante o no responde a la analgesia narcótica
NEUROMOTOR:	Debilidad leve en los músculos de los pies, pero puede caminar y/o incremento leve o disminución en los reflejos	Debilidad moderada en los pies (no puede caminar en las puntas y/o talones), debilidad leve en las manos,	Marcada debilidad distal (gota en el pie o no puede dordoflexionar el dedo), y debilidad proximal	Confinado a una silla de ruedas, debido a la debilidad muscular

		aún puede realizar la mayoría de las tareas manuales y/o pérdida de reflejo previamente presente o desarrollo de hiperreflexia y/o no puede hincarse debido a la debilidad	moderada, por ejemplo, no puede levantarse de una silla sin ayuda	
NEUROSENSORIAL:	Alteración leve (sensación vibratoria calor/frío en dedos del pie) en el área focal o distribución simétrica	Alteración moderada (disminución en la sensación, por ejemplo: vibratoria, frío/caliente en los tobillos) y/o posición de las articulaciones o alteración leve que no es simétrica	Alteración severa (pérdida de sensibilidad en las rodillas o las muñecas) o pérdida de la sensación de por lo menos grado moderado en las extremidades tanto superiores como inferiores	Sin sensación

Anexo 5. HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS DE HISTOPATOLOGIA

Número de paciente _____
 Número de biopsia _____

Fecha _____

Característica	Biopsia basal (día 1)	Biopsia control (semana 8)
Epidermis 1. Ausente 2. Presente		
Uleración 1. Ausente 2. Presente		
Necrosis de la dermis 1. Ausente 2. Presente		
Infiltrado inflamatorio 1. PMN 2. Eosinófilos 3. Linfocitos 4. Histiocitos		
Tejido de granulación 1. Leve 2. Moderado 3. Abundante		
Colágena 1. Normal 2. Laxa 3. Abundante		
Fibrosis 1. Ausente 2. Presente		
Estructuras vasculares 1. Engrosamiento 2. Infiltrado inflamatorio perivascular 3. Vasculitis 4. Fibrosis perivascular 5. Trombosis		