

Efectividad del gel de papaína en el tratamiento de úlceras venosas: ensayo clínico aleatorio¹

Ana Luiza Soares Rodrigues²
Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira³
Débora Omena Futuro⁴
Sílvia Regina Secoli⁵

Objetivo: evaluar la efectividad del gel de papaína a 2% comparado con el gel de carboximetilcelulosa a 2% en el tratamiento de pacientes con úlceras venosas crónicas. **Método:** ensayo clínico controlado aleatorio, con tiempo de seguimiento de 12 semanas. La muestra fue compuesta por 18 voluntarios y un total de 28 úlceras venosas. En el grupo experimento, fue utilizado el gel de papaína a 2% y, en el grupo control, el gel de carboximetilcelulosa a 2%. **Resultados:** el grupo experimento presentó reducción significativa de la área de las lesiones, especialmente en el período entre la 5ª y la 12ª semana de tratamiento, con dos úlceras cicatrizadas y aumento expresivo de la cantidad de tejido de epitelización en el lecho de las lesiones. **Conclusión:** el gel de papaína a 2% presentó mayor efectividad en lo que se refiere a la reducción de la área de las lesiones, entretanto, se mostró similar al gel de carboximetilcelulosa a 2%, en lo que se refiere a la reducción de la cantidad de exudado y de tejido desvitalizado. Se sugiere la realización de estudios multicéntricos para evidenciar la efectividad del gel de papaína a 2% en la cicatrización de úlceras venosas. Número del UTN: U1111-1157-2998

Descriptorios: Úlcera de la Pierna; Papaína; Carboximetilcelulosa de Sodio; Cicatrización de Heridas; Ensayo Clínico; Enfermería.

¹ Artículo parte de la disertación de maestría "Efectividad del gel de papaína en el tratamiento de las úlceras venosas de la pierna: un ensayo clínico", presentada en la Escola de Enfermagem, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

² MSc, Enfermera, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ PhD, Profesor Titular, Escola de Enfermagem, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

⁴ PhD, Profesor Asociado, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

⁵ PhD, Profesor Asociado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondencia:

Ana Luiza Soares Rodrigues
Av. Maracanã, 582, Apto. 102
Bairro: Tijuca
CEP: 20511-001, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: analuiza141@yahoo.com.br

Copyright © 2015 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial (CC BY-NC). Esta licencia permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de tu obra de modo no comercial, y a pesar de que sus nuevas obras deben siempre mencionarte y mantenerse sin fines comerciales, no están obligados a licenciar sus obras derivadas bajo las mismas condiciones.

Introducción

El tratamiento de las úlceras crónicas, sobre todo las de origen venoso, representa una carga considerable para los servicios de salud⁽¹⁻²⁾. Existe necesidad de contar con recursos humanos especializados y terapias adyuvantes, las cuales frecuentemente son adoptadas por un largo tiempo de tratamiento. Adicionalmente, ese tipo de lesión, muchas veces, afecta la capacidad funcional del individuo, ocasionando impacto multidimensional – social, psicológico y financiero⁽³⁾.

La úlcera venosa representa el estado más avanzado de la insuficiencia venosa crónica, con prevalencia de 0,5 a 2% en la población mundial, siendo mayor que 4% en individuos con más de 65 años de edad. Su incidencia varía entre 2 y 5 nuevos casos por mil personas por año⁽⁴⁻⁵⁾.

Las investigaciones desarrolladas en los últimos años han contribuido para el aumento importante de la disponibilidad de nuevos productos para la cicatrización de heridas⁽⁶⁻⁹⁾. Los curativos a base de papaína vienen siendo estudiados en diferentes formulaciones y concentraciones como una opción para el tratamiento de úlceras venosas⁽¹⁰⁾.

En una revisión sistemática, con el objetivo de analizar las evidencias sobre el uso de la papaína en el proceso de cicatrización de heridas, los resultados apuntaron la deficiencia de un estándar de formas y presentaciones para uso del producto, además del predominio de estudios de baja calidad, según las escalas internacionales de evaluación, indicando la necesidad de desarrollar nuevas investigaciones con mayor rigor metodológico para la evaluación más precisa de la efectividad de la papaína en el proceso de reparación de tejidos⁽¹¹⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del gel de papaína a 2% comparándolo al gel de carboximetilcelulosa a 2%, en el tratamiento de pacientes con úlceras venosas crónicas.

Método

Se trata de un Ensayo Clínico Controlado Aleatorio (ECCA), desarrollado en un ambulatorio especializado en el tratamiento de heridas de un hospital universitario en el Estado de Rio de Janeiro, Brasil.

La muestra consecutiva fue constituida por todos los individuos de ambos sexos que atendieron los criterios de inclusión, los que fueron: edad ≥ 18 años; presencia de una o más úlceras de etiología venosa de la pierna, con un tiempo mínimo de evolución de 6 semanas; tener

indicación de uso de los geles de papaína a 2% y de carboximetilcelulosa a 2%; demostrar comprensión de las orientaciones del equipo de salud para asegurar la continuidad del tratamiento en el domicilio o presentar un responsable legal que lo haga; tener disponibilidad para comparecer al ambulatorio una vez por semana; y estar regularmente matriculado en la institución que realiza la investigación.

Fueron excluidos pacientes: con úlcera infectada, asociada a la erisipela, celulitis o linfangitis; con úlcera que presenta tejido desvitalizado recubriendo todo el lecho de la lesión; con lesiones circulares en los miembros inferiores, con pulsos distales no palpables; sin condiciones domiciliarias adecuadas para el almacenamiento de los productos; con histórico previo de alcoholismo o de enfermedades psiquiátricas; individuos con alergia a cualquiera de los productos utilizados en la investigación y/o al látex; y pacientes con afecciones hepáticas y/o renales.

Los criterios de discontinuidad fueron: presencia de infección en la lesión durante el tiempo de seguimiento; utilización de otro producto en la herida que no fuese el propuesto por la investigación; ocurrencia de evento adverso grave; y no asistencia a las consultas semanales en el ambulatorio.

Los pacientes fueron reclutados de abril a noviembre de 2013, y el período de acompañamiento ocurrió entre abril de 2013 y enero de 2014.

La muestra inicial del estudio fue constituida por 21 voluntarios aleatorios y asignados en dos grupos, 11 en el Grupo Experimento y 10 en el Grupo Control. Ocurrieron tres pérdidas por ausencia a las consultas semanales programadas en el ambulatorio, resultando en una muestra de 18 pacientes, siendo 10 en el Grupo Experimento y 8 en el Grupo Control.

Los pacientes que concordaron en participar del estudio y firmaron el Término de Consentimiento Libre e Informado (TCLI) fueron aleatorios y asignados en dos grupos: Grupo Experimento (PP) y Grupo Control (CB). En el Grupo Experimento el curativo de la úlcera fue realizado con gel de papaína a 2%, y en el Grupo Control, el producto utilizado fue el gel de carboximetilcelulosa a 2%. El proceso aleatorio fue realizado con auxilio de la tabla de números aleatorios, por una colaboradora de la investigación, y los investigadores del estudio fueron informados de la asignación del paciente apenas en el momento de la primera consulta de cada voluntario.

En las situaciones en que el paciente poseía más de una lesión, todas fueron tratadas con el mismo producto, de acuerdo con la asignación del paciente en el estudio.

El gel de papaína a 2% fue formulado con: papaína, EDTA, propilenoglicol, carbopol 940, conservantes y agua purificada. El gel de carboximetilcelulosa a 2% tuvo en su formulación: carboximetilcelulosa, propilenoglicol, conservantes y agua purificada. Los productos utilizados en la investigación fueron desarrollados por la farmacia universitaria.

El resultado primario del estudio fue la reducción del área de la lesión, evaluada por medio de la técnica de planimetría manual que calcula el área en centímetros cuadrados. El registro fotográfico digital fue utilizado como técnica complementaria en la evaluación de la lesión. Los resultados secundarios fueron la reducción de tejido desvitalizado en el lecho de la úlcera y la reducción de la cantidad de exudado.

Para evaluación de las heridas, fue utilizado el Protocolo de Evaluación de Clientes con Lesiones Tisulares, instrumento del ambulatorio de la institución, resultado de investigación⁽¹²⁾. Conforme el protocolo, el tipo de tejido fue clasificado en granulación, epitelización, esfácelo y necrosis de coagulación, y la cantidad de cada tejido fue registrada como: ausente de 1 a 25%; de 26 a 50%; de 51 a 75% y de 76 a 100% de la área total de la lesión. Para evaluar la efectividad del producto en el tratamiento de las lesiones, se comparó la cantidad de cada tejido en la primera y en la última semana de seguimiento.

En relación al exudado, la cantidad fue evaluada en: ausente, cuando el lecho de la herida se encontraba seco; poca, cuando el lecho de la herida se presentaba húmedo y tenía drenaje que cubría menos de 25% del curativo; moderada, cuando el lecho de la herida estaba saturado y el drenaje cubría entre 25 y 75% del curativo; y, grande, cuando el lecho de la herida estaba bañado en fluido y el drenaje cubría más de 75% del curativo⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Los participantes fueron evaluados semanalmente, y los registros de planimetría y fotografía de la lesión fueron realizados a cada dos semanas. En la primera visita, fueron recolectados los datos referentes a las condiciones sociodemográficas y de salud de los pacientes. El cambio del curativo fue realizado una vez por semana por los investigadores en el ambulatorio de heridas y, diariamente por el paciente en el domicilio. Para realización del curativo en el domicilio, los pacientes fueron previamente orientados inclusive por medio de folletos informativos, en lo que se refiere al curativo, almacenamiento y transporte de los productos. Esos procedimientos fueron realizados por dos investigadoras enfermeras, para los dos grupos de tratamiento.

El material necesario para el cambio diario del curativo en el domicilio, el "kit curativo", fue suministrado a los pacientes de los Grupos Experimento y Control. El kit curativo fue compuesto por: tubo conteniendo el gel de papaína a 2% o el gel de carboximetilcelulosa a 2%; gasa; atadura; esparadrapo; solución fisiológica a 0,9%; solución emoliente para la piel alrededor de la lesión; y recipiente para transporte del producto.

El tiempo de seguimiento fue de 77 días/12 semanas, definido con base en el promedio de días de estudios clínicos experimentales internacionales de pacientes con úlceras crónicas⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

El cegamiento de los participantes y de los investigadores fue comprometido debido a las características inherentes a los productos, como refrigeración a 4°C del gel de papaína, y manutención en temperatura ambiente del gel de carboximetilcelulosa. Hubo cegamiento de los asesores de resultado, que efectuaron el análisis estadístico de los datos.

Se utilizó el test chi-cuadrado (χ^2) para las variables binomiales. El test de Friedman fue usado para evaluar la asociación entre una variable ordinal y otra nominal, para muestras con más de dos medidas. Cuando hubo asociación de una variable ordinal y otra dicotómica, fue utilizado el test de Mann-Whitney, para datos no pareados y el test de Wilcoxon para datos pareados. Los valores referentes al área de las lesiones fueron calculados por puestos medios y fueron realizadas comparaciones múltiples entre los puestos, considerando diferentes pares de semanas de tratamiento. Las áreas de las lesiones fueron comparadas entre las semanas de tratamiento. Se adoptó el nivel de significación de 5%.

La investigación fue sometida al Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina, del Hospital Universitario Antonio Pedro, Facultad Fluminense de Medicina, y aprobada con el nº196/98; CAAE nº0154.0.258.000-08.

Resultados

Participaron de la investigación 18 pacientes, siendo 10 del Grupo Experimento y 8 del Grupo Control, totalizando 28 úlceras, en tratamiento por 12 semanas.

El Grupo Experimento y el Grupo Control fueron homogéneos en lo que se refiere a las características sociodemográficas y de salud, conforme se presenta en la Tabla 1.

La edad de los individuos varió de 45 a 85 años, con promedio de 61,94 años y desviación estándar de $\pm 12,5$. En los 18 participantes, fueron identificadas 28

úlceras venosas, debido a que había pacientes con más de una lesión, siendo cinco el mayor número de lesiones en un mismo paciente. De esas, 16 lesiones integraron el Grupo Experimento y 12 el Grupo Control.

En relación a la caracterización de las úlceras venosas, la mayoría se inició hace más de diez años (53,6%), 3,6% se iniciaron de 7 a 10 años, 32,1% estaban abiertas de 4 a 6 años y 10,7% hace menos de 3 años. La localización más afectada fue a región

maleolar (53,6%), y el miembro inferior prevalente fue el izquierdo (64,3%).

El área de las lesiones de los pacientes del Grupo Experimento, cuando comparadas entre las semanas de tratamiento, presentó diferencia significativa ($p=0,006$). Las lesiones del Grupo Control no presentaron alteración estadísticamente significativa en relación al área, entre las semanas de tratamiento con p -valor de 0,408.

Tabla 1 – Distribución de las variables sociodemográficas y de salud de los pacientes, según el grupo de tratamiento. Niterói, RJ, Brasil, 2014

Variables demográficas y de salud	Categoría	Grupo Control		Grupo Experimento		p-valor*
		n=8	%	n=10	%	
Edad	<60 años	4	50,0	4	40,0	1,000
	≥60 años	4	50,0	6	60,0	
Sexo	Femenino	3	37,5	6	60,0	0,637
	Masculino	5	62,5	4	40,0	
Escolaridad	Enseñanza fundamental	6	75,0	6	60,0	0,638
	Enseñanza media	2	25,0	4	40,0	
Estado civil	Casado	4	50,0	6	60,0	1,000
	No casado	4	50,0	4	40,0	
Ocupación	Empleado	1	12,5	3	30,0	0,773
	Jubilado	6	75,0	6	60,0	
	Desempleado	1	12,5	1	10,0	
Renta mensual Individual†	Hasta 1 salario-mínimo	7	87,5	4	40,0	0,087
	Más de 1 a 2 salarios-mínimos	0	0	4	40,0	
	Más de 2 a 3 salarios-mínimos	1	12,5	2	20,0	
Enfermedades de base	IVC	3	37,5	4	40,0	0,342
	IVC + HAS	3	37,5	6	60,0	
	IVC + HAS + DM‡	2	25,0	0	0	
IMC§	Eutrófico	2	25,0	3	30,0	0,840
	Sobrepeso	3	37,5	5	50,0	
	Obeso	3	37,5	2	20,0	
Dieta	Libre	4	50,0	6	60,0	0,827
	Hiposódica	2	25,0	3	30,0	
	Hiposódica e hipoglucémica	2	25,0	1	10,0	

*Test chi-cuadrado, $H_0: P_{GC} = P_{GE}$ (igualdad de proporciones entre los grupos) vs $H_1: P_{GC} \neq P_{GE}$ (diferencia de proporciones entre los grupos)

†Salario-mínimo federal de R\$678,00, 2013, Brasil

‡IVC (insuficiencia venosa crónica); HAS (hipertensión arterial sistémica); DM (*diabetes mellitus*)

§Índice de Masa Corporal (IMC), datos referentes a la clasificación del IMC provenientes de la Organización Mundial de Salud.

Para evaluar el momento en que ocurrió la variación expresiva entre las semanas de tratamiento del Grupo Experimento, fueron realizadas comparaciones múltiples entre las áreas de las lesiones, considerando diferentes pares de semanas de tratamiento (Tabla 2).

Se observa, en la Tabla 2, que hubo diferencia significativa entre la área de las lesiones en varios intervalos del tratamiento. Sin embargo, después de la utilización del test de Dunn y la corrección del p -valor ajustado, la variación expresiva ocurrió entre la 5ª y la 12ª semana (p -valor ajustado=0,032), lo que indica

que, en ese momento del tratamiento, hubo reducción estadísticamente significativa de la área de las lesiones tratadas con el gel de papaína a 2%.

La Figura 1 presenta la área de cada lesión del estudio en la primera y en la última semana de tratamiento.

La Figura 1 ilustra que 62,5% de las lesiones del Grupo Experimento presentaron reducción de área, siendo que dos heridas (12,5%) cicatrizaron completamente. En 37,5% de las úlceras la área sufrió aumento al final del tratamiento. En el Grupo Control,

50% de las lesiones presentaron reducción de la área, 33,3% tuvieron aumento en la área y 16,7% de las úlceras mantuvieron, al final del tratamiento, la misma área existente en el inicio del estudio.

Tabla 2 - Comparación de las áreas de las lesiones del Grupo Experimento, considerando diferentes semanas de tratamiento (n=16). Niterói, RJ, Brasil, 2014

Pares de semanas de tratamientos	p-valor*	p-valor ajustado+
12ª semana - 9ª semana	0,741	1,000
12ª semana - 7ª semana	0,321	1,000
12ª semana - 5ª semana	0,002	0,032
12ª semana - 3ª semana	0,016	0,240
12ª semana - 1ª semana	0,023	0,350
9ª semana - 7ª semana	0,508	1,000
9ª semana - 5ª semana	0,006	0,092
9ª semana - 3ª semana	0,038	0,565
9ª semana - 1ª semana	0,053	0,791
7ª semana - 5ª semana	0,038	0,565
7ª semana - 3ª semana	0,156	1,000
7ª semana - 1ª semana	0,202	1,000
5ª semana - 3ª semana	0,508	1,000
5ª semana - 1ª semana	0,422	1,000
3ª semana - 1ª semana	0,887	1,000

*Test de comparaciones múltiples (p-valor no ajustado).

+Test de comparaciones múltiples con corrección de Dunn (p-valor ajustado).

En cuanto a los resultados secundarios, el tejido de esfácelo, desfavorable a la cicatrización, presentó reducción estadísticamente significativa de la 1ª para la 12ª semana de tratamiento, tanto en las lesiones en el Grupo Experimento (p-valor=0,001) como en el Grupo Control (p-valor=0,004). El tejido de granulación, viable para la cicatrización, presentó aumento significativo de la 1ª semana para la 12ª semana de tratamiento en el Grupo Experimento (p-valor=0,021) y en el Grupo Control (p-valor=0,031).

El tejido de epitelización, que representa el cierre de la herida, presentó aumento significativo apenas en el Grupo Experimento (p-valor=0,004), en cuanto el Grupo Control presentó el p-valor de 0,063. Se destaca que dos úlceras (12,5%) del Grupo Experimento cicatrizaron totalmente al final del tratamiento.

En relación a la cantidad de exudado, la mayoría (68,8%) de las úlceras del Grupo Experimento presentó, en la primera visita del estudio, poca cantidad de exudado. En la última visita, 37,5% de las lesiones poseían poca cantidad; 37,5%, moderada; 12,5%, grande; y 12,5%, ausencia de exudado, sin diferencia significativa al final del estudio (p-valor=0,727). En el Grupo Control, 50% de las lesiones presentaron poca cantidad de secreción en el inicio del estudio; 25%, moderada y 25%, grande. Al final del estudio, 58% de las lesiones pasaron para pequeña cantidad de exudado (p-valor=0,750).

Grupo	Lesión	Semanas de tratamiento		Evolución en cm ²	Evolución en %
		1ª semana	12ª semana		
Control (n=12)	1	1,0	1,0	0	Sin alteración
	2	1,5	1,5	0	Sin alteración
	3	4,0	5,0	+1,0	Aumento de 25%
	4	5,0	4,1	-0,9	Reducción de 18%
	5	5,0	6,0	+1,0	Aumento de 20%
	6	7,5	4,5	-3,0	Reducción de 40%
	7	16,5	11,0	-5,5	Reducción de 33,3%
	8	18,5	10,8	-7,7	Reducción de 41,6%
	9	19,5	16,0	-3,5	Reducción de 17,9%
	10	21,0	18,0	-3,0	Reducción de 14,3%
	11	48,5	50,0	+1,5	Aumento de 3,1%
	12	240,0	267,0	+27	Aumento de 11,3%
Experimento (n=16)	13	0,5	Cicatrizada	-0,5	Reducción de 100%
	14	1,0	1,1	+0,1	Aumento de 10%
	15	1,0	Cicatrizada	-1,0	Reducción de 100%
	16	2,0	1,7	-0,3	Reducción de 15%
	17	3,0	1,5	-1,5	Reducción de 50%
	18	5,5	16,0	+10,5	Aumento de 190,9%
	19	6,0	0,4	-5,6	Reducción de 93,3%
	20	6,0	4,8	-1,2	Reducción de 20%
	21	7,0	0,5	-6,5	Reducción de 92,9%

La figura 1 continúa en la próxima pantalla

Grupo	Lesión	Semanas de tratamiento		Evolución en cm ²	Evolución en %
		1ª semana	12ª semana		
Experimento (n=16)	22	10,0	13,0	+3,0	Aumento de 30%
	23	11,0	12,0	+1,0	Aumento de 9,1%
	24	11,0	7,0	-4,0	Reducción de 36,4%
	25	15,0	11,0	-4,0	Reducción de 26,7%
	26	15,0	21,0	+6,0	Aumento de 40%
	27	26,0	9,3	-16,7	Reducción de 64,2%
	28	136,0	162,0	+26	Aumento de 19,1%

Figura 1 – Evolución de la área de las úlceras venosas, según el grupo de tratamiento. Niterói, RJ, Brasil, 2014

Discusión

Al analizar los datos sociodemográficos, se observó la prevalencia de jubilados, siendo 22,2% de la muestra jubilados por invalidez, como consecuencia de las úlceras crónicas, que pueden ocasionar el retiro precoz de la vida laboral, además de afectar la calidad de vida y generar carga relevante para los sistemas de salud y previdencia social del país.

El bajo nivel de escolaridad, asociado a la condición socioeconómica precaria de los participantes, contribuye para la disminución del acceso a informaciones sobre prevención y cuidados con el tratamiento de la úlcera venosa. Cabe destacar que todos los participantes del estudio tenían insuficiencia venosa crónica: 61,1% presentaban hipertensión arterial sistémica y 11,1% diabetes mellitus. Esos factores revelan la necesidad de contar con un servicio público de salud de calidad, que abarque el tratamiento y el acompañamiento de los pacientes, para que los individuos se tornen agentes activos de su condición de salud⁽¹⁷⁾.

En la evaluación de úlceras venosas crónicas, dos ítems son factores de predicción significativos de cicatrización, la área y el tiempo de duración de la lesión. Las lesiones de este estudio poseían la área conforme el estándar nacional, en el cual 89,3% de las úlceras presentaban medida menor o igual a 26cm²⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Los estudios internacionales consideran heridas grandes a partir de 10cm²⁽¹⁵⁾. Entretanto, la clasificación nacional para la área de heridas presenta estándar diferente de los internacionales, siendo considerada pequeña la herida con menos de 50cm²; promedio de 50cm² a 150cm²; grande entre 150cm² y 250cm² y extensa cuando posee área mayor que 250cm²⁽²⁰⁾.

Otro dato relevante es el tiempo de duración de las úlceras venosas, habiendo la mayoría (53,6%) se iniciado hace más de 10 años. Cabe resaltar que, entre las úlceras abiertas hace menos de 3 años, todas eran heridas recidivantes, lo que evidencia la cronicidad

de ese tipo de lesión y la necesidad de implementar medidas de prevención cuando ocurre la cicatrización.

En un estudio desarrollado en los EUA con 165 pacientes con úlceras venosas y tiempo de seguimiento de 12 semanas, se verificó que, en la úlcera con área grande y largo tiempo de duración, es improbable la rápida cicatrización⁽²¹⁾. Otro estudio evidenció que el buen pronóstico de las úlceras venosas depende directamente del tamaño y del tiempo de evolución de la úlcera. Una herida con área inferior a 10cm² y duración menor que 12 meses tiene 71% de chance de cicatrización hasta la 24ª semana de tratamiento, en cuanto la herida mayor que 10cm² y con más de 12 meses de duración tiene 22% de chance de cura⁽²²⁾.

Los resultados demostraron que las úlceras venosas tratadas con el gel de papaína a 2% presentaron reducción significativa de la área de las lesiones, especialmente entre la 5ª y la 12ª semana de tratamiento (p-valor ajustado=0,032). Los estudios que examinan la efectividad de la papaína han sido positivos, pero la mayor parte no posee comparativo controlado, o han versado sobre el tratamiento de amplia variedad de heridas y no sobre el tratamiento de úlceras de la pierna⁽²³⁾.

El Grupo Control que utilizó el gel de carboximetilcelulosa a 2% en las úlceras venosas no demostró reducción significativa de la área de las lesiones (p-valor=0,408), a lo largo de 12 semanas de tratamiento. En una revisión sobre el uso de curativos con carboximetilcelulosa, existen evidencias que sugieren que esos curativos son más eficaces en la cicatrización de úlceras diabéticas cuando comparados con otros curativos, sin embargo, ese hallazgo es dudoso debido al riesgo de sesgo en los estudios originales⁽²⁴⁾.

La reducción de la cantidad de tejido desvitalizado, resultado secundario de la investigación, fue alcanzada tanto en el Grupo Experimento (p-valor=0,001) como en el Grupo Control (p-valor=0,004). El tejido desvitalizado prolonga la fase inflamatoria y favorece

la proliferación de microorganismos y biopelículas retardando todo el proceso cicatricial. La remoción del tejido desvitalizado es preconizada en el tratamiento de heridas, cuando se prepara el lecho de la lesión antes de la aplicación del curativo. La papaína es un agente de desbridamiento químico debido a su acción enzimática, que provoca la disociación de las moléculas de proteína, disolviendo los tejidos necróticos. Por otro lado, el gel de carboximetilcelulosa actúa como desbridamiento autolítico, en el cual la destrucción de tejido desvitalizado ocurre por la acción de enzimas del exudado que permanece en contacto con la úlcera⁽²⁵⁾.

En relación a los tejidos sanos, los datos de la investigación fueron favorables con aumento de la cantidad de tejido de granulación tanto en el Grupo Experimento (p -valor=0,021) como en el Grupo Control (p -valor 0,031). El crecimiento de tejido de granulación también fue observado en un estudio internacional con heridas tratadas con un producto que asocia papaína y urea en comparación a heridas tratadas con colagenasa⁽²³⁾.

Apenas el Grupo Experimento presentó aumento significativo (p -valor=0,004) de la cantidad de tejido de epitelización, durante el tratamiento. Por tanto, el gel de papaína a 2% presentó resultado superior al gel de CMC a 2% en esa fase de cicatrización. El tejido de epitelización conduce a la contracción y, consecuentemente, al cierre de la lesión. El aumento de ese tejido indica que el tratamiento utilizado está favoreciendo el proceso de reparación del tejido⁽²⁵⁾.

La cantidad de exudado de los dos grupos de tratamiento era de poca a moderada en la mayoría de las lesiones, sin alteración significativa de la primera para la última semana de tratamiento. Cuanto menor es la cantidad de exudado mejor serán las condiciones de cicatrización, considerando la puntuación PUSH⁽¹³⁾. El exceso de exudado está asociado a la colonización crítica de la superficie de la lesión, infección sistémica o inflamación persistente de la herida⁽²⁵⁾. En un estudio nacional, la mayor parte de los pacientes (60,0%) poseía una cantidad de moderada a grande de exudado⁽¹⁹⁾, lo que difiere del resultado encontrado en esta investigación.

Conclusión

En la evaluación de la efectividad del gel de papaína a 2%, comparado al gel de carboximetilcelulosa a 2%, en el tratamiento de úlceras venosas crónicas, se concluye que el gel de papaína a 2% presentó mayor efectividad en lo que se refiere al resultado primario del estudio,

con reducción significativa de la área de las lesiones de ese grupo, especialmente entre la 5ª y la 12ª semana de tratamiento.

En cuanto al resultado secundario, reducción del exudado, no hubo alteración significativa entre los grupos, ya que los pacientes presentaron de poca a moderada cantidad de exudado del inicio al término del tratamiento, siendo esa una característica positiva del grupo de pacientes atendidos en el Ambulatorio de Heridas.

En cuanto al resultado reducción de tejido desvitalizado en el lecho de la úlcera, el resultado fue significativo en los dos grupos. Se observó que tanto el Grupo Papaína como el Grupo Carboximetilcelulosa presentaron cicatrización favorable con reducción de tejidos desvitalizados y crecimiento de tejido de granulación.

Una de las limitaciones del estudio fue la presencia de heridas con tamaño arriba del estándar de las demás, indicando puntos atípicos. Las lesiones con área grande y tiempo de evolución prolongado son de difícil cicatrización. Esas características son apuntadas como factores agravantes para el tratamiento. Las informaciones con características subyacentes a los datos pueden ser determinantes en el conocimiento de la población a la cual pertenece la muestra del estudio y pueden orientar intervenciones clínicas específicas.

Considerando la importancia del tema, se cree que este estudio podría colaborar para el desarrollo de protocolos de investigación para la evaluación de heridas. Se sugiere la realización de estudios multicéntricos que profundicen la investigación de variables relacionadas a la efectividad del gel de papaína.

Referencias

1. Purwins S, Herberger K, Debus ES, Rustenbach SJ, Pelzer P, Rabe E, et al. Cost-of-illness of chronic leg ulcers in Germany. *Int Wound J*. 2010 Apr;7(2):97-102.
2. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009 Nov-Dec;17(6):763-71.
3. Lopes CR, Figueiredo M, Ávila AM, Soares LMBM, Dionisio VC. Avaliação das limitações de úlcera venosa em membros inferiores. *J Vasc Bras*. 2013 Mar;12(1):5-9.
4. van Gent WB, Wilschut ED, Wittens C. Management of venous ulcer disease. *BMJ* 2010;341:c6045.
5. Raju S, Neglén P. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med* 2009;360:2319-27.

6. Lazarus G, Valle MF, Malas M, Qazi U, Maruthur NM, Doggett D, et al. Chronic venous leg ulcer treatment: future research needs. *Wound Repair Regen*. 2014 Jan-Feb;22(1):34-42.
7. O'Connor S, Murphy S. Chronic venous leg ulcers: is topical zinc the answer? A review of the literature. *Adv Skin Wound Care*. 2014 Jan;27(1):35-44.
8. Serra R, Buffone G, de Franciscis A, Mastrangelo D, Vitagliano T, Greco M, et al. Skin grafting followed by low-molecular-weight heparin long-term therapy in chronic venous leg ulcers. *Ann Vasc Surg*. 2012 Feb;26(2):190-7.
9. Korelo RIG, Valderramas S, Ternoski B, Medeiros DS, Andres LF, Adolph SMM. Microcurrent application as analgesic treatment in venous ulcers: a pilot study. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2012 Aug;20(4):753-60.
10. Borges EL, Caliri MHL, Haas VJ. Systematic review of topic treatment for venous ulcers. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2007 Dec;15(6):1163-70.
11. Leite AP, Oliveira BGRB, Soares MF, Barrocas DLR. Uso e efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas: uma revisão sistemática. *Rev Gaúch Enferm*. 2012 Sep;33(3):198-207.
12. Oliveira, BGRB. O protocolo de pesquisa e assistência no espaço da consulta de enfermagem para clientes com lesões tissulares e doenças crônicas. [tese de professor titular]. Niterói: Universidade Federal Fluminense. Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa; 2002.
13. Santos VLCG, Sellmer D, Massulo MME. Inter rater reliability of Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) in patients with chronic leg ulcers. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2007 Jun;15(3):391-6.
14. Harris CL, Bates-Jensen B, Parslow N, Raizman R, Singh M, Ketchen R. The Bates-Jensen Wound Assessment Tool (BWAT)© Pictorial Guide validation project. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2010;37(3):253-9.
15. Watson JM, Kang'ombe AR, Soares MO, Chuang LH, Worthy G, Bland JM, et al. VenUS III: a randomised controlled trial of therapeutic ultrasound in the management of venous leg ulcers. *Health Technol Assess*. 2011 Mar;15(13):1-192.
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010.
17. Oliveira BGRB, Castro JBA, Granjeiro JM. Panorama epidemiológico e clínico de pacientes com feridas crônicas tratados em ambulatório. *Rev Enferm UERJ*. 2013 Dec;21(5):612-7.
18. Torres GV, Costa IKF, Dantas DV, Farias TYA, Nunes JP, Deodato OON, et al. Elderly people with venous ulcers treated in primary and tertiary levels: socio-demographics characterization, of health and assistance. *Rev enferm UFPE on line [Internet]*. 2009 Dec [acesso 21 nov 2013];3(4):1005-12. Disponível em: file:///C:/Users/Owner/Downloads/16%20(1).pdf
19. Sant'Ana SMSC, Bachion MM, Santos QR, Nunes CAB, Malaquias SG, Oliveira BGRB. Úlceras venosas: caracterização clínica e tratamento em usuários atendidos em rede ambulatorial. *Rev Bras Enferm*. 2012 Aug;65(4):637-44.
20. Azoubel R, Torres GV, Silva LWS, Gomes FV, Reis LA. Efeitos da terapia física descongestiva na cicatrização de úlceras venosas. *Rev Esc Enferm USP*. 2010 Dec;44(4):1085-92.
21. Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Oct;43(4):627-30.
22. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen*. 2004 Apr;12(2):163-8.
23. Alvarez OM, Fernandez-Obregon A, Rogers RS, Bergamo L, Masso J, Black M. A prospective, randomized, comparative study of collagenase and papain-urea for pressure ulcer debridement. *Wounds*. 2002 Sep;14(9):293-301.
24. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD009101.
25. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, Krasner DL, Smart H, Tariq G, et al. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update. *Adv Skin Wound Care*. 2011 Sep;24(9):415-36; quiz 437-8.

Recibido: 4.8.2014

Aceptado: 1.2.2015