

**Desarrollo de una matriz hidrocoloide con iones plata (Ag^+)
y enriquecida con aminoácidos para uso clínico en el
tratamiento de úlcera por presión (UPP)**

**Angelly Natalia López Torres
Nicole Betancourt Álvarez**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Química Farmacéutica
Microbióloga**

**Director (a)
Jhon Jairo Ríos Acevedo
Director (a)
Yhors Alexander Ciro**

**Línea de Investigación:
Desarrollos Tecnológicos y Biotecnológicos
Alimentos y Fármacos
Grupo de Investigación:
Electroquímica y medio ambiente (GIEMA)
Química y Biotecnología (QuiBio)**

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química Farmacéutica
Programa de Microbiología
Cali, Colombia
2024**

IMPACTOS

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Hidrocoloide más económico y accesible	Pacientes con Úlceras por presión (UPP), hospitales/clínicas, familiares
Responsabilidad social	Elaboración de hidrocoloide, para mejorar calidad de vida	Pacientes con Úlceras por presión (UPP)
Científico	Divulgación del conocimiento	Publicación de resultados en capítulo de libro
Tecnológico	Mejoramiento de productos	Industria Farmacéutica
Social	Formación de recurso humano	Estudiantes graduados

Desarrollo de una matriz hidrocoloide con iones plata (Ag⁺) y enriquecida con aminoácidos para uso clínico en el tratamiento de úlcera por presión (UPP)

Angelly Natalia López Torres¹, Nicole Betancourt Álvarez¹, Jhon Jairo Ríos Acevedo¹, Yhors Alexander Ciro²

¹Grupo de Investigación en Electroquímica y medio ambiente (GIEMA). Facultad de Ciencias Básicas.

²Grupo de Investigación en Grupo de Investigación en Química y Biotecnología. (QUIBIO). Facultad de Ciencias Básicas.

Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia.

Autor de correspondencia: Angelly.lopez00@usc.edu.co, Nicole.betancourt00@usc.edu.co, Jhon.rios04@usc.edu.co, Yhors.ciro00@usc.edu.co

RESUMEN

Se realizó una formulación de matriz hidrocoloide de carboximetilcelulosa (CMC) que incorpora como principios activos iones de plata (Ag⁺) y aminoácidos, con el fin de abordar la necesidad de crear una formulación la cual tenga beneficio coste-efectividad para su uso clínico en úlceras por presión (UPP). Se realizó una solución de Nitrato de Plata (AgNO₃) de 12 mg/mL y se incorporó con L- glicina (2,0 g), L- glutamina (0,05 g) y L- arginina (0.15 g) a una solución de CMC con una concentración de 1,5 mg/mL. Se midió su capacidad antimicrobiana en *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* con el método de difusión en disco. Finalmente, se comprobó que la formulación conservó su estabilidad fisicoquímica y resultó efectiva en la inhibición de las cepas seleccionadas. Además, permitió una liberación gradual y sostenida de Ag⁺, manteniendo así una concentración efectiva a lo largo del tiempo.

Palabras clave: L- glicina, L- arginina, L- glutamina, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, hidrocoloide, úlceras por presión

Development of a hydrocolloid matrix with silver ions (Ag⁺) and enriched with amino acids for clinical use in the treatment of pressure ulcers (PU).

SUMMARY

The formulation of a hydrocolloid matrix was developed using carboxymethylcellulose (CMC), incorporating silver ions (Ag⁺) and amino acids, aimed at addressing the need for a cost-effective formulation for clinical use in pressure ulcers (PU). A 12 mg/mL Silver Nitrate (AgNO₃) solution was prepared and incorporated with L-glycine (2.0 g), L-glutamine (0.05 g), and L-arginine (0.15 g) into a CMC solution at a concentration of 1,5 mg/mL. Its antimicrobial capacity against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* was assessed using the disk diffusion method. Finally, it was demonstrated that the formulation maintained its physicochemical stability, the microbiological studies showed effectiveness against the selected strains, and it achieved gradual and sustained release of Ag⁺, maintaining an effective concentration over time

Keywords: L-glycine, L-arginine, L-glutamine, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, hydrocolloid, pressure ulcers

1. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo y está constituida por tres capas, la epidermis, dermis e hipodermis. Es la primera barrera protectora y natural del organismo frente a las infecciones, al dolor y a las agresiones externas y son estas últimas, las que pueden deteriorar la piel generando úlceras por presión (UPP) [1]. Las úlceras son originadas por presión, fricción o cizalla, o por combinación de estos tres tipos de fuerzas, afectando la piel y tejidos subyacentes; aunque la piel, la grasa y el tejido muscular pueden resistir presiones importantes por breves periodos de tiempo, la exposición prolongada a una cierta cantidad de presión ligeramente superior a la presión de llenado capilar (32 mmHg) puede originar necrosis de la piel y ulceración. Tan sólo dos horas de presión ininterrumpida puede originar los cambios mencionados y su clasificación va desde el enrojecimiento de la piel que corresponde al estadio I, a la presencia de lesiones con cavernas y lesiones en el músculo o hueso que corresponde al estadio IV [2].

Las heridas crónicas, dentro de las que se incluyen las UPP, son un problema de salud no solo individual sino colectivo, pues trae consigo diversas implicaciones para el individuo, para la familia y cuidadores [3]. A pesar de los avances significativos en la investigación científica sobre la etiología, prevención y tratamiento de las UPP, estas siguen siendo un problema en todos los niveles de atención médica en el siglo XXI. Teniendo en cuenta la magnitud del problema y la cantidad de pacientes afectados, es importante considerar que las UPP no solo traen repercusiones de salud a los pacientes, sino que también afecta al sistema de salud, pues los costos de atención se elevan. Un reciente estudio europeo de costos, indica que las úlceras por presión suponen entre el 1% y el 4% de los gastos sanitarios [4]. Los costos anuales del tratamiento de las UPP en Estados Unidos oscilan entre 9,1 y 11,6 billones de dólares, con un costo por UPP que varía entre los 21.000 y los 152.000 dólares. Esto es debido a que se deben implementar múltiples tratamientos para el alivio del dolor y el control de la herida según su gravedad y se aumenta la estancia hospitalaria; todo lo anterior sin contar que la aparición de UPP en pacientes hospitalizados pueden generar aspectos legales y demandas [5,6]. En Colombia no se cuenta con información sistematizada relacionada con el tema y no hay investigaciones recientes, lo que demuestra una falencia para conocer con exactitud la prevalencia y el estado actual de esta patología en nuestro entorno [7].

Se sabe que la mayoría de las UPP se podrían evitar con la aplicación de un adecuado protocolo de prevención [8]. La prevención y el tratamiento de las úlceras se correlaciona directamente con los estándares de calidad de la atención recibida por parte de los profesionales de la salud en el servicio hospitalario [9]. Existen métodos tópicos para la curación de este tipo de heridas los cuales son bien calificados, como los hidrogeles, las espumas de poliuretano, los hidro-polímeros, entre otros que auxilian el proceso de cicatrización. Sin embargo, la evaluación de las evidencias sobre la efectividad de esas terapéuticas, para la mejor cicatrización de la UPP o el producto más adecuado para cada fase de la úlcera por presión, todavía es escasa y de alto costo [10].

Las UPP de grado II en adelante, presentan con mucha frecuencia riesgo de colonización bacteriana o infección [11]. Aunque, es común que todas las heridas crónicas contengan microorganismos y esto no necesariamente impide el proceso de cicatrización, la manera en que interactúan con el huésped, una vez se ha desarrollado la infección, hace que sea necesario llevar a cabo tratamientos efectivos para que no se produzcan más complicaciones en los pacientes [12]. Las bacterias en una herida pueden pasar por varios estadios, incluyendo la contaminación, la colonización, la infección local y la diseminación de la infección. Cada etapa representa una progresión hacia una mayor gravedad de la infección y requiere diferentes medidas para su manejo y tratamiento. Estas infecciones suelen ser causadas por una mezcla de microorganismos, siendo *Escherichia coli* uno de los más comunes, junto con otros tipos como *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* [13].

Para tratar las heridas y combatir las infecciones bacterianas, se han utilizado antibióticos de uso cutáneo como la gentamicina. Sin embargo, bacterias como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a estos productos. Debido a esta causa, la utilización de antisépticos y metales como la plata o el cobre, se ha convertido en una importante alternativa en el tratamiento de heridas [14]. Estos metales pesados se pueden incorporar a diversas formas farmacéuticas y representan una gran alternativa si se liberan de manera gradual en la herida, pues esto garantiza una actividad antimicrobiana efectiva, minimiza la toxicidad y la resistencia antimicrobiana, además, promueve la cicatrización de la herida de manera segura y eficaz. El uso de apósitos con metales como principio activo ha superado a las demás, por su facilidad de aplicación, ya que pueden proporcionar una disponibilidad continua del principio activo y tienen un bajo riesgo de resistencia bacteriana, esto desempeña

un papel importante en el control de la carga microbiana en las heridas, limitando al mismo tiempo la exposición a los antibióticos y reduciendo el riesgo de aparición de resistencias adicionales a estos medicamentos [15].

El producto ideal para tratar las heridas debería tener las siguientes propiedades: mantener un medio húmedo para facilitar a linfocitos, citoquinas, enzimas y factores de crecimiento desplazarse a la zona dañada; acelerar la cicatrización mediante el estímulo de estas células, favorecer la proliferación de células que rellenen el lecho de la herida y realicen una mejor reepitelización, actuar de barrera frente a los microorganismos, facilitar el intercambio gaseoso y que deje la menor cicatriz posible y con la mejor estética [16]. A pesar de que en el mercado existen formulaciones con capacidad antimicrobiana, en la revisión bibliográfica se evidencia la falta de una investigación que incorpore la elaboración de una forma farmacéutica más completa que estimule la formación del tejido de granulación que, posteriormente, dará lugar al tejido cicatricial.

Los aminoácidos, como la L- glicina, L- glutamina y L- arginina, poseen propiedades regenerativas para la piel, lo que los hace candidatos prometedores como agentes terapéuticos. Tienen una función estimulante en la síntesis de colágeno dérmico, la cual juega un rol muy importante en las fases tempranas del proceso de cicatrización y de la formación del tejido de granulación que, posteriormente, dará lugar al tejido cicatricial [17]. Tanto la prolina como su precursor, el glutamato, aumentan significativamente la síntesis de esta proteína por los fibroblastos [18]. El papel in vivo de ambas moléculas podría ser proteger la piel del daño causado por la radiación ultravioleta (UV), el envejecimiento prematuro y la desaceleración de la cicatrización de heridas [19]. Combinar estos aminoácidos con la acción antimicrobiana de los iones de plata (Ag^+) podría proporcionar un valor agregado significativo a nuevas formulaciones farmacéuticas. Teniendo en cuenta lo anterior, se desarrolló una formulación de hidrocoloide que no solo ofrece propiedades antimicrobianas gracias a los iones de plata, sino que también contiene los aminoácidos L- glicina, L- arginina y L- glutamina, los cuales estimulan la síntesis de colágeno dérmico. Esta combinación busca aprovechar tanto las propiedades regenerativas de los aminoácidos como la acción antimicrobiana de la plata para promover la cicatrización de las UPP.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos: L - Glicina ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$), L- Arginina ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$), L- Glutamina ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$), Nitrato de Plata (AgNO_3), Fosfato de Sodio Monobásico (NaH_2PO_4), Ácido Fosfórico (H_3PO_4), Carboximetil éter de celulosa sal sódica, Agar Müller-Hinton, sensi - discos de Eritromicina, sensi - discos de Netilmicina, cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* suministradas por el Laboratorio de Microbiología Industrial de la Universidad Santiago de Cali. Todos los reactivos fueron preparados con agua destilada grado II.

Equipos e instrumentos: Agitador de hélice RW 20 digital, pHmetro.

2.1 Determinación de la Concentración de Ag^+ utilizando un enfoque antibiótico

En el laboratorio de microbiología industrial de la Universidad Santiago de Cali, se seleccionaron dos cepas bacterianas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, para evaluar la concentración óptima de iones Ag^+ capaz de inhibir eficazmente el crecimiento bacteriano. El método empleado fue la difusión en agar de Kirby-Bauer, que consiste en la aplicación de agentes antimicrobianos sobre un medio de agar inoculado con la cepa bacteriana de interés. En este estudio, se modificó el protocolo estándar incorporando iones Ag^+ mediante el uso de discos de papel filtro impregnados con 10 microlitros de una solución de nitrato de plata.

2.2 Preparación de los Medios de Cultivo y Estandarización de las Cepas

Staphylococcus aureus se cultivó en agar Baird Parker, mientras que *Pseudomonas aeruginosa* se cultivó en agar cetrímide a 35°C por 48 horas. Se estandarizaron ambas cepas utilizando el estándar de 0.5 de McFarland, equivalente a una concentración aproximada de 1.5×10^8 células por mL, empleando el equipo DensiChek para asegurar la precisión.

2.3 Inoculación y Aplicación de los Discos de Nitrato de Plata

Después de 15 minutos de la estandarización, se inocularon las cepas en agar Mueller-Hinton utilizando hisopos estériles para asegurar una distribución uniforme de las bacterias sobre la superficie del agar. A continuación, se colocaron tres discos de papel filtro impregnados con 10 microlitros de una solución de nitrato de plata (AgNO_3) a una concentración de 12 mg/mL sobre el agar inoculado. El mismo procedimiento fue repetido utilizando el hidrocoloide.

2.4 Controles Utilizados

Para *Staphylococcus aureus*, se utilizaron discos de eritromicina con una carga de 15 μg como control positivo, y como control negativo se utilizó la cepa sin tratar. De manera similar, para *Pseudomonas aeruginosa*, los discos de netilmicina con una carga de 30 μg se emplearon como control positivo, y la cepa sin tratar se utilizó como control negativo.

2.5 Incubación y Medición de los Halos de Inhibición

Las placas inoculadas con los discos de papel filtro impregnados con nitrato de plata (AgNO_3) y los discos de hidrocoloide fueron incubadas a una temperatura de 35°C durante 48 horas. Tras la incubación, se midieron los halos de inhibición producidos alrededor de ambos tipos de discos.

2.6 Preparación del hidrocoloide

Para la formulación de la matriz hidrocoloide se seleccionó carboximetilcelulosa (CMC) a una concentración de 1,5 mg/mL como el agente gelificante principal el cual actuará como la matriz del parche, con ayuda del agitador de hélice RW 20 digital se disolvió la CMC antes de agregar los aminoácidos. Posteriormente, se incorporaron los aminoácidos en polvo, L- glicina (2,0 g), L - glutamina (0,05 g) y L -arginina (0.15 g) en agitación constante hasta obtener una dispersión homogénea, se añadió una solución de nitrato de plata (AgNO_3) a una concentración de 12 mg/mL preparada previamente. La mezcla coloidal se colocó en moldes y se dejó secar a una temperatura de 37 °C por 48 horas; una vez el parche quedó firme, se retiró del molde.

2.7 Preparación Buffer para pruebas de liberación del Nitrato de Plata

Para realizar las pruebas de liberación, se requirió preparar un litro de solución amortiguadora de ftalato neutralizado a pH 5,4. La preparación del buffer se realizó a partir de las especificaciones de la USP, la cual indica que se necesita biftalato de potasio ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{K}$) al 0,2 M e hidróxido de sodio al 0,2 M (NaOH). Se pesaron 8,8 g/L de Biftalato de Potasio y se aforó con agua destilada hasta alcanzar un volumen de 200 mL y 0,8 g de hidróxido de sodio y se aforó con agua destilada hasta alcanzar un volumen de 100 mL, posteriormente, se agregó 50 mL de la solución de biftalato de potasio en un matraz volumétrico de 200 mL y 34,1 mL de la solución de hidróxido de sodio, se aforó hasta alcanzar el volumen de 200 mL y se utilizó el pHmetro para verificar el pH 5,4 que se requería.

Para realizar la curva de patrón, se empleó Cloruro de Sodio (NaCl) al 0,05 M como titulante y dicromato de potasio (K_2CrO_4) como indicador. A continuación, se prepararon 6 muestras de nitrato de plata en buffer pH 5,4 a concentraciones de 2 mg/mL, 4 mg/mL, 6 mg/mL, 8 mg/mL, 10 mg/mL y 12 mg/mL, cada una con un volumen de 10 mL, como se sugiere en la tabla 1. Preparado el buffer, se realizaron cortes de la matriz hidrocoloide de tamaño uniforme, para asegurar la consistencia en las pruebas. Cada trozo se colocó en un recipiente individual con 10 mL de buffer fosfato el cual nos sirvió como medio de liberación, la prueba de liberación se realizó en intervalos de 30 minutos.

2.8 Prueba de viscosidad, retención de agua y porcentaje de hinchamiento

Para garantizar que el parche tenga la textura deseada, se utilizó el viscosímetro con aguja de alta viscosidad y de 6-10 RPM, en 3 muestras del hidrocoloide a temperatura ambiente y se registraron los valores de viscosidad obtenidos. También, se calculó la retención de agua de 3 muestras del hidrocoloide, se pesó una cantidad conocida de hidrocoloide de CMC utilizando una balanza analítica, en este caso fueron 2 g, 2,4 g y 2,2 g de molde, posteriormente se agregaron 10 mL de agua destilada a la muestra de hidrocoloide de CMC en el recipiente. Se cronometró y registró el tiempo transcurrido, durante 10 minutos, el hidrocoloide de CMC absorbió y retuvo parte del agua. Después de completar el tiempo de retención, se pesó nuevamente la muestra de hidrocoloide de CMC junto con el agua retenida y se calculó la retención de agua, como se puede observar en la ecuación 1.

$$\text{Retención de agua (\%)} = \frac{\text{Peso final de la muestra} - \text{peso inicial de la muestra}}{\text{peso inicial de la muestra}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 1})$$

La prueba de hinchamiento es una evaluación importante para determinar cómo el hidrocoloide, interactúa con el agua y cambia de tamaño o volumen en presencia de esta. Se pesaron varios moldes de CMC utilizando una balanza analítica (2,3 g - 2,17 g - 2,22 g). Se colocó la muestra de hidrocoloide de CMC en tubos de ensayo con 10 mL de agua destilada. Después de agregar el agua, se calculó el porcentaje de hinchamiento, utilizando la ecuación 1 y se registraron los cambios en el volumen o tamaño del hidrocoloide de CMC de 5 minutos hasta 15 minutos.

3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La piel es un órgano complejo que desempeña múltiples funciones, una de las más importantes es la defensa contra infecciones, actuando como una barrera protectora frente a la entrada de microorganismos cuando se encuentra íntegra. Sin embargo, si se produce una pérdida de continuidad en la piel, se compromete la integridad de esta barrera, lo que puede dar lugar a una úlcera por presión, facilitando así la colonización que precede a la infección [20].

Las úlceras por presión, también conocidas como úlceras de decúbito, escaras o úlceras de cama, son lesiones en la piel y el tejido subyacente que se desarrollan debido a la presión prolongada y la falta de flujo sanguíneo adecuado en áreas del cuerpo que están en contacto con una superficie dura, como una cama o una silla, durante un período prolongado de tiempo [9]. Las úlceras por presión se clasifican según su gravedad y profundidad de la lesión. La clasificación más comúnmente utilizada es la que fue desarrollada por el National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) en colaboración con la European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP). Esta clasificación consta de cuatro etapas, como se muestra en la tabla 1 (ver anexos).

Las úlceras por presión no cicatrizan a menos que las causas de fondo sean tratadas eficazmente, los tratamientos van a depender del estadio de la lesión, la presencia o no de infección o de cavitación. Hay una gran variedad de productos en el mercado para su tratamiento, sin embargo, las evidencias científicas disponibles muestran mayor efectividad clínica y relación coste-beneficio de la cura en ambiente húmedo. El ambiente húmedo previene la deshidratación tisular y la muerte celular; promueve la angiogénesis, estimula la eliminación de fibrina y tejido muerto y permite la interacción celular y de factores de crecimiento para la cicatrización [21]. Es por esta razón, que el uso de apósitos se ha vuelto importante en el adecuado tratamiento y en el control de infecciones de UPP, ya que pueden contener Cobre o Plata en su composición que por su capacidad antimicrobiana y por su baja toxicidad resultan ser eficaces para el tratamiento local de heridas limpias, contaminadas o infectadas, dado que actúan contra un amplio espectro de patógenos (actividad antimicrobiana).

La plata ha sido utilizada durante siglos por sus propiedades antimicrobianas y cicatrizantes, es un metal de transición, ha sido reconocida por sus múltiples aplicaciones tanto industriales como médicas. En la década de 1960, el nitrato de plata (AgNO_3) en forma de solución comenzó a usarse para el tratamiento de quemaduras, y combinado con sulfadiazina sódica, resultó en la creación de la crema antibacteriana de sulfadiazina de plata, ampliamente utilizada desde entonces en la curación de heridas [22, 23]. Estas propiedades antimicrobianas de la plata han mantenido su relevancia en la medicina moderna y continúan siendo objeto de investigación y aplicaciones clínicas.

3.1 Actividad Antibacteriana de los Iones de Plata: Mecanismo de Acción

Las heridas crónicas suelen ser colonizadas por una variedad de especies bacterianas, lo que puede agravar la situación al transformar bacterias inicialmente no virulentas en patógenos virulentos. Esto incrementa significativamente el daño en la herida y dificulta su cicatrización. Diversos estudios han evidenciado la presencia de una amplia gama de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas en estas heridas. Entre las especies más frecuentemente identificadas se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptoniphilus*, *Enterobacter*, *Stenotrophomonas*, *Finegoldia*, y *Serratia* [24]. Estas bacterias juegan un papel

crucial en las complicaciones asociadas a las heridas crónicas, subrayando la necesidad de estrategias efectivas de control y tratamiento antimicrobiano.

En el transcurso de nuestro estudio, las pruebas de difusión en disco realizadas en *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* arrojaron resultados prometedores en cuanto a la inhibición bacteriana. El nitrato de plata demostró una eficacia significativa en la restricción del crecimiento para ambas cepas, lo cual sugiere una potencial aplicación clínica efectiva.

3.2 Inhibición de *Staphylococcus aureus*

Para *Staphylococcus aureus*, se observó una notable sensibilidad al nitrato de plata (AgNO_3), con una zona de inhibición de 30 mm al aplicar 10 μL de la solución de nitrato de plata (Figura 1). Comparando estos resultados con los discos de eritromicina utilizados como control, que mostraron una zona de inhibición promedio de 23 mm, se evidencia que el nitrato de plata es particularmente eficaz contra esta cepa bacteriana. La considerable zona de inhibición sugiere que los iones de Plata (Ag^+) podrían ser una opción viable en el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* (ver **Tabla 2**).



Figura 1. Evaluación del nitrato de plata en *Staphylococcus aureus* en medio de agar Mueller-Hinton.

3.3 Inhibición de *Staphylococcus aureus* prueba con hidrocoloide.

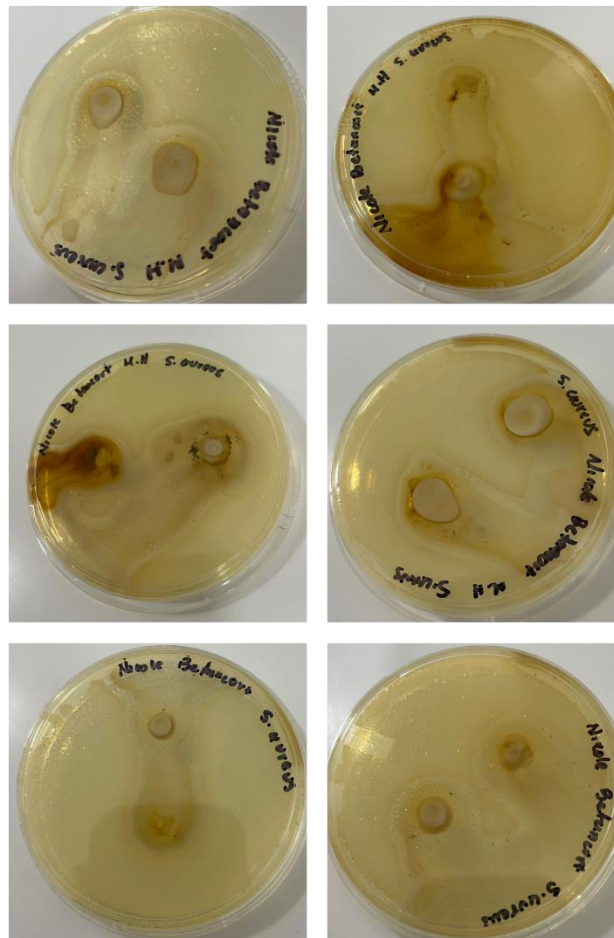


Figura 2. Evaluación de *Staphylococcus aureus* en respuesta a la liberación de nitrato de plata del hidrocoloide en el agar Mueller-Hinton.

En la prueba del hidrocoloide sobre agar Mueller-Hinton, el material se derritió y se expandió, dificultando la medición precisa del halo de inhibición. A pesar de esto, se observó una zona clara alrededor del disco, lo que sugiere actividad bactericida; esto indica que la liberación de iones de plata a una concentración del 1% pudo haber inhibido el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. La diferencia notable entre esta zona y el resto de la placa, donde el crecimiento bacteriano fue más denso, respalda esta observación.

El derretimiento y la expansión del hidrocoloide representan un desafío para la precisión en las pruebas de inhibición, posiblemente relacionado con sus propiedades físicas. Para futuras investigaciones, sería útil modificar la viscosidad del hidrocoloide o buscar alternativas que limiten su expansión, permitiendo mediciones más exactas.

Aunque hubo dificultades en la cuantificación, la zona más clara sugiere una inhibición efectiva, probablemente debido a los iones de plata. Investigaciones previas han documentado sus mecanismos de acción antibacteriana, como la alteración de membranas celulares y la interferencia en funciones enzimáticas [25]. Las limitaciones en la medición pueden afectar la reproducibilidad, por lo que se recomienda considerar cambios en la composición del agar o el uso de técnicas alternativas para evaluar la viabilidad bacteriana.

3.4 Inhibición de *Pseudomonas aeruginosa*.

En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, la prueba mostró una zona de inhibición promedio de 20 mm al aplicar 10 µL de la solución de Nitrato de Plata (AgNO_3) (Figura 3). Comparando con los discos de netilmicina utilizados como control, que mostraron una zona de inhibición de 15 mm, se observa que, aunque la inhibición es menor en comparación con *S. aureus*, los resultados aún reflejan una respuesta favorable al agente antimicrobiano probado. La capacidad de los iones de plata (Ag^+) para inhibir de manera significativa el crecimiento de *P. aeruginosa* es indicativa de su potencial aplicación en el manejo de infecciones difíciles causadas por esta bacteria (Ver Tabla 2).



Figura 3. Evaluación del nitrato de plata en *Pseudomonas aeruginosa* en medio de agar Mueller-Hinton.

Se evaluó la eficacia del nitrato de plata como agente antimicrobiano contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, dos de las bacterias más comúnmente asociadas con infecciones de heridas crónicas. Los resultados mostraron que el nitrato de plata produjo una zona de inhibición promedio de 30 mm para *Staphylococcus aureus* al aplicar 10 µL de la solución. Como control, se utilizaron discos de eritromicina, los cuales mostraron una zona de inhibición promedio de 23 mm. Estos resultados indican que el nitrato de plata es altamente eficaz contra *S. aureus*, superando incluso la inhibición lograda con eritromicina.

Para *Pseudomonas aeruginosa*, el nitrato de plata produjo una zona de inhibición promedio de 20 mm con la misma cantidad de solución aplicada. En comparación, los discos de netilmicina utilizados como control mostraron una zona de inhibición promedio de 15 mm. Aunque la inhibición fue menor en comparación con *S. aureus*, estos resultados aún reflejan una respuesta significativa al agente antimicrobiano probado, mostrando que el nitrato de plata también es efectivo contra *P. aeruginosa* y superando la eficacia de la netilmicina en este caso. A continuación, se exponen los resultados obtenidos (Tabla 2):

Bacteria	Agente Anti-microbiano	Medición 1 (mm)	Medición 2 (mm)	Medición 3 (mm)	Promedio (mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nitrato de Plata	29 mm	30 mm	31 mm	30 mm
<i>Staphylococcus aureus</i>	Eritromicina (Control)	22 mm	23 mm	24 mm	23 mm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nitrato de Plata	19 mm	20 mm	21 mm	20 mm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Netilmicina (Control)	14 mm	15 mm	16 mm	15 mm

Tabla 2. Medidas de los halos de inhibición bacteriana frente a antimicrobianos

3.5 Inhibición de *Pseudomonas aeruginosa* prueba con hidrocoloide.

Se llevó a cabo el ensayo con *Pseudomonas aeruginosa*, donde se observó una coloración negra en el medio, atribuida a la reducción del nitrato de plata. Además, el agar adquirió una tonalidad verde debido a los pigmentos característicos producidos por la cepa, como la pioverdina. Este fenómeno no se presentó en el ensayo con *Staphylococcus aureus*, donde el medio mantuvo su color original. Sin embargo, durante el experimento, se notó que el hidrocoloide se derritió, lo que impidió la medición precisa de los halos de inhibición. Esta alteración en el hidrocoloide sugiere que las condiciones experimentales podrían haber afectado su estabilidad, limitando la interpretación de los resultados en cuanto a la efectividad del hidrocoloide en la inhibición del crecimiento bacteriano.



Figura 4. Evaluación de *Pseudomonas aeruginosa* en respuesta a la liberación de nitrato de plata del hidrocoloide en el agar Mueller-Hinton.

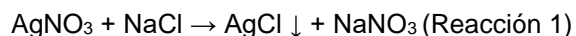
El mecanismo de acción de los iones de plata incluye la inducción de estrés oxidativo dentro de las células bacterianas. Los iones de plata actúan como cofactores enzimáticos, facilitando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), tales como radicales hidroxilo, superóxidos y peróxido de hidrógeno. Este proceso conlleva a la generación de niveles elevados de ROS, los cuales ocasionan daños en las proteínas, lípidos y ADN de las células bacterianas [26,27]. Los altos niveles de ROS pueden también desencadenar la muerte celular bacteriana programada [28]. Además, los iones de plata tienen la capacidad de desnaturar las subunidades ribosomales 30S, interrumpiendo la síntesis de proteínas bacterianas [29]. La plata ejerce su acción bactericida a través de múltiples mecanismos, que incluyen daño a la membrana celular, generación de especies reactivas de oxígeno, inhibición de la síntesis de ADN y proteínas, y la interferencia con enzimas bacterianas. Esta diversidad

de acciones hace que la plata sea efectiva contra una amplia gama de bacterias y la convierte en un agente antimicrobiano prometedor para diversas aplicaciones médicas y terapéuticas [30].

Nuestros resultados demuestran la alta efectividad del nitrato de plata, que se correlaciona directamente con su mecanismo de acción. La capacidad del nitrato de plata para inducir altos niveles de ROS explica la notable inhibición observada en *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La mayor zona de inhibición observada con *S. aureus* puede atribuirse a una mayor susceptibilidad de esta bacteria al estrés oxidativo inducido por los iones de plata en comparación con *P. aeruginosa*. Esto sugiere que *S. aureus* es particularmente sensible a los daños en proteínas, lípidos y ADN causados por ROS, resultando en una mayor zona de inhibición.

3.7 Prueba de liberación de Nitrato de Plata (AgNO_3)

La liberación de plata es de gran interés debido a sus propiedades antimicrobianas ampliamente reconocidas, el objetivo principal de esta prueba fue evaluar la cinética de liberación de iones de plata desde la matriz sólida formulada, así como determinar la influencia de variables clave como el pH y la concentración inicial de nitrato de plata en la tasa de liberación. Para llevar a cabo esta prueba, se tomaron 12 muestras de la matriz hidrocoloide incubadas previamente en un buffer pH 5,4 y temperatura de 37°C simulando las condiciones de la piel. Posteriormente, se evaluaron en intervalos de media hora utilizando titulación por precipitación para cuantificar los iones de plata liberados. Este método involucró la adición de un indicador, en este caso dicromato de potasio y un reactivo precipitante, cloruro de sodio, que forma Cloruro de Plata precipitado.



Se realizó la titulación por precipitación de la muestra 1 (tiempo 0), resultando en una concentración de 1,69 mg/mL. Este valor indica que la muestra de matriz hidrocoloide aún no se había disuelto completamente en el buffer pH 5,4 resultando en una liberación mínima de plata hasta ese momento. Con el transcurso del tiempo, la matriz comenzó a disolverse gradualmente en el buffer como se evidencia en la tabla 3 (ver anexos)

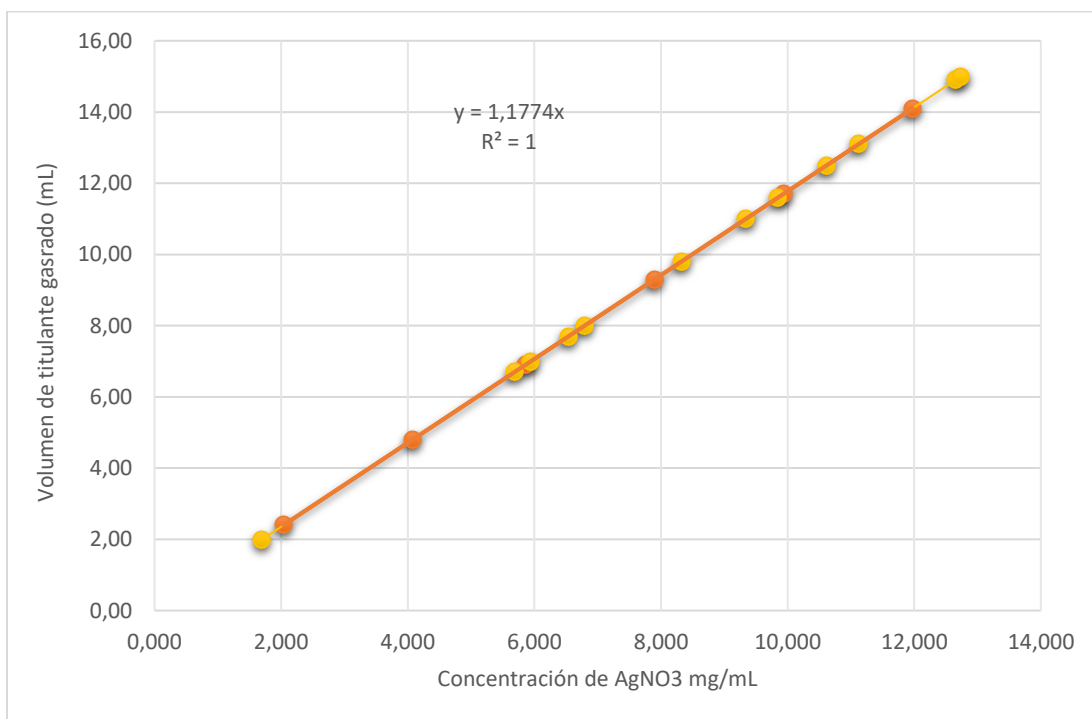


Figura 3. Estandarización de AgNO_3 y muestras desconocidas

La figura 3 presenta la curva patrón de AgNO_3 (línea naranja) y la curva de 12 muestras experimentales obtenidas del hidrocoloide incubadas previamente en un buffer pH 5,4 (línea amarilla). Ambas curvas, con idéntica pendiente, muestran una concordancia en la tendencia de las concentraciones. La curva patrón representada en color naranja, fue construida previamente utilizando concentraciones conocidas de 2 mg/mL, 4 mg/mL, 6 mg/mL, 8 mg/mL, 10

mg/mL y 12 mg/mL. Esta curva patrón sirvió como referencia de cómo deberían comportarse las concentraciones conocidas de una sustancia bajo las mismas condiciones experimentales. Además, en la misma figura se superpone una curva amarilla que representa las concentraciones de las muestras obtenidas experimentalmente para la matriz en estudio. La superposición de ambas curvas permitió realizar una comparación directa entre las concentraciones conocidas y las desconocidas. Esta comparación fue crucial para determinar si las concentraciones medidas en la matriz siguen el comportamiento esperado y consistente a lo largo del tiempo. Ambas curvas tienen la misma pendiente, lo que indica una concordancia en la tendencia de las concentraciones a través del tiempo.

La liberación se realizó de manera continua y constante a lo largo de un periodo de tiempo, en contraste con una liberación rápida que ocurriría de manera inmediata. El comportamiento de liberación de la matriz hidrocoloide es deseable en aplicaciones donde se busca una liberación gradual y prolongada del compuesto activo, por ejemplo, en la formulación farmacéutica que se está investigando.

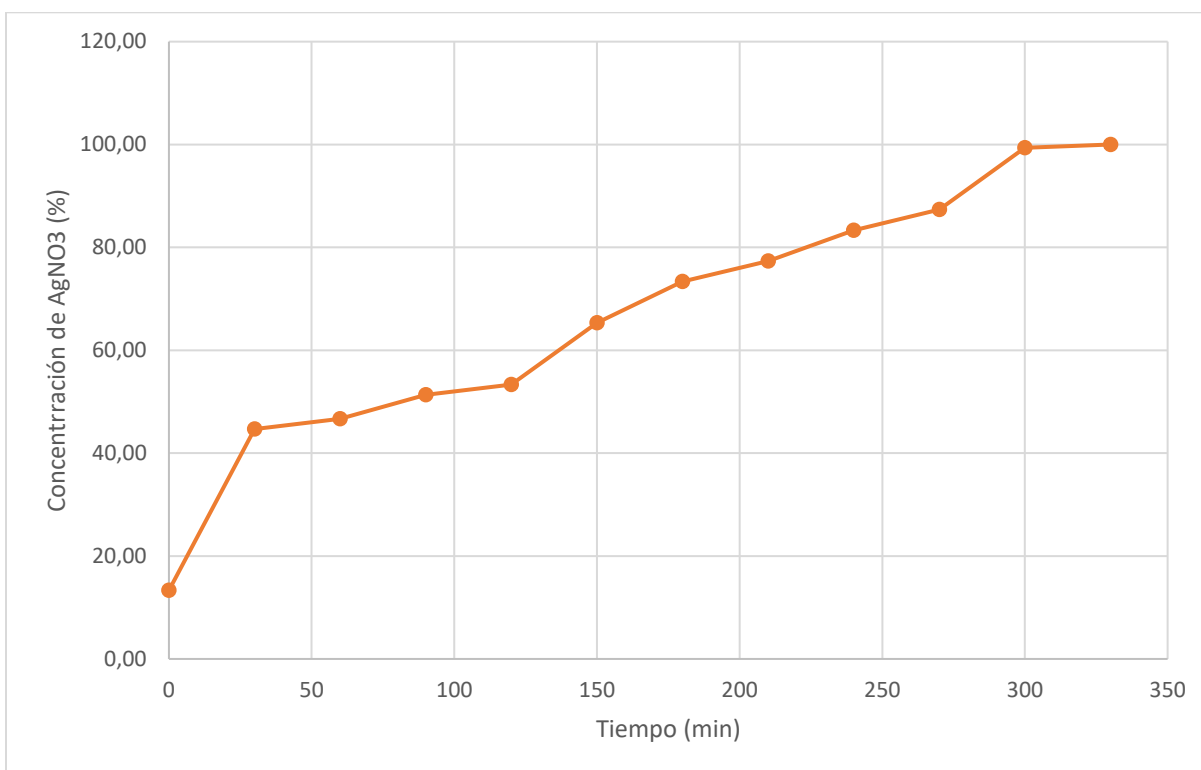


Figura 4. Comportamiento de liberación de AgNO₃ en una matriz de hidrocoloide

En la figura 4 se evidencia el comportamiento de liberación del AgNO₃ respecto al tiempo, el cual se encuentra en la tabla 4 (ver anexos), el eje x de tiempo, muestra cómo la concentración del agente activo aumenta de manera gradual desde el inicio del experimento (tiempo 0) hasta los 300 min donde la muestra libera la totalidad del principio activo, es decir, 12 mg/mL, es decir, el 100%, para verificar que no queda AgNO₃ en la matriz que pueda ser liberado, se tomó una última muestra al min 350, en la cual se evidenció la misma concentración de la anterior muestra (12mg/mL), esto quiere decir, que el agente activo llegó a su máxima liberación a las 5 h. Esta liberación retardada puede ser resultado de diversos mecanismos de control, como la difusión lenta a través de la matriz, las interacciones iónicas y las características físicas de la matriz que limitan la movilidad de las moléculas de nitrato de plata.

La CMC forma una matriz tridimensional en la cual las moléculas de nitrato de plata están atrapadas, esto quiere decir, que para que el nitrato de plata se libere de la matriz, debe difundir a través de esta estructura y debido a la densidad y la naturaleza reticulada de la matriz de CMC, la difusión de las moléculas de nitrato de plata es más lenta comparada con otros sistemas menos estructurados. Por otro lado, la CMC es un polímero aniónico que puede interactuar con el nitrato de plata a través de interacciones electrostáticas, estas pueden ralentizar aún más

la liberación del nitrato de plata, ya que las moléculas de este compuesto deben desplazarse o intercambiar lugares con los iones en la matriz de CMC para liberarse.

El comportamiento de la gráfica sugiere que el sistema empleado mantuvo las concentraciones del agente activo dentro de un rango terapéutico deseado durante un periodo prolongado. Esto es crucial en aplicaciones donde se busca evitar picos de concentración que podrían causar efectos adversos o minimizar la frecuencia de administración de dosis. La liberación retardada puede ofrecer ventajas significativas en el diseño de formulaciones farmacéuticas y en otros campos donde la precisión en la administración del agente activo es fundamental para el éxito del tratamiento o la aplicación del producto.

3.8 Tratamiento para las UPP

Algunos metales pesados como la plata se pueden incorporar a diversas formas farmacéuticas, sin embargo, el uso de apósitos con el principio activo ha superado a las demás, por su facilidad de aplicación, ya que pueden proporcionar una disponibilidad continua del principio activo, mantienen un ambiente húmedo en la herida, entre otros múltiples beneficios, además, el uso de antisépticos como la plata o el cobre, tienen un bajo riesgo de resistencia bacteriana y pueden desempeñar un papel importante en el control de la carga microbiana en las heridas, limitando al mismo tiempo la exposición a los antibióticos y reduciendo el riesgo de aparición de resistencias adicionales a estos medicamentos [15].

Los hidrocoloides son apósitos interactivos, compuestos por una camada externa de poliuretano y una camada interna de gelatina, pectina y carboximetilcelulosa, que producen un ambiente húmedo ideal en el lecho de la herida, controlar el exudado, facilitan el desbridamiento autolítico, contribuyen en el manejo del dolor y producen una barrera para los microorganismos externos [29]. Estos mantienen un pH ácido en el lecho de la herida, lo que impide el crecimiento bacteriano, además de sustentar la temperatura local ideal; promueven la angiogénesis, aumentan el número de fibroblastos de la dermis, estimulan la producción de tejido de granulación y aumentan la cantidad de colágeno sintetizado, esenciales para el proceso cicatricial [31].

Nuestra investigación utilizó como vehículo para los principios activos, la carboximetilcelulosa (CMC) USP, también conocida como carmelosa o carboximetilcelulosa sódica, es un polímero derivado de la celulosa, una macromolécula que se encuentra en las paredes celulares de plantas y algunas algas [32]. La CMC permite incorporar no solo el nitrato de plata, sino también, otros productos que resultan ser beneficiosos para la formulación, como los aminoácidos.

Para la formulación, se incorporaron los aminoácidos: L- glicina, L- arginina y L- glutamina, con estos se busca aportar beneficios adicionales a la matriz. L- glicina en conjunto con la prolina es una de las alternativas de tratamiento en las úlceras recurrentes por déficit de prolidasa, ya que la prolina supone el 20% de los aminoácidos del colágeno y la glicina el 30%, en el déficit de prolidasa el principal imino dipéptido eliminado en la orina es la glicina-prolina por lo que cabe esperar que la cantidad de estos aminoácidos in situ para la reparación de los tejidos sea insuficiente. Por ello el mecanismo de acción que proponen es que la administración tópica de la glicina y la prolina proporciona localmente estos aminoácidos a los tejidos, favoreciendo su regeneración [33]

En cuanto a la L- arginina está implicada en la síntesis de prolina, un precursor del colágeno esencial en el proceso de cicatrización. Además, es un precursor del factor relajante derivado del endotelio, que tiene acción vasodilatadora, incrementando la oxigenación de las heridas [34]. Cuando existe una carencia de arginina, la resistencia de la cicatriz disminuye. El beneficio que aporta la arginina a la cicatrización depende de su utilización local en la herida y de la estimulación que induce en la secreción de insulina y de hormona del crecimiento.

Los aminoácidos como la L- arginina y la L- glutamina son condicionalmente esenciales en periodos de estrés severo como trauma y UPP. La glutamina es el aminoácido más abundante en el cuerpo. Este aminoácido es un importante precursor de la síntesis de nucleótidos en las células, incluyendo fibroblastos y macrófagos, además de tener un rol esencial en la proliferación de linfocitos. Gran parte de la evidencia disponible proviene de estudios in vitro o modelos animales. Blass et al., observaron mejoras en la cicatrización al prescribir durante 14 días un suplemento nutricional con glutamina (20 g), ácido ascórbico (500 mg) y zinc (6,6 mg), documentando menor número de días transcurridos hasta el cierre de la herida (35 ± 22) en el grupo con suplementado en comparación con un grupo placebo (70 ± 35 días) [35].

La incorporación de L- arginina, L- glutamina y L- glicina en la formulación puede proporcionar múltiples beneficios, como estimulación de la cicatrización de heridas, propiedades antiinflamatorias, efecto humectante y emoliente, y mejora de la tolerancia cutánea. Estos beneficios pueden contribuir a una mejor gestión y tratamiento de las úlceras por presión. Para la formulación de la matriz se usaron los aminoácidos en polvo, los cuales fueron compatibles con la solución de CMC, se espera que, así como la matriz es capaz de liberar gradualmente la plata, lo mismo ocurre paulatinamente con los aminoácidos y sean de aporte beneficioso a la UPP.

3.9 Prueba de viscosidad, retención de agua y porcentaje de hinchamiento

En el desarrollo de la investigación se logró demostrar a través de diversas pruebas que la CMC es un material ideal para la fabricación de apósitos debido a sus propiedades de formación de geles, capacidad de retención de agua y flexibilidad. Para garantizar que el parche sea lo suficientemente espeso para adherirse a la piel sin escurrir, pero lo suficientemente fluido para extenderse fácilmente durante la aplicación, la viscosidad debe estar entre 1000 y 5000 cP (centipoise), se utilizó el viscosímetro para medir la viscosidad de la matriz y se obtuvo un resultado de 2000 cP a temperatura ambiente, esto indica que el hidrocóloide tiene una consistencia moderadamente alta, es decir, es más espeso y resistente al flujo en comparación con líquidos de baja viscosidad, pero aún puede fluir bajo ciertas condiciones [35]. El hidrocóloide puede ser lo suficientemente espeso como para mantener su forma en una variedad de aplicaciones, como la fabricación de apósitos, pero aun así permite cierto grado de dispersión cuando se aplica fuerza o en aplicaciones donde se requiera movilidad o fluidez.

La retención de agua es una medida importante para evaluar las propiedades hidrofílicas de los materiales, se obtuvo una retención de agua equivalente al 24,02% de su peso después de 10 minutos de exposición al agua. Esto sugiere que el hidrocóloide tiene una capacidad moderada para retener agua. Una retención del 24,02% indica que aproximadamente 0,4804 g de agua fueron absorbidos por el hidrocóloide en el transcurso de 10 minutos. Esta propiedad de retención de agua es importante en aplicaciones como apósitos para heridas, donde controlar el exudado es beneficioso para el proceso de cicatrización.

La prueba de hinchamiento es una evaluación significativa para determinar cómo el hidrocóloide interactúa con el agua y cambia de tamaño o volumen en presencia de esta, para esta prueba, se sometieron 3 muestras en tubos de ensayo con agua destilada y se registraron los cambios en el volumen o tamaño del hidrocóloide de CMC de 5 minutos hasta 15 minutos, observar tabla 5 en anexos. El promedio de hinchamiento de la matriz fue del 99,87%, significa que la matriz experimentó un aumento significativo en su volumen después de ser expuesta al agua. Un hinchamiento de este porcentaje indica que la matriz aumentó su tamaño hasta alcanzar aproximadamente el 99,87% de su capacidad máxima de absorción de agua. Este grado de hinchamiento sugiere que la matriz tiene una excelente capacidad de absorción de agua y puede retener una cantidad significativa de líquido en su estructura. Este resultado puede ser muy deseable en aplicaciones donde se requiere que el material mantenga un entorno húmedo, como en apósitos para heridas.

La formulación de la matriz hidrocóloide con aminoácidos y nitrato de plata muestra un gran potencial para la gestión efectiva de las úlceras por presión. La combinación de propiedades antibacterianas y aminoácidos promotores de la cicatrización y de la hidratación cutánea puede contribuir a una mejoría significativa en el tratamiento de estas lesiones. La matriz hidrocóloide representa una prometedora opción terapéutica para el manejo de úlceras por presión, ofreciendo un enfoque integral que aborda tanto la prevención de infecciones como la promoción de la cicatrización de heridas y el cuidado de la piel circundante.

CONCLUSIONES

- Durante el período de prueba, no se observaron cambios en las propiedades físicas ni en la composición química de la matriz hidrocóloide a temperatura ambiente. Esto indica que la formulación mantuvo su integridad estructural y sus propiedades antimicrobianas sin experimentar degradación o descomposición. Estos resultados respaldan la viabilidad y la robustez de la matriz hidrocóloide como una plataforma estable y eficaz para la liberación de agentes antimicrobianos, lo que la convierte en una opción prometedora para aplicaciones médicas y terapéuticas.

- La observación del aumento en el volumen de la matriz hidrocoloide indica su capacidad para absorber y retener agua en condiciones similares a las de la piel. Este fenómeno sugiere que la matriz es capaz de mantener un entorno húmedo en la superficie de la piel, lo cual es beneficioso para la cicatrización de heridas y la promoción de la curación.
- Se observó una significativa reducción en la viabilidad y proliferación de ambas cepas bacterianas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* cuando fueron expuestas a la matriz hidrocoloide durante el período de prueba. Estos hallazgos sugieren un potencial uso de esta formulación como agente antimicrobiano en la curación de heridas, destacando su prometedor papel en el control de infecciones causadas por estas bacterias patógenas comunes.

1. AGRADECIMIENTOS

Todo el trabajo realizado fue posible, en primer lugar, a nuestros padres, hermanos, amigos cercanos y pareja que siempre nos han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos nuestros objetivos personales y académicos. También, al apoyo de la Universidad Santiago de Cali y sus laboratorios de Ciencias Básicas, a mis tutores Jhon Jairo Ríos Acevedo y Yhors Alexander Ciro quienes demostraron disponibilidad y acompañamiento en cada etapa de la realización del proyecto. Gracias por su guía y todos sus consejos, los llevamos grabados para siempre en la memoria en nuestro futuro profesional.

Nicole Betancourt Álvarez

Todo el trabajo realizado fue posible, en primer lugar, a mi madre que siempre me ha brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos, a Laura Narváez, gracias por estar siempre ahí para mí, por escucharme, por apoyarme y por hacerme reír cuando más lo necesitaba, espero poder seguir contándote mis proyectos personales y profesionales a lo largo de la vida y a mi pareja Kevin Pineda, a ti, mi amor, gracias por ser mi apoyo incondicional durante este proceso. Tu motivación, paciencia y amor han sido fundamentales para alcanzar este logro. También, al apoyo de la Universidad Santiago de Cali y sus laboratorios de Ciencias Básicas, a mis tutores Jhon Jairo Ríos Acevedo y Yhors Alexander Ciro quienes demostraron disponibilidad y acompañamiento en cada etapa de la realización del proyecto. Gracias por su guía y todos sus consejos, los llevamos grabados para siempre en la memoria en nuestro futuro profesional.

Angelly Natalia López Torres

2. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Abellán van Kan G, Abizanda Soler P, Alastuey Giménez C, Albó Poquí A, Alfaro Acha A, Alonso Álvarez M, Alonso Renedo J, et al. Capítulo 21: Úlceras por presión. En: Tratado de geriatría para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG); 2006. p. 218-226. Disponible en: https://www.segg.es/tratadogeriatría/pdf/s35-05%2000_primeras.pdf.
- [2] Llatas, F. P., Pujalte, B. F., Areosa, L. A., Prieto, J. R. (2013). Diferenciación de las úlceras en pacientes encamados y con enfermedades crónicas. Influencia de la humedad, fricción, cizalla y presión. *Enfermería Dermatológica*, 7(18), p. 14-25. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4529907.pdf>
- [3] Soldevilla Agreda JJ. Las úlceras por presión en gerontología: dimensión epidemiológica, económica, ética y legal. [Tesis Doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago; 2007. Disponible en: <https://es.slideshare.net/lopezcasanova/las-úlceras-por-presin-en-gerontologa>
- [4] Bennett G, Dealey C, Posnett J. (2004) The cost of pressure ulcers in the UK. *Age & Ageing*, 33, p. 230-235. Disponible en: <file:///C:/Users/pc/Downloads/230.full.pdf>
- [5] Posnett J, Soldevilla J, Torra I, Bou J, Verdú J, San Miguel L. (2007). Una aproximación al impacto del coste económico del tratamiento de las úlceras por presión en España. *Gerokomos*; 18(4): 43-52.
- [6] García FP, Pancorbo HP, Torra I, Bou JE. Úlceras por presión en el paciente crítico. En: López OJ, Morales AJM, Quesada MA, editores. *Cuidados al paciente crítico adulto*. Madrid: DAE; 2007

- [7] Restrepo Medrano JC, Escobar CL, Cadavid LM, Muñoz VA. Propuesta de atención al paciente con úlceras por presión (UPP) a través del proceso de atención de enfermería (PAE). *Medicina UPB*. 2013;32(1). p. 68-78. [8] Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1590/159029099008.pdf>
- [9] Bosch Angela (2004). "Úlceras por presión. Prevención, tratamiento y consejos desde la farmacia." ELSEVIER, vol. 23, no. 3, pp. 130-134. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-ulceras-por-presion-prevencion-tratamiento-13059416>.
- [10] Minsalud. Prevención Úlceras por Presión. 2.0 ed. Minsalud (2023). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/prevenir-ulceras-por-presion.pdf>.
- [11] Pedraza Castañeda M del C, Pérez Jiménez G, Solís Flores L, Barrera Arenas JE, Hernández Jiménez P, Xochigua Angulo MV, et al. Coste-efectividad de la terapia avanzada con productos de cura en ambiente húmedo comparada con terapia tradicional en el tratamiento de úlceras por presión de categorías I y II. *Gerokomos* [Internet]. 2021;32(3):199–204. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2021000400012
- [12] Izaskun, S., Michelena, C. F., Pilar, L. C. (2016). Colonización crítica: la gran invisible. Disponible en: http://www.ulcerasmadrid.es/_movil/files/9515/0824/1855/Colonizacin_critica_.La_gran_invisible
- [13] Braga, I. A., De Brito, C. S., Filho, A. J. P., Nelson-Filho, P., & Ribas, R. M. (2017). Pressure ulcer as a reservoir of multiresistant Gram-negative bacilli: risk factors for colonization and development of bacteremia. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(2), 171-175. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.007>
- [14] Goh CH, Heng PW, Huang EP, Li BK, Chan LW. (2008) Interactions of antimicrobial compounds with cross-linking agents of alginate dressings. *J Antimicrob Chemother*; 62(1): 105-8.
- [15] Dorado García, A., Casanova Mateo, I., Quintano Pintado, A., Jiménez Maldonado, Á., & Martínez Galán, A. B. (2014). Control de la carga bacteriana en la cura de orificios de catéter con apósitos de plata. *Enfermería nefrológica*, 17, 93–93. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842014000500070
- [16] Guillén-Solà M, Soler Mieras A, Tomàs-Vidal AM; GAUPP-Expert Panel. A multi-center, randomized, clinical trial comparing adhesive polyurethane foam dressing and adhesive hydrocolloid dressing in patients with grade II pressure ulcers in primary care and nursing homes. *BMC Fam Pract*. 2013; 14:196.
- [17] Witte, M. B., & Barbul, A. (1997). General Principles Of Wound Healing. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 509-528. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70566-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70566-1)
- [18] Park, K. (2015). Role of micronutrients in skin health and function. *Biomolecules & Therapeutics*, 23(3), 207-217. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.003>
- [19] Gould, L. J. (2016). Topical Collagen-Based Biomaterials for Chronic Wounds: Rationale and Clinical Application. *Advances in wound care*, 5(1), 19-31. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0595>
- [20] Dorado García A, Casanova Mateo I, Quintano Pintado A, Jiménez Maldonado Á, Martínez Galán AB. Control de la carga bacteriana en la cura de orificios de catéter con apósitos de plata. *Enferm Nefrol* [Internet]. 2014 [citado el 27 de mayo de 2024];17:93–93. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842014000500070
- [21] ABELLÁN VAN KAN, G. ABIZANDA SOLER, P. ALASTUEY GIMÉNEZ, C. et al. Tratado de Geriatria para Residentes. Madrid, International Marketing & Communication, S.A. (IM&C); 2006. Disponible en: file:///C:/Users/pc/Downloads/S35-05%2000_Primeras.pdf.
- [22] Moyer CA, Brentano L, Gravens DL, et al. Treatment of large human burns with 0.5% silver nitrate solution. *Arch Surg* 1965;90(6):812–67.
- [23] George N, Faoagali J, Muller M. Silvazine (silver sulfadiazine and chlorhexidine) activity against 200 clinical isolates. *Burns* 1997;23(6):493–95.
- [24] Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeehan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One* 2008;3(10):e3326.
- [25] Chaloupka K, Malam Y, Seifalian AM. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends Biotechnol*. 2010 Nov;28(11):580-8. doi: 10.1016/j.tibtech.2010.07.006. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20724010.
- [26] Prabhu S, Poulouse EK. Nanopartículas de plata: mecanismo de acción antimicrobiana, síntesis, aplicaciones médicas y efectos de toxicidad. *Int Nano Lett* 2012;2(1):32.
- [27] Gupta A, Maynes M, Silver S. Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in *Escherichia coli*, *Appl Environ Microbiol*, 1998, vol. 64 (pg. 5042-5)
- [28] Sintubin L, De Windt W, Dick J, et al. Lactic acid bacteria as reducing and capping agent for the fast and efficient production of silver nanoparticles. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009;84(4):741–9.

- [29] Lara HH, Ayala-Nunez NV, Ixtepan-Turrent L, Rodriguez-Padilla C. Bactericidal effect of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *World J Microbiol Biotechnol*. 2010;26(4):615–21.
- [30] Ramírez RM. EL USO DE LA PLATA EN LOS ANTIBIÓTICOS DEL FUTURO [Internet]. Unam.mx. [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.revista.unam.mx/vol.10/num10/art69/art69.pdf>
- [31] Dorner, B., Posthauer, M. E., & Thomas, D. (2009). The Role of Nutrition in Pressure Ulcer Prevention and Treatment. *Advances in Skin & Wound Care*, 22(5), 212-221. <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000350838.11854.0a>
- [32] Fletcher J, Moore Z, Anderson I, Matsuzaki K. (2011) "Pressure ulcers and Hydrocolloids. Made Easy." *Wounds International*, vol. 2, file:///C:/Users/contaccenter/Downloads/pressure-ulcers-and-hydrocolloids made-easy.pdf
- [33] Martindale, Guía completa de consulta farmacoterapéutica, 1ª ed. (2003).
- [34] Ortega García MP, Cánoves Escolano MA, Blasco Segura P, García Melgares ML. Tratamiento efectivo con un ungüento de glicina y prolina en un caso de úlceras recurrentes por déficit de proliferación. *FARM HOSP*. 2006;30(5):304-308. Disponible en: file:///C:/Users/pc/Downloads/1-s2.0-S1130634306739952-main.pdf
- [35] del Prado Díaz Soriano M, Asus PVR, Marcos FB, Barrios FJC, del Barrio Moraga ME. Suplementación nutricional con arginina para la curación de heridas crónicas [Internet]. *Heridasycicatrizacion.com*. [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.heridasycicatrizacion.com/images/site/DIC2023/5_Caso1DIC24_13.4.pdf
- [36] Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo* [Internet]. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/162/422>
- [37] Salas Barzola, X., Zambrano Anchundia, J., & García Villalva, A. (2019). Carboxymethyl cellulose (CMS) high and low Viscosity: Flow curve analysis by implementing the Power Law rheology model. En 17th LACCEI International Multi-Conference for Engineering, Education, and Technology: "Industry, Innovation, And Infrastructure for Sustainable Cities and Communities", 24-26 July 2019, Jamaica.
- [38] United States Pharmacopeial Convention. (2009). NF 32: United States Pharmacopeia/National Formulary (Vol. 1). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.

ANEXOS

Tablas de datos

Tabla 1. Categorías de las úlceras de presión. (disponible en: <https://ulceras.net/monografico/110/98/ulceras-por-presion-categorias.html>)

Tipo de lesión	Descripción	Descripción gráfica
Tipo I	Eritema cutáneo que no palidece.	 A close-up photograph of a person's skin showing a red, irritated area that does not blanch when pressed. This is characteristic of a Stage I pressure ulcer.
Tipo II	Úlcera superficial que tiene aspecto de abrasión, ampolla o cráter superficial. Pérdida de piel de espesor parcial que involucra la epidermis, dermis o ambas.	 A photograph showing a superficial ulcer on a heel. The ulcer has a crater-like appearance with a loss of partial skin thickness, involving the epidermis and possibly the dermis.
Tipo III	Pérdida total del grosor de la piel que implica lesión o necrosis del tejido subcutáneo, que puede extenderse hacia abajo, pero no por la fascia subyacente.	 A photograph of a Stage III pressure ulcer. It shows a deep crater with a loss of all skin layers and underlying subcutaneous tissue, but the fascia remains intact.
Tipo IV	Pérdida total del grosor de la piel con destrucción extensa, necrosis del tejido o lesión en músculo, hueso o estructura de sostén. En este tipo, como en el III, pueden presentarse lesiones con caverna, tunelizaciones o trayectos sinuosos	 A photograph of a Stage IV pressure ulcer. It is a deep, complex wound with extensive tissue destruction, including necrosis and potential damage to muscle, bone, or other supporting structures. It may contain sinuses or tunnels.

Tabla 3. Titulación por precipitación para curva patrón

Concentración	Solución madre Nitrato de Plata (AgNO₃) a 100 mg/mL; 0,589 M	Buffer pH 5,4 - Solución amortiguadora de Ftalato Neutralizado	mL gastado de titulante Cloruro de Sodio (NaCl); 0,05 M	Concentración real de Nitrato de Plata
2 mg/mL	0,2 mL de solución madre	9,8 mL de buffer	2,4	2,038
4 mg/mL	0,4 mL de solución madre	9,6 mL de buffer	4,8	4,077
6 mg/mL	0,6 mL de solución madre	9,4 mL de buffer	6,9	5,861
8 mg/mL	0,8 mL de solución madre	9,2 mL de buffer	9,3	7,899
10 mg/mL	1 mL de solución madre	9 mL de buffer	11,7	9,937
12 mg/mL	1,2 mL de solución madre	8,8 mL de buffer	14,1	11,976

Tabla 4. Porcentaje real de AgNO₃ en relación al tiempo de liberación

mL gastado de titulante Cloruro de Sodio (NaCl); 0,05 M	Concentración real de Nitrato de Plata (Muestra desconocida)	Tiempo de liberación (min)	% Concentración real de Nitrato de Plata (Muestra desconocida) ± DE
2	1,699	0	13,33 ± 0,385
6,7	5,691	30	44,67 ± 0,385
7	5,945	60	46,67 ± 0,385
7,7	6,540	90	51,33 ± 0,385
8	6,795	120	53,33 ± 0,385
9,8	8,324	150	65,33 ± 0,385
11	9,343	180	73,33 ± 0,385
11,6	9,852	210	77,33 ± 0,385
12,5	10,617	240	83,33
13,1	11,126	270	87,33 ± 0,385
14,9	12,655	300	99,33 ± 0,385
15	12,74025	330	100,00 ± 0,667

Tabla 5. Prueba de hinchamiento

Masa CMC inicial	5 min	10 min	15 min
2,3 g	3,1 g	4,3 g	5,0 g
2,17 g	2,5 g	3,4 g	4,1 g
2,22 g	2,9 g	4,0 g	4,3 g

- **Ecuaciones**

$$\text{Retención de agua (\%)} = \frac{\text{Peso final de la muestra} - \text{peso inicial de la muestra}}{\text{peso inicial de la muestra}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$\text{Retención de agua (\%)} = \frac{2,54 \text{ g} - 2,00 \text{ g}}{2,0 \text{ g}} \times 100 = 27\%$$

$$\text{Retención de agua (\%)} = \frac{3,01 \text{ g} - 2,41 \text{ g}}{2,41 \text{ g}} \times 100 = 24,89\%$$

$$\text{Retención de agua (\%)} = \frac{2,68 \text{ g} - 2,23 \text{ g}}{2,23 \text{ g}} \times 100 = 20,18\%$$

$$\text{Promedio \%} = \frac{27 + 24,89 + 20,18}{3} = 24,02\%$$

$$\text{Porcentaje de hinchamiento (\%)} = \frac{\text{peso final de la muestra} - \text{Peso inicial de la muestra}}{\text{peso inicial de la muestra}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 2})$$

$$\text{Porcentaje de hinchamiento (\%)} = \frac{5,0 \text{ g} - 2,3 \text{ g}}{2,3 \text{ g}} \times 100 = 117\%$$

$$\text{Porcentaje de hinchamiento (\%)} = \frac{4,1 - 2,17}{2,17} \times 100 = 88,94\%$$

$$\text{Porcentaje de hinchamiento (\%)} = \frac{4,3 \text{ g} - 2,22 \text{ g}}{2,22 \text{ g}} \times 100 = 93,69\%$$

$$\text{Promedio \%} = \frac{117 + 88,94 + 93,69}{3} = 99,87\%$$