

Eficacia del apósito natural versus convencional en cicatrización de leishmaniasis cutánea. Mérida, 2024

Effectiveness of the natural dressing vs conventional dressing in healing of cutaneous leishmaniasis. Merida, 2024

CARRERO, JOSÉ¹; RODRÍGUEZ, NORIS²; CARRERO, ALBERT¹; CARRERO, ELIANA¹;
CARRERO, LEXIS³; CARRERO, ANDRÉS¹

¹Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

²Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

³Ministerio del Poder Popular para la Salud. Mérida, Venezuela

Autor de correspondencia
jcarrerol@gmail.com

Fecha de recepción
12/11/2023
Fecha de aceptación
11/04/2024
Fecha de publicación
25/05/2024

Autores

Carrero, José
Profesor de la Universidad de Los Andes, Grupo de Investigaciones en Comunidad y Salud.
Correo-e: jcarrero1@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-6117>

Rodríguez, Noris
Profesora de la Universidad Central de Venezuela. Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina, Dr. J. Convit.
Correo-e: nmrodric@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1520-2361>

Carrero, Albert
Residente postgrado Medicina interna ULA.
Correo-e: ajsony22@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8360-578X>

Carrero Eliana
Estudiante de la carrera de Medicina. FM-ULA.
Correo-e: elianacarrero0@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6779-9943>

Carrero, Lexis
Licenciada de Enfermería ULA. Ministerio del Poder Popular para la Salud.
Correo-e: lexispaola13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6850-8236>

Carrero, Andrés
Arquitecto ULA. Dermobix Group C.A.
Correo-e: andrescarreroworkshop@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6506-3471>

Citación:

Carrero, J., Rodríguez, N., Carrero, A., Carrero, E., Carrero, L. y Carrero, A. (2024). Eficacia del apósito natural versus convencional en cicatrización de leishmaniasis cutánea. Mérida, 2024. *GICOS*, 9(3), 161-178
DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2024.09.03.12>



RESUMEN

La Leishmaniasis Cutánea Localizada (LCL) es un problema de salud pública mundial y catalogada Enfermedad Infecciosa Desatendida, en Venezuela es de predominio rural y bajas condiciones sociales. A nivel mundial, regional y local el enfoque terapéutico es netamente antiparasitario en con antimoniales con acceso, costo, respuesta terapéutica y efectos secundarios no alentadores. La úlcera como “necesidad sentida” queda en relego de manejo entre el (médico, enfermera) que enfrenta deficiencias de recursos, variabilidad procedimental, atención de bajo valor por la Cura Seca hasta incluso con iatrogenia. Hechos que hacen relucir el espacio socioantropológico, o sea las percepciones y creencias (saber popular) frecuentemente “tergiversados”, hacen el manejo de úlceras propiamente y control parasitario un verdadero reto. En respuesta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) auspicia buscar nuevas terapéuticas, siendo la Cura Húmeda el actual enfoque científico en cicatrización cutánea, se plantea un dispositivo médico de cubrimiento al lecho úlcerado. Objetivo: determinar la eficacia del Apósito Natural (AN) versus el Apósito Convencional (AC) en la curación de LCL. Metodología: estudio experimental (Fase III), aleatorio, doble ciego en LCL del estado Mérida (Venezuela). Datos se analizan con Epidat 3.1 y SPSS 20; calculo del tamaño muestral (99 % de confianza). Resultados: se halla diferencias significativas al AN en las tasas de curación y sus variables de comparación, sin efectos secundarios, permitiendo buena calidad de vida. Conclusión: el AN posee eficacia para la curación de LCL y dada la significativa bondad clínico – terapéutica se plantea como herramienta de elección en el manejo de estas úlceras.

Palabras clave: apósito natural, apósito convencional, Leishmaniasis, cura húmeda, cura seca, cicatrización.

ABSTRACT

Localized Cutaneous Leishmaniasis (LCL) is a global public health problem and is classified as a Neglected Infectious Disease. In Venezuela, it is predominantly rural and has low social conditions. At the global, regional and local level, the therapeutic approach is clearly antiparasitic with antimonials, with access, cost, therapeutic response and side effects that are not encouraging. The ulcer as a “felt need” is relegated to management by the (doctor, nurse) who faces resource deficiencies, procedural variability, low-value care due to Dry Cure, even with iatrogenesis. Facts that highlight the socio-anthropological space, that is, perceptions and beliefs (popular knowledge) frequently “distorted”, make the proper management of ulcers and parasite control a real challenge. In response, the World Health Organization (WHO) supports the search for new therapies, with Wet Cure being the current scientific approach to cutaneous healing, a medical device for covering the ulcerated bed is proposed. Objective: To determine the efficacy of Natural Dressing (NA) versus Conventional Dressing (CD) in the healing of LCL. Methodology: an experimental study (Phase III), randomized, double-blind was designed in LCL in the state of Merida (Venezuela). Data were analyzed with Epidat 3.1 and SPSS 20; the sample size was calculated (99% confidence interval). Results: significant differences were found in the healing rates of NA and its comparison variables, with no side effects, allowing a good quality of life. Conclusion: NA is effective in the healing of LCL and given its significant clinical-therapeutic benefits, it is considered the tool of choice in the management of these ulcers.

Keywords: natural dressing, conventional dressing, Leishmaniasis, wet cure, dry cure, healing.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024), señala que históricamente y actualmente las lesiones abiertas cutáneas son un problema de salud pública a nivel mundial, ocupan primeros lugares de morbilidad, 32 % mayor a muertes por malaria, tuberculosis y VIH/SIDA. Entre otras causas, las Enfermedades Infecciosas Desatendidas (EID) como Leishmaniasis cutánea Localizada (LCL), según la Organización Panamericana de la Salud y OMS (OPS/OMS, 2024), empobrecen aún más la población por: carga de enfermedad muy alta (ciertas regiones), relegadas en prevención y control (medicamentos) y deterioro a largo plazo de la población afectada. Reconocida como infección emergente, incontrolada y desatendida, que afecta millones de personas / año, demandando solución novedosa (disponible, menos tóxica, no dolorosa).

Al respecto Sasidharan y Saudagar (2021) y C de Vries y Schallig (2022), refieren que sin lugar a duda existe la necesidad imperiosa de nuevas estrategias terapéuticas y reevaluar las políticas a la amenaza emergente. Cabe destacar, que actualmente pocas instituciones en Latinoamérica y el Caribe tienen como objetivo investigar, desarrollar y manejar las EID. Entonces la LCL es un desafío, pues la curación de úlceras cutáneas son un proceso complejo que requiere del técnico (médico – enfermera) conocimiento: a) eliminar el parásito y b) intervenir la úlcera y encausar al proceso de cicatrización, así, se plantean retos terapéuticos efectivos (eficientes, eficaces) tal como lo expresa Sood et al., (2014).

Según la OPS (2023), la LCL es endémica en regiones subtropicales y tropicales, afectan a 12 millones de personas en 98 países en desarrollo. En América, Venezuela por los aspectos geográficos, demográficos, económicos, políticos, institucionales, tecnológicos, percepciones y creencias la LCL al conjugarse la prevén a largo plazo. En el Estado Mérida, su territorio rural posee condiciones socioculturales y epidemiológicas que aunado a pandemia (COVID-19) hacen prevalecer los focos, tasa de 8,71 x 100.000 habitantes, forma clínica LCL de 97,9 %, razón de masculinidad 1,6 (grupo de 15 - 44 años de edad) y sector agropecuario tal como lo describen De Lima et al. (2010). En tal sentido, los múltiples problemas sociales (costos de tratamiento, bajos recursos económicos) hacen además del subregistro aplicar creencias y percepciones (tergiversas) (Carrero et al., 2016).

El programa control de LCL es rectoría del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina (SAIB) adscrito al Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), basado en diagnóstico y tratamiento parasitario, con abordaje de lecho ulcerado (LU) en enfoque de Cura Seca o Tradicional (CS) y medición clínica unidimensional (diámetro en centímetros), los cuales distan del enfoque actual Cura Húmeda o Avanzada (CH) y medición clínica multidimensional, cuya estrategia debe enfocar los aspectos: a) General (ambiente cotidiano), b) Particular (el paciente) y c) local, el lecho ulcerado (LU) a cicatrizar.

Dada la crisis socioantropológica, los servicios de salud carecen de recursos en la atención, ausencia de protocolos de manejo de lesiones cutáneas abiertas generan variabilidad de abordaje, improvisación con iatrogenia. Se aplica la CS, obsoleta hace seis décadas, de enfoque infeccioso y baja adherencia terapéutica por “agresiva” y dolorosa, cuyo objetivo es el LU limpio y seco “evitando” exudado e infección bacteriana,

considerando las fases de cicatrización un aspecto “secundario”, un hecho práctico de los servicios de dermatología sanitaria del país.

La LCL es causada por parásitos transmitidos por picadura del mosquito *Lutzomya*, inicia como pápula (roncha), la cual crece y llega a úlcera en 1-3 meses, más el tiempo para el diagnóstico, tratamiento y curación hacen de la úlcera el verdadero consumidor de recursos materiales, económicos y tiempo valioso al desarrollo humano tal como lo expresa la OPS (2023).

Vásquez (2009), hace referencia a que hace más de cien años y hasta ahora la sal de antimonio se usaba como tratamiento para las úlceras, el cual fue empleado por Gaspar Vianna en 1912. También, hasta hace pocos años, el tratamiento tópico para LCL ha sido controversial y en ningún protocolo oficial de control se aborda, aun cuando el manejo de LU es condición sine qua non para la curación, y solo eliminar el parásito dista del proceso de cicatrización cutánea, porque si bien el contexto terapéutico es biológico, también exige el control técnico (médico – enfermera) y lo socioantropológico (cuidador), exhortando así un enfoque transdisciplinar tal como lo plantearon Carrero et al. (2020).

Rojas et al. (2021), describen que el tratamiento antiparasitario Antimonial (20 mg/kg/30-40 días) se caracteriza por alto costo, efectos adversos (dolor) y administración diaria (largo tiempo), disponibilidad y acceso (difícil) y falla terapéutica (cepas resistentes). Igual, las alternativas anfotericina B, paramomicina, pentamidina, miltefosine, crioterapia y termoterapia son de similares características de aplicabilidad al antimonial.

La OMS (2013) y organismos internacionales exhortan buscar nuevos medicamentos, desarrollar esquemas terapéuticos locales y sistémicos. Recomiendan la terapéutica a criterio del técnico, según la clínica, especie de parásito, estado inmune del hospedero y disponibilidad de medicamentos. Incluso, no administrar medicamento en caso de lesiones en proceso de cicatrización por “cura espontánea” o tratamientos empíricos (OPS, 2023). En tal sentido, la OMS para LCL no complicada recomienda estudiar tratamientos tópicos que potencien la cura o como alternativa, que sea eficaz, asequible, poco costo y baja reacción adversa. Así es de consideración por Hussain et al. (2021) las plantas medicinales ayudan al desarrollo de fármacos eficaces contra la Leishmaniasis en animales y humanos OPS (2013).

Comprender la inmunopatogenia es necesario para abordar situaciones encubiertas:

- 1) Control de los agentes biológicos: a) Parasitario “primario” y b) Bacteriano “secundario”.
- 2) Óptimo proceso de cicatrización cutánea (hemostasia, inflamación, proliferación y maduración).
- 3) Control de estímulos de inflamación (agentes físicos, químicos, posturales, cubrimientos y de sustentación del material).

Así, en el mosquito o vector, el parásito (promastigote) se transmite al hospedero por picadura en piel, es fagocitado por los macrófagos cutáneos que forman unas vacuolas que se fusionan con lisosomas (fagolisosoma), se transforman los promastigotes en amastigotes, se multiplican diseminan por vía linfática

y sanguínea, generando en piel la inflamación granulomatosa crónica, de múltiples células a predominio de fagocitos (neutrófilos y macrófagos) que liberan factores inflamatorios como el interferón gamma (IFN- γ) acarreando extravasación sanguínea de células y fluidos al sitio de la infección, siendo un efecto de respuesta inflamatoria expresado en la induración local tal como reporta la OPS (2023).

Posteriormente, las células dendríticas activan las células T específicas de antígeno que provoca la respuesta inmune adaptativa contra *Leishmania*. En la picadura, se inicia una mácula, luego pápula hasta desarrollar un nódulo (masa dérmica de macrófagos vacuolados con abundantes amastigotes e infiltrado linfocitario), que aumenta de tamaño y se necrosa en el centro del granuloma creando úlceras típicas (indolora, bordes elevados, centro socavado, escasa secreción serosa y costras). Generalmente, se infectan secundariamente (bacterias, hongos) y aunado a frecuentes estímulos físicos, químicos, postural, cubrimiento y sustentación (inadecuados) incrementan la inflamación, lo que precisa audacia del técnico de salud en detectar y controlar o se prolongará en consecuencia el tiempo de recuperación, gastos y pérdida de productividad.

Ramos et al. (2019), expresan que los estímulos inician al manipular lesiones a nivel del domicilio antes de acudir al personal de salud, un problema trascendente al aumentar la inflamación del LU y perilesional, generando tejido no vitalizado (TNV) que disminuye la sensibilidad diagnóstica parasitológica del programa control, incluso es común observar rechazo al tratamiento alopático al coexistir la medicina tradicional (MT) que goza de la confianza de los pobladores. Múltiples tratamientos empíricos usados reflejan necesidad sentida (calidad de vida deteriorada) por lo crónico y localización en áreas expuestas, hacen al paciente y familiar “echar mano” de la percepción y creencia comunitaria para curar; no obstante, empeoran el cuadro clínico dada la infección y estímulos sobreagregada (dolorosa), al utilizar recursos propios para tratar tradicionalmente la LCL (plantas, minerales).

De tal manera, que la terapéutica eficaz debe abordar: carga parasitaria, infección secundaria bacteriana, dermatitis (química – física), controlar estímulos indirectos (edema postural y cubrimiento). El desafío es, combinar el conocimiento, la clínica, la experiencia, el biomaterial, ingeniería de andamios y ofrecer innovadoras estrategias para cicatrizar úlceras de LCL.

Dado la CH de contexto mundial se diseñan muchos apósitos de cubrimiento al LU, no obstante, en Venezuela es difícil su acceso y disponibilidad en la Atención Primaria de Salud (APS) en el espacio de los servicios de Dermatología Sanitaria. En tal sentido, se demanda el estudio de apósitos con potencial valor clínico y aplicación técnica, y en base al propósito de la estrategia en MT 2014 – 2023 (OMS, 2013), en concordancia con la Ley Orgánica de Pueblos y Comunidades Indígenas (2005) sobre MT, enfocadas en productos naturales para lesiones cutáneas, entre otros el arbusto de la familia *Bixaceae* motivo la investigación (OMS, 2013), dado que en estudios sus extractos tienen actividad anti-*Leishmania* tal como lo reportan Braga et al. (2007); García et al. (2011); Martos et al. (2012) y Radhika et al. (2017).

Así, bajo el manejo en contexto transdisciplinar, se plantea la pregunta ¿La cicatrización de la LCL está influenciada por el tipo de Cura sobre el LU? Así, se suscita la hipótesis, en LCL la eficacia de curación del

LU está influenciada por el tipo de Cura Seca (Tradicional) o Cura Húmeda (Avanzada). Los resultados del estudio apoyarán las normas, pautas y procedimientos en LCL, ofreciendo: 1) Calidad de vida al paciente y 2) Cicatrización anatómica, funcional y estética, además seguramente apertura de nuevas investigaciones per se.

Objetivos de la investigación

General: Determinar la eficacia del Apósito Natural (AN) versus el Apósito Convencional (AC) en la curación de Leishmaniasis Cutánea Localizada.

Específicos:

- 1) Describir la frecuencia, asociación e impacto de curación con AN y AC.
- 2) Determinar las características de curación asociadas al AN y AC.
- 3) Evaluar la seguridad clínica del AN y AC.
- 4) Conocer la calidad de vida según el tipo de cubrimiento (apósito) del LU.

METODOLOGÍA

Es un estudio de cohorte prospectivo, comparando la eficacia del AN versus el AC en cicatrización de LCL, basado en aspectos: demográficos, riesgos, tiempo promedio de curación, medidas de impacto, análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) evaluando éxitos de tratamiento y calidad de vida según tipo de cubrimiento (apósito). Diseño del estudio, (Fase III) tipo experimental, diseño aleatorio, doble ciego.

Población: 185 pacientes con lesiones de LCL de la consulta del servicio de Dermatología Sanitaria del Estado Mérida – Venezuela, de los años 2019 (n=42), 2020 (n=21), 2021 (n=18) y 2023(n=20) ingresados al estudio respectivamente.

Muestra: en atención a la población, se realiza el cálculo del tamaño de la muestra en Epidat 3.1 con la técnica de supervivencia, siguiendo los pacientes asignados a cada tratamiento hasta ocurrir el suceso (tiempo de curación) comparando la eficacia de los tratamientos. Basados en el test Logrank, se asume un modelo de riesgos proporcionales para los tiempos de supervivencia. Número de curvas a comparar (2), Probabilidad (%) de supervivencia a cada curva (85:60), Proporción (%) de pérdidas de seguimiento (1), Razón entre tamaños de los grupos (1), Nivel de confianza (99%), Potencia (80%), para un total de 132 pacientes, es decir 66 pacientes por cada grupo de estudio CH y CT. La asignación es al azar (número de solicitud al servicio de atención).

Variables:

-Dependiente: epitelización total del LU de la LCL.

-Independiente: cubrimiento con apósitos (Natural y Convencional).

-Intervinientes: comorbilidad, edad, adherencia terapéutica (manejo local, reposo), estrés.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico epidemiológico y clínico de LCL, confirmados con frotis por escarificado del borde ulcerado (coloración Giemsa) y prueba de Montenegro positiva.
- Apto cardiovascular para recibir tratamiento con antimonio de meglumina (20 mg Sb/kg/d durante 20 días, vía intramuscular) o más en caso requerido.
- Comorbilidad controlada (diabetes, hipertensión arterial, cuidador presente).

Criterios de exclusión:

- Contraindicación médica por trastorno cardiovascular, renal u otro.
- Pacientes con úlceras cutáneas sin los criterios diagnósticos de LCL.
- Embarazo, edad menos de dos años, enfermedad o tratamiento inmunosupresor asociado.
- Negativa del paciente al manejo integral (General, Particular, Local).
- No disponer de cuidador o familiar.

Procedimiento de incorporación de los sujetos al estudio: previo diagnóstico: 1) clínico, lesiones típicas de LCL, 2) parasitológico confirmador del borde de la úlcera y 3) inmunológico (leishmanina positiva). Todos, 1) valoración paraclínica (hematología, perfil hepático – renal, glicemia, VDRL, HIV), 2) consentimiento informado (firmado) y 3) estandar manejo integral:

- *General:* entorno cotidiano (apoyo del cuidador o familiar, alimentación, accesibilidad, transporte, económico, percepción - creencias, apoyo técnico).
- *Particular:* (condición del paciente), sano o comorbilidad controlada (diabetes, hipertensión arterial, alteración psicoemocional o neurológica).
- *Local:* en la evaluación clínica del LU se utilizó el Instrumento de Evaluación (acrónimo TIGRE) para el Proceso de Cicatrización por Deterioro de la Integridad Cutánea, Mérida (2021), en sus cinco (5) dimensiones: Tejido vitalizado (TV), Inflamación (I), Granulación (G), Reposo (R) y Epitelización (E), sumando los ítems se obtienen los estados Crítico, Peligro, Alarma, Seguridad y Éxito (Carrero et al., 2021).

Registro fotográfico del LU (antes y después) del aseo local solo con agua estéril, diario ocho (8) días, interdiario hasta la epitelización. Retiro del TNV en 2, 3 o más momentos.

Al grupo de la intervención (experimental) se cubre el LU con el apósito (AN), lámina de polietileno cubierto

con extracto natural de plantas de la familia *Bixaceae*. Este se cubre con apósito secundario (gasa tejida de igual tamaño al AN), sustentado con venda elástica a presión media al área anatómica afectada Oryan (2015); Palheta et al. (2017); Priyanka (2016); Medina-Flores et al. (2016); Akshatha et al. (2011); Espiritu et al. (2016); Shahid et al. (2016); Puentes y Hurrell (2015); Sandeep et al. (2015); Santos et al. (2014); Subhashree y Sangram (2016); Araújo et al. (2014); Capella et al. (2016).

El grupo control: se aplica similar procedimiento que en el grupo experimental, excepto el cubrimiento (AC), una gasa tejida impregnada con sulfadiazina de plata.

Seguimientos: 10 semanas o al completar la remisión clínica (epitelización):

1) *Clínico - Terapéutico:* enfermeras y médicos entrenados realizan control semanal, verifican y comparan por triangulación los datos:

- a) Juicio del cuidador o familiar: “Mejor, Igual, Peor”,
- b) Medir LU con el Instrumento de Evaluación (acrónimo TIGRE), Carrero et al. (2021).
- c) Fotografía.

2) *Eventos adversos:* síntomas, signos (local / sistémico). Evaluación paraclínica al azar al 5 % de participantes de ambos grupos.

3) *Calidad de vida* (instrumento versión española de Skindex-29), determinando salud: a) Física (síntomas, sensaciones, tratamiento); b) Funcional (laboral, escolar); c) Psicológica (actividad diaria, distracción) y Dimensión social (relación personal). Puntos y calidad (afectación): 0-1, Buena (sin); 2–5, Satisfactoria (mínima); 6–10, Insatisfactoria (moderada); 11-30, Mala (muy severa) (Jones-Caballero et al., 2002).

Análisis estadístico: con el software SPSS versión 22, los datos demográficos (porcentaje); Medidas de frecuencia (tasas de curación y efectos secundarios); Medidas de asociación: Chi cuadrado (X^2) siendo significativo el $p < 0,01$, Análisis de supervivencia método de Kaplan-Meier, Riesgo relativo (RR) y Riesgo absoluto (RA); Medidas de impacto (Fracción atribuible en expuestos (FAE) y Fracción prevenible en la población (FPP), Número Necesario Tratamiento (NNT) y t de Student de grupos independientes para la calidad de vida y grupos por curación.

Aspecto ético: el estudio es aprobado por los Comité de Bioética de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Central de Venezuela (acta CBESO/09-19) y Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit: Mecanismo Institucional de Certificación Comité de Bioética (01/07/2019). El paciente y familiar se le suministró información del estudio en apósitos para la LCL, para que tomara la decisión informada de participar.

RESULTADOS

De 132 pacientes, varones 72 (55%) de 39 ± 35 años, mujeres 59 (45%) de 42 ± 37 años de edad, todos del área rural, forma clínica LCL, leishmanina positiva, frotis escarificados positivos. Número de úlceras 2 (± 1) por participante, tamaño de 7cm ($\pm 2,5$). Con AN 66 (100%) curan todos a la séptima semana ($p < 0,01$), AC 66 (100 %) en la décima semana curó el 68,2 %. Riesgo en expuestos 5,9% y en no expuestos 45,1%; Riesgo relativo: 0,16 (0,10 a 0,20) (Katz); Diferencia de riesgos: -0,42 (-0,43 a 0,37); FAE: 0,87% (0,79 % a 0,90 %); FPP: 0,45 % (0,41% a 0,47%); X^2 : 314,4 (p-valor: $< 0,05$); NNT: 2,3. Pérdida de seguimiento con AN el 1% y con AC el 7%. Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier), prueba Log Rank (Mantel-Cox) ($p < 0,05$) (Figura 1). La calidad de vida solo con AN viro significativamente (t de Studen $p < 0,01$).

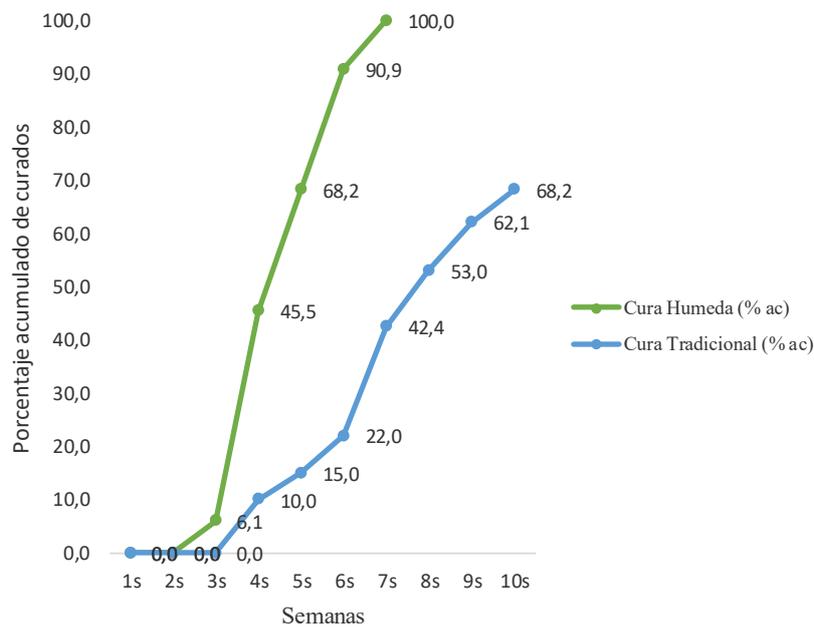


Figura 1.

Comparación de la cura húmeda vs cura seca. % acumulado de curación

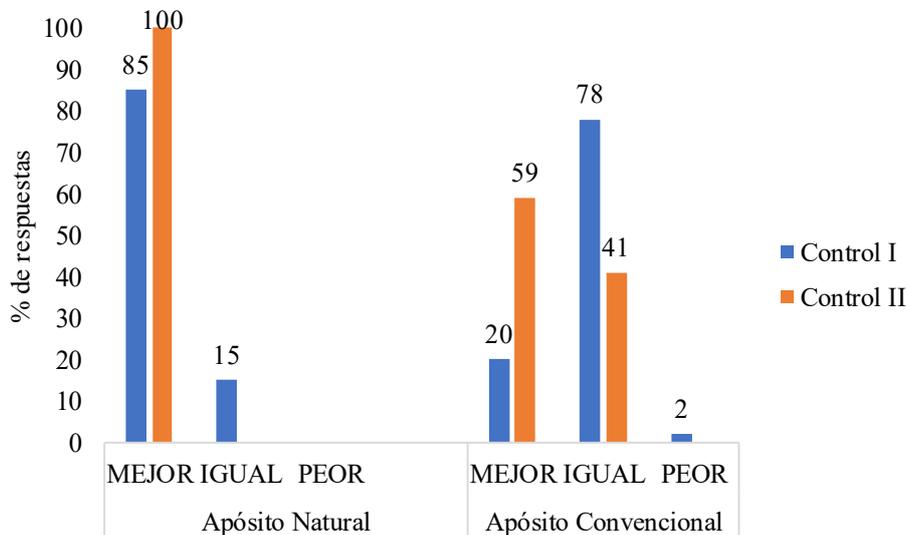


Figura 2.

Juicio del cuidador o familiar en la "curación" de la úlcera. % según controles clínicos.

Evaluación LU con el Instrumento de (acrónimo TIGRE): la optimización del LU según las semanas de control. Con AN alcanzan estado de éxito a la tercera semana de control y mantenida durante toda la observación clínica (t de Studen, $p < 0,01$). Con AC se logra estado de éxito a la semana ocho, es decir, avanzado el tiempo proceso de la observación clínica.

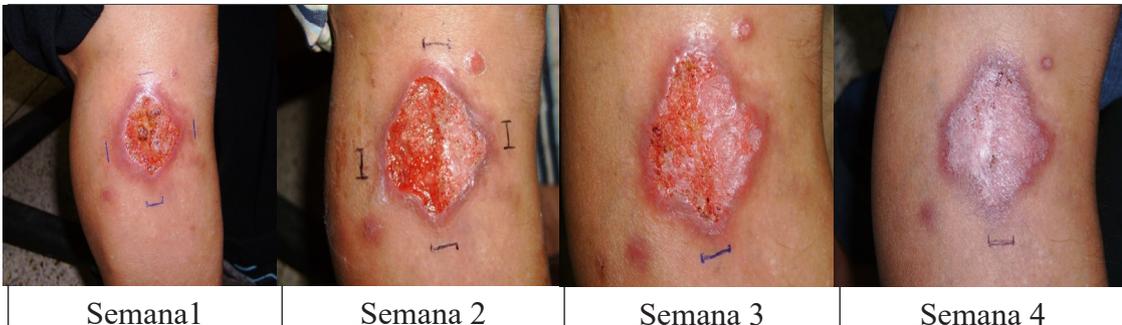


Figura 3.

Seguimiento fotográfico de LCL según semanas de control clínico tratado con AN.

Eventos adversos: con AN al momento de aplicar el apósito se siente una leve sensación de calor local, la cual desaparece en menos de cinco minutos (1 % de los participantes). Al aplicar el AC hay leve sensación de ardor o dolor (3%) y en el recambio del AC, al retirarlo la adhesividad (100%) genera sangrado, dolor al desprender anexos cutáneos (vellos) y el tejido granular, aunado a la irritación por adhesivo exacerbaban la inflamación propia del proceso de cicatrización cutánea (Figura 4).



Figura 4.

Apósito convencional y propiedad de adhesividad

Evaluación paraclínica al azar (5 %) (ambos grupos) sin alteraciones. Afectación de la calidad de vida, ambos grupos al primer control están afectados, se inicia la intervención y se evalúa en la segunda semana. Con el AC es Insatisfactoria (moderada) entre quinta a sexta semana; Satisfactoria (mínima) entre séptima y octava semana y Buena (sin afectación) a partir de octava semana. Con el AN Buena (sin afectación) a partir de la segunda semana o control mantenida hasta la alta clínica (Figura 5).

Figura 5.*Calidad de vida (Skindex-29), Características según grupo experimental y control.*

Aspectos	Apósito Natural	Apósito Convencional
a) Física	- Calor leve local y fugaz.	- Sangrado con Ardor o Dolor y permanente
b) Funcional	- Sin alteración	- Leve sensación de picor con actividad
c) Psicológica	- Sin alteración.	- Alterada por la cura (dolor, sangrado)
d) Dimensión social	- A plenitud.	- Minimizada: preocupa el dolor

DISCUSIÓN

La leishmaniasis afecta principalmente a las personas más pobres y con dificultad de acceso a los servicios de salud. Las Américas y Venezuela no son la excepción, constituyen un problema de salud pública dada la incidencia, variedad de especies parasitarias, amplia distribución geográfica y formas clínicas, con medidas de prevención no adecuadas. Una de diez EID, incapacitante y deformante con impacto en la economía poblacional como en los servicios de salud, por el alto costo que demanda el tratamiento. Hay exigencia de estrategias para la LCL cuyo tratamiento ideal es eliminar el parásito y acelerar la reparación cutánea con mínima secuela estética y prevenir la transmisión y recaídas tal lo refiere CENAPRECE (2022).

Desafortunadamente, los tratamientos disponibles son subóptimos de efectividad, con efectos colaterales y presentan niveles de resistencia parasitaria. La tendencia mundial en general para úlceras cutáneas es regenerar los tejidos mediante dispositivos (apósitos) aunado al uso de fármacos específicos según la etiología de la úlcera. En razón, las LCL siendo relegadas, la opción de tratamiento actual es la CH, controlando tejido vitalizado, inflamación e infección, granulación y epitelización; reducir toxicidad farmacológica, tal como lo plantean Goonoo et al. (2022).

Según la OMS (2010), en los países en vías de desarrollo como Venezuela las lesiones cutáneas tienden al aumento. Los aspectos socioculturales mantienen alta morbilidad, débil disponibilidad de recursos materiales (apósitos, gasa, antibióticos, analgésicos, guantes) para tratar lesiones cutáneas abiertas. Carrero et al. (2016) refieren que los servicios de salud para LCL carecen de protocolos de atención y recursos con atención fundamentado en la CT, usan apósitos pasivos de enfoque infeccioso que retrasan la cicatrización per se y la calidad de vida del paciente, lo que demanda desarrollar estrategias de prevención secundaria (cicatrización) (Wodash, 2014).

Carrero et al. (2020) expresan que la cicatrización en piel como proceso biológico en general no amerita terapéutica especial, donde el técnico de salud con la cura debe garantizar su remisión (cierre), no obstante, hay lesiones como la LCL que frecuentemente fallan por múltiples factores biológicos, técnicos y socioantropológicos, planteando un reto de contexto transdisciplinar.

El éxito en la regeneración tisular demanda usar apósitos activos para un LU húmedo, y así, menor tiempo de curación, hospitalización, gasto de recurso asistencial y mejor costo-beneficio con calidad de vida, exhortando al personal de salud (enfermería, médico) de APS a conocer y practicar la CH y eliminar definitivamente la CT (Winter, 1962; Hinman et al., 1963; Carrero et al., 2016; Wodash, 2014).

Según la OMS (2013), no es favorecedor en perspectiva de lesiones cutáneas incluida la LCL, así, como estrategias es dar mejor uso al potencial curativo de la MT, con materiales botánicos con ingredientes activos curativos. Planteándose debatir en el ámbito científico y político los contextos farmacológicos, seguridad, eficacia, calidad, disponibilidad y preservación. La MT china, ayurveda, unani entre otras la indígena son a base de hierbas, animal y/o mineral, y sin medicación la acupuntura, manual y espiritual.

Radhika et al. (2017) y Valencia et al. (2016) comentan que en el mundo la MT es de auge en África el 80 %, la cual alivia la necesidad sanitaria, en China el 40 %, igual en Asia y Latinoamérica forman parte del contexto histórico y cultural con firme arraigo. En Venezuela, domina la medicina alopática, con incorporación progresiva de la MT, clasificada como “complementaria, alternativa o no convencional” por auspicio de la OMS y Ley Orgánica de Pueblos y Comunidades Indígenas (2005), crean las condiciones para incorporar la MT a la práctica terapéutica. Hallazgos mundiales experimentales demuestran en fuente botánica la actividad antiinflamatoria del *Bixa Orellana* de efecto inhibitor a la permeabilidad vascular, por expresión reducida de mediadores Óxido Nítrico (NO) y Factores de crecimiento (VEGF) en los tejidos, validando la bixina como antiinflamatorio y antinociceptivos con la reducción de neutrófilos.

La no existencia de un apósito ideal o de forma eficiente en lesiones cutáneas, motiva a que los científicos se enfoquen en desarrollar apósitos que optimicen cada fase del proceso de cicatrización. En tal razón, señalado el objetivo de mostrar la eficiencia del AN versus el AC dado los elementos clínico - epidemiológicos favorables para curar LCL, así, la tasa de curación con AN del 100 %, versus 68,2 % con AC ($p \text{ valor: } \leq 0,01$), similar al planteado por Winter (1962), Hinman, et al. (1963), Carrero et al. (2016) y Wodash (2014) (Figura 1). El RA en expuestos al AN indica que el 1,0 % no curarían, versus el 31,8 % con AC que no curarían al tiempo estimado. El RR (0,16) indica al AN ser factor protector de la cicatrización del LCL. Diferencias de tasa de incidencia, expresan menor riesgo con el AN que con AC, así, donde por cada 100 pacientes tratados hay 79,9 fracasos menos respecto al que se produciría al no tratarse con AN.

La medida de impacto o magnitud del beneficio (RRR) del AN muestra en esta terapia el 90 % es menos probable de falla de cicatrización, al comparar con el AC. La RAR evidencia que el tratar lesiones con AN minimiza en general el 45 % de riesgo de no curar. La FAE, muestra el 87 % de éxito de cicatrización en LCL atribuido al uso del AN. La FPP revela que la falla de cicatrización en LCL en la comunidad se evita en 45 % al eliminar el uso del AC. La eficacia clínica del tratamiento (NNT) evidencia que 2,3 pacientes tratados con AN evita un (1) fracaso de cicatrización. El Análisis de supervivencia (*Kaplan-Meier, Log Rank*) muestra diferencia significativa de respuesta de tratamiento entre el ABN versus el AC (figura 1).

Comprender la fisiopatología de la LCL y el proceso de cicatrización es fundamental en el tratamiento. En este sentido, Kruse et al. (2015), plantean dos microambientes básicos en la úlcera cutánea que influyen en la curación: el externo (fuera de la superficie de la lesión), y el interno (debajo de la superficie) donde están expuestas las células del LU. Los métodos terapéuticos que actúan directo en las características del microambiente externo afectan indirectamente el microambiente interno del LU dado el intercambio dinámico entre ambos compartimentos: temperatura, O_2 , CO_2 , pH, hidratación y aplicación antimicrobiana en la lesión.

Similar a Mennini et al. (2016), Mandal (2011) y Lund-Nielsen et al. (2011), hay aspectos de curar asociadas al AN y AC en LCL, el AN con significativa tasa de curación clínica comparado al AC en la misma condición. Carrero et al. (2016) demuestran el dolor y sangrado o exacerbado con AC (cura diaria) y con el AN pues se aplica y retira sin dolor o molestia. Deutsch et al. (2017) describen el apósito ideal: humedad del LU (coadyuva en la eliminación del exceso de exudado) y TNV; sin partículas tóxicas, no alergénico, protege de traumas (incluido el recambio) y contaminación bacteriana, aislante térmico, intercambio gaseoso, confort de uso, cambio no frecuente, accesible, siendo estas características lo que definen el AN, similares descritos por otros autores (Nguyen, 2023; Sinha, 2022; Nuutila, 2021; Deutsch, 2017; Carrero, 2016; Valencia, 2016; Wiegand, 2015; Kruse, 2015; Wodash, 2014; Winter, 1962) (Figura 6).

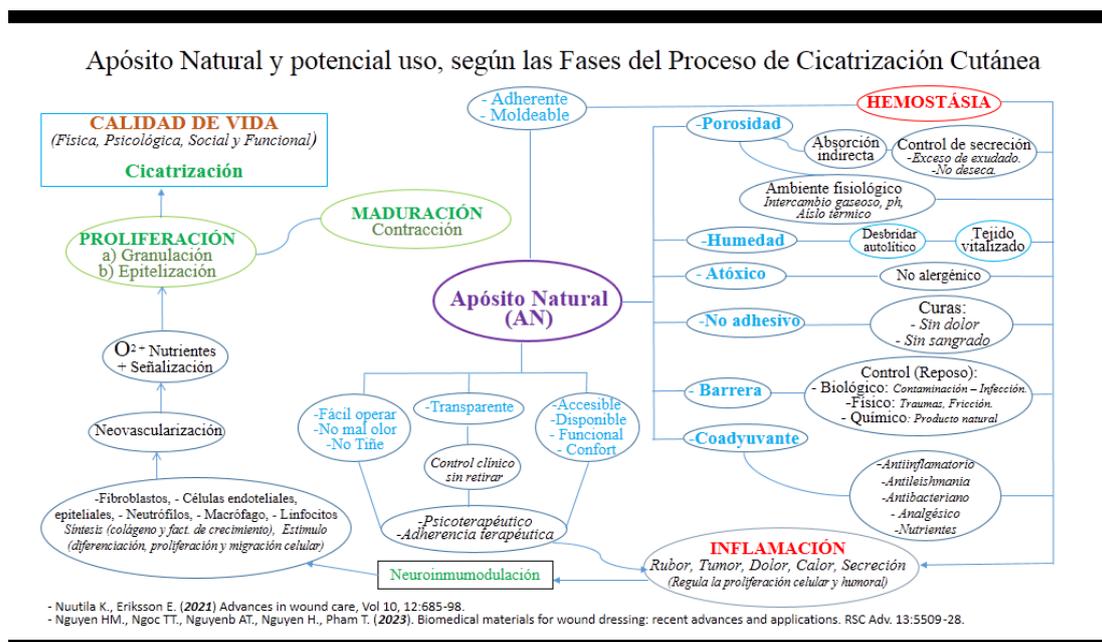


Figura 6.

Apósito Natural. Potencial uso, según las fases del proceso de cicatrización cutánea.

Fuente: Carrero et al. (2023).

El AN, dado el diseño y características: adherente y no adhesivo, moldeable, porosidad, atoxico, barrera, andamio (transporta coadyuvantes), transparente, no emite olor, no tiñe, accesible, disponible, funcional y de confort (paciente y técnico) lo hacen potencial para optimizar el LU de LCL demostrado en la significativa tasa de curación ($p < 0,01$) similar a lo reportado por Carrero et al. (2016). En específico, como andamio transporta el coadyuvante de la bixina descrito como antiishmanico, antiinflamatorio, antibacteriano, analgésico, nutrientes y minerales requeridos para el proceso de cicatrización cutánea cuyo contexto lo describen algunos autores (Akshatha et al., 2011; Araújo et al., 2014; Capella et al., 2016; Deutsch et al., 2017; Espíritu et al., 2016; García et al., 2011; Martos et al., 2012; Medina-Flores et al., 2016; Oryan, 2015; Radhika et al., 2017; Rojas et al., 2021; Shahid et al., 2016; Subhashree et al., 2016; Yoke et al., 2011).

Frecuentemente, la LCL presenta TNV (esfacelo, necrótico o cuerpos extraños) necesarios desbridar, con el AN este TNV se hidrata, reblandece y retira en dos o tres tiempos o momentos de cura, sin generar molestia al paciente (física o psicológica) garantizando calidad de vida y óptimo LU. Al igual, está sobreinfectada (secreción copiosa, mal olor) con alteración psicoemocional (angustia, sufrimiento, pena, rabia, aislamiento)

con reducción en calidad de vida del paciente, trabajador de salud y el cuidador o familiar; situación superada con el AN, que permite retirar el TNV sin molestia y la secreción por semioclusivo, junto al apósito secundario (gasa) mantienen un ambiente óptimo del LU, el pH ácido, gases, aislado térmico incluidas fibras nerviosas libres reflejan alivio o desaparecen el dolor. Sin tocar permite monitorear el cambio del apósito secundario (gasa) hecho descrito por Carrero et al. (2016).

En LCL la respuesta biológica es inmunológica (humoral, celular) cuya inflamación es esencial, no obstante, esta se incrementa al aplicar AC, según Carrero et al. (2016), Junker et al. (2013), Degree y Dooms-Goosens (1985) los bacteriostáticos como la sulfadiazina entre otros tienen demostrada citotoxicidad con estímulo inflamatorio que entorpece el óptimo LU. Al retirar el AC por su capacidad adhesiva al LU hay “avulsión” del tejido en granulación (neovascularización) con retraso de curación (Atención de Bajo Valor o iatrogénico). Hecho superado con el AN, nunca se “suelta” o pegan firmes las dos áreas (LU – AN), no obstante, posee alta capacidad de adherencia (LU - superficie AN) (contacto adecuado) al LU favoreciendo la hemostasia y aporte de elementos naturales (antiinflamatorios, bacteriostáticos, oligoelementos) impregnados al polietileno de baja densidad, flexible moldeando hendiduras del LU en eficiente cubrimiento.

La necesaria estrategia de curación sin dolor, sin sangrado genera estrés, un hecho superado por AN, dado que los factores estresantes que disminuyen significativamente la velocidad de cicatrización según Christian et al. (2006), el proceder quirúrgico con estrés, ansiedad o depresión, activan el sistema nervioso, regulando la expresión de la metaloproteinasa de matriz retrasando la cicatrización, requiriendo analgésicos que ayuden a controlar la desregulación inmunológica. Cabe destacar, que el estrés por dolor afecta el patrón de sueño, reduce las hormonas del crecimiento requerida en la reparación del tejido. De manera que, por marcadas razones el estrés altera el sistema inmunológico y cicatrización dejando planteado a la comunidad científica que el AN puede controlar dicha adversidad, evidenciada en la alta adherencia terapéutica por alto confort de aplicación.

El AN, una “pseudopiel” controla eficiente la inflamación del LU en LCL, que aunado al reposo relativo (físico, químico, biológico, postural y sustentación) del área afectada optimizan el tejido granular y epitelial (Carrero et al., 2016; Piva et al., 2013). Múltiples estudios, demuestran que curar en ambiente húmedo produce menos inflamación que en ambiente seco. Sinha et al. (2022), trataron quemaduras en modelo porcino en ambientes húmedos y secos, mejorando significativamente la lesión, con mínima o nula necrosis tisular (la reducen en 40 %), al contrario, las curas secas forman gruesa escara y profunda capa de necrosis, con iguales resultados para Svensjo et al. (2000), Nuutila et al. (2021) y Nguyen et al. (2023), quienes expresan que el ambiente húmedo aporta varios beneficios en la curación efectiva (calidad de vida y curación rápida) (Figura 1).

Un valor agregado del AN es lo psicoterapéutico, por no generar dolor ni sangrado, coadyuva al desbridar (autolítico), fácil de operar, disponibilidad y bajo costo. Como un todo, genera equilibrio psicoemocional por limpieza suave y programada, terapia de compresión y posicional diaria, incluso permite buen desempeño a los planes fisioterapéuticos. Por preservar y proteger la piel perilesional reduce los factores inflamatorios cercanos al LU tal como lo expresaron Muluadam et al. (2022). Así, los pacientes según el instrumento de

evaluación acrónimo TIGRE viran de forma inmediata desde estados crítico, alarma, seguridad para ubicarse en éxito en la tercera semana control ($p_v: < 0.01$), con CT se logra éxito a la semana ocho.

En todo caso, se considera integral en curación, por favorecer al paciente la actividad cotidiana con reposo relativo y vendaje compresivo en lesiones de miembros, sobre todo inferiores, no obstante, con el AC, si bien, se direcciona a lo infeccioso, no controla la inflamación y por ende la movilidad o funcionalidad es restringida y rompe con la actividad cotidiana, (trabajar, estudiar) (Zuraini et al., 2007; Yoke et al., 2011).

Con los AC, a menudo según el cultivo y antibiograma podrían ser génesis de resistencia bacteriana adverso al proceso de cicatrización, situación que se obvia con el AN, pues se utiliza independiente de la fase de cicatrización o proceso infeccioso de la LCL (Wiegand et al., 2015). El potencial oclusivo protege el LU, evita la contaminación e infección bacteriana.

Actualmente existen muchos apósitos que son andamios, se incorporan aditivos biológicos o químicos (producto natural, factor de crecimiento, antibiótico, plasma rico en plaquetas y células entre otros) facilitando una condición óptima que promueva el proceso de reparación tisular. Sin embargo, plantea Navarrete (2013) a pesar del avance científico no hay un vehículo físico ideal (que sustente y mantenga los elementos con integridad química y biológica), no obstante, con el AN es contrario a lo descrito siendo dinámico al proceso de cicatrización.

En seguridad clínica, el AN sin ningún efecto secundario, el 2 % refirió leve sensación de calor local en la úlcera al momento de aplicación que se desvanece de forma espontánea a pocos minutos, sin embargo, es síntoma común referido en cualquier proceso de cicatrización, por el contrario, el AC presentó adhesividad (100 %) al LU con sangrado al retirar, dolor (95 %), miedo al retirar (90 %), sensación de “ardor” (25 %), escozor (18 %) similar a lo reportado por Wodash (2014) y Sáenz y Sánchez (2005) de los efectos adversos de la sulfadiazina en úlceras cutáneas, a) Local: alergia cutánea, sensación quemante o prurito; b) Sistémica: leucopenia, neutropenia, hipersensibilidad, interacción medicamentosa (hipoglicemiantes, fenitoína, cimetidina) por lo cual se contraindica en embarazos ni recién nacidos.

En calidad de vida, con AN hay viraje significativo ($p\text{ valor}: < 0,01$), es decir, de insatisfactoria a buena o mínima afectación, mejorando casi de inmediato a la aplicación inicial, ahora el AC se mantuvo en mala o insatisfactoria calidad de vida hasta controles avanzados; así, Carrero et al. (2016) reportan, cada vez es mayor el interés del clínico, pues esta afectación es proporcional al fracaso de curación como se halló al AC.

Según la OMS (2018) el concepto de salud va más allá de la enfermedad, obligante incluir la percepción del paciente, cuidador - familiar y relación cotidiana (aspecto físico, funcional, psicológico y la dimensión social) y no solo lo clínico o paraclínico, así, el AN apunta a la salud con calidad de vida en tres ámbitos: a) Economía sanitaria, el técnico de salud (eficaz, eficiente) logra menos tiempo de curación, materiales (analgésicos, gasa, antisépticos, antibióticos), recurso humano y hospitalización, con mayor confort al desempeño familiar domiciliario. b) Investigación de LCL y calidad de vida y c) Valor en la praxis clínica (efectivo, confort de aplicar, costo y disponibilidad).

CONCLUSIONES

La frecuencia, asociación e impacto de cicatrización en LCL es mayor en CH que con CT. El AN posee efecto protector (optimiza el LU) del cual carece el AC. El AN sin efecto adverso, al AC se asocia (dolor, sangrado) con baja adherencia terapéutica que retrasa la cicatrización de LCL. Buena calidad de vida, es significativa solo con el AN.

RECOMENDACIONES

Dado el auspicio de la OMS, motivar el uso de la MT exhortando a aplicar CH y eliminar la CT desarrollando investigación multicéntrico en el contexto de la APS.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declararon que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Akshatha, V., Giridhar, P. & Ravishankar, G. (2011). Food, Ethanobotanical and Diversified Applications of Bixa Orellana L.: A Scope for its Improvement through Biotechnological Mediation. *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences*, 1(4), 9-31.
- Araújo, D., Suênia, M., Accioly, F., Nervo, N., De Oliveira, M. & Flamarion, C. (2014). Traditional Uses, Chemical Constituents, and Biological Activities of Bixa orellana L.: A Review. *The ScientificWorld Journal*.
- Capella, S., Tillmann, M., Félix, A., Fontoura, E., Fernandes, C. & Freitag, R. (2016). Potencial cicatricial da Bixa orellana L. em feridas cutâneas: estudo em modelo experimental. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, 68(1), 104-112.
- Carrero J., Chipia J., Castillo G. D., Carrero E., y Castillo T. D. (2016). Eficacia del apósito bioactivo natural versus convencional en cicatrización cutánea. Mérida, *Revista Gicos*, 1(4), 03-22.
- Carrero J., Rodríguez N., Carrero E., Carrero A., y Carrero, L. (2020). Modelo para el tratamiento de Leishmaniasis cutánea: interdisciplinariedad biomédico, clínico y socio-antropológico. *Tribuna del Investigador*, 21(2), 215-223.
- Carrero, L., Carrero, J., Vega, M., Carrero, E., y Carrero, A. (2021). Instrumento de evaluación (acrónimo tigre) del proceso de cicatrización por deterioro de la integridad cutánea. *Revista GICOS*, 6(1), 180 – 194.
- Carrero, R., Borges, R., Convit, J., Avilan, R., y De Lima, H. (2011). Inmunoterapia de la Leishmaniasis cutánea: factores que influyen su efectividad. *Bol Mal Salud Amb*, 51(1), 25-33.
- Carrero, J., Chipia, J. y Castillo, D. (2016). Cicatrización cutánea, factores que influyen en su efectividad. *GICOS*, 1(3), 34-60.
- C de Vries, H. & Schallig, H. (2022). Cutaneous Leishmaniasis: A Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23(6), 823-840.
- Christian, L., Graham, J., Padgett, D., Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. (2006). Stress and wound healing. *Neuroimmunomodulation*, 13(5-6), 337-346.
- Degree, H., & Dooms-Goosens, A. (1985). Patch testing with silver sulfadiazine cream. *Contact Dermatitis*, 12, 33-37.
- De Lima, H., Borges, R., Escobar, J. y Convit, J. (2010). Leishmaniasis cutánea americana en Venezuela: un análisis clínico epidemiológico a nivel nacional y por entidad federal, 1988-2007. *Bol Mal Salud Amb*, 50(2), 283-300.
- Deutsch C., Edwards D. & Myers S. (2017). Wound dressings. *Br J Hosp Med (Lond)*, 78:C103-C109.
- Espíritu, A., Lao, N., & Guerrero, J. (2016). Burn wound healing potential of Bixa Orellana Linn [Bixaceae]

- leaf extracts on albino mice. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4(1), 84-87.
- García M., Monzote L., Montalvo A., & Scull, R. (2011). Effect of *Bixa orellana* against *Leishmania amazonensis*. *Forschende Komplementarmedizin*, 18(6), 351–353.
- Goonoo N., Laetitia M., Chummun I., Karuri N., Badu K., Gimié F., Bergrath J., & Schulze, M. (2022). Nanomedicine-based strategies to improve treatment of cutaneous leishmaniasis. *R Soc Open Sci*, 9(6), 220058.
- Hinman, C. & Maibach, H. (1963). Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature*, 200, 377-8.
- Hussain K., Abbas R., Abbas A., Raza M., Muhamaad, R., Muhamaad, M., Muhamaad, I., Muhamaad, K. & Muhamaad, R. (2021). Therapeutic potential of medicinal plants against Leishmaniasis: a public health concern. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat*, 20(2), 123-131.
- Jones-Caballero, M., Peñas, P., García-Díez, A., Chren, M. y Badía, X. (2002). La versión española de Skindex-29. Un instrumento de medida de la calidad de vida en pacientes con enfermedades cutáneas. *Med Clin (Barc)*, 118(1), 5-9.
- Junker J., Kamel R., Caterson E., & Eriksson, E. (2013). Clinical impact upon wound healing and inflammation in moist, wet, and dry environments. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 3(2), 348–356.
- Kruse, C., Nuutila, K., Lee, C., Kiwanuka, E., Singh, M., Caterson, E. J., Eriksson, E., y Sørensen, & J. (2015). The external microenvironment of healing skin wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 23(4), 456-464.
- Ley Orgánica de Pueblos y Comunidades Indígenas (2005). *Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela*. No. 38344, 2005.
- Lund-Nielsen, B., Adamsen, L., Kolmos, H. J., Rørth, M. R., Tolver, A., & Gottrup, F. (2011). The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds - a randomized study. *Wound Repair and Regeneration*, 19(6), 664-670.
- Mandal M., & Mandal, S. (2011). Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed*, (1), 154–160.
- Martos MV, Gómez GL, Navajas YR, Montoya JE, Sendra E, Álvarez JA, & López, JF. (2012). In vitro antioxidant and antibacterial activities of extracts from Annatto (*Bixa orellana* L.) leaves and seeds. *Journal of Food Safety*, 32(4), 399–406.
- Medina-Flores, D., Ulloa-Urizar, G., Camere-Colarossi, R., Caballero-García, S., Mayta-Tovalino, F. & Mendoza, J. (2016). Antibacterial activity of *Bixa orellana* L. (achiote) against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguine*. *Asian Pac J Trop Biomed*, 6(5), 400–403.
- Mennini N., Greco A., & Bellingeri, A. (2016). Quality of wound dressings: a first step in establishing shared criteria and objective procedures to evaluate their performance. *J Wound Care*. 25, 428–437.
- Muluadam, B., Admasu Y., Ayen B., Fitiwi G., & Adie, B. (2022). Wound-related procedural pain management in a resource limited setting: Systematic review. *International Journal of Surgery Open*, 47.
- Navarrete, N. (2013). Materiales para cobertura cutánea transitoria de heridas agudas y crónicas. *Rev. Chilena Dermatol*, 29 (4), 340 – 343.
- Nguyen H., Ngoc T., Nguyenb A., & Nguyen, H. (2023). Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. *RSC Adv*. 13:5509-28.
- Nuutila K., & Eriksson, E. (2021). Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 10(12), 685–698.
- Organización Mundial de la Salud. (2010). *Informe mundial sobre prevención de las lesiones en los niños*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31079>
- Organización Mundial de la Salud. (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional, 2014-2023*. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf
- Organización Mundial de la Salud (2024). *Enfermedades tropicales desatendidas*. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>
- Organización Panamericana de la Salud. (2013). *Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7704>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023). *Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las Leishmaniasis en la Región de las Américas*. <https://www.paho.org/es/documentos/manual-procedimientos-para-vigilancia-control-leishmaniasis-region-americas>
- Oryan, A. (2015). Plant-derived compounds in treatment of Leishmaniasis. *Iranian Journal of Veterinary*

Research, 16(1), 1-19.

- Palheta, I., Tavares-Martins, A., Lucas, F., & Jardim, M. (2017). Ethnobotanical study of medicinal plants in urban home gardens in the city of Abaetetuba, Pará state, Brazil. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat*, 16(3), 206–262.
- Piva, R., Johann, A., Costa, C., Miguel, O., Rosa, E., Azevedo, L., Trevilatto, P., Ignacio, S., Bettega, P., & Gregio, A. (2013). Bixin action in the healing process of rats mouth wounds. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 14(9), 785–591.
- Priyanka, G. (2016). Bixa Orellana: A Review on its Phytochemistry, Traditional and Pharmacological uses. *World J Pharm Sci*. 4(3), 500-510.
- Puentes, J. y Hurrell, J. (2015). Plantas andinas y sus productos comercializados con fines medicinales y alimentarios en el Área Metropolitana Buenos Aires-La Plata, Argentina. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 14(3), 206-236.
- Radhika B., Begum N., & Srisailam K. (2017). In-Vitro and In-Vivo Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of Bixa orellana Linn Leaf Extracts. *Int J Pharm Pharmacol* 1, 108.
- Ramos, N., Muñoz, C. y Díaz, C. (2019). Tratamiento tradicional de la Leishmaniasis en pobladores de la localidad de Magdalena, Amazonas - 2017. *Revista Científica UNTRM: Ciencias Sociales Y Humanidades*, 1(3), 36–42.
- Rojas M., Gómez K., & Villa J. (2021). Topical Treatments for Cutaneous Leishmaniasis: A Narrative Review, with Systematic Literature Search. *Kasmera*, 49(2).
- Sáenz E., y Sánchez-Saldaña, L. (2005). Antibióticos tópicos. *Dermatología Peruana*, 15(1), 7-20.
- Sandeep, D., Srija, M., Suguna, K., Praveen, V. & Rajesh, S. (2015). A review on role of medicinal plants on Effective wound healing. *International journal of novel trends in pharmaceutical sciences*, 5(6).
- Santos, J., Sousa, M., Silva, E. & Aguiar, J. (2014). Avaliação histomorfométrica do efeito do extrato aquoso de urucum (norbixina) no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Rev. Bras. Pl. Med., Campinas*, 16(3), 637-643.
- Sasidharan, S. & Saudagar, P. (2021). Leishmaniasis: where are we and where are we heading? *Res de Parasitol*, 120(5), 1541–1554.
- Secretaría de Salud. (2022). Guía para la Atención Médica de la Leishmaniasis en México. *Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE)*.
- Shahid, I., Luqman, R. & Faqeer, M. (2016). Phytochemistry, biological activities and potential of annatto in natural colorant production for industrial applications. *Journal of Advanced Research*, 7(3), 499-514.
- Sinha, S., Free, B., & Ladlow, O. (2022). The art and science of selecting appropriate dressings for acute open wounds in general practice. *Reprinted from AJGP*. 51,11.
- Sood, A., Granick, M. & Tomaselli, N. (2014). Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 3(8), 511–529.
- Subhashree, P. & Sangram, K. (2016). Evaluation of wound healing potential of crude leave extracts of bixa orellana linn. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(8).
- Svensjo, T., Pomahac, B. & Yao, F. (2000). Accelerated healing of full-thickness skin wounds in a wet environment. *Plast Reconstr Surg.*, 106,602.
- Valencia, L., Martel E., Vargas C., Rodríguez, C., Olivas, I. (2016). Apósitos de polímeros naturales para regeneración de piel. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 37, 3.
- Vásquez, L. (2009). Terapéutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro. *Gaceta Médica de Caracas*, 117(2), 93-111.
- Wiegand C., Tittelbach J., Hipler U., & Elsner P. (2015). Clinical efficacy of dressings for treatment of heavily exuding chronic wounds. *Chronic Wound Care Manage Res*; 2, 101.
- Winter, G. (1962). Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*. 2, 193 - 293.
- Wodash, A. (2014). Wet-to-Dry Dressings Do Not Provide Moist Wound Healing. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists* 4, 63-66.
- Yoke K., Arifah A., Sukardi S., Roslida A., Somchit M., & Zuraini A. (2011). Bixa Orellana leaves extract inhibits bradykinin-induced inflammation through suppression of nitric oxide production. *Medical Principles and Practice*, 20(2), 142–6.
- Zuraini A., Somchit M., Abdul R., Sukardi S., Fazira A., Yong Y., Lee H. & Cheng, X. (2007). Inhibitions of acute and chronic inflammations by Bixa Orellana leaves extract. *Planta Medica*. 73(09).