



# InteguSeal\* Sellador Microbiano

## Resumen de Desempeño

### Semblanza InteguSeal

El Sellador Microbiano InteguSeal\* Es un líquido de color azul/violeta a base de cianoacrilato de gran fluidez suministrado en un aplicador ergonómico, listo para ser usado.

Diferente a los antisépticos y campos de incisión quirúrgicos, InteguSeal\* sella e inmoviliza las bacterias que sobreviven a los antibióticos y preparaciones preoperatorias convencionales, formando una barrera que evita la migración de la flora de la piel a la incisión quirúrgica.

Se aplica en la piel después del preparado quirúrgico estándar y antes de la incisión, sin importar el contorno de la superficie, la presencia de pelo, ni la cantidad o tipo de flora presente. Compatible con los materiales de preparación quirúrgica más comúnmente usados y con cualquier técnica de cirugía.

El Cianoacrilato (ingrediente inactivo que no provoca resistencia bacteriana) forma una película de secado rápido que permite la transpiración y la respiración de la piel.

Diseñado para permanecer en la piel después de la terminación del procedimiento quirúrgico sin que haga falta retirarlo. (Se despega naturalmente de la piel de 5 a 7 días).

El uso del sellador microbiano está considerado dentro de las recomendaciones del Primer Consenso Mexicano en Prevención de ISQ (AMCG).

Niveles de eficacia y seguridad nunca antes alcanzados con la prevención de ISQ;

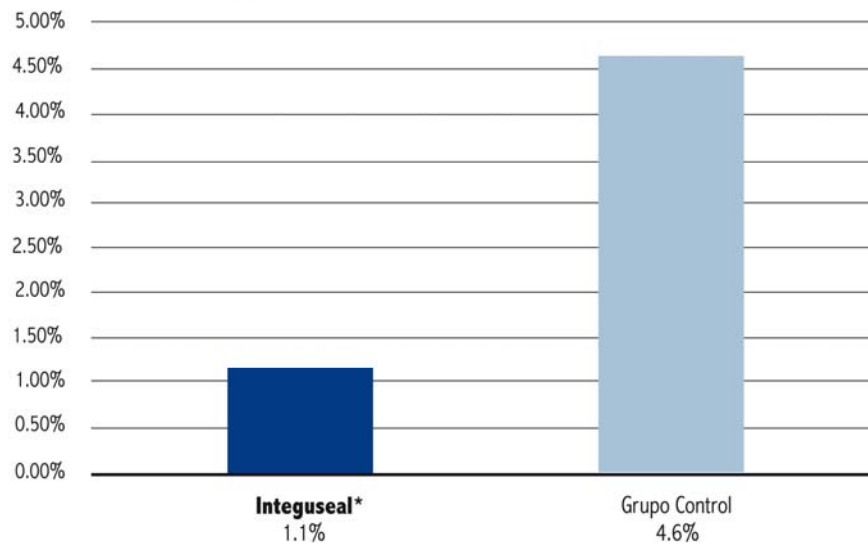
# InteguSeal\*

## Sellador microbiano

¡El primero de una nueva categoría!

Nuevos niveles de eficacia y seguridad minimizando ISQ

### Incidencia de ISQ



A los pacientes del grupo control se les aplicó la preparación quirúrgica (preoperatoria) estándar. A los pacientes del grupo **InteguSeal\*** se les aplicó, este novedoso sellador microbiano, adicional a la preparación estándar.

### Conclusiones

Los resultados muestran una reducción significativa en la frecuencia de infecciones en el sitio quirúrgico debido al uso del sellador microbiano **InteguSeal\***.

\* A preliminary study of INTEGUSEAL\* use in patients undergoing cardiac surgery to prevent surgical site infections. Clinical abstract, European Society for Cardiovascular Surgery, 57th ESCVS International Congress, Barcelona, Spain, April 24-27, 2008. P.M. Dohmen, D. Gabbieri, A. Weymann, J. Linneweber, W. Konertz. Dept of Cardiovascular Surgery, Charite Hospital, Berlin, Germany.

No flamable, libre de látex, no irritante, no citotóxico.

Esta disponible en dos presentaciones: Modelo IS100 y Modelo IS200.



# InteguSeal\* Sellador Microbiano

## Índice

Índice .....	3
Lista de Figuras y Cuadros .....	4
1.0 Introducción .....	5
1.1 Resumen de Infecciones de Sitio Quirúrgico (ISQ) .....	5
1.2 Flora Dérmica .....	6
<i>La Flora Dérmica es la causa número uno de ISQ</i> .....	6
1.3 <b>InteguSeal*</b> , Fórmula/Descripción del Producto .....	7
<i>Descripción del Dispositivo</i> .....	7
1.4 REFERENCIAS .....	8
2.0 Mecanismo de Acción .....	9
2.1 Inmovilización microbiana .....	9
2.2 Funciona con todas las Bacterias .....	9
2.3 Barrera Microbiana .....	9
2.4 Modelo de incisión .....	10
2.5 Resultados de modelos de incisión con SARM y <i>S. epidermiis</i> .....	10
3.0 Pruebas de Eficacia .....	13

3.1	Inmovilización bacteriana: Uso con Povidona Yodada al 10% .....	13
3.2	Modelo de incisión con campos de incisión .....	15
3.3	TTVA (tasa de transmisión de vapor de agua) .....	17
3.4	Compatibilidad con productos actuales .....	18
4.0	Pruebas de Seguridad.....	22
4.1	Biocompatibilidad: ISO10993 .....	22
4.2	Inflamabilidad.....	23
4.3	Duración con PATE (pérdida de agua transepidérmica) .....	23
4.4	Diseminación Bacteriana .....	24

## Lista de Figuras y Cuadros

<i>Cuadro 1. Resultados de la confrontación de barrera microbiana de InteguSeal* por cinco microorganismos después de 72 horas de incubación.....</i>	<i>9</i>
---	----------

<i>Figura 1 y Cuadro 2. Recuperación bacteriana media de incisiones quirúrgicas modelo hechas en un modelo de piel inoculada con SARM y tratada con InteguSeal* o no tratada dos horas después de la aplicación de los artículos de prueba (n = 21 incisiones por tratamiento). Se detectó una diferencia significativa (p ≤ 0.05). .....</i>	<i>11</i>
---	-----------

<i>Figura 2. Recuperación bacteriana media de incisiones quirúrgicas modelo hechas en un modelo de piel inoculada con S. epidermidis y tratada con InteguSeal* o no tratada dos horas después de la aplicación de los artículos de prueba (n = 21 incisiones por tratamiento). Se detectó una diferencia significativa entre los valores medios (p ≤ 0.05).....</i>	<i>12</i>
---	-----------

<i>Figura 3. Reducciones medias en la recuperación de microorganismos autóctonos (Log<sup>10</sup> UFC/cm<sup>2</sup>) de piel inguinal en todos los puntos evaluados de tiempo evaluado en relación a valores iniciales. Todos los tratamientos redujeron significativamente la recuperación microbiana (p ≤ 0.0001). Se observaron mayores reducciones en recuperación microbiana de sitios tratados con InteguSeal* en relación a sitios tratados con povidona yodada (ac) sola en todos los puntos de tiempo evaluados (p ≤ 0.05).....</i>	<i>14</i>
--	-----------

<i>Figura 4. Reducciones medias de recuperación microbiana de incisiones hechas en piel porcina que fue inoculada con S. epidermidis, SARM y E. coli y tratada con InteguSeal*, campos de incisión antimicrobianos o no tratados (valores iniciales).....</i>	<i>16</i>
---	-----------

<i>Figura 5. TTVA media de InteguSeal* comparada con otros campos quirúrgicos comerciales. ....</i>	<i>17</i>
---	-----------

<i>Cuadro 3. Energía promedio requerida para despegar campos quirúrgicos comunes de la piel en modelos de piel utilizando una prueba estándar de despegado de 180° .....</i>	<i>18</i>
--	-----------

<i>Figura 6. Porcentaje de tiras de piel totalmente despegadas con el tiempo .....</i>	<i>21</i>
--	-----------

## 1.0 Introducción

### 1.1 RESUMEN DE INFECCIONES NOSOCOMIALES/ISQ.

Se estima que las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ), originadas, en la incisión son responsables de 25 a 38% de todas las infecciones nosocomiales en pacientes quirúrgicos.<sup>1,2</sup> Se estima que 2 a 5% de los pacientes que se someten a cirugía desarrollarán una ISQ.<sup>2</sup> Como resultado de estas infecciones, se alarga el tiempo de atención a los pacientes y se incrementa el costo global de la atención. El tiempo de hospitalización se prolonga un promedio de 7 días y los costos asociados a cada individuo con ISQ oscilan desde US\$3,000 hasta US\$26,000.<sup>2,3</sup> Estas infecciones también aumentan significativamente el riesgo de complicaciones graves y la muerte potencial del paciente.

La contaminación microbiana del sitio quirúrgico es un precursor necesario de una ISQ. Los estudios han mostrado que se puede asociar la tasa de ISQ con la cantidad de bacterias presentes intraoperatoriamente; 1 a 5% de las cirugías limpias que se efectúan resultarán en una infección y 10 a 20% de las cirugías limpias contaminadas desarrollarán una ISQ.<sup>4</sup> A pesar de que una minoría de las fuentes de contaminación son exógenas (personal quirúrgico, medio ambiente del quirófano y herramientas, instrumentos y materiales que se introducen en el quirófano), la fuente de patógenos para la mayoría de las ISQ, en ausencia de lesión en vísceras huecas, es la flora endógena de la piel del paciente.<sup>5</sup> Cuando se incide la piel, los tejidos expuestos están en riesgo de contaminación por la flora dérmica endógena.<sup>6</sup>

Se han propuesto numerosas medidas preventivas para reducir el riesgo de ISQ<sup>1</sup>, incluso la preparación del paciente y de la piel, antisepsia de manos y antebrazos del equipo quirúrgico, profilaxis antimicrobiana, manejo del quirófano, asepsia, técnica quirúrgica y atención postoperatoria de las incisiones. De los productos para preparación de la piel, los más comunes son los yodóforos, los productos con contenido de alcohol y el gluconato de clorhexidina. En algunos casos se aplica un campo quirúrgico adhesivo impregnado con antiséptico sobre el producto de preparación de la piel. Aunque todas estas aplicaciones actúan como antisépticos tópicos de espectro amplio, cada una tiene sus desventajas y, pese a una desinfección rigurosa, finalmente siguen sobreviviendo algunas bacterias de la piel<sup>7</sup>. Estos patógenos endógenos supervivientes pueden ser transferidos a la incisión quirúrgica por los líquidos de irrigación, guantes, instrumentos, esponjas o implantes, y pueden causar una infección del sitio quirúrgico.

InteguSeal\* fue desarrollado para adherirse a la superficie de la piel, inmovilizando a las bacterias que sobreviven a la aplicación de preparados preoperatorios convencionales de la piel.

## 1.2 FLORA DÉRMICA

A pesar de las técnicas quirúrgicas refinadas, los cambios en el medio ambiente del quirófano y el uso de antibióticos preventivos, la infección en el sitio quirúrgico sigue siendo el segundo evento adverso más frecuente que se presenta en pacientes hospitalizados y es una importante fuente de morbilidad y mortalidad después de los procedimientos operatorios.<sup>8</sup>

La contaminación de heridas por la flora de la piel es un factor clave en el desarrollo de infecciones del sitio quirúrgico.<sup>9</sup> Puesto que la piel nunca puede ser esterilizada completamente;<sup>10</sup> La incisión expone tejidos a la flora dérmica endógena sobreviviente, incrementando así el riesgo de contaminación.

### ***La Flora Dérmica es la Causa Número Uno de ISQ***

Los Centros para Control de Enfermedades de los EE. UU. (CDC) indican que “para la mayoría de ISQ, la fuente de patógenos es la flora endógena de la piel, mucosas o vísceras huecas del paciente. En los procedimientos quirúrgicos que no implican la entrada en las vísceras huecas o mucosas, la flora dérmica endógena propia del paciente es la fuente primaria de infección. Cuando se incide la piel, hay un riesgo de exposición de tejidos a la flora dérmica endógena; generalmente los organismos son cocos aeróbicos grampositivos.”<sup>1</sup>

Los CDC estiman el riesgo de infección del sitio quirúrgico según tres variables específicas: 1) la dosis de contaminación bacteriana, 2) la virulencia de las bacterias contaminantes y 3) la resistencia del huésped. Esta relación se conceptualiza con la siguiente ecuación de Mangram y cols:<sup>1</sup>

$$\frac{\text{Dosis de contaminación bacteriana} \times \text{Virulencia}}{\text{Resistencia del paciente huésped}} = \text{Riesgo de infección del sitio quirúrgico}$$

La contaminación local de una herida quirúrgica limpia fue observada por Altemeier y cols. Quienes reportaron que “una contaminación significativa puede ser llevada al interior de la herida de la piel del paciente, particularmente cuando la piel está enferma o preparada prequirúrgicamente en forma inadecuada.”<sup>5</sup> Los preparados preoperatorios típicos implican la aplicación en la piel de una solución de gluconato de clorhexidina, povidona yodada, alcohol isopropílico o una combinación de los mismos. Así, al llevar a cabo inadecuadamente el paso básico de preparación de la piel, se incrementa el riesgo de ISQ. Más aún, puesto que es imposible esterilizar completamente la piel, siempre estará presente el

riesgo de contaminación de la herida y la ISQ subsiguiente, aún bajo condiciones óptimas.

La fuente de infección del sitio quirúrgico es un tema complejo y puede originarse de fuentes endógenas, exógenas o ambas. Para aumentar esta complejidad, el desarrollo de una infección del sitio quirúrgico está relacionado con el nivel general de salud de un individuo, su entorno inmediato, la situación quirúrgica (o sea el tiempo y tipo de cirugía) y a la presencia de afecciones preexistentes. Aún en procedimientos quirúrgicos limpios efectuados en individuos sanos, la flora dérmica sigue siendo un importante contribuidor a las infecciones del sitio quirúrgico.

### 1.3 FÓRMULA Y DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

El Sellador Microbiano InteguSeal\* de Kimberly-Clark es un producto estéril formador de película en una base de cianoacrilato, suministrado en un aplicador ergonómico, listo para su uso. InteguSeal\* fue diseñado para ser aplicado, después (encima) de los preparatos preoperatorios usuales para la piel, antes de una incisión quirúrgica. Al polimerizarse, InteguSeal\* se adhiere a la piel e inmoviliza a las bacterias que sobreviven la aplicación de los productos preoperatorios para la piel. InteguSeal\* se puede extender sobre prácticamente todos los productos de preparación quirúrgica de la piel, incluso yodóforos y gluconato de clorhexidina al 2% con alcohol. InteguSeal\* está diseñado para permanecer en la piel después de la terminación del procedimiento quirúrgico sin que haga falta retirarlo. La incisión se cierra y venda de acuerdo con las normas existentes de atención y, después de la cirugía, InteguSeal\* se despega naturalmente de la piel de 5 a 7 días.

#### ***Descripción del Dispositivo***

InteguSeal\* es un líquido de color azul/violeta a base de cianoacrilato de gran fluidez, en un aplicador ergonómico. La formulación de InteguSeal\* consiste en monómero n-butil cianoacrilato, plastificador, estabilizadores y color. InteguSeal está contenido/envasado en un vial de vidrio equipado con un aplicador de nylon. El(los) vial(es) de vidrio se rompe(n) oprimiendo hacia adelante la parte trasera del aplicador de plástico, permitiendo que InteguSeal\* fluya hacia el extremo de espuma del aplicador. InteguSeal\* se suministra en dos volúmenes de aplicación: el Modelo IS100 y el Modelo IS200 para cubrir sitios quirúrgicos de hasta aproximadamente 625 cm<sup>2</sup> (25cm x 25cm) y 1250 cm<sup>2</sup> (50cm x 25cm) respectivamente. Se utiliza el mismo diseño de aplicador para aplicar ambos volúmenes; los modelos se distinguen por su color y número de modelo.

InteguSeal\* se aplica en el sitio de incisión quirúrgica presionando suavemente el extremo de espuma sobre la piel. La aplicación es similar a pintar con una almohadilla de espuma para depositar una capa de InteguSeal\* en la piel.

## 1.4 REFERENCIAS

1. Mangram, AJ, Horan, TC, Pearson, ML, Silver, LC, & Jarvis, WR, Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol 20(4):250-278 (April 1999).
2. Surgical Site Infections; Case For Improvement. IHI.org (Institute of Healthcare Improvement)
3. Carr K. QIO Interventions to Improve Surgical Infection Protection. National Surgical Infection Prevention – Medicare Quality Improvement Project. December 26, 2002.
4. Garibaldi RA, Skolnick D, Lerer T, Poirot A, Graham J, Krisuinas E, Lyons R. The impact of preoperative skin disinfection on preventing intraoperative wound contamination. *Infec Control Hosp Epidemiol*. 1988 Mar;9(3):109-13
5. Altemeier WA, Culbertson,WR, Hummel RP. Surgical considerations of endogenous infections—sources, types, and methods of control. *Surg Clin North Am* 1968; 48:227-40.
6. Wiley AM, Ha’eri BG. Routes of infection: a study of using “tracer particles” in the orthopedic operating room. *Clin Orthop* 1979;139:150-5
7. H. A. et al. 1979. Limits to Progressive Reduction of Resident Skin Bacteria by Disinfection. *J. Clin Path*. 32:382-385.
8. Fry DE, Surgical Site Infection: Pathogenesis and Prevention. [www.Medscape.com](http://www.Medscape.com); accessed Aug 3, 2005.
9. Hagen K.S., Treston-Aurand, J, A comparison of two skin preps used in cardiac surgical procedures. *AORN J* 1995. 62(3):393-402
10. Gilliam D.L., Nelson C.L. Comparison of a one-step iodophor skin preparation versus traditional preparation in total joint surgery. *Clinical Orthopedic Relat Res* 1990. (250):258-269.

## 2.0 Mecanismo de Acción

### 2.1 INMOVILIZACIÓN MICROBIANA

Al entrar en contacto con la piel, la humedad y proteínas que se encuentran en la capa córnea activan la polimerización del producto. A continuación, el monómero líquido se polimeriza en una delgada película sólida adherida a la superficie de la piel. Este proceso de adhesión molecular proporciona una película flexible sobre la superficie de la piel, incluso folículos pilosos y glándulas sudoríparas, inmovilizando a las bacterias que sobreviven la aplicación de productos convencionales para preparación quirúrgica de la piel. En breve, el modo de acción, la inmovilización mecánica, logra el objetivo de reducir el riesgo de contaminación por flora dérmica durante el procedimiento quirúrgico.

### 2.2 FUNCIONA CON TODAS LAS BACTERIAS

InteguSeal\* minimiza la contaminación por flora dérmica al inmovilizar físicamente a los microorganismos, y no por una actividad antimicrobiana. Puesto que el mecanismo de acción es distinto al de los antimicrobianos, InteguSeal\* es igual de efectivo para inmovilizar a todos los tipos de bacterias sin importar su susceptibilidad antimicrobiana. De hecho, se demostró que InteguSeal\* inmovilizó a tres distintas bacterias patógenas y una no patógena (*Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (SARM), *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* y *Bacillus stearothermophilus*, respectivamente). Esto se ha demostrado utilizando métodos y modelos de pruebas *in vitro* e *in vivo* en cuatro instalaciones separadas de pruebas.

### 2.3 BARRERA MICROBIANA

Se efectuó un estudio *in vitro* para evaluar el desempeño de InteguSeal\* como barrera efectiva contra la penetración de microorganismos.

#### **Métodos:**

Se aplicó una película polimerizada de InteguSeal\*, de aproximadamente 1 mm de espesor, en una superficie de agar y se aplicó un inóculo bacteriano (100 uL) en cada película. Las cajas de Petri con agar contenían medio de cultivo microbiológico con un indicador de pH que cambiaba de color al estar en contacto con los subproductos ácidos que indican el desarrollo microbiano. Los tipos escogidos de medios fueron los que producían un mayor cambio de color para cada microbio estudiado, para asegurar la sensibilidad del ensayo. Se incubaron las cajas resultantes y se registró el color de los medios después de 24, 48, y 72 horas de incubación.

#### **Resultados**

Después de 72 horas de incubación, no hubo evidencia de desarrollo microbiano en ninguna de las cajas con InteguSeal\*. Por ello, no hubo penetración microbiana a través de la película de InteguSeal\*.

Código	Organismo de prueba	Población confrontada (UFC/ml)	Número de pruebas	Número que mostró penetración después de 72 horas	% de Penetración
InteguSeal*	<i>S. epidermidis</i>	1 x 10 <sup>6</sup>	3	0	0
InteguSeal*	<i>E. coli</i>	1 x 10 <sup>6</sup>	3	0	0
InteguSeal*	<i>S. aureus</i>	1 x 10 <sup>6</sup>	3	0	0
InteguSeal*	<i>P. aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>6</sup>	3	0	0
InteguSeal*	<i>C. albicans</i>	1 x 10 <sup>6</sup>	3	0	0

**Cuadro 2. Resultados de la confrontación de barrera microbiana de InteguSeal\* por cinco microorganismos después de 72 horas de incubación.**

### Conclusión

Estos hallazgos *in vitro* demuestran que InteguSeal\* es una barrera efectiva contra la penetración microbiana.

#### 2.4 MODELO DE INCISIÓN

Se desarrolló un protocolo de incisión de piel *in vitro* para evaluar la efectividad de tratamientos de piel para reducir el número de bacterias recuperadas de incisiones quirúrgicas. En este modelo, se inoculó piel porcina estéril (irradiada con rayos gamma) con una cantidad conocida de bacterias. La piel fue tratada con artículos de prueba de interés e incidida. A fin de emular la duración de un procedimiento quirúrgico típico, se guardó separó el modelo de piel durante dos horas.

Dos horas después de la incisión, se muestrearon los modelos de piel para evaluar las bacterias presentes en la herida quirúrgica simulada. Se llevó a cabo el muestreo de incisiones mediante cinco procedimientos secuenciales de irrigación. Para modelar las presiones y actividad físicas durante un procedimiento quirúrgico típico, se manipuló la incisión antes de cada paso de la irrigación. Se juntó el líquido obtenido de los pasos de irrigación y se contaron las bacterias recuperadas mediante procedimientos estándar de cuentas en placas.

#### 2.5 RESULTADOS DE MODELOS DE INCISIÓN CON SARM Y *S. epidermidis*

Se efectuaron estudios *in vitro* para demostrar la capacidad de InteguSeal\* para inmovilizar *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) y *Staphylococcus epidermidis* en la piel.

#### Métodos:

Se realizaron dos experimentos *in vitro* utilizando dos especies de bacterias; a) *S. aureus* resistente a la metilicina (SARM) y b) *S. epidermidis*. Cada uno de estos experimentos evaluó la recuperación de bacterias de incisiones modelo, evaluando una de tres situaciones:

1. Muestras no tratadas (control, sin bacterias y sin tratamiento).

2. Sólo bacterias, un control de recuperación microbiana utilizado para evaluar la reducción en recuperación bacteriana de incisiones en la piel como resultado del tratamiento.
3. Bacterias, después de aplicación de InteguSeal\*.

En cada experimento, se incluyeron siete réplicas de cada situación. Se repitió el experimento en triplicado para cada especie de bacteria, proporcionando un total de 21 puntos de datos por situación de prueba para cada una de las bacterias evaluadas.

#### Resultados:

La aplicación tópica de InteguSeal\* en piel inoculada con SARM reduce la recuperación bacteriana media de las incisiones por 2.3  $\log_{10}$  contra recuperación de incisiones sin tratamiento. Igualmente, cuando se aplicó InteguSeal\* en piel inoculada con *S. epidermidis*, el número medio de bacterias recuperadas de las incisiones se redujo por 1.9  $\log_{10}$ . Se encontró que las diferencias entre la recuperación microbiana media de incisiones entre las muestras no tratadas y las tratadas con InteguSeal\* fueron estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) en todos experimentos para SARM y *S. epidermidis* (Figuras 1 y 2, respectivamente).

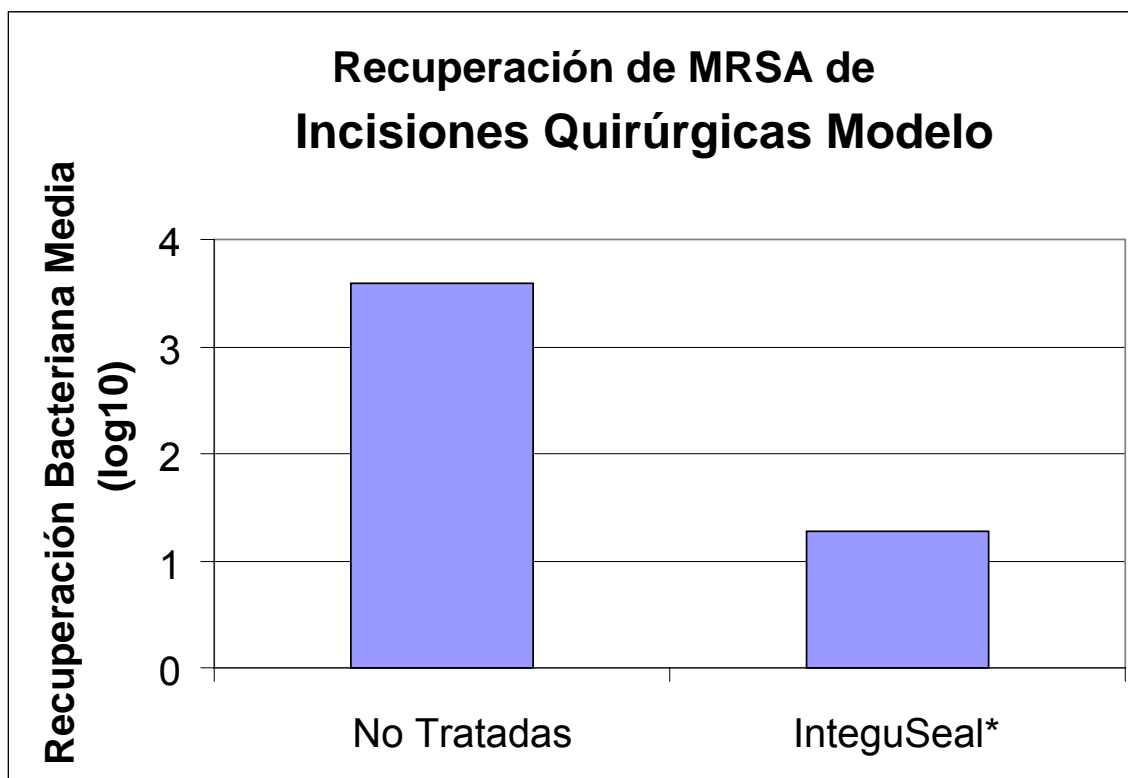


Figura 1. Recuperación bacteriana media de incisiones quirúrgicas hechas en un modelo de piel inoculada con SARM y tratada con InteguSeal\* o no tratada dos horas después de la aplicación de los artículos de prueba (n = 21 incisiones por tratamiento). Se detectó una diferencia significativa ( $p \leq 0.05$ ).

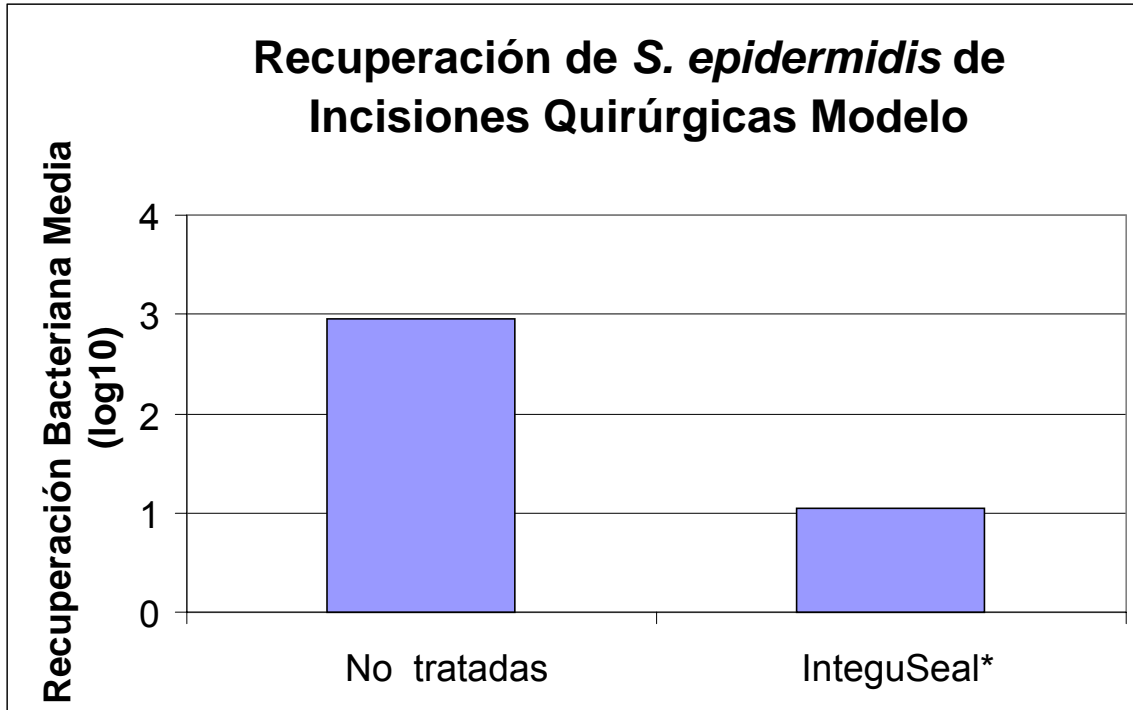


Figura 2. Recuperación bacteriana media de incisiones quirúrgicas en un modelo de piel inoculado con *S. epidermidis* y tratado con InteguSeal\* o no tratado dos horas después de la aplicación de los artículos de prueba ( $n = 21$  incisiones por tratamiento). Se detectó una diferencia significativa entre los valores medios ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusiones:**

InteguSeal\* redujo el número de bacterias recuperadas de incisiones quirúrgicas modelo por aproximadamente  $2 \log^{10}$  o 99% para los organismos evaluados.

## 3.0 Pruebas de Eficacia

### 3.1 INMOVILIZACIÓN BACTERIANA: USO CON POVIDONA YODADA AL 10%

Se realizó un estudio clínico para determinar los atributos de inmovilización bacteriana de InteguSeal\* y evaluar la capacidad de InteguSeal\* para reducir el riesgo de contaminación por flora dérmica. Este estudio utiliza un procedimiento “cup scrub” para cuantificar las bacterias recuperables presentes en la piel cuando se utiliza en la preparación preoperatoria de la piel con Povidona yodada al 10% (ac).

Los sujetos que participaron en el estudio tuvieron un período de depuración de dos semanas durante el cual se les instruyó que usaran únicamente productos de atención personal no antimicrobianos para su higiene personal. También se dio a los sujetos instrucciones específicas de evitar actividades que pudieran alterar la flora dérmica natural. Después del periodo de depuración, los sujetos regresaron a la clínica y se les retiraron los vellos de los sitios de prueba.

La cuantificación de la microflora dérmica en los sitios de prueba efectuó mediante un procedimiento “cup scrub” basado en un método reconocido internacionalmente, ASTM E-1173-01, 1874-97.

#### **Métodos:**

Se incluyó un total de 43 sujetos con cuentas autóctonas de  $\geq 1 \times 10^4$  UFC/cm<sup>2</sup> en su piel inguinal.

Se tomaron muestras iniciales de cada sitio inguinal. Se trató cada sitio con uno de los siguientes tratamientos asignados aleatoriamente:

- InteguSeal\* solo aplicado en la piel inguinal
- InteguSeal\* aplicado sobre piel inguinal pretratada con povidona yodada (ac) al 10%
- Povidona yodada (ac) al 10% sola aplicada en la piel inguinal
- Nada aplicada en la piel inguinal (no tratada)

Se trató a cada sujeto con dos de las cuatro opciones de tratamiento, una en un muslo y la otra en el muslo contra lateral. Se tomaron muestras de los subsitios asignados aleatoriamente a los 15 minutos, 4 horas y 24 horas después del tratamiento.

#### **Resultados:**

Se encontró que los tres tratamientos redujeron significativamente la recuperación de microorganismos autóctonos de la piel inguinal piel en cada uno de de los tres puntos de tiempo en relación a los valores iniciales (Figura 3 y Cuadro 2). En todos los casos, la aplicación de InteguSeal\* redujo significativamente la recuperación de microorganismos autóctonos en relación a los sitios tratados con povidona yodada. Esto ocurrió igualmente cuando se aplicó InteguSeal\* en piel no tratada o en piel pretratada con povidona yodada.

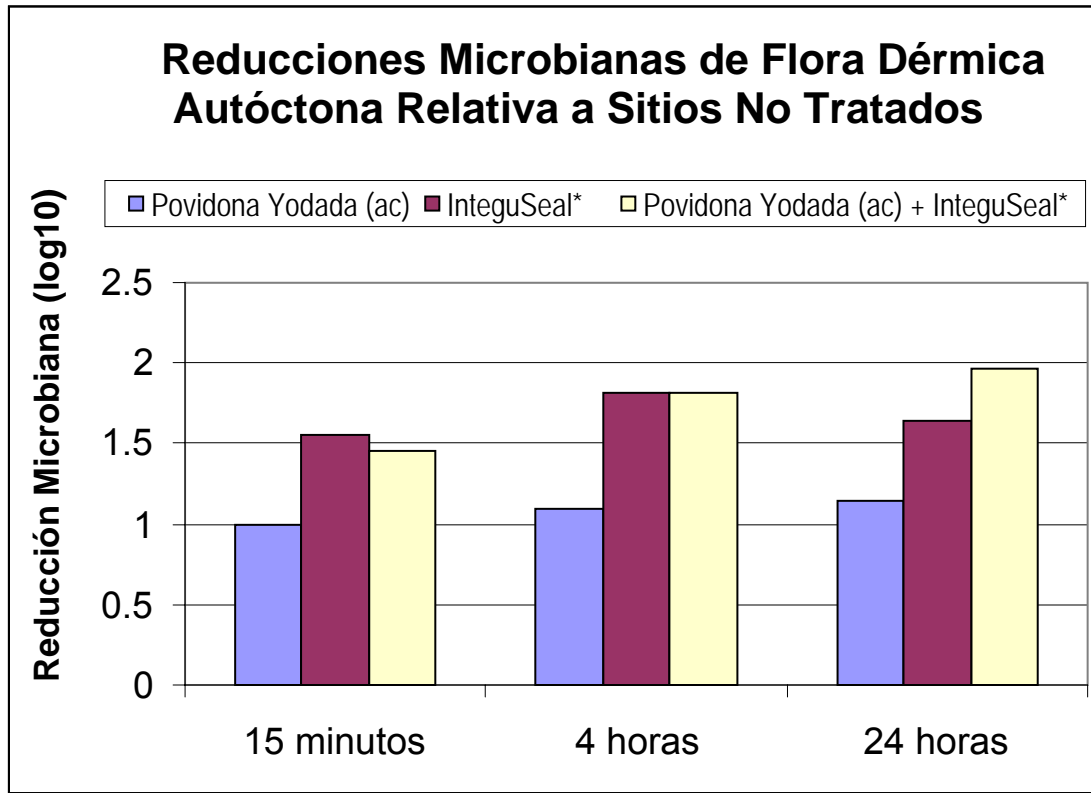


Figura 3. Reducciones medias en la recuperación microorganismos autóctonos ( $\text{Log}^{10}$  UFC/cm<sup>2</sup>) de piel inguinal en todos los puntos de tiempo evaluados en relación a valores iniciales. Todos los tratamientos redujeron significativamente la recuperación microbiana ( $p \leq 0.0001$ ). Se observaron mayores reducciones en recuperación microbiana en sitios tratados con InteguSeal\* en relación a sitios tratados con povidona yodada (ac) sola en todos los puntos de tiempo evaluados ( $p \leq 0.05$ ).

<b>Log<sub>10</sub> Reducciones de Flora Dérmica Autóctona en Relación a Valores Iniciales</b>			
<i>Tratamiento</i>	<i>15 minutos</i>	<i>4 horas</i>	<i>24 horas</i>
Povidona yodada (ac)	0.99	1.10	1.14
InteguSeal*	1.55	1.82	1.64
Povidona yodada (ac) más InteguSeal*	1.45	1.81	1.97

Cuadro 3. Reducciones medias de recuperación microbiana de sitios inguinales en relación a valores iniciales en cada punto de tiempo después de la aplicación de los tratamientos de prueba ( $n = 22$  sujetos para cada punto de datos). Todas las reducciones del inicio fueron significativas ( $p \leq 0.0001$ )

## Conclusiones:

InteguSeal\* tiene atributos de inmovilización bacteriana como lo demuestran las reducciones significativas en los números de microorganismos autóctonos obtenidos de la piel humana. InteguSeal\* proporciona estos beneficios cuando es aplicado sobre una solución de preparación quirúrgica (povidona yodada al 10% , USP) y cuando se aplica directamente en la piel no tratada. Por ello, el producto puede ser incorporado fácilmente en la norma más común de atención quirúrgica. Además, el beneficio de reducir los microorganismos recuperables de la piel es de larga duración. Una evaluación de los datos no pudo detectar cambios en desempeño entre los resultados obtenidos a 15 minutos, 4 horas o 24 horas después de la aplicación de InteguSeal\*.

### 3.2 MODELO CON CAMPOS DE INCISIÓN

Se efectuó un estudio *in vitro* estudio para comparar los atributos de inmovilización bacteriana de InteguSeal\* en relación a un campo de incisión antimicrobiano utilizando un modelo de incisión de piel *in vitro* inoculado con *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Escherichia coli*.

#### Métodos:

Este estudio consistió de tres experimentos, uno por cada organismo bacteriano. En cada experimento se asignaron aleatoriamente muestras de piel porcina (5 x 5 cm) a una de las siguientes situaciones de prueba ( $n = 7$  réplicas por situación):

- InteguSeal\* solo aplicado sobre piel inoculada
- Campo de incisión antimicrobiano aplicado sobre piel inoculada
- Piel inoculada sin producto de preparación de piel (control positivo)
- Piel no inoculada sin producto de preparación de piel (control negativo)

#### Resultados:

*Staphylococcus epidermidis*:

Se encontró que InteguSeal\* reduce el número de unidades formadoras de colonias (UFCs) de *S. epidermidis* recuperadas de incisiones modelo en relación al control por una media de  $2.4 \log_{10}$  ( $p \leq 0.05$ ). En comparación, el campo de incisión antimicrobiano redujo la recuperación bacteriana media por sólo  $0.6 \log_{10}$  ( $p \leq 0.05$ ).

*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM):

Los resultados indican que InteguSeal\* redujo el número de UFCs de *S. aureus* recuperadas de incisiones modelo en relación al control por una media mayor que  $3 \log_{10}$  ( $p \leq 0.05$ ). En comparación, el campo de incisión antimicrobiano redujo la recuperación bacteriana media por sólo  $0.5 \log_{10}$  ( $p \leq 0.05$ ).

*Escherichia coli*:

Los resultados de los dos experimentos indican que InteguSeal\* redujo el número de UFCs de *E. coli* recuperadas de incisiones modelo en relación al

control por una media de 1.49 log<sub>10</sub> ( $p \leq 0.05$ ). En contraste, el campo de incisión antimicrobiano redujo la recuperación bacteriana media por sólo 0.33 log<sub>10</sub>. No se detectó una diferencia estadística entre la recuperación microbiana se piel tratada en relación al valor inicial.

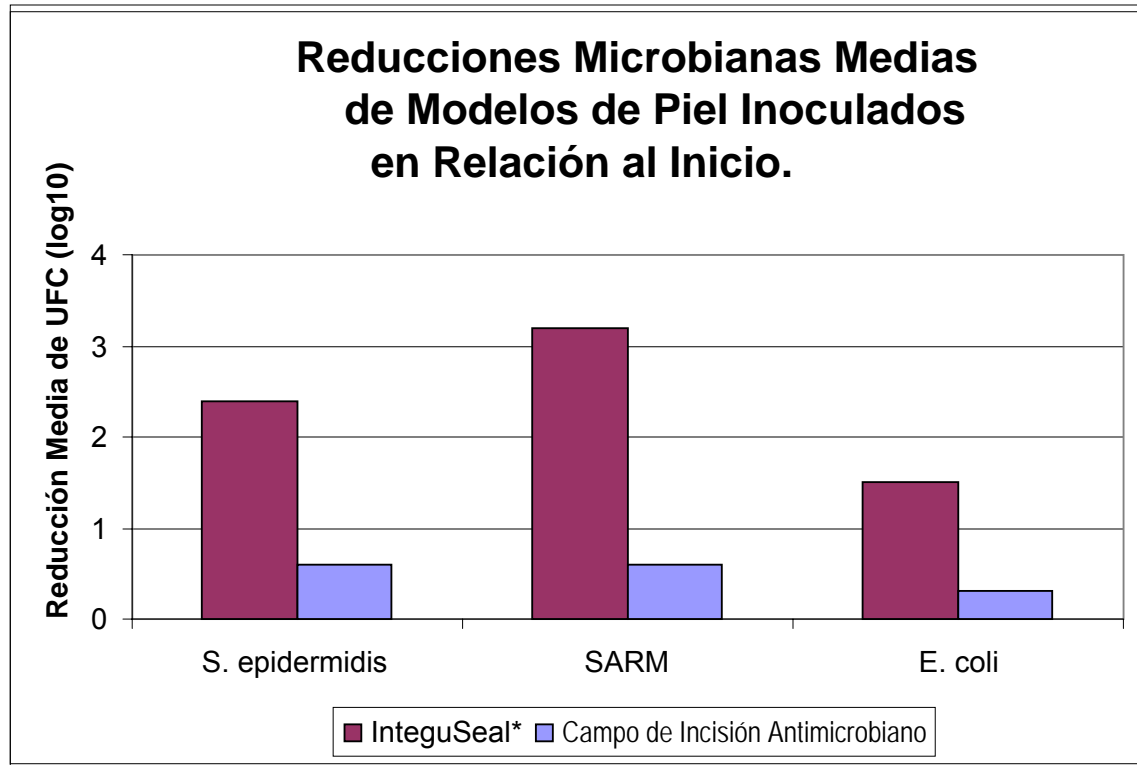


Figura 4. Reducciones medias de recuperación microbiana de incisiones hechas en piel porcina inoculada con *S. epidermidis*, SARM o *E. coli* y tratadas con InteguSeal\*, campos de incisión antimicrobianos o no tratadas (inicio).

#### Conclusiones:

InteguSeal\* reduce significativamente el número de bacterias recuperadas de incisiones quirúrgicas modelo en relación al inicio y en relación a campos de incisión antimicrobianos. Se observó este resultado en forma constante en tres microorganismos importantes: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) y *Escherichia coli*. Estos resultados demuestran que InteguSeal\* tiene atributos de inmovilización microbiana que son deseables para productos quirúrgicos diseñados para reducir el riesgo de contaminación por flora dérmica a lo largo de un procedimiento quirúrgico. Además, por cada microorganismo evaluado, los atributos de inmovilización microbiana de InteguSeal\* fueron significativamente superiores a los campos de incisión antimicrobianos ( $p \leq 0.05$ ).

### 3.3 TTVA (TASA DE TRANSMISIÓN DE VAPOR DE AGUA)

Se efectuó un estudio *in vitro* estudio para determinar la tasa de transmisión de vapor de agua (TTVA) de InteguSeal\* en relación a otros campos quirúrgicos de incisión.

#### Métodos:

Se aplicaron artículos de prueba de interés en apoyos de película de colágeno. Se montaron las películas, con y sin artículos de prueba en dispositivos medidores de TTVA. Junto con la película de colágeno de control, se evaluaron cuatro artículos de prueba (Ioban®, Steri-Drape®, Acti-Guard® o InteguSeal\*).

Se midió la pérdida de agua a través de las películas en el tiempo cero y cada hora hasta 6 horas.

#### Resultados:

InteguSeal\* tiene una TTVA (Tasa de Transmisión de Vapor de Agua) medio que es casi 10 veces más alto que el de los campos quirúrgicos de incisión disponibles en el mercado Ioban®, Steri-Drape® o Acti-Guard® (Figura 5), lo que indica una mayor respiración y transpiración. No se detectaron diferencias en TTVA media entre cualquiera de los tres campos quirúrgicos de incisión evaluados. Entre los tres productos competidores, ninguno de ellos tiene un TTVA medio significativamente diferente.

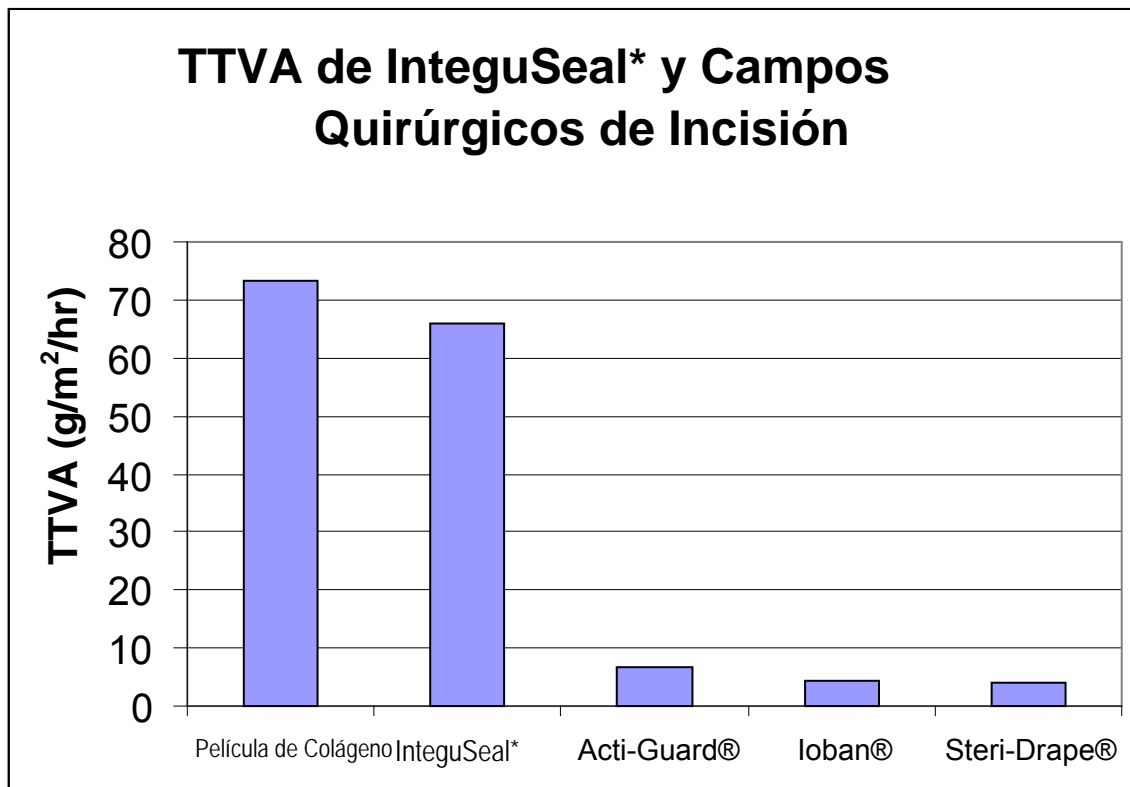


Figura 5. La TTVA medio de InteguSeal\* comparado con otros campos quirúrgicos comerciales.

**Conclusiones:**

Estos resultados *in vitro* muestran que el sellador microbiano InteguSeal\*, a base de Cianoacrilato, tiene una mayor Tasa de Transmisión de Vapor de Agua (TTVA) y por ello permite una mayor respiración/transpiración de la piel que los campos de incisión quirúrgicos convencionales.

**3.4 COMPATIBILIDAD CON PRODUCTOS COMUNMENTE USADOS.*****EFEECTO DE INTEGUSEAL\* EN LA ADHESIVIDAD DE CAMPOS DE INCISIÓN.***

Se realizó un estudio *in vitro* para evaluar el efecto de InteguSeal\* en la fuerza de adhesión de los campos quirúrgicos usados más comúnmente.

**Métodos:**

Se utilizó un modelo de piel para evaluar preparados quirúrgicos de uso común, InteguSeal\* y campos quirúrgicos. Se asignaron aleatoriamente tres (3) muestras de modelo de piel a cada uno de los siguientes tratamientos:

- Ningún producto de preparación (control)
- InteguSeal\* solo
- Chloraprep® solo (CHG al 2% + alcohol)
- DuraPrep™ solo (Yodóforo + alcohol)
- Povidona yodada al 10% (ac) sola
- InteguSeal\* aplicado sobre Chloraprep®
- InteguSeal\* aplicado sobre DuraPrep™
- InteguSeal\* aplicado sobre Povidona yodada al 10% (ac)

Después de que se preparó el modelo de piel, se aplicó un campo quirúrgico sobre la superficie de cada modelo durante 30 minutos. Luego se despegó el campo quirúrgico del modelo de piel utilizando un instrumento medidor de tensilidad para determinar la fuerza de adhesión mediante una prueba estándar de desprendimiento de 180° a una velocidad de tracción de 5.0 cm/min.

**Resultados:**

La presencia de InteguSeal\* no tuvo efecto significativo sobre la adhesión de los campos quirúrgicos.

<b>Energía Promedio Requerida para Despegar Campos Quirúrgicos de Modelos de Piel</b>	
<b>Tratamiento</b>	<b>Energía Promedio (lb-min/pulg.<sup>2</sup>)</b>
No tratada	0.228
InteguSeal*	0.502
Povidona yodada (ac)	0.133
Povidona yodada (ac) más InteguSeal*	0.257
Chloraprep®	0.214
Chloraprep® más InteguSeal*	0.343
DuraPrep™	0.521
DuraPrep™ más InteguSeal*	0.653

**Cuadro 4. Energía promedio requerida para despegar campos quirúrgicos comunes de modelos de Piel. con un ensayo estándar de despegue de 180°.**

**Conclusiones:**

El uso de InteguSeal\* no afectó negativamente la fuerza de adhesión de los campos quirúrgicos.

**Efecto de InteguSeal\* sobre la Fuerza de Cierre de Heridas**

Se efectuó un estudio *in vitro* para determinar el efecto de InteguSeal\* sobre la fuerza del cierre de heridas empleando diversos dispositivos de cierre de heridas.

**Métodos:**

Se probaron tres (3) muestras para cada una de las 40 combinaciones de métodos de uso común de cierre con productos para preparación de piel. Los cinco métodos de cierre evaluados en este estudio incluyeron: Suturas, Grapas, Cintas para Cierre de Heridas (marca Steri-Strip™), DermaBond® (producto de sutura de cianoacrilato disponible en los EUA) y LiquiBand® (producto de sutura de cianoacrilato no disponible en los EUA). Se evaluó cada uno de los métodos de cierre de heridas con cada una de las siguientes combinaciones de preparación de piel e InteguSeal\*:

- Ningún producto de preparación (no tratada).
- InteguSeal\* solo
- Betadine solo
- Betadine e InteguSeal\*
- DuraPrep™ solo
- DuraPrep™ e InteguSeal\*

- ChloraPrep® solo
- ChloraPrep® e InteguSeal\*

Después de la preparación del sitio de incisión, se hizo una incisión en la sección media de la muestra. Luego se cerraron las heridas de acuerdo con la práctica quirúrgica estándar. Después del cierre de la herida, las incisiones de la piel fueron separadas con un probador de tensilidad a una velocidad de tracción de 2.5 cm/min. para determinar la resistencia del cierre de la herida.

**Resultados:**

InteguSeal\* no tuvo efecto significativo (poco o nada) sobre la fuerza de cierre de la herida comparado con dispositivos de cierre de heridas sin InteguSeal\*.

<b>Fuerza de cierre de la herida</b>	
<b>Tratamiento</b>	<b>Tensilidad Global Promedio (lb/sq. in)</b>
Grapas	7.0
Grapas más IS*	7.5
Suturas	13.6
Suturas más IS*	15.8
Steri-Strips™	1.3
Steri-Strips™ más IS*	1.7
LiquiBand®	5.1
LiquiBand® más IS*	5.4
Dermabond®	4.7
Dermabond® más IS*	10.9

**Cuadro 5. Tensilidad de cierre de heridas de diversas combinaciones de dispositivos de cierre de heridas, medida con un probador de tensilidad a una velocidad de tracción de 2.5 cm/min.**

**Conclusiones:**

La tensilidad de las heridas en presencia de InteguSeal\* fue equivalente o mejor que la fuerza de las heridas sin presencia de InteguSeal\*.

**Uso de InteguSeal\* con Steri-Strips™ Con el Tiempo**

Se realizó un estudio *in vivo* para evaluar el efecto de soluciones de preparación quirúrgica de la piel e InteguSeal\* en la adhesión de cintas 3M Steri-Strips™ de 52 mm a la piel como función de tiempo.

**Métodos:**

Se enroló a veinticuatro (24) sujetos. Se marcaron cuatro (4) sitios de prueba en la espalda de cada sujeto y se asignó aleatoriamente cada sitio a uno de los siguientes cuatro tratamientos:

- Steri-Strips™ aplicadas sobre ChloroPrep® solo
- Steri-Strips™ aplicadas sobre InteguSeal\* y ChloroPrep®
- Steri-Strips™ aplicadas sobre Povidona yodada (ac) sola
- Steri-Strips™ aplicadas sobre InteguSeal\* y Povidona yodada (ac)

Los sujetos regresaron para un seguimiento 72 horas después de la primera visita y cada 24 horas para cuatro visitas adicionales (un total de seis visitas). En cada visita, se observaron las cintas para falla total y para la longitud de la cinta retenida.

**Resultados:**

Como se esperaba, la longitud de las Steri-Strips™ adheridas a la piel se acortó con el tiempo en los cuatro grupos de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas hasta el Día 5. Para el Día 5, 30% de las cintas en sitios tratados con ChloroPrep® se despegaron completamente mientras que 10% de las cintas fallaron en los sitios tratados con PVP-I. Para el Día 6, hubo diferencias significativas en la tasa de fallas entre los sitios tratados con InteguSeal\* y sus contrapartes no tratadas con InteguSeal\*.

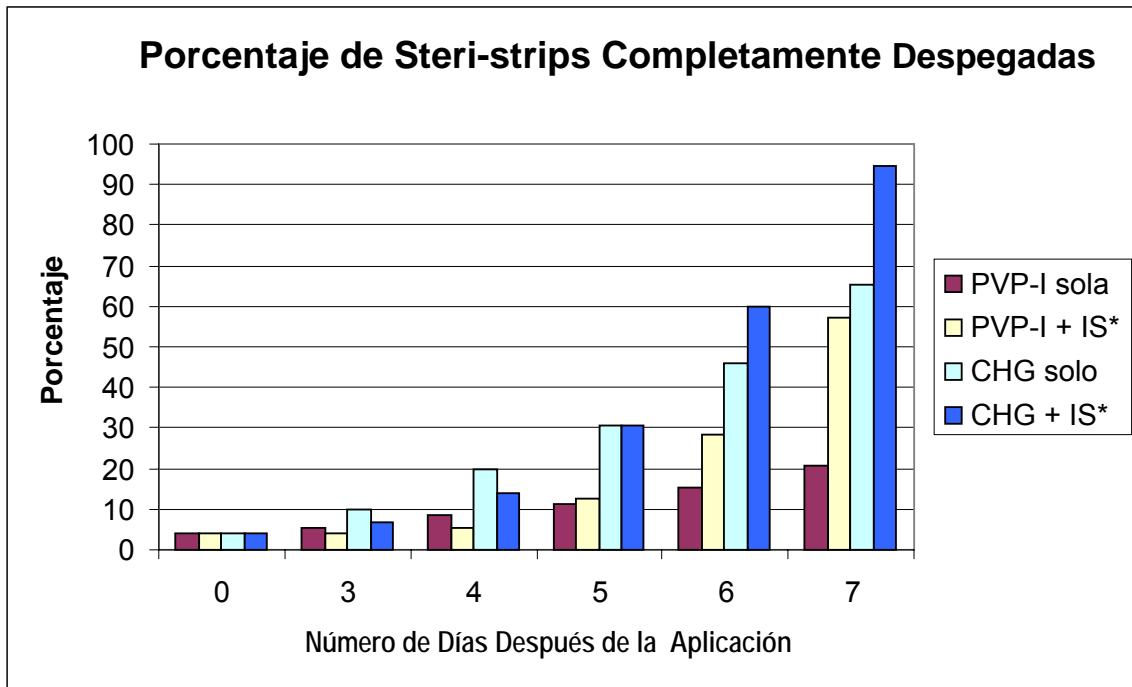


Figura 6. Porcentaje de Cintas Completamente Despegadas con el Tiempo

**Conclusiones:**

Se observó que la adhesividad de Steri-Strip™ se redujo con el tiempo en los cuatro grupos de tratamiento, incluidos los que no utilizaron InteguSeal\*. La presencia de InteguSeal\* puede impactar la adhesividad de las cintas para cerrar heridas después del Día 5. Esto probablemente se debe a la renovación celular de la piel e InteguSeal\* que típicamente ocurre entre el Día 3 y el Día 7. Esta diferencia debería tener un impacto mínimo en el marco clínico.

## 4.0 Pruebas de Seguridad

### 4.1 BIOCOMPATIBILIDAD: ISO10993

Se efectuaron pruebas de biocompatibilidad de InteguSeal\* de acuerdo con el documento de guía #G95-1 de la FDA y las normas para pruebas de ISO 10993: *Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos*. Puesto que InteguSeal\* se aplica en la piel intacta y se le permite secar, las pruebas de biocompatibilidad fueron efectuadas para un dispositivo de superficie dérmica con duración prolongada de contacto mayor a 24 horas pero inferior a 30 días. La prueba adicional de biocompatibilidad consistió de toxicidad sistémica aguda. Todas las pruebas se efectuaron utilizando monómero extraído a través del aplicador, ya que los pacientes estarían expuestos al producto en la práctica, usando Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

**Prueba Buehler de Sensibilización–ISO, Contacto Directo** evaluó el potencial de InteguSeal\* para producir reacciones de sensibilización en la piel después de su aplicación tópica a cobayos albinos. InteguSeal\* no se considera sensibilizador de piel porque ninguno de los animales de prueba exhibió puntos de reacción dérmica ante la exposición después de una fase de inducción.

**Prueba de Irritación Dérmica Primara – ISO** evaluó el potencial de InteguSeal\* para producir Irritación Dérmica Primaria después de una sola aplicación tópica de 4 horas en la piel de conejos blancos de Nueva Zelanda. InteguSeal\* es considerado un irritante no significativo con un Índice de Irritación Dérmica Primaria (IDP) de 0.0.

**Prueba de Difusión en Agar – ISO** evaluó la reactividad biológica de InteguSeal\* en células de mamífero L929 a 48 horas después de su exposición al artículo de prueba. La respuesta celular observada que se obtuvo del artículo de control positivo (Grado 3) y negativo (Grado 0) confirmó lo adecuado del sistema de prueba. Como resultado, InteguSeal\* es considerado no citotóxico y satisface los requisitos de la Prueba de Difusión en Agar, ISO 10993-5, 1999.

**Prueba de Inyección Sistémica, IV e IP – ISO** evaluó extractos de InteguSeal\* para efectos tóxicos potenciales como resultado de una inyección sistémica única en ratones Suizos Albinos. Los extractos de InteguSeal\* en Cloruro de Sodio 0.9% USP (NaCl) y Aceite de Semilla de Algodón (ASA) no indujeron una reacción biológica significativamente mayor que los artículos de control probados en ratones Suizos Albinos.

## Pruebas de Biocompatibilidad y Normas ISO Relacionadas

Estudio de Biocompatibilidad	ISO 10993: Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos	Resultados de las Pruebas
Estudio de Citotoxicidad Usando el Método ISO de Elución	Parte 5: Pruebas de Citotoxicidad : Métodos <i>in vitro</i>	No citotóxico
Estudio ISO de Maximización Sensibilización	Parte 10: Pruebas de Irritación y Sensibilización	No es sensibilizador de la piel
Estudio ISO Intracutáneo Agudo	Parte 10: Pruebas de Irritación y Sensibilización	No irritante
Estudio USP e ISO de Toxicidad Sistémica Aguda	Parte 11: Pruebas de Toxicidad Sistémica	No hay toxicidad sistémica aguda

**Cuadro 6. Pruebas de biocompatibilidad, resultados y sus Normas ISO relacionadas.**

### 4.2 INFLAMABILIDAD

El punto de ignición de InteguSeal\* es 108.5°C según lo determinó el aparato de copa cerrada setaflash utilizando el método de prueba descrito en BS EN ISO 3679:2004, “Determinación de punto de ignición por el método de copa cerrada de equilibrio rápido”. Como el rango de temperaturas típicas de quirófano es de 23 a 27°C, muy por debajo del punto de ignición de InteguSeal\*, y que los Niveles Superior e Inferior de Explosividad no son detectables, se considera que este producto no es inflamable.

### 4.3 DURABILIDAD CON PATE (PÉRDIDA DE AGUA TRANSEPIDÉRMICA)

Se realizó un estudio *in vivo* para determinar la pérdida de agua transepidérmica (PATE), durabilidad, apariencia y atributos biofísicos de la piel tratada con InteguSeal\*.

#### **Métodos**

Veinte (20) sujetos participaron en un estudio ciego sencillo de asignación aleatoria, para evaluar la durabilidad de InteguSeal\*. Se asignaron aleatoriamente Cuatro (4) sitios de prueba a uno de los siguientes tres tratamientos más un control no tratado:

- Control no tratado
- InteguSeal\* solo
- InteguSeal\* sobre Povidona yodada al 10% (ac)
- InteguSeal\* sobre DuraPrep™

Se tomaron mediciones triplicadas de pérdida de agua transepidérmica (PATE) antes del tratamiento y nuevamente a 4, 24, 48, 72 y 96 horas.

#### **Resultados:**

Los valores PATE regresaron a iniciales dentro de las 24 horas del tratamiento.

<b>PATE Media (g/(m<sup>2</sup>*hr)) de Piel Tratada con InteguSeal*, InteguSeal* Prep Quirúrgica de Piel y No Tratada</b>					
<b>Artículo de Prueba</b>	<b>Tiempo (horas)</b>				
	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>24</b>	<b>48</b>	<b>72</b>
No tratada	4.34	4.29	4.31	4.15	4.06
InteguSeal*	4.19	4.67	4.23	4.16	3.81
InteguSeal* más Povidona yodada (ac)	4.34	4.76	4.37	4.15	4.05
InteguSeal* más DuraPrep™	4.21	4.56	4.26	3.95	4.17

**Cuadro 7. PATE media (g/m<sup>2</sup>/hr) como función de tiempo. El valor inicial, de pretratamiento, fue medido en el tiempo cero.**

**Conclusiones:**

InteguSeal\* no impacta la transpiración normal de la piel cuando se aplica directamente en la piel o en piel pretratada con soluciones de preparación dérmica.

**4.4 DISEMINACIÓN BACTERIANA**

Se efectuó un estudio *in vitro* para determinar que InteguSeal\* no contribuye a la dispersión de microorganismos al medio ambiente.

**Métodos:**

Se aplicaron esporas bacterianas (*Bacillus stearothermophilus*) en muestras de un modelo de piel porcina. Se asignaron aleatoriamente tres muestras del modelo a cada uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- No tratados
- Bacterias solas
- InteguSeal\* solo
- Povidona yodada (ac) al 10% sola
- ChloraPrep® sola
- Alcohol isopropílico al 70% solo
- Povidona yodada (ac) al 10% + InteguSeal\*
- ChloraPrep® + InteguSeal\*
- Alcohol isopropílico al 70% + InteguSeal\*

Se aplicaron las soluciones de preparación quirúrgica de la piel Povidona yodada (ac) al 10%, ChloraPrep® o Alcohol isopropílico al 70% (v/v) en los modelos de piel. Después de la aplicación de los productos para preparación quirúrgica de la piel y la polimerización de InteguSeal\*, se raspó la superficie de cada muestra de piel con un bisturí estéril para desprender partículas hacia la superficie de un medio de desarrollo microbiológico en una caja de Petri. Se incubaron las cajas bajo condiciones apropiadas para el desarrollo y se contaron las colonias bacterianas resultantes.

**Resultados:**

Ya sea solo o en combinación con otros productos comúnmente usados en preparación quirúrgica de la piel, InteguSeal\* no incrementa la dispersión en el medio ambiente de partículas que contienen microorganismos.

**Conclusiones:**

InteguSeal\* no dio como resultado niveles elevados de dispersión microbiana hacia el medio ambiente.