

Dinámica de manipulación de fluidos y durabilidad de los apósitos de fibra gelificante con plata probados en un sistema robótico para heridas

RESUMEN

Objetivo Desarrollar un sistema robótico fantasma que contenga múltiples réplicas de heridas simuladas para determinar la sinergia en los rendimientos de absorción y retención de fluidos (sortividad) y la durabilidad mecánica posterior al uso simulado de los apósitos primarios de fibra gelificante que contienen plata cuando se utilizan con un apósito secundario, según la práctica clínica.

Métodos Utilizando un sistema robótico que contenía seis simuladores de heridas idénticos, los autores probaron las prestaciones de sortividad del apósito primario Exufiber Ag+ (Mölnlycke Health Care, Gotemburgo, Suecia) (ExAg-alcohol polivinílico [PVA]) frente a un producto de comparación líder en el mercado, cuando se utiliza con un apósito de espuma secundario. La durabilidad de los apósitos primarios tras el uso simulado se investigó además mediante pruebas mecánicas de tracción.

Resultados El apósito primario ExAg-PVA proporcionó mayores cantidades de líquido para la absorción y la retención del apósito secundario de espuma, aproximadamente 2 y 1,5 veces más que el par de apósitos de comparación después de 10 y 15 horas, respectivamente. El apósito ExAg-PVA también fue sustancialmente menos sensible a la dirección de las fuerzas de tracción y, en consecuencia, mostró una resistencia mecánica posterior al uso que fue aproximadamente cuatro y seis veces mayor que la del otro apósito primario (cuando este último se probó fuera de la alineación de sus costuras visibles) después de 10 y 15 horas, respectivamente.

Conclusiones Se ha descrito la dinámica de la sortividad y el reparto de fluidos entre los apósitos primarios y secundarios, así como el efecto de la preferencia direccional de la resistencia de los apósitos primarios para una durabilidad adecuada, lo que da lugar a retiradas seguras después del uso. La cuantificación comparativa de estas capacidades debería ayudar a los responsables de la toma de decisiones clínicos y no clínicos a seleccionar los apósitos que mejor satisfagan las necesidades de sus pacientes.

Palabras clave modelo biomecánico, gestión del exudado, pruebas de laboratorio, sortividad, tejido fantasma, cuidado de heridas

Como referencia Orlov A et al. Dinámicas de manipulación de fluidos y durabilidad de los apósitos de fibra gelificante con plata probados en un sistema robótico de heridas. *Revista WCET*® 2022;42(2):15-23

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.42.2.15-23>

Aleksei Orlov MSc

Estudiante de posgrado, Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad de Tel Aviv, Israel

Adi Lustig MSc

Estudiante de posgrado, Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad de Tel Aviv, Israel

Angela Grigatti MSc

Estudiante de posgrado, Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad de Tel Aviv, Israel

Amit Gefen* PhD

Profesor de Ingeniería Biomédica y titular de la Cátedra Herbert J Berman de Bioingeniería Vasculares, Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad de Tel Aviv, Israel

En la Universidad de Tel Aviv, Departamento de Ingeniería Biomédica, Tel Aviv, Israel, Aleksei Orlov, MSc; Adi Lustig, MSc; y Angela Grigatti, MSc, son estudiantes graduados en el grupo de investigación del profesor Gefen; y Amit Gefen, PhD, es profesor de Ingeniería Biomédica y de la Cátedra Herbert J. Berman de Bioingeniería Vasculares.

* Autor correspondiente

Copyright ©2022 el/los autor/es. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), donde se permite descargar y compartir la obra siempre que se cite adecuadamente. El trabajo no puede ser modificado de ninguna manera ni utilizado comercialmente sin el permiso de la revista.

INTRODUCCION

Las heridas de todo tipo, incluidas las heridas crónicas por cavidad, como las lesiones por presión, son uno de los problemas médicos más impactantes, costosos y comunes. Casi el 2,5% de la población estadounidense sufre heridas, lo que es similar, por ejemplo, a la prevalencia de los accidentes cerebrovasculares en Estados Unidos.¹⁻⁴ A medida que la población envejece y aumenta la prevalencia de la diabetes y la obesidad, se produce un fuerte crecimiento de la demanda de cuidados avanzados y rentables de las heridas para ofrecer mejores resultados a los pacientes. Los apósitos de tratamiento

desempeñan un papel fundamental en todos los aspectos de la cicatrización de las heridas. Diseñados, en esencia, como un sustituto artificial temporal de la piel intacta, los apósitos de tratamiento protegen la herida y gestionan los exudados resultantes de los procesos inflamatorios perifericos. La presencia y la composición de los exudados suelen favorecer la función de las células reparadoras de tejidos y de los nuevos tejidos generados; por lo tanto, en un proceso normal de reparación de tejidos, la tasa de exudado y sus componentes coincidirán con la fase de cicatrización.⁵⁻⁷ Sin embargo, la prolongación anormal de la fase inflamatoria, como ocurre en las heridas crónicas, puede alterar el control fisiológico de la producción de exudado, lo que da lugar a cantidades excesivas de exudado o a la alteración de las proporciones del contenido proteico, lo que hace que el líquido sea espeso, muy viscoso o incluso pegajoso.⁵

Se necesitan apósitos eficaces para gestionar los fluidos exudados que se segregan a diferentes velocidades y viscosidades, en la misma herida en diferentes momentos, o para heridas de la misma etiología, pero de diferentes pacientes. Una práctica clínica habitual es insertar un apósito primario a través de la abertura de la herida para formar el depósito de primera línea para la absorción y retención de líquidos en el lecho de la herida. A continuación, se coloca un apósito secundario por encima de la cavidad (y del apósito primario) para la protección mecánica y biológica, así como para hacer un segundo recipiente para los fluidos acumulados. Los apósitos de fibra gelificante compuestos por fibras de alcohol polivinílico (PVA) o carboximetilcelulosa sódica (CMC) se utilizan ampliamente como apósitos primarios debido a su capacidad para atrapar fluidos mediante su transformación en una fase de gel⁸ (en la base de datos de recursos de woundsource.com⁹ se enumeran ejemplos de estos productos comerciales de apósitos primarios en la categoría de productos "Apósitos de fibra gelificante"). Una variante de estos apósitos de fibra gelificante primaria son los que contienen iones de plata para inducir aún más un efecto antimicrobiano. Para que los tratamientos sean eficaces, un apósito primario y un apósito secundario deben trabajar en sinergia; es decir, ninguno de los dos apósitos debe acercarse a su capacidad máxima de absorción de fluidos dentro del plazo indicado para su uso.^{3,10-12}

El rendimiento de un apósito depende principalmente de la composición específica del material, la estructura y la tecnología de fabricación del apósito. Estas características, en combinación con el protocolo clínico pertinente, el entorno específico de la herida y el tipo de apósito secundario emparejado, influyen en la seguridad y la eficacia del producto del apósito primario. Dos propiedades de la interacción fluido-estructura que son relevantes para la función de los apósitos primarios son la "sortividad", la capacidad de una estructura de apósito para transferir el exudado excesivo fuera del lecho de la herida y hacia el apósito secundario a través de la acción capilar,^{10,13} y la "durabilidad", la capacidad de un apósito para soportar el peso corporal del paciente y otras fuerzas mecánicas aplicadas durante los cambios y permanecer intacto dentro de la herida durante el periodo de uso o al retirarlo.^{10,13}

En la década de los 70, se informó de que la presencia de partículas de gasa en las heridas "actúan como cuerpos extraños y pueden retrasar la cicatrización". Su eliminación se ha asociado a la aceleración de la curación.¹⁴ Más recientemente, Chakravarthy y sus colegas¹⁵

documentaron la desintegración visible de los apósitos modernos (hidrocoloides) en las heridas. La desintegración del apósito se asoció a células gigantes inflamatorias -evidencia patológica de una reacción a cuerpo extraño-, lo que pone de manifiesto la importancia de la durabilidad tanto a macro como a microescala. En concreto, Chakravarthy et al¹⁵ evaluaron la densidad de células gigantes en secciones de tejido histológico extraídas de heridas en un modelo porcino de cicatrización de heridas y posteriormente teñidas con hematoxilina y eosina. Documentaron la presencia de material extraño (es decir, restos de apósitos) en las proximidades de las células gigantes en los portaobjetos histológicos, lo que se correlacionaba con la fragmentación observada de algunos de los apósitos hidrocoloides probados al retirarlos durante los cambios de apósito.¹⁵

Por lo tanto, los apósitos o pares de apósitos con un rendimiento deficiente pueden causar un equilibrio de humedad subóptimo, daños mecánicos a los tejidos, reacciones a cuerpos extraños o una combinación de estos eventos adversos. Estos modos de fallo de los apósitos deben identificarse mediante pruebas metodológicas de laboratorio de bioingeniería para que los organismos reguladores puedan controlar las reclamaciones médicas y evitar el fallo de los apósitos en los entornos clínicos. En este contexto, los autores siguen invirtiendo esfuerzos de investigación en el desarrollo y la mejora de métodos de prueba preclínicos y de laboratorio para la evaluación objetiva, cuantitativa y estandarizada del rendimiento de los apósitos.^{3,10,11,13} Aquí, los autores presentan un novedoso sistema robótico fantasma que contiene múltiples réplicas de heridas simuladas para el ensayo simultáneo de apósitos. El sistema se desarrolló y utilizó para determinar la sinergia en la absorción de fluidos y las prestaciones de retención de dos productos de apósitos primarios de fibra gelificante que contienen plata. Los métodos, el equipo y los protocolos descritos en este documento constituyen la base para el siguiente nivel de pruebas de rendimiento clínicamente relevantes para los apósitos, centradas en la seguridad y la eficacia.

METODOS

Heridas exudativas robóticas

Los investigadores desarrollaron y utilizaron un sistema robótico fantasma compuesto por seis réplicas de heridas. Cada unidad de herida de este sistema simulaba una herida cavitaria exudativa de 2,5 cm de profundidad (Figura 1). Las seis unidades de heridas incluían tres capas de simulantes sintéticos de tejidos blandos (Figura 1). La capa superior, que representaba la piel peri-herida, consistía en un caucho de silicona transparente de 5 mm de espesor (RTV615, Momentive Performance Materials Inc, Waterford, Nueva York). Debajo de esta capa de "piel" se colocó una capa de 8 mm de espesor de gel de parafina ("candle-gel"; Ziv Chemicals Ltd., Holon, Israel) para representar el tejido adiposo. La capa inferior (con un grosor de 12 mm) que representaba el músculo esquelético era de nuevo de caucho de silicona (idéntico al utilizado como simulador de piel). El módulo elástico del mencionado material de caucho de silicona, medido mediante un ensayo de tracción uniaxial utilizando una máquina de ensayos electromecánicos de materiales (Instron modelo 5944; Instron Co, Norwood, Massachusetts) siguiendo la norma ASTM D412-06,¹⁶ es de 1,5 MPa, lo cual es característico de los tejidos de la piel y

del músculo sometidos a grandes deformaciones.¹⁷⁻¹⁹ El módulo elástico del gel de parafina utilizado para representar el tejido adiposo se midió a través de ensayos de indentación previamente reportados²⁰ y se encontró que era de 5 kPa, que es similar a la rigidez reportada de los tejidos adiposos nativos.²¹ Para simular la secreción continua de exudado de las construcciones de heridas mencionadas, se colocó un tubo de irrigación perforado en espiral en cada lecho de herida simulado y se introdujo en un túnel a través de la estructura fantasma para conectarlo a una bomba de jeringa programable multicanal (NE-1600; New Era Pump Systems Inc, Farmingdale, Nueva York; Figura 1). La superficie húmeda efectiva que se formó en los lechos de la herida simulada a través de este elemento de irrigación fue de aproximadamente 24 cm², lo que corresponde a una profundidad de irrigación efectiva de aproximadamente 2,5 cm. La bomba de jeringa multicanal proporcionó un control preciso sobre el volumen de flujo y la tasa de liberación de un fluido sustituto del exudado suministrado en los lechos de la herida simulada. La fórmula del fluido sustituto del exudado, segura y reproducible se basa en la goma xantana (C35H49O29); fue desarrollada previamente por el grupo de investigación de los autores para su uso con los sistemas robóticos fantasmas de heridas. Esta fórmula facilita el control de la viscosidad del fluido y el nivel de pH para representar adecuadamente las características físicas de los exudados nativos.^{10-13,22} Se prepararon dos soluciones de

exudado, con viscosidades alta y baja de 0,23 Paxs y 0,06 Paxs, respectivamente; la densidad del fluido fue de 1,03 g/mL para ambas. Se colocó una lámpara de calefacción infrarroja por encima de las seis réplicas de heridas para mantenerlas a una temperatura de $33 \pm 2^\circ \text{C}$;²³ las temperaturas se controlaron mediante un termómetro digital (Newtron TM-5005-SINGLE I/P; MRC Laboratory Equipment Ltd, Holon, Israel).

Tratamientos simulados

Se investigaron dos tipos de apósitos de fibra gelificante primaria de 10×10 cm: Exufiber Ag+ (Mölnlycke Health Care AB, Gotemburgo, Suecia) con fibras de PVA (ExAg-PVA) y un producto de apósito de iones de plata equivalente, disponible comercialmente y líder en el mercado, que contiene CMC sódica como material gelificante (Ag-CMC). El apósito Ag-CMC es una almohadilla suave, estéril y no tejida, compuesta por material de fibra hidrocoloide de CMC sódica impregnada con un 1,2% de plata iónica.²⁴⁻²⁶ Está indicado para su uso clínico en varios tipos de heridas, tanto agudas como crónicas, y sus propiedades físicas y antibacterianas se han descrito en detalle en otros lugares.²⁴⁻²⁶ Cabe destacar que, aunque los dos tipos de apósitos primarios seleccionados para este estudio -basados en VA y en CMC- están hechos de materiales distintos y se producen mediante tecnologías de fabricación diferentes, ambos están indicados clínicamente para su uso como rellenos de heridas cavitarias, lo que constituyó la razón de ser de la presente comparación. Se utilizó Mepilex Border Flex (MBF-Foam; Mölnlycke Health Care), un apósito multicapa de espuma de silicona con bordes, como apósito secundario para cubrir las heridas simuladas en todas las pruebas. El MBF-Foam es un apósito de cinco capas que incluye (desde la superficie exterior del apósito hasta su aspecto orientado hacia la herida): película de soporte, una capa de retención, una capa de extensión, una capa de espuma absorbente (que transporta el exudado a la capa de extensión) y una capa de contacto con la herida.

Antes de aplicar los productos de apósito en las heridas simuladas, se pesó cada apósito (primario o secundario). A continuación, se aplicaron los apósitos según las instrucciones del fabricante. Las heridas simuladas se colocaron hacia arriba, de modo que los apósitos probados debían absorber y retener el sustituto del exudado por acción capilar (es decir, en contra de la gravedad). El sistema robótico se activó con un flujo de 2 mL/h. Para determinar el curso temporal de las prestaciones de absorción de los apósitos probados y, sobre todo, la dinámica de la distribución de fluidos entre los apósitos primarios y secundarios, se probaron los productos durante múltiples duraciones de uso simulado: 5, 10 y 15 horas.

ESTUDIOS DE VESTIMENTA

Retención y distribución de fluidos entre los apósitos primario y secundario. Tras el uso simulado en el sistema robótico fantasma, se volvieron a pesar los apósitos para calcular la ganancia de masa neta en cada apósito debido a la absorción de fluidos; los fluidos residuales no retenidos se recogieron cuidadosamente de las cavidades de la herida y también se pesaron. Tras convertir las masas de fluido medidas en volúmenes (dividiendo las masas de fluido absorbidas y residuales por la densidad del fluido), el volumen total de exudado se calculó por separado para cada prueba como la suma de los volúmenes de fluido en los apósitos primarios y secundarios más el volumen del fluido residual. A continuación, se calculó la distribución de los volúmenes de fluido entre

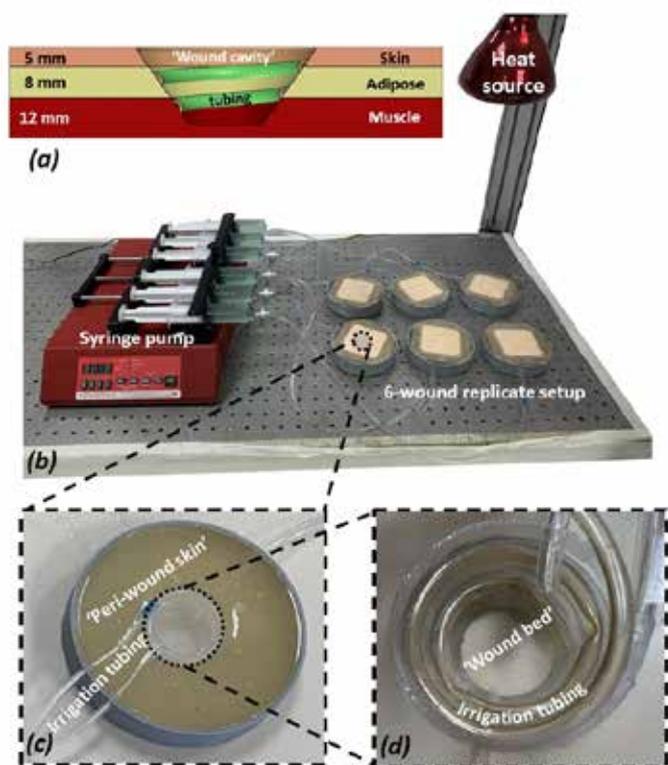


Figura 1. El montaje experimental y sus componentes
a) Esquema de un corte transversal a través de una unidad de simulador de "herida" que muestra las diferentes capas de simulante tisular y sus respectivos grosores, la forma y la profundidad de la "cavidad de la herida" y la configuración del tubo de irrigación en espiral. (b) Una fotografía del sistema robótico fantasma que incluye las seis réplicas de la herida y la unidad de control. (c) Un primer plano de una única herida simulada. (d) Zoom sobre el "lecho de la herida" exudado simulado

los apósitos primario y secundario para cada prueba como el porcentaje de fluido retenido en el apósito primario frente al secundario, con respecto al correspondiente volumen total de exudado (cuyo valor teórico también es calculable, como el producto del caudal predeterminado y el tiempo de funcionamiento del sistema robótico para heridas).¹⁰

Direccionalidad de la fibra. En el caso de los apósitos de fibra gelificante, la direccionalidad de las fibras, que suele estar relacionada con la tecnología de fabricación de estos apósitos primarios (es decir, PVA frente a CMC), probablemente afecta a las prestaciones del producto del apósito, como la sortividad (las fibras se convierten en los conductores estructurales de la acción capilar) y la durabilidad (las fibras proporcionan un soporte estructural y una tolerancia mecánica frente a las fuerzas que están alineadas con su dirección primaria). En consecuencia, los investigadores evaluaron la direccionalidad de las fibras en los dos tipos de apósitos primarios mediante el procesamiento digital de imágenes de microscopía de las superficies de los apósitos, que se adquirieron utilizando un microscopio óptico estereoscópico de luz (Axiolab A450909; Carl Zeiss AG, Oberkochen, Alemania). Las micrografías de las superficies de los apósitos se adquirieron en modo de luz transmitida utilizando un objetivo de 1,25x aumentos, una cámara digital montada en C (Swift Cam SC1803; Swift Optical Instruments Inc, Schertz Texas) y el software Swift Imaging (versión 3.0, Swift Optical Instruments Inc.). Se capturaron cinco campos de visión (FOV) en ubicaciones superficiales consistentes de dos especímenes de apósitos primarios de cada tipo: Un FOV estaba situado en el centro del apósito, y los otros cuatro FOV formaban una cruz alrededor del centro del apósito, y cada uno de estos FOV periféricos estaba situado a una distancia de 2,5 cm de los bordes del apósito. Esto dio lugar a un total de 15 micrografías digitales de los FOV por tipo de apósito, cada una con dimensiones de 4.912 × 3.684 píxeles (1 píxel cuadrado = 0,919 μ m²). A efectos de los análisis de direccionalidad de las fibras, los FOV adquiridos se dividieron además en tres sub-FOV rectangulares, cada uno de ellos con dimensiones de 1445×3288 píxeles. Los análisis de direccionalidad de las fibras se llevaron a cabo utilizando el plugin "OrientationJ" del conjunto de software ImageJ (versión 1.X),^{27,28} que segmenta las fibras en las micrografías digitales y calcula la función de probabilidad para su orientación planar en cada sub-FOV analizado. Tras calibrar este código y verificar visualmente sus prestaciones, se extrajeron los histogramas normalizados de las orientaciones de las fibras en los apósitos primarios estudiados.

Resistencia de los apósitos primarios tras un uso simulado.

Inmediatamente después de las sesiones de uso simulado, se ensayó la resistencia a la tracción de cada muestra de apósito primario utilizando una máquina de ensayos electromecánicos (Instron modelo 5944; Instron Co) equipada con una célula de carga de 2kN, siguiendo un protocolo que se basa en la norma ASTM D882-02.²⁹ Las muestras de apósito primario preparadas según la norma de ensayo mencionada se estiraron a una velocidad de deformación de 50 mm/min hasta que se produjo el fallo final. A partir de los datos de fuerza-deformación resultantes, se trazaron las curvas de tensión-deformación de los apósitos tras el uso simulado y se calculó para cada prueba el área bajo la curva de tensión-deformación, que es la densidad de energía de deformación (SED) hasta el fallo, utilizando un código informático MATLAB dedicado a (ver. R2019a; MathWorks, Inc, Natick, Massachusetts). Sobre la base

de estos análisis microscópicos de las orientaciones de las fibras, el apósito ExAg-PVA se trató como una estructura sin una preferencia direccional específica (es decir, se prepararon muestras de ensayo de este tipo de apósito y se probaron mecánicamente en direcciones aleatorias). Sin embargo, el apósito primario que contiene plata Ag-CMC, que tiene una preferencia direccional específica de sus fibras (como se detalla más adelante en los Resultados), se probó en dos configuraciones diferentes: en las que la dirección principal de sus fibras estaba totalmente alineada con el eje de carga de la máquina de ensayo de materiales, y en las que las fibras estaban fuera de dicha alineación.

Análisis estadísticos

Todos los experimentos descritos anteriormente se llevaron a cabo en réplicas de seis y las estadísticas descriptivas de las medias y las SD fueron calculadas para los volúmenes de fluidos retenidos, la distribución del contenido de fluidos entre los apósitos primarios y secundarios por cada duración de uso simulada (5, 10 y 15 horas) y la SED hasta el fallo de los apósitos primarios (en función de la direccionalidad de las fibras con respecto al eje de carga, como se ha indicado anteriormente). A continuación, se realizaron análisis de varianza (ANOVA), seguidos de comparaciones múltiples post-hoc de Tukey-Kramer por pares, para identificar posibles diferencias entre los rendimientos de los apósitos en las pruebas de gestión de fluidos (sortividad) y de resistencia de los materiales descritas anteriormente. En concreto, se realizaron ANOVAs de dos vías para los factores del tiempo de uso y el tipo de apósito primario para los datos de retención y distribución de fluidos. Además, se realizó un ANOVA de tres vías para los factores del tiempo de uso, el tipo de apósito primario y la direccionalidad del ensayo de tracción con respecto a la orientación de las fibras (en el apósito primario que mostraba preferencia direccional de la orientación de las fibras) para los datos de resistencia del material. En el último ANOVA de tres vías sólo se tuvieron en cuenta los tiempos de exposición más largos, de 10 y 15 horas, para los que se había acumulado una masa de líquido considerable en los apósitos primarios probados. Con respecto al factor de direccionalidad, basado en los análisis de microscopía, el último ANOVA consideró que el apósito ExAg-PVA, que no mostraba ninguna preferencia direccional específica y consistente de sus fibras, tenía una única propiedad de resistencia (SED-a-fallo). Sin embargo, la Ag-CMC tenía dos propiedades de resistencia, a saber, la resistencia medida (1) cuando las fibras estaban totalmente alineadas con el eje de carga de la máquina de ensayo de materiales y, (2) cuando estaban fuera de dicha alineación. $P < .05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Cuando se examinó de forma aislada, la absorbencia del apósito primario ExAg-PVA fue menor (aproximadamente 11-22%) que la del apósito primario de plata Ag-CMC (Figura 2a). Sin embargo, esta diferencia se debió a una transferencia más eficaz del fluido exudado del apósito ExAg-PVA al apósito secundario, como resulta evidente al examinar los datos de la distribución del fluido entre los apósitos primario y secundario (Figura 2b). En concreto, cuando funcionaba en un par con el apósito ExAg-PVA, el apósito secundario contenía aproximadamente el doble de cantidad de líquido en el punto de tiempo de 10 horas y 1,5 veces la cantidad de líquido

después de 15 horas con respecto al par de comparación (Figura 2b). La dinámica de la distribución del líquido entre los apósitos primario y secundario a lo largo del tiempo (Figura 2b) reveló además que el depósito del apósito secundario comenzó a recibir líquido no antes de las 5 horas desde el momento de la aplicación del apósito (Figura 2b). Después de 15 horas, el apósito secundario compartía aproximadamente el 54,2% del líquido retenido cuando el apósito primario era ExAg-PVA, pero sólo el 36,7% cuando se utilizaba el apósito primario de Ag-CMC ($P < 0,05$; Figura 2b). Es importante destacar que estos resultados representan las prestaciones de los pares de apósitos y, por lo tanto, reflejan mejor la práctica clínica del mundo real, a diferencia de las evaluaciones de la función de los apósitos aislados (Figura 2b).

Los análisis de imágenes de microscopía digital de los apósitos primarios indicaron que el apósito ExAg-PVA no presentaba una preferencia direccional de fibras distinguible. En concreto, para verificar la relativa falta de preferencia direccional del apósito ExAg-PVA con respecto a la del apósito primario con plata Ag-CMC, los investigadores calcularon la integral delimitada entre la curva del histograma de orientación de las fibras y el nivel 0,5 (punto medio) para los dos apósitos primarios. Esta integral se define aquí como el índice de

orientación de la fibra (FOI). Cuando un apósito no muestra una preferencia direccional de sus fibras, las áreas positivas y negativas entre la curva del histograma antes mencionada y el nivel 0,5 se anulan aproximadamente, lo que da lugar a un valor FOI relativamente bajo. Los análisis de los datos del FOI indicaron que el apósito ExAg-PVA tenía un FOI estadísticamente significativo, aproximadamente 3,9 veces menor ($15,6 \pm 11,8$) con respecto al del apósito primario con plata Ag-CMC ($60,8 \pm 48,8$; $P < 0,05$ para cinco FOVs de microscopio diferentes en cada tipo de apósito). Esta relación de propiedades FOI demuestra cuantitativamente la fuerte preferencia de la alineación de las fibras en el apósito primario de Ag-CMC hacia la dirección de las costuras de refuerzo visibles en dicho apósito (la dirección de 90° marcada en la Figura 3a). Cabe destacar que el histograma de la orientación de las fibras de este último apósito (Ag-CMC) estaba siempre por encima del nivel del punto medio, lo que indica de nuevo una fuerte preferencia direccional (Figura 3a). La inspección visual de los datos de microscopía confirmó que la mayoría de las fibras del apósito primario de Ag-CMC estaban alineadas y agrupadas para conectarse a las costuras verticales (orientadas a 90°). Las micrografías demostraron además numerosos huecos de forma elíptica con dimensiones características de longitud máxima de aproximadamente 400 a $600 \mu\text{m}$ en el apósito primario de Ag-CMC (Figura 3a). Estos hallazgos, de una orientación preferente de las fibras y de la abundante presencia de vacíos no circulares, justificaron la selección del apósito primario con contenido de plata Ag-CMC por tener una preferencia direccional específica (es decir, a lo largo de sus costuras visibles) con el fin de realizar más pruebas mecánicas, como se indica a continuación.

Para las pruebas mecánicas de los apósitos primarios después del uso simulado, se seleccionaron los puntos de tiempo más tardíos de 10 y 15 horas de exposición al líquido porque los resultados anteriores indicaban que a las 10 horas y después, ambos tipos de apósitos primarios habían transferido líquido a sus apósitos secundarios emparejados (Figura 2b). Por lo tanto, en los puntos de tiempo de 10 y 15 horas, ambos tipos de apósitos primarios utilizaron sus depósitos de fluido de una manera que indica que fueron probados en su estado "húmedo". Además, basándose en los resultados de los análisis microscópicos, el apósito ExAg-PVA se ensayó como una estructura sin una preferencia direccional específica (es decir, independientemente de la dirección en la que se cortaron las muestras de ensayo de este tipo de apósito), mientras que el apósito Ag-CMC se ensayó en dos configuraciones diferentes: totalmente alineado con la orientación primaria de las fibras (dirección de 90°), que es la dirección de las costuras visibles, y fuera de dicha alineación (es decir, seleccionada al azar pero diferente de la dirección de 90°).

Los datos de SED a fallo para los dos tipos de apósitos primarios se muestran en la Figura 3b y demuestran diferencias considerables en los comportamientos mecánicos de los tipos de apósitos posteriores al uso, especialmente en lo que respecta a la ductilidad del apósito ExAg-PVA frente al producto Ag-CMC. La ductilidad es el grado en que un material o una estructura puede soportar deformaciones plásticas/irreversibles y seguir absorbiendo energía de deformación bajo carga de tracción antes de que se produzca un fallo catastrófico. Curiosamente, el apósito ExAg-PVA parecía ganar ductilidad a medida que absorbía más líquido y se gelificaba y, en consecuencia, a las 15 horas, tenía una SED hasta el

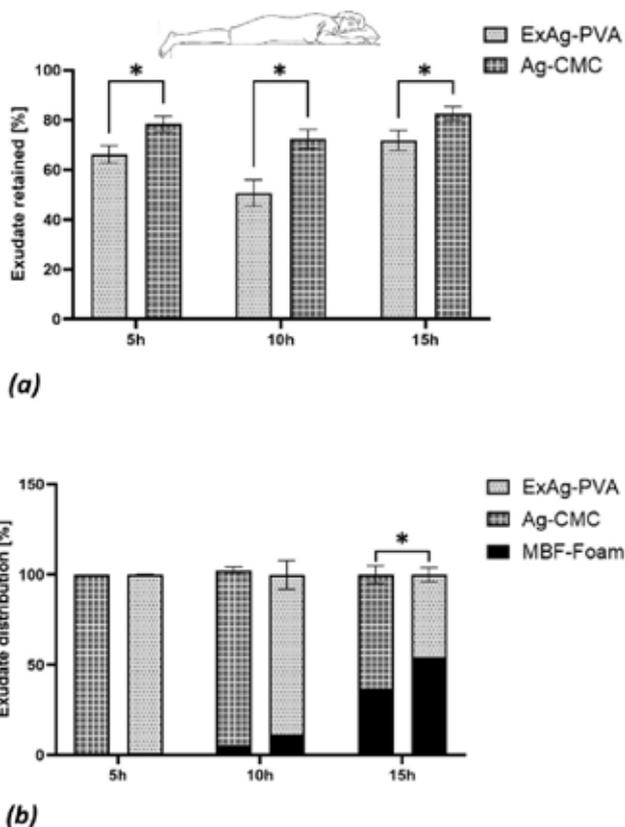


Figura 2. Rendimiento de absorción y retención de fluidos de los apósitos probados (a) El fluido retenido en los apósitos primarios, que refleja la sortividad de estos apósitos (indicado como porcentaje del volumen total de fluido retenido en los apósitos primarios y secundarios más el fluido residual en el lecho de la herida simulada). (b) La distribución de fluidos entre los apósitos primario y secundario tras 5, 10 y 15 horas de uso simulado en heridas descargadas (como en posición prona). Las barras de error son las SD de los valores medios de seis repeticiones de prueba por configuración de prueba y un asterisco indica una diferencia estadísticamente significativa en la medida de resultado pertinente ($P < 0,01$).

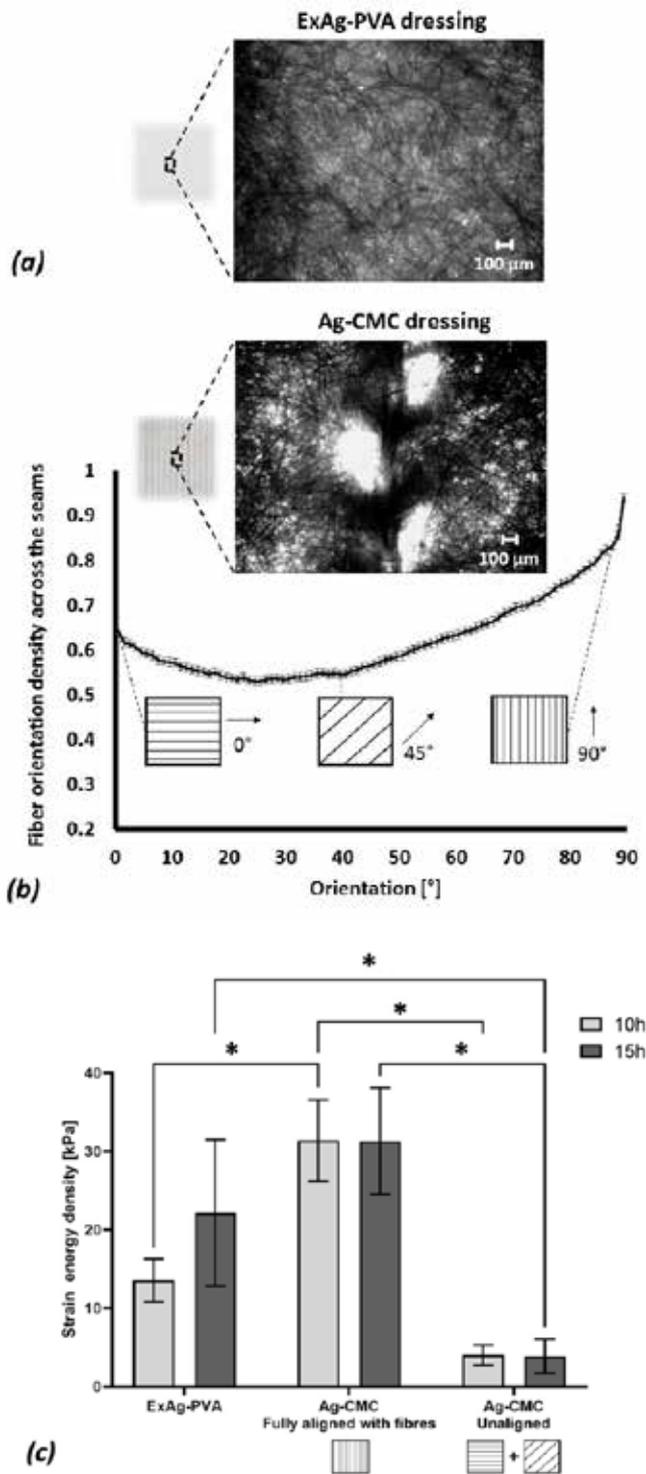


Figura 3. Análisis de la estructura-función de los apósitos primarios probados (a) Un ejemplo de imagen microscópica del apósito Exufiber Ag+ (ExAg-PVA). (b) Análisis de imágenes de microscopía representativo de la orientación de las fibras en el apósito de Ag-carboximetilcelulosa sódica (CMC), que muestra la distribución planar normalizada de las orientaciones de las fibras en este tipo de apósito primario. (c) La densidad de energía de deformación hasta el fallo de los dos tipos de apósitos primarios ensayados tras un uso simulado de 10 y 15 horas, donde el producto Ag-CMC se ha ensayado en dos configuraciones, bien en plena alineación de la dirección principal de las fibras del apósito con el eje de carga de la máquina de ensayo, o bien fuera de dicha alineación. Las barras de error son las SD de los valores medios de seis repeticiones de prueba por configuración de prueba y un asterisco indica una diferencia estadísticamente significativa en la medida de resultado pertinente ($P < 0,01$).

fallo 1,7 veces mayor que a las 10 horas. Por el contrario, la transformación de la gelificación no se tradujo en una mayor ductilidad para el apósito primario de Ag-CMC; sus datos de SED a fallo fueron indistintos para los puntos de tiempo de 10 y 15 horas (Figura 3b). Además, las pruebas de resistencia mencionadas antes indicaron claramente que la principal estructura de carga en el apósito primario de Ag-CMC eran, de hecho, las costuras de refuerzo (visibles) y las fibras (casi) orientadas a 90°. Cuando se probó fuera de la alineación, la resistencia del apósito primario de Ag-CMC disminuyó significativamente, en más de 8 veces ($P < 0,05$). Con respecto a la resistencia mecánica del apósito ExAg-PVA, el apósito primario de Ag-CMC tenía una resistencia fuera de la alineación que era aproximadamente cuatro y seis veces menor para los puntos de tiempo de 10 y 15 horas, respectivamente ($P < 0,05$).

DISCUSION

Los exudados de las heridas son fundamentales para la reparación de los tejidos, ya que facilitan la movilidad celular y el transporte de moléculas de señalización y factores de crecimiento a través del lecho de la herida. Sin embargo, la producción excesiva de exudado puede provocar maceración, convertirse en un medio para las infecciones o prolongar el periodo de inflamación.^{30,31} Así pues, el exceso de exudado debe ser absorbido y retenido en los apósitos terapéuticos para favorecer el proceso natural de cicatrización de la herida. La práctica clínica en el tratamiento de las heridas cavitarias, así como de otras heridas con gran exudación (como las úlceras venosas de las piernas y las quemaduras), consiste en utilizar un apósito no adherente como apósito primario para inducir un entorno húmedo de cicatrización de la herida, al tiempo que se maximiza el contacto del apósito con el lecho de la herida para lograr una absorción eficaz. A continuación, se aplica un apósito secundario para cerrar la herida y protegerla de posibles traumas mecánicos y de la invasión de patógenos, al tiempo que se permite la evaporación del exudado y la liberación de los gases derivados. El apósito secundario también proporciona potencialmente un depósito adicional para la absorción y la retención de los fluidos de la herida, pero depende en gran medida de la sortividad del apósito primario para un tratamiento eficaz del exudado. Por lo tanto, para que los tratamientos sean eficaces, los apósitos primarios y secundarios deben trabajar en sinergia; ambos apósitos deben compartir la masa de fluido retenida de la forma más equitativa posible y no acercarse a su capacidad máxima de absorción de fluido hasta que esté indicado un cambio de apósito.^{3,10,11} Cabe destacar que, para lograr el realismo clínico, la sortividad debe evaluarse probando un par de apósitos con un líquido de prueba relativamente viscoso, no acuoso, que fue el enfoque del presente estudio.^{10,11} El nuevo exudado no puede entrar en un apósito primario si no hay espacio para él en la parte del apósito que entra en contacto con la herida; sin embargo, la existencia de dicho espacio disponible depende del transporte adecuado del exudado existente desde el apósito primario al secundario.^{10,11} La acción capilar que permite este movimiento de fluido es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de la viscosidad del fluido transferido (véase la ecuación 2 en Lustig et al¹⁰); es decir, cuanto más viscoso sea el fluido, más difícil será su transporte contra la gravedad hacia el apósito secundario en cualquier herida descargada.¹⁰ Cabe destacar que las heridas sin carga pueden producirse en la práctica clínica del mundo real e incluyen, por ejemplo, las heridas sometidas a fuerzas del

peso corporal, como las úlceras plantares del pie diabético o las lesiones por presión del sacro en pacientes con ventilación supina, o las heridas comprimidas por un dispositivo médico, como las medias de compresión aplicadas en las úlceras venosas de las piernas. El presente estudio y la configuración de las heridas exudativas robóticas se aplican únicamente a las heridas sin carga; no se tuvo en cuenta la complejidad biofísica adicional que surge de la acción del peso corporal o de las fuerzas externas (por ejemplo, relacionadas con los dispositivos médicos) sobre una herida o sus alrededores.

Los apósitos de fibra gelificante basados en fibras de PVA o CMC se utilizan como apósitos primarios en una variedad de tipos de heridas muy exudativas. Estos apósitos están destinados a formar un gel suave y cohesivo cuando entran en contacto con el exudado, lo que induce la humedad necesaria en la herida. Sin embargo, dichos apósitos deben presentar una acción capilar suficiente (sortividad) para transferir eficazmente cualquier exceso de fluidos exudados fuera del lecho de la herida y evitar que se acumulen en las interfaces entre la herida y el apósito o dentro de cualquier espacio de socavación o túnel.^{3,10,11} En este trabajo, se desarrolló un sistema robótico fantasma de múltiples réplicas de heridas simuladas y se utilizó para evaluar la sinergia en los rendimientos de absorción y retención de fluidos (facilitados por la sortividad) de dos productos de apósitos primarios de fibra gelificante que contienen plata, líderes en el mercado, cuando se utilizan con un apósito de espuma secundario, según la práctica clínica. También se comprobó la capacidad de estos apósitos primarios de permanecer intactos mientras se les somete a fuerzas de tracción después de sesiones de uso simuladas (es decir, de mostrar una durabilidad clínicamente relevante). Estas fuerzas de tracción imitan el efecto mecánico de las fuerzas que un clínico aplicaría con sus dedos enguantados o fórceps al retirar un apósito usado y sustituirlo por uno nuevo.

El ExAg-PVA fue sustancialmente más eficaz en la transferencia de simulantes de exudado al apósito de espuma secundario en comparación con el Ag-CMC. El apósito ExAg-PVA contenía menos líquido en cada punto de tiempo, y su apósito secundario emparejado aceptaba ese líquido y lo retenía en cantidades crecientes con el tiempo. Estos últimos resultados son especialmente innovadores porque revelan, por primera vez en la literatura, que el proceso de reparto se inicia entre 5 y 10 horas después de la aplicación de los apósitos y se amplía a partir de entonces. Específicamente, el apósito primario ExAg-PVA proporciona mayores cantidades de líquido para la absorción y retención por el apósito secundario, aproximadamente 2 y 1,5 veces las cantidades de líquido en los puntos de tiempo de 10 y 15 horas, respectivamente, con referencia al par de apósitos de comparación. Cuanto más líquido se transfiera al apósito secundario, mayor será la capacidad disponible del apósito primario para gestionar los nuevos exudados entrantes. Por lo tanto, las evaluaciones de laboratorio deben valorar la función de los apósitos en el contexto clínico pertinente (es decir, medir la función del par apósito primario-secundario en lugar de probar los productos de apósito de forma aislada). Es importante destacar que estos resultados experimentales demuestran que el grado y la tasa de compartición de fluidos dependen de los materiales y la composición del apósito, lo que indica que hay opciones más y menos óptimas de combinaciones de apósitos primarios y secundarios.

No obstante, la sortividad y los rendimientos de absorción y retención asociados son sólo un aspecto a tener en cuenta a la hora de evaluar la seguridad y la eficacia de los apósitos para heridas mediante pruebas de laboratorio de bioingeniería. La resistencia mecánica de un apósito primario debe ser suficiente para soportar las fuerzas que se producen a lo largo del ciclo de vida del apósito, incluso bajo las fuerzas de extracción que un clínico aplica cuando se retira el apósito. A pesar de estar expuesto al agresivo entorno químico y termodinámico de la herida, un apósito no debe desintegrarse ni dejar restos o partículas en la herida. Cualquier residuo (incluso las micropartículas) que se origine en el apósito primario y se extienda por la superficie de la herida puede iniciar una reacción de cuerpo extraño por la que el sistema inmunitario intenta formar un granuloma (agregación de macrófagos y fibroblastos alrededor de cada partícula para aislarla de los tejidos corporales). Tales acontecimientos consumen valiosos esfuerzos inflamatorios y de reparación tisular, que restan recursos biológicos locales de curación (por ejemplo, el número potencial de células inmunitarias y de fibroblastos que están disponibles para la tarea de reparación tisular).^{3,10,15,32}

Los análisis de imágenes de microscopía no mostraron una preferencia direccional consistente y fuerte de las fibras en el apósito ExAg-PVA, lo que indica una baja preferencia de resistencia direccional en comparación con el Ag-CMC, que sí demostró una fuerte preferencia direccional asociada a su estructura de tejido, específicamente hacia las costuras de refuerzo visibles del apósito. Los resultados de las pruebas de durabilidad fueron consistentes con los hallazgos de la microscopía antes mencionados para la Ag-CMC. En concreto, la Ag-CMC demostró una escasa resistencia mecánica cuando la dirección de las fuerzas de tracción no se alineaba completamente con la de las costuras de refuerzo. Además, las pruebas mecánicas actuales indicaron que la resistencia del apósito de Ag-CMC es proporcionada predominantemente por las costuras de refuerzo visibles y las fibras estrechamente alineadas; esto impone un requisito del mundo real (no presentado por el fabricante) de que un clínico que retire el apósito debe ser consciente de la orientación de las costuras e intentar tirar en esa dirección específica para evitar el desgarro accidental (parcial o completo). Sin embargo, al retirar un apósito primario de la cavidad de la herida, la probabilidad de que un enfermero tire (a ciegas) del apósito en una orientación específica que coincida exactamente con la orientación de la fibra primaria del apósito se aproxima a cero. Además, retirar un apósito en línea con la orientación primaria de sus fibras se hace aún más difícil si el apósito adquiere el mismo color que el exudado mientras está en la herida. Dado que los apósitos suelen estar plegados en la cavidad de la herida y la mayor parte de su estructura es invisible, incluso si un enfermero intentara hipotéticamente tirar del apósito en una dirección específica (para ajustarse a las propiedades óptimas de absorción de energía mecánica hasta el fallo del apósito), entonces, desde una perspectiva de rentabilidad, un apósito que requiere ser retirado en una orientación específica y una atención adicional a ese aspecto se suma a la carga de trabajo clínico. Lo anterior implica que en el mundo real, en escenarios clínicamente relevantes, el Ag-CMC tendría una resistencia de cuatro a seis veces menor (es decir, absorción de energía mecánica hasta el fallo) que la del apósito ExAg-PVA, y el apósito Ag-CMC es, por tanto, mucho más probable que deje restos o partículas en una herida. La probabilidad de que

se produzcan estos fallos en el apósito aumenta aún más cuando una herida presenta socavación, está tunelizada o tiene superficies pegajosas o rugosas, todo lo cual puede estar asociado a mayores fuerzas de extracción necesarias para liberar el apósito usado para ser cambiado.

Como en cualquier estudio experimental, existen limitaciones en la capacidad de imitar los procesos in vivo y la gran variedad de escenarios clínicos. En consecuencia, en futuros trabajos, se justifica la realización de experimentos adicionales centrados en heridas típicamente no cargadas, como las úlceras venosas de las piernas. También es necesario probar otros tipos de apósitos y tecnologías de diversos fabricantes e incluir el aspecto de la rentabilidad frente a los parámetros de rendimiento medidos. Otros sensores y análisis posteriores pueden añadirse potencialmente al aparato (y a cada unidad de simulante de herida) o integrarse en la metodología de las pruebas, como la monitorización continua del pH dentro de la herida o la espectrometría de masas de los fluidos residuales tras los períodos de uso del apósito. Se pueden lograr más avances introduciendo sustitutos de exudado que contengan microbiomas específicos que puedan representar diferentes etiologías de heridas, como las lesiones por presión infectadas o las úlceras de pie diabético. Todas estas mejoras futuras requerirían estudios adicionales de validación y fiabilidad antes de informar a la práctica clínica.

CONCLUSIONES

Utilizando un sistema robótico fantasma automático de múltiples heridas de cavidad abierta, los autores evaluaron la absorbencia y la retención y, por tanto, las prestaciones de sortividad de los apósitos de fibra gelificante que contienen plata emparejados con un apósito de espuma secundario. Se comprobó la durabilidad mecánica de los apósitos primarios que contienen plata tras un uso simulado. El sistema y el protocolo experimentales actuales se diseñaron haciendo hincapié en la relevancia clínica de las pruebas de laboratorio de bioingeniería, para reproducir la forma en que se utilizan los apósitos en la práctica y considerar los escenarios del mundo real que pueden estar asociados con su fracaso. En consonancia con el trabajo publicado anteriormente por los autores, se identificaron de nuevo la sortividad y la durabilidad como factores críticos que deben evaluarse al valorar los apósitos para heridas en las pruebas de laboratorio.^{3,10,11} Los presentes hallazgos refuerzan aún más que los apósitos para heridas que pertenecen a una determinada categoría de productos, como los apósitos de fibra gelificante que contienen plata, no son todos iguales, y la absorción específica, la retención y, lo que es más importante, la capacidad de trabajar sinérgicamente con un apósito secundario (lo que permite una buena sortividad) difieren entre los productos, dependiendo de los materiales específicos y la composición del apósito.^{3,10,32,33} Los presentes datos experimentales revelaron que el apósito ExAg-PVA tiene mejor sortividad y durabilidad que el producto de comparación Ag-CMC. Además, los autores describieron la dinámica del intercambio de fluidos entre los apósitos primarios y secundarios e identificaron la importancia de no tener una direccionalidad específica de las fibras en un apósito primario para la durabilidad y la seguridad de las retiradas posteriores al uso. La cuantificación comparativa de estas capacidades debería ayudar a los responsables de la toma de decisiones, tanto clínicos como no clínicos, a evaluar y seleccionar los apósitos que mejor se adapten a las necesidades de sus

pacientes. Al igual que con cualquier trabajo preclínico, los resultados actuales del laboratorio deben ser validados frente a ensayos controlados aleatorios con tamaños de muestra apropiados de diferentes etiologías de heridas. La función del trabajo de laboratorio que aquí se expone es principalmente la de orientar esa posible investigación clínica para que se centre en los aspectos novedosos del intercambio de fluidos entre los apósitos primarios y secundarios de la herida, así como en la capacidad de los apósitos primarios de permanecer intactos durante su retirada, temas que hasta ahora no se han abordado suficientemente en la literatura.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea, en el marco de la subvención Marie Skłodowska-Curie, y también ha recibido apoyo parcial del Ministerio de Ciencia y Tecnología de Israel (subvención del Programa de Dispositivos Médicos nº 3-17421, concedida al profesor Amit Gefen en 2020) y de Mölnlycke Health Care (Gotemburgo, Suecia). Los autores agradecen a la Sra. Orel Belo, ingeniera de laboratorio del laboratorio Gefen, el apoyo prestado al trabajo experimental. Los autores no han revelado ninguna otra relación financiera relacionada con este artículo. Presentado el 23 de julio de 2021; aceptado en forma revisada el 1 de noviembre de 2021; publicado en línea antes de su impresión el 14 de marzo de 2022. Copyright *Avances en la atención de la piel* y heridas y el Consejo Mundial de Terapeutas Enterostomales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación por este estudio.

REFERENCIAS

1. Sen CK. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Adv Wound Care* 2019;8:39-48.
2. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: update from 2012/2013. *BMJ Open* 2020;10:e045253.
3. Gefen A, Ousey K. Safe and effective wound care during the COVID-19 pandemic. *J Wound Care* 2020;29:622-3.
4. Sen CK. Human wound and its burden: updated 2020 compendium of estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2021;10:281-92.
5. How To Guide: Managing High Exudate Wounds - A Wounds UK Publication. <https://www.wounds-uk.com/resources/details/how-to-guide-managing-high-exudate-wounds>. Last accessed February 18, 2022.
6. Cutting KF. Wound exudate: composition and functions. *Br J Community Nurs* 2003;8(Supp3):S4-9.
7. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11(Supp1):S1-28.
8. Junker JPE, Kamel RA, Caterson EJ, Eriksson E. Clinical impact upon wound healing and inflammation in moist, wet, and dry environments. *Adv Wound Care* 2013;2:348-56.

9. Woundsource Resource Database. <https://www.woundsource.com/product-category/dressings/gelling-fiber-dressings>. Last accessed March 11, 2022.
10. Lustig A, Alves P, Call E, Santamaria N, Gefen A. The sorptivity and durability of gelling fibre dressings tested in a simulated sacral pressure ulcer system. *Int Wound J* 2021;18:194-208.
11. Gefen A, Santamaria N. Saturation of a dressing applied to an exuding wound: The gap between clinical judgment and laboratory testing. *Wounds Int J* 2021;12:20-6.
12. Lustig A, Gefen A. Fluid management and strength post-simulated use of primary and secondary dressings for treating diabetic foot ulcers: robotic phantom studies. *Int Wound J* 2022;19:305-15.
13. Lustig A, Gefen A. Three-dimensional shape-conformation performances of wound dressings tested in a robotic sacral pressure ulcer phantom. *Int Wound J* 2021;18:670-80.
14. Wood RA. Disintegration of cellulose dressings in open granulating wounds. *Br Med J* 1976;1:1444-5.
15. Chakravarthy D, Rodway N, Schmidt S, Smith D, Evancho M, Sims R. Evaluation of three new hydrocolloid dressings: retention of dressing integrity and biodegradability of absorbent components attenuate inflammation. *J Biomed Mater Res* 1994;28:1165-73.
16. ASTM D412 - 06, Standard Test Methods for Vulcanized Rubber and Thermoplastic Elastomers - Tension, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2006, www.astm.org.
17. Xu F, Lu TJ. Chapter 3 Skin Biothermomechanics: modeling and experimental characterization. *Adv Appl Mech* 2009;43:147-248.
18. Kuthe CD, Uddanwadiker RV. Investigation of effect of fiber orientation on mechanical behavior of skeletal muscle. *J Appl Biomater Funct Mater* 2016;14:e154-62.
19. Graham HK, McConnell JC, Limbert G, Sherratt MJ. How stiff is skin? *Exp Dermatol* 2019;28:4-9.
20. Friedman R, Haimy A, Epstein Y, Gefen A. Evaluation of helmet and goggle designs by modeling non-penetrating projectile impacts. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2019;22:229-42.
21. Gefen A, Haberman E. Viscoelastic properties of ovine adipose tissue covering the gluteus muscles. *J Biomech Eng* 2007;129:924-30.
22. Gefen A. Not all superabsorbent wound dressings are born equal: theory and experiments. *J Wound Care* 2021;30:738-50.
23. Dini V, Salvo P, Janowska A, Di Francesco F, Barbini A, Romanelli M. Correlation between wound temperature obtained with an infrared camera and clinical wound bed score in venous leg ulcers. *Wounds* 2015;27:274-8.
24. Barnea Y, Weiss J, Gur E. A review of the applications of the hydrofiber dressing with silver (Aquacel Ag) in wound care. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:21-7.
25. Walker M, Parsons D. Hydrofiber® Technology: its role in exudate management. *Wounds UK* 2010;6:31-38.
26. Hurlow J. AQUACEL® Ag dressing with Hydrofiber® technology. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2012;1:104-7.
27. Rezakhaniha R, Agianniotis A, Schrauwen JT, et al. Experimental investigation of collagen waviness and orientation in the arterial adventitia using confocal laser scanning microscopy. *Biomech Model Mechanobiol* 2012;11:461-73.
28. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 2012;9:671-5.
29. ASTM D882-02, Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2002, www.astm.org.
30. Expert working group; Satellite expert working group. Wound exudate and the role of dressings. A consensus document. *Int Wound J* 2008;5(Suppl 1):iii-12.
31. Harding K, Carville K, Chadwick P, et al. World Union of Wound Healing Societies. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) Consensus Document. Wound exudate: effective assessment and management. *Wounds Int* 2019. <https://www.woundsinternational.com/download/resource/7732>.
32. Grande A, Sivakumaran D. Assessment of the wet strength and log reduction capacity of a silver alginate dressing. 2016 Symp Adv Wound Care (SAWC) April 13-17. 2016:5.
33. Gefen A, Santamaria N, Creehan S, Black J. Patient safety may be compromised if study conclusions are generalized to products that make similar claims but have no equivalent research evidence. *J Patient Saf Risk Manag* 2019;24:37-45.