

Tratamiento con ciprofloxacino tópico en solución acuosa estéril sobre úlceras de evolución tórpida

Chaparro Recio, M.*; González Valle, D.**, Novo García, E.***; Urgel Lázaro, C.*; De Miguel Jimeno, J. M.**** e Iañez Galán, J.*

* Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Balconcillo. Guadalajara. ** Atención Pública Domiciliaria. Centro de Salud Balconcillo. Guadalajara. *** Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Guadalajara. **** Rehabilitación. Hospital General Universitario de Guadalajara.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la eficacia de la aplicación de solución tópica estéril de ciprofloxacino como tratamiento local de úlceras de piel considerando las diferentes etiologías y el perfil de la población que las presentaba.

DISEÑO: Ensayo terapéutico.

SUJETOS: Se incluyeron 46 úlceras, 32 en mujeres de 78 ± 13 años y 14 en varones de entre 69 ± 17 años.

MATERIAL Y MÉTODO: Se clasificaron las úlceras según etiología en varicosa, diabética, traumáticas, postquirúrgicas y de presión. Para cada una se recogieron las siguientes variables: tiempo de evolución antes y después del estudio, localización y estadio según la NPUAP, tamaño medido en cm^2 y velocidad media de curación ($S_f - S_i/T$), siendo S_f y S_i las superficies final e inicial entre cada observación y T el tiempo entre cada dos observaciones. Consideramos la presencia de enfermedades sistémicas y el apoyo social con que contaban. En cada úlcera se realizó cultivo instaurándose tratamiento con ciprofloxacino tópico, analizando en el seguimiento la reducción de superficie semanal del lecho ulceroso y el tiempo hasta su completa epitelización.

RESULTADOS: la distribución según su etiología fue: 34,7% varicosas, 8,6% diabéticas, 45,6% de presión, 6,5% traumáticas, 4,3% postquirúrgicas. Los cultivos obtenidos demostraban la existencia de colonias en el 82,6%; el 56,5% presentaban colonización mixta, siendo el germe más frecuentemente cultivado el estafilococo aureus, seguido de estreptococo grupo D, pseudomonas y E. coli. Las curaciones globales fueron del 79% y por grupos etiológicos: 93,75% en UV, 25% UD, 50% UP, 100% UT, 50% PQ, encontrándose un mayor porcentaje de curación con diferencias estadísticamente significativas en UV y UT respecto a UD y UP. Se observó una correlación no lineal cúbica entre la disminución superficial semanal y la velocidad media de curación con el tiempo que duraba el tratamiento con ciprofloxacino.

CONCLUSIONES: La mayor parte de los pacientes con úlceras presentan patología de base sistémica. Existe colonización bacteriana en un alto porcentaje. La terapia con ciprofloxacino tópico en solu-

ción acuosa estéril puede ofrecer una nueva alternativa para cualquier tipo de lesión ulcerosa con escaso riesgo de efectos colaterales.

Palabras clave

Ciprofloxacino. Úlcera. Colonización. Tratamiento tópico.

Treatment with topical ciprofloxacin in sterile aqueous solution on poorly evolving ulcers

SUMMARY

OBJECTIVE: To determinate the efficacy due to the application of sterile topic solution with ciprofloxacin as local treatment on skin wounds, considering the different etiologies and the profile of the population in treatment.

DESIGN: Therapeutic trial.

SUBJECTS: 46 ulcers were included, 32 in women 78 ± 13 years old and 14 in male who were 69 ± 17 years old.

MATERIAL AND METHODS: We classified the wounds, using the etiology, as varicose, diabetic, posttraumatic, postsurgery and sore ulcers. We compiled the follow variables: evolution time before and after the treatment with ciprofloxacin, localitation, and classification based on NPUAP, size measured in cm^2 and mean healing velocity ($S_f - S_i/T$) considering S_f and S_i the surfaces after and before for each observation and T the time between two observations. We considered the presence of systemic diseases and the social support. We took culture for each ulcer beginning treatment with topic ciprofloxacin, and we analized the reduction week surface in the wound bed and the time to a complete healing.

RESULTS: The distribution in function of the etiology was: 34.7% varicoses, 8.6% diabetics, 45.6% sores ulcers, 6.5% traumatics, 4.3% postsurgery. The culture showed the presence of UFCs in 85.6%; 56.5% appear with mixed colonization and the most frequently germ was estaphilococcus aureus, and after estrptococcus D, pseudomonas, and E. coli. The global healings were 79% and for etiology groups were 93.75% in varicose ulcers, 25% in diabetics, 50% in sore ulcers and postsurgery, 100% in traumatics. We found a more healing percentage with significative statistic differences in varicose and traumatic ulcers versus diabetics and sores ulcers. We observed a non lineal cubic correlation between the week surface decrement and mean healing velocity with the time of treatment with ciprofloxacin.

Correspondencia: Manuel Chaparro Recio. Barrio Nuevo, 2, 4º B. 19001 Guadalajara.

Recibido el 6-9-99; aceptado el 2-2-00.

CONCLUSIONS: The most part of patients with ulcers present systemic pathology. There are high colonization index. The therapy with topical ciprofloxacin can offer a new election of treatment with low risk of collateral effects.

Key words

Ciprofloxacin. Ulcer. Colonization. Topic treatment.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras de larga evolución, independientemente de su etiopatogenia, son un motivo frecuente de asistencia al paciente geriátrico y un gran problema de salud pública. En estudios de prevalencia realizados en Suecia durante 1990, el 4-5% de las personas mayores de 65 años presentaban lesiones ulcerosas, representando en EE. UU. el 0,7% de la población general (1).

En EE. UU. el gasto por visitas médicas sobre lesiones varicosas entre los años 1990 y 1992 fue tasado en 2,5 y 1,3 millones de dólares para un 0,12 y un 0,19% de la población general afecta (2). Por otro lado, según recientes estudios realizados en Europa, entre un 11% y un 28-35% de los pacientes domiciliados con inmovilismo poseen úlceras de decúbito, y un tercio en hospitales de crónicos, (3, 4) desarrollándose el 50-70% en las primeras cinco semanas tras disminución de actividad física, sobre todo en mayores de 70 años (5, 6). En un análisis realizado en Baltimore y Maryland en 634 pacientes que reunían dichas características, la prevalencia de úlceras se acercaba al 4,7%, cifra similar a la europea (5).

Las úlceras, y sobre todo las de presión, ocasionan un gravamen de la situación basal del paciente aumentando su comorbilidad, y produciendo un aumento en los costes económicos que en EE. UU. se cifran entre 4.000 y 40.000 dólares por cada úlcera de presión en un año de tratamiento (7). Aunque existen escalas de riesgo de aparición de úlceras basadas en diferentes parámetros recogidos en la clasificación de Norton, Braden, Waterloo, y a pesar de los métodos de prevención, la incidencia se sitúa en un 66% (8) en pacientes geriátricos postquirúrgicos, en los que la mortalidad puede llegar incluso al 27% por cuadros sépticos (5).

La etiología de las úlceras en piel es variada. Hablamos de la úlcera varicosa, úlcera de presión, diabética, isquémica, etc., y otras más raras como las mielodisplásicas, reumatólogicas, hipertensiva de Martorell, por neurotabes, etc. (9). Independientemente de la causa, los mecanismos de producción parecen corresponder a traumatismo, cizalladura, humedad, y en caso de úlceras varicosas, además, a la hipertensión venosa mayor de 70-100 Torr (10). En las úlceras de decúbito, se cree que superando una presión mayor de 160-300 Torr contra superficies de apoyo entre una y dos horas (11, 12), favorecida por factores como la atrofia subcutánea, infección y mecanismos traumáticos que provocarían isquemia local (13, 14); en las de tipo diabético, hay que añadir los defectos

de perfusión por afectación a la microvasculatura y al sistema nervioso periférico.

Existen tanto factores generales ya demostrados en múltiples estudios que influyen en la evolución de todo tipo de úlcera una vez establecida, como locales: la colonización bacteriana, la hidratación del lecho granular, la oxigenación tisular, así como la propia intervención más o menos agresiva en el cuidado diario. Todos ellos contribuyen a favorecer el equilibrio necesario entre la fase inflamatoria (15) y la angiogénica (16). La primera depende de factores de complemento que aumentan la permeabilidad capilar, respondiendo a estímulos infecciosos, estando a su vez mediada por linfocitos y neutrófilos. La segunda necesita la presencia de macrófagos que regulan la conectivización mediada por fibroblastos (16) que origine el soporte para la proliferación epitelial desde el lecho granular.

La colonización bacteriana demostrada por cultivos al aparecer 100.000 UFC, puede presentarse sin signos de infección dilatando la fase inflamatoria (17). La hidratación del lecho favorece la oxigenación celular necesaria para la angiogénesis y la proliferación tisular mediada por TGF-B, IL-1, INF (activadores de fibroblastos) y EGF, IGF-1 y 2 (mediadores de la síntesis de colágeno y de la actividad bactericida de las células blancas) (15-17).

Por último, las curas diarias deberían ser poco agresivas, puesto que provocan citolisis, retrasando la proliferación celular.

Por todo ello, nos interesa aplicar una terapia que hidrate, mantenga un microambiente estéril y cuya aplicación sea escasamente agresiva para el lecho granular.

Proponemos el uso de ciprofloxacin en solución tópica estéril aplicado directamente sobre el lecho granular, el cual está provisto de un amplio espectro de acción que podría ofrecer ventajas sobre el resto de los usados convencionalmente (Neomicina, A. Fusídico, Mupirocina, Sulfadiazina). Además dicho tratamiento no debería presentar sensibilizaciones y su uso debería responder a los consejos de la AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) que recomienda la limitación de antibioterapia tópica entre dos y cuatro semanas (18).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron 46 úlceras de evolución tórpida que no habían curado con las terapias convencionales (limpieza, curas oclusivas, desbridantes, antisépticos y/o antibióticos tópicos diversos distintos al ciprofloxacin), siendo el 30,4% (14) de la muestra pacientes varones con edad $69,64 \pm 17,45$, y 32 mujeres (69,5%) de edad $78,71 \pm 13,94$ clasificados en grupos según la etiología como varicosa (UV), diabética (UD), traumática (UT), postquirúrgica (UPQ) y de presión (UP).

Asociadas a cada úlcera se recopilaron las siguientes variables: tiempo de evolución antes y después del tratamiento con ciprofloxacino, localización, grado en el grupo de presión según NPUAP (National Pressure Ulcer Adviser) (19), y el tamaño medido en centímetros cuadrados, considerando la úlcera similar a una elipse, calculando su eje mayor y menor, según método validado por estudios de Stacey MC y Burnard KJ ($r=0,951$, $p<0,001$) (20). Despreciamos la tercera dimensión dado el riesgo de contaminación que podría conllevar su determinación en decremento de analizar la progresión exófítica de la cicatrización. Se calcularon dos velocidades medias de curación, semanal y global. La fórmula utilizada fue: $(S_f - S_i)/T$, donde S_f y S_i son las superficies final e inicial medida en cm^2 , y T el intervalo de tiempo medido en días; para la primera era de semana en semana, y para la segunda el tiempo total hasta la curación. Otras determinaciones de interés fueron: tipo de apoyo social, presencia de enfermedades sistémicas tales como hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, inmovilismo, demencia, incontinencia, secuelas postictus, estas últimas recopiladas como factores representativos de riesgo de desarrollo de úlceras, principalmente de presión, según escalas de Norton, Braden y Waterloo (21, 22).

En cada úlcera se recogió cultivo en medio húmedo estéril previamente al comienzo del tratamiento con ciprofloxacino tópico. La instauración del mismo se aplicaba empíricamente sin tener en cuenta el resultado del cultivo tras la obtención del consentimiento informado.

El protocolo diario de actuación sobre cada úlcera fue el siguiente: lavado a chorro con suero fisiológico estéril ($\text{NaCl} 0,9\%$) y posteriormente aplicación de Ciprofloxacino en solución acuosa estéril presentado en ampollas monodosis de 0,5 ml al 2 por mil (1 mg de ciprofloxacino). En úlceras de superficie mayor de $6,25 \text{ cm}^2$ se aplicaban dos ampollas, basándonos en las recomendaciones respecto al tamaño de Durán Sacristán y Arcellus Imaz (23). Por último se tapaba el lecho con un apósito estéril bañado en la propia solución, evitándose el contacto directo de la herida con el material de apósito.

Aquellas lesiones que presentaran restos de fibrina previos al estudio fueron desbridadas manualmente (no químicamente) hasta conseguir un lecho granular aceptable. El seguimiento era llevado a cabo diariamente por

personal de enfermería y semanalmente por un único observador. Se analizó el grado de reducción temporal del tamaño de la úlcera mediante análisis visual cualitativo y valoración cuantitativa de la superficie, así como el tiempo de evolución hasta su completa epitelización documentada con material fotográfico.

Consideramos fracaso del tratamiento aquella lesión que presentara incremento de superficie en el plazo de los primeros siete días tras la instauración de Ciprofloxacino, incluso cuando a pesar de haber obtenido ya una buena respuesta inicial, se produjeran reacciones de sensibilización, aumento de la superficie en cualquier control respecto al realizado previamente y/o signos de sobreinfección posterior por gérmenes no sensibles al tratamiento.

Como criterios de exclusión utilizamos: alergia previa a ciprofloxacino, sospecha clínica de gérmenes anaerobios, coexistencia de antibioterapia sistémica por proceso infeccioso agudo, disconformidad por parte del paciente y/o de los familiares a la instauración del nuevo tratamiento. En caso de úlcera de presión se excluyeron las tipo IV de la NPUAP (19), puesto que el estadio final no era objeto de estudio al ser estadio terminal evolutivo.

El análisis estadístico se realizó mediante los test de t-Student, ji-cuadrado y análisis de varianza simple (Anova con índices de Tukey) para la comparación en muestras independientes y pareadas de variables cuantitativas y cualitativas, considerando significativas las diferencias para una $p<0,05$. La regresión entre variables cuantitativas se realizó por métodos lineales y no lineales, considerándose sólo las relaciones estadísticamente significativas para una $p<0,05$. Para el análisis y representación de resultados se utilizó el programa estadístico SPSS versión 8.0.

RESULTADOS

La distribución por sexo y etiología se presenta en la tabla I.

Las patologías sistémicas que podrían tener relación con la progresión de la cicatrización se distribuyeron del siguiente modo: el 50% eran hipertensos, 28,2% diabetes mellitus tipo II, 15,2% diabetes mellitus tipo I, el 21,7% secuelas postictus, 7% insuficiencia respiratoria, 23,9% insuficiencia cardíaca, 7% insuficiencia renal,

TABLA I. Distribución etiológica según sexo

	Varicosa	Diabética	Presión	Traumática	Postcirugía
Varón	3	0	9	2	0
Mujer	13	4	12	1	2
Total	16	4	21	3	2

TABLA II. Distribución etiológica según el apoyo social

	Varicosa	Diabética	Trauma	Presión	Postcirugía
Residencia	3	3	0	3	1
Familiar	3	0	1	18	0
Autonomía	10	1	2	0	0

TABLA III. Distribución etiológica de los cultivos

	Diabética	Varicosa	Traumática	Presión	Postquirúrgica
Estafilococo	2	8	1	9	1
Pseudomonas	3	4	0	6	0
Estrepto. D	4	2	2	8	1
E. agalactiae	3	0	1	0	0
E. coli	0	0	1	8	1
Proteus	0	1	0	8	0
Klebsiella	0	0	0	1	0
Serratia	0	1	0	2	0
Flora	0	4	0	0	0
Estéril	0	3	0	1	0

28,2% demencia, 45,6% inmovilismo e igual cifra para incontinencia.

La situación social correspondía al siguiente patrón: de los 46 pacientes, 10 permanecían ingresados en residencias de ancianos con adecuado apoyo, 22 contaban con apoyo familiar, en los cuales cuatro no era el adecuado, y 14 presentaban independencia para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (tabla II).

De las 46 úlceras analizadas, el 47% presentaban a juicio del observador signos de infección. En nuestra muestra los cultivos obtenidos demostraban la existencia de colonias no saprofitas en el 82,6% de las muestras, resultando el 8,6% informado como estéril y el 8,6% como flora saprofita. La forma de presentación más frecuente dentro de los cultivos con resultado positivo fue de asociación entre varios patógenos, 26 sobre 46 (56,5%), siendo predominante la coexistencia entre estafilococo + pseudomonas + estreptococo D, estafilococo + pseudomonas, E. coli + proteus, estreptococo D + proteus. El germe más fre-

cuentemente cultivado fue E. aureus, seguido de estreptococo grupo D, pseudomonas y E. coli (tabla III).

Las localizaciones se distribuyeron del siguiente modo según la etiología: varicosas, distribuidas en ambas extremidades por igual y en maleolo peroneo como localización más frecuente; diabéticas como «mal perforante plantar» en ambas extremidades inferiores; de presión, cuyas localizaciones más frecuentes fueron en sacro (9), talón (6), trocánter (3) y maleolo (2); postquirúrgicas: dos casos en tórax y traumáticas en falanges distales de extremidades inferiores y superiores.

Se completó el seguimiento en 38 de las 46 úlceras (82,6%), existiendo actualmente cuatro en estudio y no pudiendo concluir en otras cuatro por razones diversas no relacionadas con la eficacia del tratamiento. De las 38 úlceras analizadas, 30 consiguieron la completa curación (79%), fracasando el tratamiento en las ocho restantes (21%). Los resultados del tratamiento distribuidos por grupos etiológicos se muestran en la tabla IV.

TABLA IV. Distribución etiológica de los resultados del tratamiento con ciprofloxacino

	Varicosa	Diabética	Presión	Traumática	Postcirugía
Curada	15	1	10	3	1
Fracaso	1	1	6	0	0
Pérdida	0	2	1	0	1
Estudio	0	0	4	0	0
Total	16	4	21	3	2

TABLA V. Características de las úlceras donde fracasó el tratamiento con ciprofloxacino

Tipo	Grado	Edad	Sexo	Apoyo	HTA	DM	Demencia	Inmovilismo	Evolución	Cultivo
Presión	II-III	75	Varón	Familia	+	+	+	+	60	Proteus Klebsiella
Presión	III	85	Mujer	Clínica	+	+	-	+	3 años	Proteus. str. B STFilococo
Presión	II	96	Mujer	Familia	-	-	+	+	60	Str. D
Presión	III	75	Varón	Familia	+	+	+	+	60	E. coli. str D
Varicosa	90	Mujer	Clínica	+	+	-	+	15	Pseudomonas	
Presión	III	82	Mujer	Clínica	+	-	-	+	120	Coli. str D
Presión	II-III	90	Mujer	Familia	+	+	-	+	60	Coli. proteus
Presión	I-II	76	Mujer	Familia	-	-	+	-	?	?

TABLA VI. Distribución de los resultados según grupos etiológicos (test *ji*-cuadrado)

	Curación		
	No	Sí	Total
Úlcera varicosa	1	15	16
Presión	6	10	16
Diabética	1	1	2
Traumática	0	3	3
Postquirúrgica		1	1
Total	8	30	38

El grupo de úlceras varicosas y traumáticas curan con mayor porcentaje respecto al de diabéticas y de presión (94,3% vs 61,1%, *p*=0,016).

Por razones ajenas a la eficacia del tratamiento (tres por traslado del paciente, una por fallecimiento) no se completó el seguimiento en cuatro lesiones. Primer caso: úlcera de presión situada en talón de varios años en curso, grado II-III, en paciente varón de 75 años con hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuyo lecho evolucionó de 15,75 a 10,92 cm² en 14 días. Segundo y tercer casos: en mujer de 85 años con diabetes tipo I que presentaba dos úlceras; la primera diabética grado III además de otra grado III-IV desde hacía aproximadamente cinco años, la evolución fue favorable en el plazo de 10 días pasando la superficie afecta en la primera de 8 a 6,3

cm² y no encontrándose en la segunda diferencias de tamaño durante el tiempo de control, aunque tampoco signos de mala evolución. Cuarto caso: úlcera postquirúrgica cuyo abandono del seguimiento fue por fallecimiento del paciente. En estos pacientes se cultivó pseudomonas, estreptococo del grupo B y D y estafilococo aureus (tabla V).

No se constató la existencia de sensibilizaciones dérmicas ni reacciones adversas locales a lo largo del tratamiento en ningún paciente.

Se analizó la diferencia entre los «tiempos antes» y «después» del tratamiento con ciprofloxacino para valorar la eficacia y rapidez de su acción. Mediante aplicación de test de *t* de Student encontramos que los tiempos de evolución durante el tratamiento con ciprofloxacino eran significativamente menores que el tiempo evolutivo con tratamientos diferentes previos al uso de ciprofloxacino (205,1 ± 412,7 versus 35,1 ± 36,6, *T* de medias 2,586, *p*=0,014 coef. Correlación entre variables 0,246, *p*=0,136). Se analizó si había diferencias en el porcentaje de curación de las úlceras con ciprofloxacino según grupos etiológicos (*ji* cuadrado) encontrando que las úlceras varicosas y traumáticas curaban en un porcentaje superior que las úlceras de presión y diabéticas [18 de 19 (94,3%) frente a 11 de 18 (61,1%), *p*=0,016] (tabla VI).

Mediante análisis de varianza (Anova-Tukey) se estudió si existían diferencias en la tendencia de curación previo y tras empleo de ciprofloxacino entre los diferentes grupos etiológicos para las variables tiempo antes, tiempo

TABLA VII. Resultados Anova-Tukey entre grupos etiológicos para el tiempo previo y posterior al tratamiento con ciprofloxacino

	Varicosa	Presión	Diabética	Traumática	Postcirugía	F	P
T. previo	35,12 ± 29,16	54,73 ± 42,25	1323 ± 15	567 ± 286,3	4 ± 5,19	309,8	0,0*
T. posterior	27,86 ± 20,85	33,67 ± 29,18	56,5 ± 85	24,33 ± 13	78,5 ± 61,51	1,304	0,289**
Velocidad	0,15 ± 0,19	0,22 ± 0,32	0,47 ± 0,63	0,14 ± 0,11	0,72 ± 0,96	1,594	0,205**

* Diabética vs resto. ** No significativa.

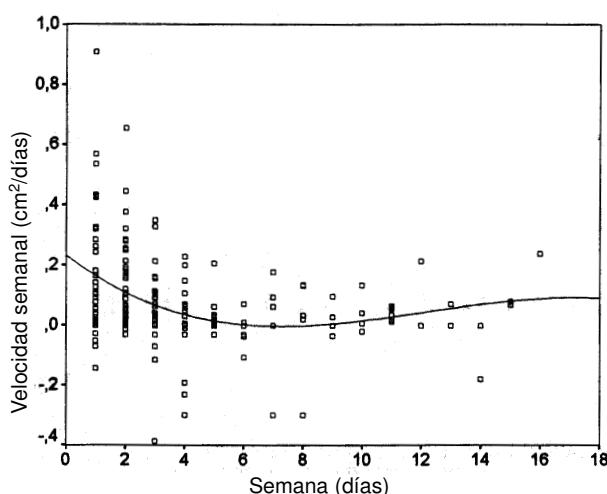


Figura 1.

después y velocidad media de curación global (tabla VII). Observamos que solamente existen diferencias significativas en la variable «tiempo previo a tratamiento» para las úlceras diabéticas, por lo que el tipo de úlcera parecía determinar el tiempo de evolución cuando se aplicaban otras terapias diferentes a ciprofloxacino. Sin embargo, la velocidad de curación y el tiempo cuando aplicábamos ciprofloxacino no variaban significativamente de unos grupos a otros.

Realizamos un análisis de regresión entre la superficie de la úlcera frente al tiempo durante el seguimiento de la terapia con ciprofloxacino para valorar el ritmo de curación con este tratamiento. La correlación más óptima entre ambas variables se obtuvo para una función no lineal tipo cúbica (coef. correlación = -0,1645, $F = 3,42$, $p = 0,018^*$) (Fig. 1).

Igualmente determinamos la relación entre la velocidad media semanal con el tiempo de evolución durante la terapia. La función estimada perfilaba una correlación no lineal significativa tópico cúbica entre ambas variables (coef. correlación = 0,133, $F = 9,96$, $p = 0,000^{**}$) (Fig. 2).

DISCUSIÓN

A la vista de los datos, las lesiones estudiadas pueden ser consideradas de tórpidas, concepto definido ambiguamente en la literatura e indicativo de alto grado de cronicidad, pero siempre contemplado bajo el contexto pluripatológico de cada paciente.

La patología sistémica acompañante en todos los subgrupos fue hipertensión en el 50% de los pacientes, y 43% con diabetes mellitus, enfermedades que, entre otras, contribuyen al desarrollo de arteriosclerosis, patología vascular demostrada que disminuye una eficaz angiogénesis y posterior crecimiento epidérmico de la úlcera.

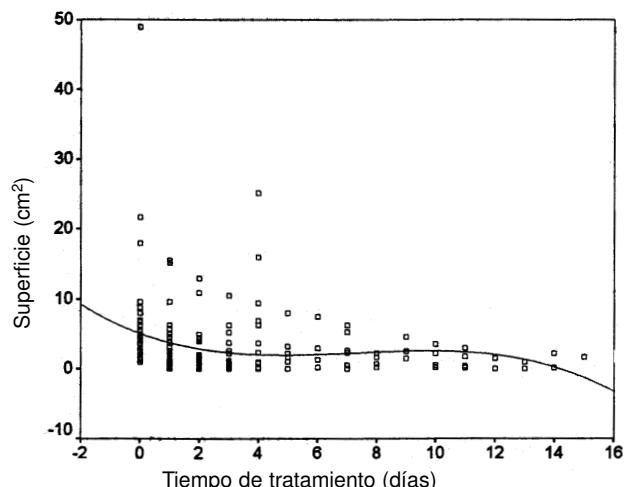


Figura 2.

La muestra analizada presenta un espectro de gérmenes coincidente con la literatura clásica (24-27) (estafilococo, enterococo, proteus, *E. coli*, *pseudomonas*, *klebsiella*, etc.) entre los gérmenes aerobios. Este espectro responde a fluorquinolonas, sobre todo *pseudomonas*, cuyo tratamiento de primera elección es el ciprofloxacino, exceptuando gérmenes anaerobios. El control de dichas colonias evitaría, sobre todo en úlceras de presión, la disminución del riesgo de bacteriemia y de osteomielitis (25, 26). Destaca el porcentaje de observadores que considera la existencia de sobreinfección (47%) respecto a los resultados determinados con cultivo (82%). La explicación podría responder a la escasa sensibilidad que posee la observación macroscópica para determinar la existencia de sobreinfección bacteriana.

Los tiempos de curación del grupo que completó la epitelización no sobrepasaron las cinco semanas en el 77% de los casos, tal y como recomienda la AHCPR (18), cubriendo una gran parte de las bacterias oportunistas utilizando ciprofloxacino, fluorquinolona que menos efectos adversos ha demostrado dentro de su familia. En otros estudios la curación estimada en úlceras varicosas de 5 cm^2 es de 8-12 semanas, en lesiones no complicadas, con adecuado apoyo y tratamiento (28).

El análisis estadístico entre grupos revela que el uso de otros tratamientos diferentes a ciprofloxacino muestran una tendencia de tiempo de curación más largo de manera significativa en el grupo de úlceras diabéticas, si bien esta observación puede ser de escaso valor debido al reducido tamaño muestral. Por otro lado, al usar ciprofloxacino, no encontramos diferencias significativas entre grupos en cuanto al tiempo de evolución ni a la velocidad media de curación, incluyendo las UD. Las diferencias entre los porcentajes de curación de UV y UT frente a UP y UD podrían corresponder a la mayor complejidad de factores que intervienen en el desarrollo de este último grupo de lesiones y no debido a la mayor cronicidad entre grupos, como se ha visto en el análisis estadístico en las UP. Así,

sería interesante profundizar en este área en posteriores estudios.

Las curvas de estimación de la respuesta al tratamiento con ciprofloxacino muestran una disminución acusada de la superficie de las úlceras en las primeras cuatro semanas y se acompaña de un ritmo de curación decreciente tipo cúbico tras la aplicación del tratamiento. Probablemente esto es debido a la presencia de colonias sensibles a ciprofloxacino, y cuyo efecto resalta en esta primera fase. Posteriormente, disponiendo ya de un microambiente estéril, la disminución de la superficie de las lesiones queda a expensas del equilibrio entre las fases inflamatoria y angiogénica, semejándose una meseta que demuestra una escasa disminución del tamaño de las mismas. A partir de la 12 semana de tratamiento aparece una nueva curva, tanto para la velocidad como para la disminución de la superficie lesionada, creciente para la primera y decreciente para la segunda. No obstante, estas observaciones deberían ser corroboradas en otros estudios con la toma de nuevos cultivos periódicos a lo largo del tratamiento.

Es posible que la aparición de reacciones locales descrita en numerosos estudios sea por el uso de antibioterapia tópica durante largo tiempo debido a una cobertura limitada. En curas oclusivas, dejando ciertas colonias intactas se usa la mupirocina en el caso de estafilococo aureus y estreptococo grupo A; con bacilos gram negativos y cocos gram positivos se emplea la neomicina y sulfadiazina argéntica, y en pseudomonas y enterobacter, la polimixina B (29-31). Estas medicaciones han demostrado eficacia durante el proceso agudo pero no se recomiendan profilácticamente.

Se sabe que el uso de antibioterapia tópica frente a antisépticos sería una mejor opción por la posibilidad de provocar irritaciones (32) y alergias, como se ha demostrado en ciertos estudios en que la povidona iodada producía dichos efectos en un 42% de la muestra y el sulfato de neomicina en un 4% (29). Por otro lado, en varios estudios se ha demostrado que el uso de sulfadiazina al 1% en crema combinada con propilenglicol podía destruir la flora inicial causante de la infección pero a expensas de provocar una posterior sobreinfección por gérmenes oportunistas (30). Por ello, en otros estudios se analizó el tratamiento combinado con gramicidina y neomicina (33) y otros con sulfato de polimixina, bacitracina sulfatada y neomicina, los cuales reducían la contaminación incluso a las cuatro horas de comienzo de tratamiento y aumentaban la tasa de curación incluso en lesiones tratadas con esteroides (33, 34). Así la utilización de ciprofloxacino podría aportar como monoterapia de amplio espectro resultados aceptables ya que provocaría un efecto bactericida sobre una gran parte de las colonias existentes con el uso de un solo antibiótico sin mezclas galénicas.

Otra hipótesis de torpidez evolutiva podría responder a la propia aplicación de los fármacos en cuanto a sus formas de presentación galénicas que a menudo no son

realizadas en condiciones asépticas. Sin embargo, la técnica con ampollas monodosis estériles podría aportar mayores beneficios al respecto. A pesar de todo sería interesante establecer un estudio comparativo entre los preparados convencionales y la terapia tópica propuesta en este estudio.

Se sabe que la cura oclusiva, según el estadio, ofrece buenos resultados en el manejo de la úlcera, sobre todo en las UP, provocando hidratación del lecho entre otros beneficios, siendo en la UV la cura compresiva la opción que ofrece mejores resultados, aumentando la presión en 20-40 torr de manera más efectiva (35) combinada o no con antibioterapia. Pero la cura oclusiva con tripéptidos, si bien desbrida también modifica el PH del lecho granular, provocando la proliferación de pseudomonas (36) y gérmenes anaerobios, factores que no benefician la angiogénesis impidiendo el equilibrio entre fibrinolisis, conectivización y epitelización. De hecho, muchos hidrocoloides asocian Metronidazol, antibiótico específico para anaerobios al 0,75-1% en loción o polvo seco, con lo que es posible que se perdiera el beneficio ya obtenido anteriormente. En nuestra técnica usamos suero fisiológico, con demostrado poder como desbridante que a su vez provoca un mecanismo de arrastre escasamente agresivo sin carácter citolítico como ocurre con el uso de antisépticos (37, 38) y sin oclusión.

Por otro lado, en algunos ensayos multicéntricos se han descrito terapias con Povidona, antiséptico que disminuye la proliferación bacteriana en un 34% a las seis y ocho semanas comparando con curas únicamente compresivas en UV. La esterilización con clorhexidina, Violeta de Genciana (con cierta capacidad carcinogénica) (39), ácido acético y NaCl (46% de los casos) (37, 38, 40, 41) viene recopilada en algunos estudios descriptivos, demostrándose una mayor velocidad de inhibición de la actividad bacteriana de 100.000 UFC que los antibióticos que no efecto bactericida. Su efecto comienza a los cinco minutos de la aplicación sobre todas las UFC, terminando en un plazo de horas (34), siendo poco selectivos y afectando a la flora saprofita y al tejido granular, desembocando en un efecto citolítico (37, 38) y destructor de fibroblastos ya demostrado. Hasta el momento nuestros datos no reflejan mala evolución de las úlceras tratadas que pueda responder a un efecto citolítico producido por el uso de la terapia.

Otro tipo de tratamiento utilizado en úlceras exudativas es el óxido de zinc acompañadas de oclusión con hidrocoloides o apósito compresivo. Existen estudios comparativos en los que pacientes tratados con zinc experimentaban mejores tasas de curación (83%) respecto a controles (45%) (42). El zinc favorece el método «Wet to Dry», evitando la maceración del tejido, eliminando exudados así como favoreciendo la proliferación de factores insulin-like y degradando colágeno en tejidos necróticos que podrían favorecer una proliferación bacteriana (43, 44). Hemos observado este fenómeno en algunas úlceras tratadas en nuestro estudio sin método oclusivo que han

conseguido cicatrizar, siendo su número escaso para poder establecer conclusiones.

Por último, la utilización del NaCl al 0,9% estéril conlleva varios papeles a tener en cuenta. Primero su capacidad como desbridante, ya comentada anteriormente. Por otro lado, en la propia técnica constituye un medio de arrastre y limpieza, y por último favorece un medio hidratado, hasta su evaporación, salvando así el peligro de maceración y posterior producción de exudados con sobreinfección añadida. Sería conveniente, al haber sido utilizado en nuestro estudio de manera simultánea con ciprofloxacino, determinar en posteriores estudios el verdadero efecto aislado del antibiótico tópico y el del NaCl al 0,9%.

El adecuado manejo local de las úlceras favorecería una mejor cicatrización. Este manejo se ve condicionado por la existencia de múltiples manipulaciones de variada agresividad que limitan la cicatrización de las úlceras mediante el uso de antisépticos o por la propia maniobra de limpieza para mantener un lecho estéril y desbridado. El uso de ciprofloxacino tipo en solución acuosa podría ser utilizado salvando estas complicaciones, tanto de manera aguda en aquellas lesiones que presentaran signos de infección, como profiláctica diaria, puesto que es difícil mantener un lecho libre de colonización hasta el cierre de la herida y los signos identificativos tardan cierto tiempo en manifestarse, tal como refiere la literatura y es corroborado en nuestros datos.

CONCLUSIONES

La población estudiada presentaba enfermedades concomitantes que disminuían la respuesta orgánica a la curación de las heridas, como son diabetes, hipertensión, incontinencia, inmovilismo provocado por parkinsonismo y/o demencia, desnutrición y deshidratación, en mayor y menor grado, y otros factores de riesgo como la edad. Algunos de estos factores poseen fundamentalmente tratamientos paliativos que no curativos, y son condicionantes del curso evolutivo de las úlceras, puesto que influyen sistémicamente. La infraestimación por parte del observador de sobreinfección bacteriana (82% vs 47%, cultivo frente a observación macroscópica) podría condicionar la evolución hacia la curación puesto que emplearía otros tratamientos no orientados a dicho diagnóstico, proliferando la colonización hasta la torpidez. El uso de ciprofloxacino en solución acuosa aplicado de primera instancia podría ofrecer ventajas al respecto.

El tratamiento no ha reflejado efectos colaterales durante ni después de la curación: no sensibilizaciones ni dermatitis circunscritas, no prurito ni dolores referidos. Tampoco se han descrito reacciones sistémicas ni incompatibilidades con otras medicaciones pautadas crónicamente.

La curación con ciprofloxacino, según los resultados, ha sido eficaz en un alto porcentaje con epitelizaciones

completas (79%) tanto en úlceras de días, meses y en algunos casos de años de evolución, con tratamientos previos que no llegaban a la curación completa. La naturaleza de las lesiones no ha sido una variable limitante para la curación. El tiempo, la velocidad de curación y la disminución de la superficie de la úlcera no parecen depender de la etiología de las lesiones en tratamiento con ciprofloxacino.

Existe mayor respuesta al uso de ciprofloxacino en las cuatro primeras semanas de aplicación del tratamiento para después disminuir el ritmo de curación hasta estancarse durante ocho semanas, incrementándose posteriormente desde la 12 semana hasta la curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannson C, Anderson E. Leg ulcer epidemiology in Gothenburg. *Acta Chir Scand* 1988;544(Supl):12-6.
2. National Center for Health Care Statistics 1990 and 1991 ambulatory medical care survey.
3. Allman RM, Laprade CA, Noel LB. Pressure sores among hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1986;105:337-42.
4. Guralnik JM, Harris TB, White LR, Coronis-Huntley JC. Occurrence and predictors of pressure sores in the elderly the National Health and Nutrition Examination Survey follow up. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:807-12.
5. Norton D, McLaren R, Exton-Smith AN. An investigation of geriatric nursing problems in hospital. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975. p. 193-238.
6. Patterson JA, Bennet RG. Prevention and Treatment of Pressure Sores. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:919-27.
7. Hibbs P. The economics of pressure ulcer prevention. *Decubitus* 1988; 1:32-8.
8. Versluysen JF. Pressure sores in elderly patients: the epidemiology related to hip operations. *J Bone Joint Surg* 1985;67:10-3.
9. Arcellus Imaz I. Cirugía venosa. Enfermedad tromboembólica venosa: síndrome postrombótico. Úlceras crónicas de las piernas. En: Durán Sacristán H, Arcellus Imaz I, García-Sancho Martín et al, eds. Tratado de patología clínica y quirúrgicas Vol 1. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana 1992;10:839-42.
10. Lázaro Ochaita P, ed. Alteraciones cutáneas en relación con trastornos vasculares periféricos. En: Dermatología. Texto y atlas. 2nd ed. Madrid: Editorial Luzán 1993;XXIV:366-8.
11. Daniel RK, Priesy DL, Wheatley DC. Etiologic factors in pressure sores: An experimental model. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:492-8.
12. Ouslander P, Morley JE, eds. Pressure sores and other skin disorders. En: Medical Care in the Nursing. NewYork: Mc Graw-Hill; 1991. p. 145-56.
13. Kosiek M. Etiology and Pathology of ischemic ulcers. *Arch Phys Med Rehabil* 1959;40:62-9.
14. Lindan O. Etiology of decubitus ulcers: An experimental study. *Arch Phys Med Rehabil* 1961;43:774-83.
15. Fishel RS, Barbul A, Beschorner WE. Lymphocyte participation in wound healing. Morphologic assessment using monoclonal antibodies. *Ann Surg* 1987;206:25-9.
16. Barbul A. Immune aspects of wound repair. *Clin Plast Surg* 1990; 17:433-42.
17. Frater-Schorder M, Risau W, Hallmann R, Gauthsch P, Bohlen P. Tumor necrosis factor type alpha, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vivo, is angiogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5277-81.

18. Panel on the prediction and prevention of Pressure ulcers in adults. Pressure ulcers in adults: prediction and prevention. Quick reference guide for clinicians. AHCPR publication Nº 92-0050. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; Public Health Service, US Department of Health and Human Services, May 1992.
19. Krouskop TA, Readdy NP, Spencer WA, Secor JW. Mechanisms of decubitus ulcer formation: a hypothesis. *Med Hypotheses* 1978;4:37-9.
20. Stacey MC, Burnand KG, Layer GT, Pattison M, Browse NL. Measurement of the healing of venous ulcer. *Aust N Z J Surg* 1991;61:844-8.
21. Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden Scale for predicting Pressure Sore Risk. *Nurs Res* 1987;36:205-10.
22. Smith I. Waterloo/Norton scoring system: A ward review. *Care Sci Pract* 1989;4:93-5.
23. González Hermoso F. Cirugía venosa. Varices. En: Durán Sacristán H, Arcelus Imaz I, García-Sancho Martín et al, eds. *Tratado de patología clínica y quirúrgicas*. Vol. 1. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 1992. p. 781.
24. Brook I, Msc, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of chronic venous ulcers. *Int J Dermatol* 1998;37:426-8.
25. Patterson JA, Richard G. Prevention and treatment of pressure sores. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:919-27.
26. Sugarman B, Hawes S, Musher DM, Klima M, Young EJ, Pircher F. Osteomyelitis beneath pressure sore. *Arch Intern Med* 1983;143:683-8.
27. Lázaro Ochaita P, ed. Alteraciones cutáneas en relación con trastornos vasculares periféricos. En: *Dermatología. Texto y Atlas*. 2^ª ed. Madrid: Editorial Luzán 1993;XIV:370.
28. Friedman SA. Treatment and the diagnosis in the management of the venous ulcer. *Clin Dermatol* 1990;8:39.
29. Leyden JL, Bartelt NM. Comparison of topical antibiotic ointments, a wound protectant, and antiseptics for the treatment of human blister Wounds contaminated with *Staphylococcus aureus*. *J Fam Pract* 1987;6: 601-4.
30. Marples RR, Kligman AM. Limitations of paired comparisons of topical drugs. *Br J Dermatol* 1973;88:61-7.
31. Azanza JR, Sadaba B, Mediavilla A. Quinalonas, Sulfadiazina, Mupirocina, Polimixina. En: Flórez J, Armijo Juan A, Mediavilla África, eds. Capítulo 68. *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson; 1998. p. 1146-51.
32. Bolton L, Fattu AJ. Topical agents and wound healing. *Clin Dermatol* 1994;12:95-120.
33. Rodeheaver G, Edgerton MT, Elliott MB, Kurtz LD, Edlich RF. Proteolytic enzymes as adjunct to antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am J Surg* 1974;127:564-72.
34. Rodeheaver G, Marsh D, Edgerton MT, Edlich RF. Proteolytic enzymes as adjunct to antimicrobial prophylaxis of contaminated wounds. *Am J Surg* 1975;129:537-44.
35. Gailarde PM, Sarkany I, Dodd HJ. The effect of compression on venous stasis. *Br J Dermatol* 1993;128:255-8.
36. Gilehrist B, Reed C. The bacteriology of leg ulcers under hidrocolloid dressings. En: Rian TJ, ed. *Bellond occlusion: Wound care proceedings*. London: Royal Society of Medicine Services Limited; 1988. p. 83-91.
37. Rodehheaver GT, Kurtz L, Kircher BJ, Edlich RF. Pluronic F-68: A promising new skin cleanser. *Ann Emerg Med* 1980;9:572-6.
38. Betley FR. The toxicity of soaps and detergents. *Br J Dermatol* 1968; 80:635-42.
39. Ryan TJ. Wound healing and current dermatologic dressing. *Clin Dermatol* 1990;8:21-9.
40. Westerhof W, Van Ginkel CJ, Cohen EB, Mekkes JR. Prospective Randomized study comparing the desbriding effect of krill enzymes and a non-enzymatic treatment in venous leg ulcers. *Dermatología* 1990;181: 293-7.
41. Hulkko A, Holopainen YV, Orava S, Kangas A, Kuusisto P, Hyvarinen E, et al. Comparison of dextranomer and streptokinase-streptodornase in the treatment of venous leg ulcers and other infected wounds. *Ann Chir Gynaecol* 1981;70:65-70.
42. Phillips A, Davidson M, Greaves MW. Venous legs ulceration: Evaluation of zinc treatment serum zinc and rate of healing. *Clin Exp Dermatol* 1977;2:395-9.
43. Agren MS. Zinc oxide increases degradation of collagen in necrotic wound tissue (letter). *Br J Dermatol* 1993;129:221.
44. Tarnow P, Agren M, Steenfos H, Jansson JO. Topical zinc oxide treatment increases endogenous gene expression of insulin-like growth factor-I in granulation tissue from porcine wounds. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1994;28:255-9.