

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR AMBULATORIO DE 1000 ÚLCERAS VENOSAS CONSECUTIVAS. FACTORES DE RIESGO INVOLUCRADOS*

Enrique G. Bertranou^{1,3}, Sergio E. Gonorazky^{2,3}

RESUMEN

Introducción: La úlcera venosa es una enfermedad no letal pero incapacitante, que ocasiona una pesada carga para el paciente, su familia y la sociedad. La ignorancia de su fisiopatología por los médicos generales y la alta frecuencia de recidiva agrava el problema del tratamiento. El objetivo del trabajo es mostrar los resultados de un tratamiento protocolizado y sin cambios durante 17 años, basado en un manejo conservador, ambulatorio y elastocompresión.

Material y métodos: Cohorte de 1000 pacientes consecutivos con diagnóstico de úlcera venosa tratados en el período 1990-2007.

Tratamiento: una curación diaria con crema de sulfadiazina de plata, vendaje de algodón y vendaje elástico, con controles quincenales o mensuales para desbridamiento. Se estratificaron las úlceras por superficie en tres grupos: A $\leq 10\text{cm}^2$; B $>10 \leq 30\text{cm}^2$ y C $>30\text{cm}^2$. Se analizó mediante la técnica actuarial de Kaplan y Meier y regresión logística de Cox.

Resultados: El porcentaje de curación para las tres superficies y en 3 períodos (3°, 6° y 9° meses) fueron: 3° mes: A) 62%, B) 35% y C) 21%; 6° mes: A) 81%, B) 65% y C) 41%; 9° mes: A) 87%, B) 76% y C) 52%. Las variables predictoras de cierre tardío de la úlcera fueron: la mayor superficie, la edad del paciente y la "edad" de la úlcera.

Conclusiones: Se identificaron probables factores predictivos de retraso en el cierre de las úlceras. Cualquier innovación terapéutica debiera ser sometida a un estudio aleatorizado y controlado contra un tratamiento estándar cuyos resultados sean conocidos.

Key Words: Úlcera Varicosa, Úlcera Varicosa/terapia, Estudios de Cohorte, Análisis Actuarial, Análisis Multivariante, Atención Ambulatoria, Factores de Riesgo.

Results from an outpatient conservative treatment of 1.000 consecutive venous ulcers. Risk factors involved.

ABSTRACT

Venous ulcers are non-life threatening though disabling conditions that represent a burden to patients, their family and society. Little is known about their pathologic physiology by general practitioners, and their high recurrence rate aggravates treatment problems. This work presents the results obtained from a 17-year unchanging treatment, based only on a conservative, outpatient management with elastocompression. This study comprises a cohort of 1,000 consecutive patients with venous ulcer diagnosis during 1990-2007. The treatment consisted in daily healing with silver sulfadiazine cream, cotton and elastic bandages. Controls for debridement were conducted every fortnight or monthly. Ulcers were stratified into three groups based on their surface: A $\leq 10\text{cm}^2$; B $>10 \leq 30\text{cm}^2$, and C $>30\text{cm}^2$. Kaplan-Meier actuarial analysis and Cox regression technique were applied.

Results: Taking into account the healing percentages corresponding to the three surfaces and 3 periods (3, 6, and 9 months), results were as follows: 3 months: A) 62%, B) 35% and C) 21%; 6 months: A) 81%; B) 65%; and C) 41%; 9 months: A) 87% B) 76%; and C) 52%. The predictor variables of late ulcer closure were: ulcer's surface, patient's age and "ulcer's age".

Conclusions: We identified predictor factors of late ulcer closure. The study may help to compare any treatment innovation and to give a prognosis of healing time.

Key Words: Varicose Ulcer, Varicose Ulcer/therapy, Cohort Studies, Actuarial Analysis, Multivariate Analysis, Ambulatory Care, Risk Factors.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de la úlcera venosa comprometería a aproximadamente el 1% de la población de mayor de 60 años¹⁻³. Entre los años 1990 y 2007 el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata, Argentina, atendió en promedio, un grupo cautivo de personas mayores de 60 cercano a las 48.000 (pacientes pertenecientes a obras sociales capitadas y planes del propio hospital). Al comenzar el estudio, se decidió implementar un programa terapéutico sencillo, ambulatorio, conservador y tolerable por el paciente, realizando evaluaciones y publicaciones periódicas de los resultados. El tratamiento está basado en la educación del paciente y familia, en el autocuidado y en la elastocompresión. Como es sabido esta última reduce la presión venosa en el sector superficial favoreciendo el retorno venoso por el sistema profundo disminuyendo la exca-

* El presente trabajo, con un menor número de pacientes recibió el Premio Platino en el 15th. Annual Congress of the American College of Phlebology. 8-11 de Noviembre, 2001. La Quinta, California, USA. En su oportunidad los coautores fueron los Dres. Enrique Bertranou, Sergio Gonorazky, Andrés Otero y Jorge Basso. El póster fue presentado por el Dr. José A. Olivencia y llevó por título: "Venous Ulcer. Results of ambulatory treatment in 874 patients"

¹ Ex - jefe del Servicio de Flebología. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata. Córdoba 4545, Mar del Plata, Buenos Aires, CP 7600. Contacto: egbertranou@yahoo.com.ar

² Jefe del Departamento de Investigación. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata. Córdoba 4545. (B7602CBM). Mar del Plata, Argentina.

³ Sin conflictos de interés

vación de la úlcera. Los primeros logros del programa se publicaron en 1992⁴. Durante el período del estudio el tratamiento siempre fue el mismo, con el mismo personal y en la misma Institución.

El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados del tratamiento de 1000 úlceras venosas entre 1990 y 2007 en una cohorte con un similar número de pacientes, así como evaluar variables predictivas de la curación.

MATERIAL Y METODOS

Entre 1990 y 2007 se reunieron 1000 pacientes consecutivos con úlceras venosas por insuficiencia venosa superficial y/o profunda post trombosis venosa profunda y con buena circulación arterial periférica. Luego de realizado el diagnóstico clínico de úlcera venosa y de haber constatado la presencia de periféricos palpables, lo que asegura por lo menos 60 mmHg presión arterial distal, se comienza el tratamiento. Se realiza la medición de la úlcera (multiplicando los dos ejes perpendiculares mayores⁵ y se la fotografía para control posterior. Se procede al desbridamiento profundo de la úlcera con anestésicos locales y luego se realiza la curación con la particular atención de enseñarle al paciente y familia, estimulando el autocuidado. Dicha curación consiste en una capa de crema nutritiva alrededor de la úlcera, una crema de sulfadiazina de plata y lidocaína en la úlcera. Luego gasa estéril y un vendaje de gasa para sostener la gasa estéril. Finalmente se coloca una venda elástica con filamentos de caucho. La presión de la venda es de aproximadamente 60 mmHg a nivel del empeine y tobillo para no entorpecer la circulación arterial), 40 mmHg. en la mitad de la pierna y 20 mmHg por debajo de la rodilla favoreciendo así el retorno venoso a través de las perforantes (tanto de la safena como del arco de Leonardo), hacia las venas profundas⁶. Se utiliza un instrumento con un extremo inflable de caucho que se calibra con un manómetro de mercurio y que da el valor de la presión con el objeto didáctico de enseñar a la persona a vendarse. Se entrega un folleto con todas las indicaciones y consejos entre los que se encuentran comer sin sal y realizar marchas. El paciente vuelve en una semana, se corrigen los errores en la curación, se desbrida quirúrgicamente la úlcera con anestesia tópica y se lo cita luego quincenal o mensualmente hasta el cierre.

En caso de que un paciente tuviese úlceras en ambos miembros inferiores se consideró para análisis la de mayor superficie. Si un paciente tenía dos úlceras en la misma pierna se sumaron sus superficies considerándose una sola.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, superficie de la úlcera, "edad" de la úlcera (tiempo de evolución hasta el comienzo del tratamiento), diabetes y tiempo de evolución a la curación. Para el análisis de los datos, se clasificaron las úlceras en tres estratos: ≤ 10 cm², > 10 cm² y \leq de 30 cm² y $>$ de 30 cm². Se realizó estadística descriptiva: medianas, rango intercuartílicos y rango para variables interválicas sin distribución normal y frecuencias absolutas para variables categoriales. Tomando como variable dependiente el tiempo de curación de la úlcera, se determinó la significación estadística de cada una de las variables independientes mediante la técnica actuarial de Kaplan y Meier. Aquellas variables con valor de P menor de 0,15 fueron analizadas con el método multivariable de riesgos proporcionales de Cox, utilizándose el modelo de regresión paso a paso de Wald para determinar las variables independientes predictoras de tiempo a la curación, considerándose estadísticamente significativas las que tuviesen, en el modelo final, un error alfa igual o menor de 0,05. Se estimaron los porcentajes medios de curación y sus respectivos estimados interválicos con una confianza del 95% (IC95%) a 1, 3, 6, 9 y 12 meses de cada uno de los tres estratos de tamaño de superficie de las úlceras.

RESULTADOS

De los 1000 pacientes el 65% fueron mujeres. La mediana de edad de la cohorte fue 70 años con un rango (R) de 24 a 95 años. Si bien la diferencia de edad entre hombres y mujeres fue estadísticamente significativa ($P < 0,001$) esta no fue relevante desde el punto de vista clínico (2 años de diferencia entre ambas medianas) siendo mayor la de las mujeres. La mediana de superficie de la úlcera primaria fue de 4,7 cm² (R = 942,4 - 0,5 cm²). El 66% de las úlceras presentaban una superficie ≤ 10 cm², el 20% una superficie > 10 cm² y ≤ 30 cm² y el 14% una superficie > 30 cm². La mediana de tiempo de evolución previa a la consulta de la úlcera fue de 3 meses (R: 488 - 0, 5 m). La mediana del tiempo a la curación fue de 2,8 meses, el cuartil inferior de 1,6 meses y el superior de 6,7 meses (Tabla 1).

A los 6 meses se encontraban curadas el 81% de las ≤ 10 cm², el 65% de las > 10 cm² y \leq de 30 cm² y el 41% de las $>$ de 30 cm² (ver figura 1 y tabla 2).

En el análisis multivariable los factores asociados a cierre tardío con significación estadística fueron la superficie de la úlcera, el tiempo de evolución previa de ésta antes de inicio del tratamiento (edad e la úlcera) y edad del paciente (ver tabla 3).

Tabla 1. MATERIAL (Análisis descriptivo)

Pacientes estudiados:	1000
Mujeres:	653
Edad de mujeres:	71 años (M); 77-63 (RI); 95-32 (R)
Hombres:	347
Edad de hombres:	69 años (M); 75-61 (RI); 93- 24 (R)
Superficie de la úlcera primaria:	4,7 cm ² (M); 14,1 -1,6 cm ² (RI); 942,4 - 0,5 cm ² (R)
"Edad" de la úlcera.	3 meses (M); 1-3 meses (RI); 488 - 0,5 meses (R)
Diabetes:	128 pacientes; 12,8 %
Tiempo de Curación	2,8 meses (RI 6,7-1,6 meses)

M: Mediana

RI: Rango intercuartil

R: Rango

"Edad" de la úlcera: período entre la aparición de la úlcera y la consulta a la Clínica

Figura 1

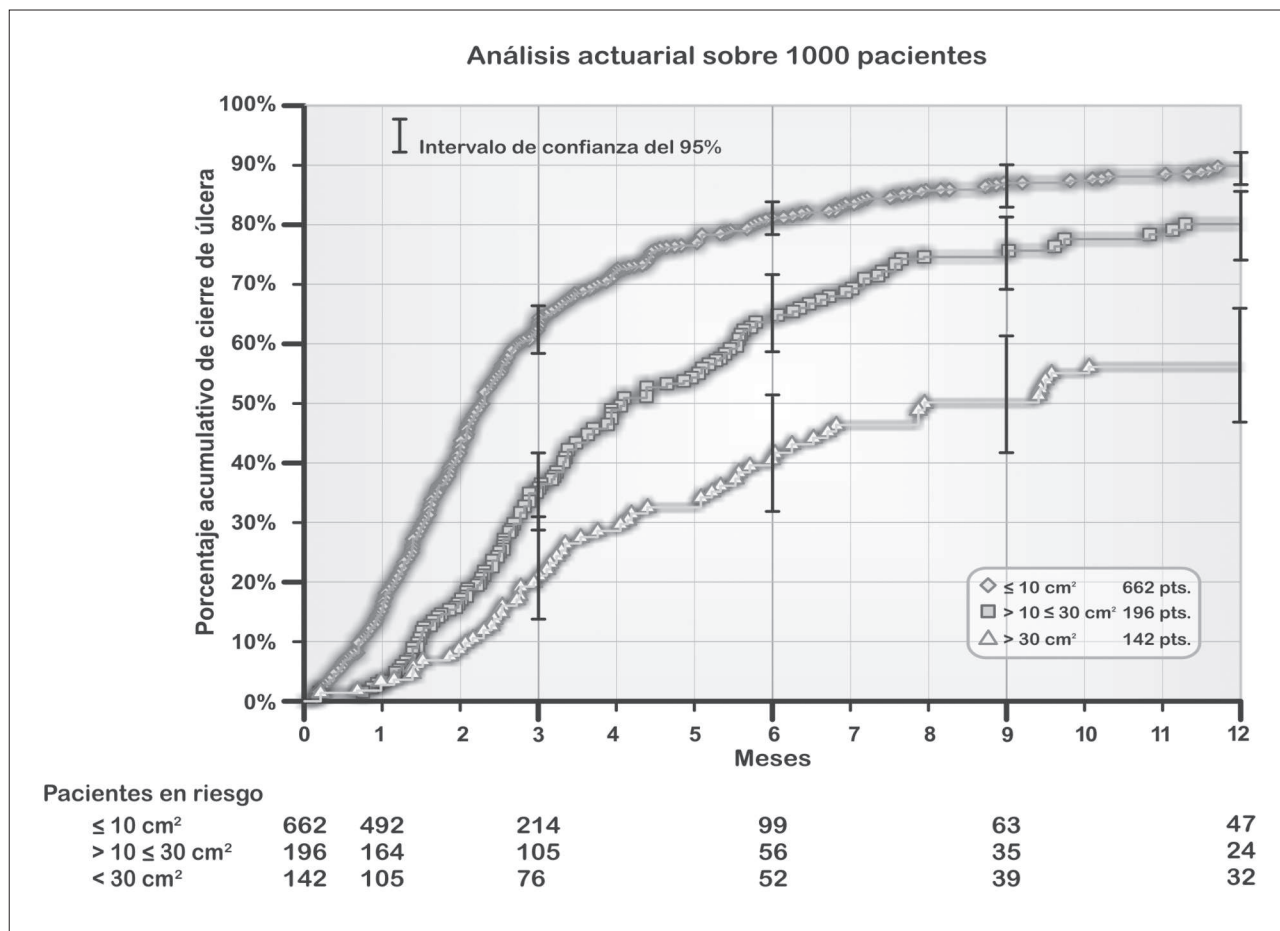


Tabla 2

Meses	Grupo A	Grupo B	Grupo C
	≤ 10 cm ² N=662	> 10 ≤ 30 cm ² N=196	> 30 cm ² N=142
1	15 %; (12-18%)*	2 %; (1-6%)*	3 %; (1-8 %)*
3	62 %; (58-66%)*	35 %; (28-43%)*	21 %; (14-31%)*
6	81 %; (78-84%)*	65 %; (58-72%)*	41 %; (32-52%)*
9	87 %; (84-90%)*	76 %; (69-82%)*	52 %; (42-62%)*
12	90 %; (87-92%)*	80 %; (74-86%)*	57%; (47-67%)*

(*) Intervalo de confianza

Se han analizado los resultados obtenidos cada 3 meses

DISCUSION

La serie presente (1000 pacientes) es mayor que la presentada en 2001 en Washington en el 15º Congreso Anual del American Collage of Phlebology (874 en aquella oportunidad). Desde el trabajo clásico de Moffat⁷ en el cual se informaba los resultados sobre 475 pacientes provenientes de 6 clínicas comunitarias del área de Londres con resultados basados en técnicas actuariales, no se han informado en la literatura trabajos de esa índole. Como expresaba la

investigadora “el tratamiento de la úlcera raramente se basa en principios científicos sino en las presiones del mercado en la elección de curaciones, sin tomar en cuenta la eficiencia de ellas”.

La eficacia del método de la elastocompresión está demostrada en un estudio metanalítico que evalúa la compresión contra la no compresión en el tratamiento de úlceras venosas⁸ y no sólo concluye que ésta es eficaz en el tratamiento de esta patología, sino que la elastocompresión impresiona ser superior a la compresión inelástica.

Una revisión de la bibliografía de los últimos años (inclusive los metanálisis de la base Cochrane) muestra trabajos que son el resultado de pequeñas series en pacientes aleatorizados doble ciego. En todos los estudios está presente la elastocompresión, como tratamiento estándar, teniendo la mayoría de los trabajos, como valoración final, la mejoría o progreso del cierre en un período de pocos meses^{9,18}.

En ellos se prueba un sinnúmero de medios terapéuticos (físicos o farmacológicos). En las conclusiones de los trabajos se concluye, por ejemplo: Las plaquetas autólogas tópicas no tienen efecto adyuvante significativo⁹; el láser no estimula la curación de la úlcera¹⁰; no está claro que la compresión neumática intermitente incremente la curación¹¹; no existe evidencia que los antibióticos promuevan la curación de la úlcera¹²; el uso de ultrasonidos debe interpretarse con cautela¹³; el uso de miel no presenta evidencias significativas de incrementar la curación de la úlceras¹⁴; los hidrocoloides tópicos no son un adyuvante

Tabla 3

Factores	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	RR*	(IC 95%)	p	RR*	(IC 95%)	p
Edad	0,99	(0,99-1)	0,08	0,99	(0,99-1)	0,0
Sexo*	1,03	(0,89-1,2)	0,18			NS
Superficie***	0,66	(0,54-0,63)	0,005	0,66	(0,59-0,75)	<0,005
"Edad" ulc****	0,99	(0,88-0,89)	0,05	0,99	(0,99-0,96)	<0,005
Diabetes	0,86	(0,69-1,06)	0,16			NS

*RR= Riesgo relativo

** Sexo: Masculino (referente Femenino)

** Superficie dividida en 3 estratos (E1=10 cm²; E2=>10 ≤ 30 cm²; E3=>30 cm²)

*** "Edad" de la úlcera: lapso entre aparición de la úlcera y primera consulta

significativamente útiles para el cierre de la úlcera¹⁵; el dinitrato de isosorbide mostró los mejores resultados, pero sólo en las primeras 6 semanas de tratamiento¹⁶.

Sólo un trabajo demostró eficacia¹⁷. También es aleatorizado en 82 pacientes sobre el uso de compresión aislada o con agregado de ameloginina (una proteína de la familia de la matriz proteica extracelular). En este trabajo resultó que en el grupo con ameloginina se obtuvo una reducción estadísticamente significativa de la superficie de la úlcera. Queda por estudiarse la aplicabilidad del método y la ecuación costo-efectividad.

Si bien hay un estudio metanalítico sobre la eficacia de la pentoxifilina en úlcera venosa¹⁹ sospechamos que algunos pacientes incluidos en estos estudios no presentaban realmente una úlcera venosa, pues refieren pacientes que tenían intolerancia a la compresión (lo que no ocurre en las úlceras venosas) podrían tratarse de úlceras mixtas crónicas, por lo que es nuestra opinión que estos resultados deben ser cautelosamente interpretados.

Lo mismo ocurre con un trabajo meta-analítico relativo al oxígeno hiperbárico¹⁸. El mismo no brinda resultados concluyentes pero al mismo tiempo, debe destacarse que en dicho análisis se incluyen distintos tipos de úlceras crónicas. El estudio cita un único estudio en el que refiere que los pacientes incluidos (dieciséis) presentaban úlceras venosas y que el tratamiento a las 6 semanas con oxígeno hiperbárico brindaba mejores resultados que el control. Sin embargo la lectura atenta de dicho trabajo²⁰ nos permite leer que está referido a pacientes con úlceras crónicas no diabéticas, no ateroscleróticas, lo que no permite concluir que los enfermos incluidos sean únicamente portadores de úlceras venosas.

Es necesario comparar los resultados de esta serie con algunos trabajos relativamente similares con un número elevado de pacientes (estudios multicéntricos) y teniendo como valoración final el cierre de la úlcera. Ambos trabajos elegidos son patrocinados por el mismo laboratorio muestran la acción de la fracción flavonoide purificada micronizada (Daflon®). El primero²¹ es un trabajo doble ciego sobre 140 pacientes tratados durante 6 meses con úlceras >3cm²: los tratados con el producto mencionado habían cerrado 71% mientras que nuestra serie con úlceras >10cm² se logró de cierre del 80% en el mismo plazo (ver figura 1). El segundo trabajo²² en un grupo de 107 pacientes con úlceras <10 cm², 32% cerraron a los 2 meses de tratamiento con el mismo producto, mientras que en nuestra serie de 662 pacientes con

úlceras de hasta 10 cm² con el tratamiento convencional se lograba 40% de cierre en el mismo período (ver figura 1). No estamos planteando aquí que ambos grupos sean estrictamente comparables pues variables confundentes pueden sesgar los resultados.

De lo expuesto se desprende que existen suficientes evidencias para expresar que el tratamiento estándar de la úlcera venosa es el basado en la elastocompresión con venda elástica realizado por profesionales que conozcan la fisiopatología vascular.; b) cualquier método experimental que desee probarse como superador deberá probarse en un estudio add-on al de la elastocompresión c) el tiempo y la proporción de pacientes que alcancen la curación deberá ser no sólo estadísticamente significativo mejor sino clínicamente relevante, d) deberá probarse una adecuada relación costo-eficacia y costo-efectividad

CONCLUSIONES

La edad del paciente, la "edad" de la úlcera la superficie son factores predictores estadísticamente significativos de cierre tardío de la úlcera.

La superficie de la úlcera dividida en estratos podría ser una variable que permitiría predecir el tiempo para la curación de la úlcera.

La elastocompresión debiera ser el tratamiento estándar a utilizarse en cualquier estudio de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelzen O. Prevalence of venous leg ulcer the importance of the data collection method. *Phlebology* 2008;15:143-50.
2. Rodríguez-Piñero M. Epidemiología, repercusión socio-sanitaria y etiopatogenia de las úlceras vasculares. *Angiología* 2003;55:260-7.
3. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, et al. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:381-6.
4. Bertranou EG. Reorganization of phlebology in a general hospital. En: Prescott R, Raymond Martinbeau P, eds. *Phlebology*. París Londres: John Libbey Eurotext Limited; 1992.
5. Stacey MC, Burnand KG, Laver GT, et al. Measurement of the healing of venous ulcers. *Aust N Z J Surg* 1991;61:844-8.
6. Browse NL. The pathogenesis of venous ulceration: a hypothesis. *J Vasc Surg* 1988;7:468-72.
7. Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M, et al. Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *BMJ*. 1992;305(6866):1389-92.
8. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, et al. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000265.
9. Senet P, Bon FX, Benbunan M, et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy

- for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg.* 2003;38(6):1342-8.
10. Kopera D, Kokol R, Berger C, et al. Does the use of low-level laser influence wound healing in chronic venous leg ulcers? *J Wound Care.* 2005;14(8):391-4.
 11. Nelson EA, Mani R, Thomas K, et al. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD001899.
 12. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD003557.
 13. Al-Kurdi D, Bell-Syer SE, Flemming K. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD001180.
 14. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD005083.
 15. Palfreyman SJ, Nelson EA, Lochiel R, et al. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD001103.
 16. Sanchez-Vazquez R, Briseno-Rodriguez G, Cardona-Munoz EG, et al. Isosorbide dinitrate spray as therapeutic strategy for treatment of chronic venous ulcers. *Angiology.* 2008;59(1):64-71.
 17. Vowden P, Romanelli M, Price P. Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers. *J Wound Care.* 2007;16(5):189-95.
 18. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD004123.
 19. Jull AB, Arroll B, Parag V, et al. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001733.
 20. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93(4):829-33; discussion 34.
 21. Gliniski W, Chodynicka B, Roszkiewicz J, et al. [Effectiveness of a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower limb ulcers. An open multicentre study, controlled and randomized]. *Minerva Cardioangiol.* 2001;49(2):107-14.
 22. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997;48:77-85.