

TRATAMIENTO TÓPICO DE LAS ÚLCERAS DE DECÚBITO CON METRONIDAZOL

INTRODUCCIÓN

Las úlceras de decúbito, úlceras por presión o escaras, se definen como zonas localizadas de necrosis que aparecen principalmente en tejidos blandos de pacientes encamados o con movilidad disminuida, por estar dichos tejidos sometidos a compresión entre las prominencias óseas del propio paciente y una superficie externa.

Comienzan con un enrojecimiento de la piel que empeora progresivamente formando una ampolla que se transforma en una llaga que origina finalmente una oquedad que puede dañar al músculo y al hueso y, algunas veces, a los tendones y articulaciones. Los sitios más comunes donde se presentan son los codos, los talones, las caderas, los tobillos, los hombros, la espalda y la parte posterior de la cabeza.

Las úlceras de decúbito se pueden infectar con relativa facilidad y algunos signos característicos de la misma son enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad alrededor del área de la úlcera, pudiendo producir también olor fétido. Dicho olor se asocia a la existencia de una infección por bacterias anaerobias, siendo en éste caso cuando está indicado como tratamiento de elección el metronidazol¹, medicamento antiinfeccioso perteneciente al grupo de los nitroimidazoles, que generalmente se utiliza para el tratamiento de infecciones debidas a parásitos protozoarios y bacterias anaerobias frente a las que es activo. Su aplicación tópica dos o tres veces al día en el tratamiento de las úlceras de decúbito elimina los microorganismos anaerobios y el mal olor asociado a ellos de una forma muy efectiva y en un corto periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 días^{2,3,4}.

Aunque el mal olor de una úlcera es signo de la presencia de anaerobios, su ausencia no elimina la posibilidad de que estos no se encuentren presentes⁵.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL METRONIDAZOL

El metronidazol base es un polvo cristalino de color blanco-amarillo pálido, inodoro o con desprendimiento de un ligero olor y sabor amargo. Es poco soluble en agua (a 26 °C tiene una solubilidad de 8,8 mg/ml)³ y alcohol (0,5 g/100 ml), menos soluble en acetona y cloruro de metileno y muy poco soluble en éter. Es fotosensible, por lo que se debe mantener al abrigo de la luz y bien cerrado el envase que lo contiene. El pH de una solución saturada es de 5,8.

FORMULACIONES

La solubilidad acuosa del metronidazol base permite la obtención directa de soluciones acuosas que, según la temperatura, pueden llegar a tener inicialmente hasta una concentración de 10 mg/ml. Preparaciones con concentraciones superiores destinadas al tratamiento tópico de las úlceras deberán formularse preferentemente como suspensiones o hidrogeles.

Es de destacar que el el hidrocloreto de metronidazol posee una solubilidad netamente superior al metronidazol base, pero el pH de su solución acuosa a una concentración de 10 mg/ml es 2. Su estabilidad es de al menos 133 días a 25 °C⁶. Consideramos que éste pH, marcadamente ácido, desaconseja inicialmente la utilización de ésta sal en el tratamiento tópico de las úlceras de decúbito o presión que se encuentran en los estadios II, III o IV según el grado de afectación tisular.

Fórmula 1³

Metronidazol	1 g
Agua destilada csp	100 ml

Preparación:

- En un vaso de precipitados previamente tarado pesar 1 g de metronidazol base.
- Añadir suficiente agua destilada para enrasar a 100 ml.
- Disolver el metronidazol con el concurso de un agitador magnético.
- Filtrar a través de un filtro estéril de 0,22 µm y envasar en frasco estéril.

Esta solución está preparada prácticamente en el límite de saturación y, dependiendo de la temperatura puede precipitar, por ello debe llevar la leyenda “Agitar enérgicamente antes de usar” e, incluso puede ser necesario calentarla suavemente mediante fricción manual rotatoria del envase. De hecho, Jiménez et al⁷ acreditaron que el proceso de disolución del metronidazol base presenta inicialmente una etapa de sobresaturación cuya intensidad y duración está determinada por el tamaño de partícula del sólido y por la viscosidad y estructura química del solvente, la cual es evidenciada por alcanzar valores máximos de solubilidad que disminuyen progresivamente con el tiempo hasta lograr el equilibrio final cuantificado en hasta 8,3 mg/ml a 20 °C, valor coincidente con el manifestado por Allen³.

Indicación:

Exclusivamente para uso externo. Se puede usar tanto para el tratamiento de las úlceras de decúbito malolientes como para las úlceras infectadas del pie de pacientes diabéticos, o asociadas a venas varicosas o a tratamientos radiológicos.

Aplicación:

Se aplica tres veces al día, bien mediante pulverización directa sobre la úlcera o empapando una gasa estéril que se debe mantener en contacto con el área afectada.

Conservación:

En frasco opaco, protegida de la luz.

Estabilidad:

En el trabajo original se le asigna una estabilidad y fecha límite de uso de 30 días. No obstante, Mathew et al⁶ en estudios de estabilidad realizados con soluciones acuosas de metronidazol base de 5 mg/ml (para evitar cualquier posibilidad de precipitación) obtuvieron una estabilidad de al menos 60 días cuando la solución era mantenida a 25 °C en frascos de cristal topacio o ámbar. Durante ese periodo de tiempo no se produjo ningún cambio ni en los caracteres organolépticos ni en el pH. Tampoco se observó variación alguna entre la solución acuosa de metronidazol sin ninguna otra sustancia y aquella otra a la que se le había añadido un 0,1% de metilparaben como conservante.

Precauciones, Contraindicaciones e Interacciones

Aunque su aplicación tópica, en general, no debe producir ningún problema, sin embargo, sí se ha evidenciado una cierta absorción sistémica del metronidazol que aconseja evaluar la relación riesgo/beneficio en personas con antecedentes de discrasias sanguíneas o alteraciones hepáticas. Asimismo debe evitarse el contacto con los ojos. Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al metronidazol o a cualquiera de los componentes que la fórmula pudiera contener

La interacción de las formas tópicas de metronidazol con otros medicamentos son poco probables, de todas formas es aconsejable que el prescriptor de las mismas conozca si el paciente toma anticoagulantes orales o fenitoína..

Formula 2⁸

Metronidazol	1 g
Propilenglicol	c.s.
Gel neutro csp	100 g

Preparación:

- En un mortero, ayudándose con el pistilo, se dispersa el metronidazol en la mínima cantidad necesaria de propilenglicol para formar una pasta homogénea.

- A continuación se añade poco a poco el gel neutro, batiendo hasta perfecta homogeneización.

Es interesante destacar que el metronidazol tiene una solubilidad en propilenglicol de 17 mg/ml a 20 °C, prácticamente el doble de la que tiene en agua, por lo que el uso de éste humectante en las composiciones acuosas de metronidazol favorece su solubilidad y, al igual que ocurre con otros principios activos, constituye un mejor sistema solubilizante que el estrictamente acuoso.

Preparación del gel neutro:

Carbopol 940	1 g
Propilenglicol	5 g
Agua conservante csp	100 g
Trietanolamina csp	pH 6,5

- En un vaso de precipitados se dispersa el carbopol, previamente desagregado, en la mezcla formada por el propilenglicol y el agua conservante, ayudándose de una varilla.

- Se tapa y se deja reposar durante 24 horas.

- Se completa la gelificación mediante la adición, gota a gota, de trietanolamina en cantidad suficiente para obtener un pH de 6,5.

El Formulario Nacional le otorga al gel de metronidazol un plazo de validez de hasta 3 meses.

Formula 3⁹

Metrodinazol		2 g
Propilenglicol		10 ml
Carbopol 934P		0,5 g
Potasio sorbato		0,2 g
Agua destilada	csp	100 ml
Trietanolamina	csp	pH 6

Preparación:

- Pesar o medir cada uno de los ingredientes.
- En un mortero, mezclar homogéneamente el metronidazol con el sorbato de potasio.
- Añadir el propilenglicol y batir hasta la formación de una pasta homogénea.
- Incorporar el Carbopol 934P y mezclar homogéneamente.
- Añadir aproximadamente 85 ml de agua destilada y batir hasta homogeneidad.
- Añadir gota a gota la trietanolamina hasta pH 6, agitando mecánicamente a pocas revoluciones para evitar la incorporación de aire hasta perfecta homogeneización.
- Añadir el resto del agua y homogeneizar.

Estabilidad:

El autor le atribuye una estabilidad de hasta 6 meses.

Fórmula 4¹⁰

Metronidazol		0,75 g
Propilenglicol		2,5 ml
Liqua-Gel®	csp	100 ml

Preparación:

Se coloca el metronidazol en un mortero bien reducido a polvo fino.

Se añade el propilenglicol batiendo hasta homogeneización.

Se añade poco a poco al Liqua-Gel batiendo hasta conseguir un gel homogéneo.

Liqua-Gel® es un producto de los Laboratorios Paddock de Minneapolis que contiene agua destilada, propilenglicol, glicerina, hidroxipropilmetilcelulosa y sorbato potásico.

La fórmula es parecida a la anterior con la particularidad de que cambia el agente gelificante sustituyendo el carbómero por un derivado celulósico.

NOTAS ADICIONALES.

Dado que las úlceras curan tras un proceso de granulación, contracción de la herida, reepitelización y formación de la escara, consideramos que el uso de pomadas y cremas no resultan de elección para el tratamiento de las mismas, particularmente si se encuentran en un estadio de afectación III o IV. Y ello es así porque la fase grasa de estos compuestos, si no es eliminada completamente de la cavidad de la úlcera en el proceso de limpiado y lavado de la misma, puede afectar negativamente el proceso de granulación de la úlcera y, en ciertos casos, servir de soporte a un cierto crecimiento bacteriano.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Orlando PL. Pressure ulcer management in the geriatric patient. *Ann Pharmacoter* 1998; 32:1221-1227.
- 2.- Witkowski JA, Parish LC. Topical metronidazole gel. The bacteriology of decubitus ulcers. *Int. Dermatol.* 1991 Sep; 30(9):660-661.
- 3.- Allen LV. Metronidazole solution. *U.S. Pharmacist* 1995; 20: 92-93.
- 4.- Burnakis TG, Mioduch HJ. Topical metronidazole for decubitus ulcers. *Hosp. Pharm.* 1989; 24 (11): 961-962,
- 5.- LeFrock JL. Mixed aerobic and anaerobic infections of skin and soft tissue. *Infect Dis.* 1985;15:4-14
- 6.- Mathew M, Gupta VD, Bethea C. The development of oral liquid dosage forms of metronidazole. *J Clin Pharm Ther.* 1993; 18: 291-294
- 7.- Jiménez F, Mora C E, Luengas P E. Determinación de la solubilidad en función del tiempo de equilibrio y solubilidad estándar para algunas muestras de metronidazol. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* 1994; 22: 13-20.
- 8.- Formulario Nacional. 1ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2003.
- 9.- Allen L.V. Metronidazole 2% Topical Gel. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2004; 8 (4): 300.
- 10.- Kalinski C, Schnepf M, Laboy D, Hernández L, Nusbaum J, McGrinder B, Comfort C, Álvarez O M. Effectiveness of a topical formulation containing metronidazole for wound odor and exudate control. *Wounds* 2005; 17 (4): 84-90.

Francisco Sánchez Alonso, Ph. D.
Consultor-Asesor de Formulación Magistral
en

Farmacia SÁNCHEZ –ALONSO
C/ Sevilla 32. Armilla (Granada)
Telf 958 553 777. Fax 958 550 036
e-mail: *sevilla32@hefagra.es*

Farmacia CRUZ DE LAGOS
C/ José Luis Pérez Pujadas nº 7
18006 Granada
Tel-Fax 958 125 949
e-mail: *cruzdelagos@hefagra.es*