

NOTAS TERAPEUTICAS

Valoración clínica del dicloroetanoato de di-isopropilamonio en el tratamiento de las úlceras varicosas y postflebíticas

FERNANDO FARRERA, C., SALVADOR TAMAYO, T. y GUILLERMO MIRALLES, O.

De la Clínica 15 del I.M.S.S., México D.F.

La relativa frecuencia con que llegan a la consulta diaria pacientes con úlceras tróficas de origen varicoso o postflebítico, nos indujo a efectuar una revisión clínica de estos padecimientos y de los recursos terapéuticos con que contamos en la actualidad.

La úlcera, resultante final de los trastornos circulatorios postflebíticos, de pequeño tamaño en unos casos, muy extensa en otros, indolente en ocasiones, causante de un dolor insoportable a veces, pero siempre muy refractaria al tratamiento (1), se convierte para el médico que la trata en un padecimiento difícil que somete al paciente a un interminable ir y venir del especialista al médico familiar, de éste a los Servicios especializados, para que en última instancia y no en pocas ocasiones el paciente regrese al médico de familia para que continúe proporcionándole tratamientos medicamentosos, medidas higiénico-venosas, dietéticas, etc. por tiempo indefinido. De esta manera vemos que algunos enfermos mejoran, otros mantienen sin modificación aparente sus signos y síntomas y en un tercer grupo cabría clasificar los que poco a poco empeoran cada vez más.

Por lo antedicho y considerando la patogenia de las úlceras varicosas y postflebíticas, se convino en utilizar una terapia nueva en este campo, a base de un medicamento que favoreciera los procesos de oxi-reducción celular, con aplicación clínica en las enfermedades vasculares isquémicas y en algunos cuadros de intoxicación.

Las investigaciones farmacológicas del dicloroetanoato de di-isopropilamonio (*) efectuadas por Bertelli (2), Santarato (3, 4, 5, 6, 7); Cascio (8), Santi, Contessa, Vantaggi (9), entre otros autores (10, 11, 12), han puesto de relieve las propiedades de este fármaco, de las que destacan: una acción antianóxica, una acción sedante central, una actividad antitóxica frente a determinadas sustancias y una acción vasodilatadora periférica leve.

Resulta de particular interés, sin duda lo de mayor importancia, la acción que ejerce respecto a la normalización del consumo de oxígeno en los tejidos afectados y, en consecuencia, del metabolismo energético cuando está deprimido por la presencia de agentes inhibidores de la respiración celular.

(*) En México, «Ditrei Italmex».

Por otra parte, los recientes e interesantes estudios experimentales de **Ruberti** y colaboradores (13) realizados en el campo de las vasculopatías periféricas, han demostrado que el dicloroetanoato de di-isopropilamonio es capaz de determinar en las arteriopatías un significativo aumento del coeficiente de utilización de O_2 y una clara disminución de la insaturación del mismo en la sangre venosa periférica, potencializando y favoreciendo los procesos de oxi-reducción tisular.

De acuerdo también con la patogenia de las úlceras postflebíticas, se estimó conveniente emplear vasodilatadores periféricos del tipo del Cyclandelato (14) y del piridilcarbinol, así como estreptocinasa y estreptodornasa, derivados de la fenilbutazona (15, 16) y antibióticos, como medicamentos coadyuvantes del tratamiento antianóxico de base.

Las conclusiones de los autores descritos antes impulsaron nuestro interés en valorar dicho tratamiento en úlceras de patología venosa en los pacientes que asisten a la Clínica n.º 15 del I.M.S.S.

PATOGENIA Y CURSO DE LA ULCERA POSTFLEBITICA

En la patogenia y curso de la úlcera postflebítica parecen reunirse las peores condiciones para crear una lesión imposible de repararse. En el orden hemodinámico, la incapacidad del sistema venoso para retornar la sangre hacia el corazón, resultante de la estenosis, insuficiencia vascular y pérdida de la capacidad contráctil, determina primero el edema supramaleolar, después la pigmentación y por último la esclerosis. En la patogenia de esta última, tanto o más que la estasis venosa, influye quizá el deficiente aporte arterial (17). Siendo la región supramaleolar el sector que sufre la mayor hipertensión venosa y el territorio donde las circulaciones venosas profunda y superficial, ampliamente comunicantes en el pie, inician su independencia, la progresión capilar a nivel de la piel, para no interrumpirse ante la barrera que ofrece la sangre venosa estancada en las vénulas, se ve forzada a derivar hacia el sistema venoso o profundo. En éste, aunque las lesiones residuales de la flebitis existen de igual modo, la acción contráctil de los músculos atenúa de manera considerable la nocividad de los cambios estructurales de las paredes venosas. La derivación de la sangre arterial hacia la profundidad, a nivel de los capilares de la región supramaleolar, crea en este sector una hipoxia local que conduce a la fibrosis conjuntiva. Los trastornos de orden vasomotor, dependientes de la periflebitis, contribuyen por su parte a exagerar las pésimas condiciones nutritivas en que tiene que verificarse el metabolismo hístico. Y así, por la estasis venosa, el deficiente aporte arterial, la falta de lecho muscular y las alteraciones vasomotoras, la región supramaleolar se convierte en el sector más maltratado por la flebitis y en el territorio más vulnerable a la menor agresión traumática o infecciosa.

El epitelio cutáneo, con su trofismo precario, sobre un tejido conjuntivo escleroso, lleno de vasos dilatados que contienen sangre estancada, desprovista de propiedades nutritivas parece tras un traumatismo insignificante, una infección mínima o sin causa aparente. Desprovista la dermis subyacente de su cubierta especial protectora, incapaz por su irrigación defectuosa y por su fibrosis irreversible de toda aptitud constructiva, el tejido conjuntivo queda imposibilitado para desarrollar tejido de granulación. En estas condiciones, la pérdida epitelial no pue-

de repararse por carecer de un lecho nutricio apropiado y por ser el epitelio de las márgenes de la úlcera un epitelio enfermo más exigente para su multiplicación y crecimiento. La úlcera así creada no sólo es incapaz de reparación sino que se extiende, crece en profundidad y sobre todo en superficie. Ello ocurre por la incapacidad reactiva ante la infección forzada del tejido conjuntivo escleroso puesto al descubierto. Si la falta de defensa tisular es ya manifiesta teniendo un revestimiento epitelial, carente de éste se vuelve más ostensible. La acción proteolítica o leucocitaria se pone de manifiesta de forma lenta pero progresiva en el territorio ulcerado. Por eso, los bordes epiteliales todavía conservados van desapareciendo de modo paulatino y la úlcera va agrandándose a medida que los tejidos de la región sufren los perniciosos efectos de la infección sobreañadida.

La úlcera postflebítica, como la varicosa, es en esencia una úlcera ortostática, esto es, se cura con el reposo en cama y recidiva al abandonar el lecho. Pero mientras la úlcera varicosa constituye en la inmensa mayoría de los casos un trastorno hemodinámico y puede curarse de manera definitiva corrigiendo este trastorno, la úlcera postflebítica constituye un problema patológico de difícil solución terapéutica por lo que tiene de trastorno trófico y por la participación en el proceso del sistema venoso profundo.

MATERIAL Y METODOS

En nuestra investigación se estudiaron 30 pacientes. Sus edades variaron entre los 35 y los 85 años. Pertenecían al sexo masculino 19 y 11 al femenino. De los 30 pacientes, 17 padecían úlcera postflebítica y 13 úlcera varicosa con grado de evolución del II al IV. El tiempo de evolución previo a este estudio fue de un mes a 36 años. La duración del tratamiento varió de uno a diez meses. Se emplearon de 7.5 a 75 g de dicloroetanoato de di-isopropilamonio.

La tensión arterial descendió entre 5 y 10 mm Hg en 24 pacientes. En 6 enfermos se observaron efectos secundarios, consistentes en mareos.

Los resultados se clasificaron según el caso en excelentes, buenos, regulares y malos.

Los pacientes fueron examinados cada quince días y se les sometió a control fotográfico de manera regular. En los diabéticos fue controlada su hiperglicemia.

La valoración de evolución se hizo en forma comparativa y seriada.

TRATAMIENTO

El plan de tratamiento se ciñó en lo posible al siguiente esquema:

- Dicloroetanoato de di-isopropilamonio, 250 mg diarios por vía intramuscular, por lapsos variables en cada caso, con distribución progresiva de la dosis de acuerdo con la evolución del cuadro y de manera permanente como terapia de base.
- Cyclandelato o piridilcarbinol, 3 tabletas diarias.
- Estreptocinasa y estreptodornasa, 3 tabletas diarias.
- Antibioticoterapia, si fue necesaria.

Estos últimos medicamentos fueron usados de manera variable y alternada.

RESULTADOS

La clasificación de los resultados se hizo de acuerdo con el siguiente criterio: estado general del paciente, características de la lesión y tiempo de evolución de la misma.

En 9 enfermos se obtuvieron resultados excelentes. En 18 la respuesta fue buena. En uno fue regular. En 2 fue mala. En 12 pacientes que presentaban dolor, se alivió a los tres días de iniciado el tratamiento.

En algunos pacientes desapareció el edema, principalmente en los afectados de úlcera varicosa. Sin embargo, en dos pacientes con úlcera postflebítica no se encontró mejoría en tal sentido.

En dos pacientes se presentaron reacciones dermatológicas alérgicas al Cyclandelato y en otro a la estreptocinasa y estreptodornasa, a quienes se suspendió la medicación.

En ningún caso se registraron síntomas de toxicidad al dicloroetanoato de di-isopropilamonio. Su tolerancia fue excelente.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que el grupo de enfermos estudiados padecía en su mayoría úlceras de patología combinada, con evolución crónica, y que habían sido tratados previamente con terapéuticas diversas con resultado poco favorable, consideramos el obtenido con el dicloroetanoato de di-isopropilamonio como satisfactorio y favorable en un 93.33 % de los casos y juzgamos que constituye una nueva y eficaz terapéutica de las úlceras postflebíticas y varicosas de acuerdo con los siguientes puntos:

1. El dicloroetanoato de di-isopropilamonio es un medicamento útil porque estimula la formación del tejido de granulación, procurando un lecho sangrante que favorece la cicatrización.
2. Considerando el carácter más bien limitado de la acción vasodilatadora periférica que ejerce, estimamos como otros autores que el principal mecanismo de acción de esta sustancia es su participación en los procesos de oxi-reducción, aumentando la utilización del oxígeno a nivel celular de los tejidos hipóxicos e isquémicos.
3. El uso de vasodilatadores periféricos, como el Cyclandelato y el piridilcarbinol, potencializaron el efecto vasodilatador periférico del dicloroetanoato de di-isopropilamonio.
4. El derivado de la fenilbutazona demostró clínicamente mejorar el dolor y, en ocasiones en que se empleó con fines antiflogísticos, se observaron resultados positivos.
5. La estreptocinasa y la estreptodornasa produjeron efectos antiflogísticos efectivos en aquellos pacientes con procesos flogísticos marcados.
6. El antibiótico que se usó con mayor frecuencia fue la ampicilina. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios para el control de las infecciones sobreadregadas.
7. Las medidas higiénico-venosas acostumbradas son necesarias, en espe-

cial el reposo en posición de Trendelenburg, con el fin de suprimir la hipertensión y la estasis venosa.

8. El tratamiento con pastas, polvos o pomadas no sólo es inútil sino perjudicial.

9. La buena tolerancia del dicloroetanoato de di-isopropilamonio se manifestó en todos los casos. Ningún dato clínico o de laboratorio señaló reacción secundaria indeseable.

BIBLIOGRAFIA

1. — **Pedro-Pons, A.:** «Patología y Clínica Médicas», tomo II, pág. 268. Ed Salvat, Barcelona & Río Janeiro.
2. — **Bertelli, A. y Casentini, S.:** Il dicloroetanoato di di-isopropilamonio come molecola responsabile di alcune attività farmacologiche.
3. — **Santarato, R.; Manzini, E.; Giardi, M. y Bernardi, M.:** Sul dicloroetanoato di di-isopropilamonio (Nota I). «Arch. II Sc. Farmacol.», 1:278;1958.
4. — **Santarato, R.; Giardi, M. y Bernardi, M.:** Ricerche sul dicloroetanoato di di-isopropilamonio (Nota II). «Arch. II Sc. Farmacol.», 1:278;1958.
5. — **Santarato, R.:** Azione in vitro del dicloroetanoato di di-isopropilamonio sull'attività colinesterasica del sistema nervoso. «Viochim. Applicata», 6:19;1959.
6. — **Santarato, R.:** Ricerche sul dicloroetanoato di di-isopropilamonio ed altre molecole simili (Nota I). «Boll. Chim. Farm.», 98:72;1959.
7. — **Santarato, R.:** Ricerche sul dicloroetanoato di di-isopropilamonio ed altre molecole simili (Nota II). «Boll. Chim. Farm.», 98:72;1959.
8. — **Cascio, G.:** Ricerche farmacologiche sul dicloroetanoato di di-isopropilamonio. «Boll. Chim. Farm.», 605;1958.
9. — **Santi, R.; Contessa, A. R. y Vantaggi-Cozzari, R.:** Azione farmacologica del dicloroetanoato di di-isopropilamonio (Ditrei). «Minerva Medica», 51:2.910;1960.
10. — **Luchelli, P.; Berenghi, D. y Milani, A.:** Primi risultati di ricerche sul meccanismo di azione del dicloroetanoato di di-isopropilamonio. «Minerva Medica», 51:2.927;1960.
11. — **Cagianelli, M. A. y Spemolla, G.:** Effetti del dicloroetanoato di di-isopropilamonio (Ditrei o I. S. 401) sulle alterazioni istologiche e biomorali nelle fasi iniziali della intossicazione con tetracloruro di carbonio. «Minerva Medica», 51:2.920;1960.
12. — **Molinari, P.:** Azione del dicloroetanoato di di-isopropilamonio (Ditrei) sulle curve da carico di galattosio, glicocola e colesterina. «Minerva Medica», 51:2.963;1960.
13. — **Ruberti, A.; Manzol, V.; Tomasi, A. M.; Antonioli, G. y Mazoni, A.:** Il dicloroetanoato di di-isopropilamonio nelle vasculopatie periferiche. Nota I. Studio sperimentale sulla variazione dei valori ossimetrici. «Minerva Cardioangiologica», 10;1962.
14. — **Bramson, D. A.:** Tratamiento de los trastornos arteriales de las extremidades. «Tratamientos Modernos», pág. 161, marzo-abril.
15. — **Gazzaniga, M.; Aulisa, B. y Macon, F.:** El empleo del 1-(p-hidroxifenil)-2-fenil-3-hidroxi-4-N-butil-pirazolinonato de 2-beta-hidroxifeniletilaminopiridina en vasculopatías venosas y arteriales. «Minerva Medica», 58: n.º 32; abril 1967.
16. — **Belardi, P.; Brezzadola, F. y Cavallier, C.:** Resultados y consideraciones sobre el tratamiento de vasculopatías periféricas con un nuevo producto derivado de la salificación de la P-hidroxifenilbutazona en la 2-beta-hidroxifeniletilaminopiridina. «Minerva Medica», 58:32; abril 1967.
17. — **Pedro-Pons, A.:** «Patología y Clínica Médicas», tomo II, pág. 624. Editorial Salvat, Barcelona & Río Janeiro, 1965.
18. — **Campanacci:** «Patología Médica», vol. 3, pág. 946, 1961.
19. — **Orozco, E.:** Estudio clínico y recursos terapéuticos en las arteritis obliterantes crónicas de las extremidades. «Rev. Méd. del Hospital General», vol. 36: n.º 4; abril 1963.