

Valoración clínico-biológica del efecto del Triflusal en pacientes arterioscleróticos de alto riesgo trombótico. Estudio a largo plazo

SALA-PLANELL, E. (1); LATORRE, J. (2); MARINEL-LO, J. (2); RUTLLANT, M. L. (3); MIRALLES, J. (4); RAMIREZ DE AVELLANO, R. (4)

Unidad de Angiología y Cirugía Vascular y Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona (España).

Introducción

La gran incidencia de la enfermedad tromboembólica en las estadísticas actuales de mortalidad y morbilidad ha inducido al desarrollo de nuevos medicamentos que actúan en los procesos de la coagulación para impedir el desarrollo del fenómeno trombótico.

Los antiagregantes plaquetarios son fármacos de reciente introducción en terapéutica, cuya utilización parece adecuada para enlentecer el proceso oclusivo de las arteriopatías periféricas o en el tratamiento a largo plazo, postquirúrgico, de dicha enfermedad (1, 2). En este sentido, los pacientes con arteriosclerosis obliterante cuyo proceso obstructivo no es todavía subsidiario de intervención quirúrgica son un claro exponente de un posible tratamiento profiláctico con antiagregantes plaquetarios (3, 4).

El Triflusal * es un nuevo fármaco cuyos estudios farmacológicos y bioquímicos han demostrado que posee una clara actividad antiagregante plaquetaria y antitrombótica *in vitro* e *in vivo* (5, 6, 7). Por su parte, los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha evidencian el efecto antiagregante de dicho fármaco, así como su eficacia en la prevención de trombosis venosas profundas postoperatorias en pacientes con alto riesgo trombótico y sometidos a cirugía traumatólogica mayor (8, 9, 10).

En el presente estudio se pretende objetivar, desde el punto de vista clínico y biológico, el efecto de este nuevo fármaco en un estudio a largo plazo y en pacientes con arteriosclerosis obliterante de grado II.

(1) Jefe de la Unidad de Angiología y Cirugía Vascular.

(2) Médico Adjunto de la Unidad de Angiología y Cirugía Vascular.

(3) Jefe del Servicio de Hematología.

(4) Servicio de Hematología.

* Triflusal es la denominación común internacional (D.C.I.) del ácido 2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, nuevo fármaco antiagregante y antitrombótico sintetizado y desarrollado por J. Uriach & Cía., S. A. Barcelona.

Material y método

Se han incluido en el ensayo un total de 9 pacientes del sexo masculino y edades comprendidas entre 46 y 69 años ($59,8 \pm 2,6$). Todos ellos se encontraban en fase evolutiva de su arteriosclerosis obliterante en grado II y por tanto no eran subsidiarios, según nuestro criterio, de tratamiento quirúrgico y sí, en cambio, de tratamiento profiláctico para intentar detener dicha evolutividad a grados clínicos más comprometidos. La clínica que presentaban estos pacientes era de claudicación intermitente a distancias variables que oscilaban entre los 400 y los 100 metros en terreno llano y a paso normal. Uno de los pacientes (S. J. C.), presentaba además, diabetes mellitus lo que constituye un factor de riesgo trombótico adicional.

El Triflusal se administró por vía oral, a la dosis de 300 mg/día, en una única toma después del desayuno. Desde 15 días antes del tratamiento con dicho fármaco se omitió cualquier tipo de medicación anticoagulante o antiagregante que pudiera interferir en la valoración e interpretación de los resultados. La duración del ensayo ha sido de 90 días.

En control biológico de los pacientes comprende un estudio de la agregación plaquetaria, según la técnica de Born (11), para lo cual se obtuvo plasma rico en plaquetas, por centrifugación de la sangre del paciente extraída por punición venosa y recogida sobre citrato sódico al 3,1 % en la proporción de 1 parte de anticoagulante por cada 9 partes de sangre. Los agentes introductores de la agregación han sido ADP (Stago), a concentraciones entre 0,3 y 2 μM , y el colágeno, a la concentración de 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La valoración de la agregación se realizó antes de iniciar el tratamiento y a los 7, 15, 30, 60 y 90 días de su inicio. Los parámetros escogidos para valorar dicha agregación fueron: deflexión máxima de la curva, expresada en tanto por ciento de transmisión de la luz con respecto al plasma en plaquetas; velocidad de la curva de agregación, en función del ángulo en el origen y, finalmente, observación del tipo de curva, reversible o irreversible, que se obtiene en presencia de ADP como agente inductor de la agregación. En la agregación por colágeno se ha determinado, además, el tiempo de latencia expresado en segundos.

La evaluación del estado clínico de los pacientes comprende:

a) La variación subjetiva del perímetro de marcha y

b) Las pruebas hemodinámicas funcionales que incluyen los gradientes tensionales tomados a 4 niveles en ambas extremidades inferiores y medidos mediante Doppler. Se consideran variaciones significativas de los índices muslo/brazo y maléolo/brazo las superiores a 0,2-0,3. Igualmente se han valorado las variaciones en el tipo de curva tensional postesfuerzo según el «test» de Strandness (12); se consideran significativas las regresiones en un grado y el esfuerzo del paciente se realizó en un claudicómetro con una pendiente del 3 %, a una velocidad de 5 Km/h, durante 5 minutos.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos que se han determinado al inicio y al final del ensayo, son los siguientes: hemograma completo, pruebas hepáticas (proteínas totales, proteinograma, GOT, GPT, bilirrubinemia y fosfata-

sas alcalinas), pruebas renales (creatinina, urea), lípidos totales, colesterina y triglicéridos.

Durante el estudio se ha prestado una especial atención a la posible aparición de efectos adversos, especialmente por lo que se refiere a la tolerancia gástrica de este nuevo fármaco, para lo cual se han realizado las exploraciones clínicas pertinentes.

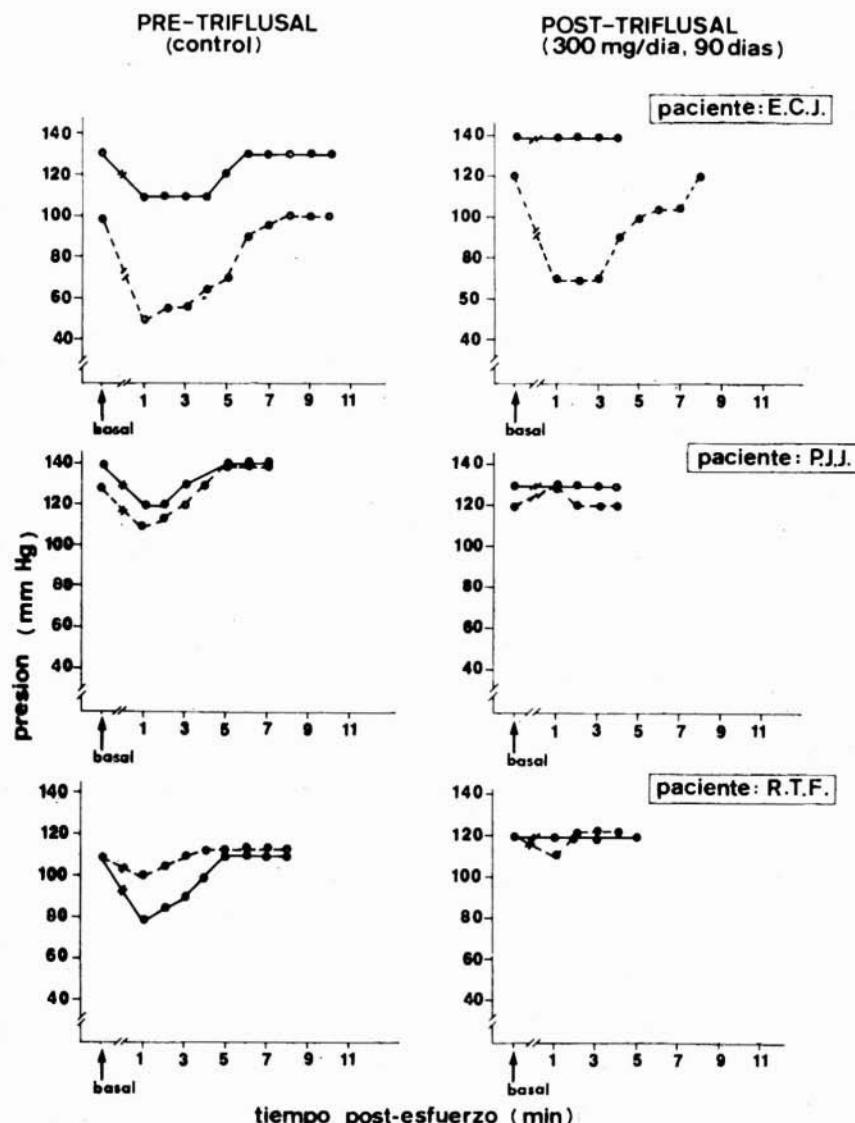


Fig. 1. Regresión de las curvas-esfuerzo tras la administración de Triflusal (300 mg/día) durante 90 días. En vertical presión basal preesfuerzo en extremidades inferiores derecha (línea continua), e izquierda (línea discontinua).

Resultados

1. Valoración clínica

Los resultados obtenidos de la exploración clínica de los pacientes al inicio y al final del tratamiento se resumen en la tabla 1. Como puede observarse, el valor medio del perímetro de marcha de los pacientes ha experimentado un incremento de unos 200 metros, estadísticamente significativo ($p < 0,05$). De los 9 pacientes incluidos en el estudio, 7 han mejorado su perímetro de marcha y en 2 no se ha modificado. Ningún caso, por tanto, ha experimentado empeoramiento de dicho parámetro después de 3 meses de tratamiento con 300 mg/día de Triflusal.

Por lo que se refiere a las pruebas hemodinámicas funcionales, en la tabla 1 se indican los índices muslo/brazo (M/B) y maléolo/brazo (m/B) determinados al medir, mediante Doppler, los gradientes tensionales en 4 niveles de ambas extremidades inferiores. El valor medio de dichos índices, es decir el correspondiente a los 9 pacientes incluidos en el estudio, no ha experimentado variaciones significativas ni en la extremidad inferior izquierda (EI) ni en la extremidad inferior derecha (ED). Sin embargo, si se consideran variaciones significativas de dichos índices las superiores a 0,2-0,3, se observa una mejoría en la EI de 2 pacientes (P. B. J. y E. C. J.). Los restantes casos no han manifestado empeoramiento de estos parámetros después de 3 meses de tratamiento.

Finalmente, y en relación con las curvas tensionales postesfuerzo según el «test» de Strandness, se observa (tabla 1, fig. 1) una regresión de la patología hemodinámica funcional en 3 de los 9 pacientes (33%). En efecto, 2 de estos pacientes presentaban inicialmente una curva postesfuerzo del tipo II y el tercero una curva del tipo III. Al final del tratamiento, las curvas postesfuerzo de estos pacientes han sufrido una regresión notable, como se observa en la figura 1, llegando a ser del tipo I o incluso a anularse. Debemos destacar, al igual que con los demás parámetros valorados, que en ningún caso se ha observado empeoramiento del funcionalismo hemodinámico objetivado a través de las curvas postesfuerzo.

2. Agregación plaquetaria

Los estudios de la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno no han permitido detectar una inhibición de los parámetros que definen dicha agregación. En efecto, la tabla 2 presenta los valores medios de la velocidad de agregación y de la deflexión máxima, así como los valores medios del tiempo de lactancia, y en ningún caso se aprecia una modificación significativa de dichos parámetros que indique inhibición o activación de la agregación. Cabe destacar, sin embargo, una tendencia hacia la hipoagregación si observamos la naturaleza, reversible o irreversible, de las curvas de agregación inducidas por ADP 0,7 μM y por ADP 2 μM . En ambos casos se aprecia una evolución notable hacia la reversibilidad de las curvas, en comparación con el estado basal, claramente irreversible.

Finalmente, y tal como se indica en la tabla, debemos destacar la excelente tolerancia gástrica al medicamento que han presentado todos los pacientes, entre los cuales se encontraba un caso con antecedentes de úlcus gastroduodenal.

PRUEBAS HEMODINAMICAS FUNCIONALES

PACIENTE	PERIMETRO MARCHA (m)	INDICE DE DOPPLER						TEST STRANESS	TOLERANCIA GASTRICA
		Inicio		Final		E.I.D.	E.I.I.		
		E.I.I.	m/B M/B	m/B M/B	n/B N/B				
V.B.A.	100	300	0'76 1,10	0'76 0,95	0'76 1,10	0'76 0,95	0'72 0,95	tipo I	B
P.B.J.	200	200	0'85 0,85	0'85 0,90	0'65 0,90	0'65 0,90	1'08 1,10	tipo II	B
A.A.C.	50	100	0'58 0,85	0'63 0,90	0'18 0,90	0'75 0,95	tipo III	tipo III	B (antecedentes ulcus)
E.C.J.	50	50	0'52 1,05	0'47 0,64	0'64 1,15	0'64 0,92	0'77 0,92	tipo III	B
P.J.J.	400	700	0'84 1,15	0'61 1,26	0'92 1,25	0'60 1,30	tipo II	tipo I	B
B.P.J.	100	150	0'50 1,00	0'44 1,00	0'43 1,06	0'43 1,06	tipo III	tiro III	B
C.S.A.	600	700	0'70 1,25	0'66 1,15	0'76 1,15	0'60 1,20	tipo II	tipo II	B
R.T.F.	500	1000	1'00 1,25	0'64 1,10	1'00 1,15	0'65 0,98	tipo II	tipo I	B
S.C.J.	500	1000	0'72 0,91	0'86 0,94	0'61 0,77	0'78 0,94	tipo II	tipo II	B
MEDIA + E.S.	278 ± 74	467 +128	0'72+0'05 1,04±0,05	0'66+0'05 0,98±0,06	0'70+0'06 1,05±0,05	0'70+0'06 1,04±0,04	--	--	-
		p < 0,05							

E.I.I. = extremidad inferior izquierda
E.I.D. = extremidad inferior derecha

m/B = maleolo/brazo
M/B = muslo/brazo

TABLA 1

TABLA 2

			AGREGACION PLAQUETARIA INDUCIDA POR ADP Y COLAGENO (valores medios \pm E.S.)					
			basal	7 d.	15 d.	30 d.	60 d.	90 d.
P A D	deflexión máxima (%)	ADP 0,3 μ M	17 \pm 3	19 \pm 2	21 \pm 2	15 \pm 3	22 \pm 4	24 \pm 2
		ADP 0,7 μ M	43 \pm 8	41 \pm 4	37 \pm 3	36 \pm 6	40 \pm 8	52 \pm 4
		ADP 2,0 μ M	72 \pm 4	74 \pm 4	70 \pm 4,1	62 \pm 5	70 \pm 5	69 \pm 3
	velocidad de agraga- ción (°)	ADP 0,3 μ M	65 \pm 5	69 \pm 2	70 \pm 1	57 \pm 5	67 \pm 5	73 \pm 2
		ADP 0,7 μ M	77 \pm 2	78 \pm 1	78 \pm 1	74 \pm 1	78 \pm 1	79 \pm 1
		ADP 2,0 μ M	83 \pm 1	81 \pm 1	81 \pm 1	82 \pm 0,4	83 \pm 0,3	83 \pm 1
COLAGENO	tipo de curva	ADP 0,3 μ M	9R*	8R	9R	9R	9R	9R
		ADP 0,7 μ M	6R 3IR**	8R 1IR	9R	8R 1IR	8R 1IR	8R 1IR
		ADP 2,0 μ M	2R 7IR	3R 6IR	4R 5IR	7R 2IR	5R 4IR	4R 5IR
COLAGENO	tiempo de laten- cia (seg)		114 \pm 16	105 \pm 18	111 \pm 17	85 \pm 12	---	---
	deflexión máxi- ma (%)		82 \pm 2	83 \pm 2	80 \pm 1	80 \pm 3	---	---
	velocidad de agre- gación (°)		85 \pm 11	84 \pm 2	81 \pm 2	75 \pm 4	---	---

*R : Reversible

**IR : Irreversible

Discusión

El presente estudio se ha llevado a cabo con 9 pacientes en fase evolutiva de su arteriosclerosis obliterante de grado II, no subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

Los resultados obtenidos con Triflusal se valoran positivamente en el sentido de que han permitido objetivar una mejoría del funcionalismo hemodinámico en un 30 % de los casos, así como un alargamiento del perímetro de marcha en un 80 % de los mismos. En efecto, las pruebas hemodinámicas funcionales han demostrado una regresión e incluso una anulación de las curvas tensionales postesfuerzo de las extremidades inferiores en 3 de los 9 pacientes, sin empeoramiento de los 6 casos restantes. Por otra parte, los índices maléolo/brazo y muslo/brazo determinados mediante Doppler no han experimentado variación significativa, con la excepción de 2 casos en los cuales se ha observado una mejoría de dichos índices, clínicamente objetivable en la extremidad inferior derecha. Si nos referimos al perímetro de marcha, observamos un incremento notable de dicho parámetro en 5 de los pacientes, en 2 no se modifica y en los 2 restantes la variación no es muy acusada. El incremento medio, considerando los 9 pacientes, es de unos 200 metros, estadísticamente significativo.

El hecho de que, además de la mejoría observada en algunos pacientes, no se haya detectado en ningún caso una evolutividad a grados clínicos más comprometidos, se valora también en sentido positivo y permite considerar el interés del Triflusal en la profilaxis de las vasculopatías periféricas de alto riesgo trombótico.

Los controles biológicos de la agregación plaquetaria demuestran una tendencia hacia la hipocoagulación objetivable por la transformación, durante el tratamiento, de las curvas de agregación inducidas por ADP 0,7 μ M y 2 μ M. En efecto, las curvas de tipo irreversible evolucionan hacia la reversibilidad y las curvas reversibles lentas se transforman en reversibles rápidas. Los demás parámetros de la agregación no han sufrido modificación.

En ningún caso han aparecido fenómenos hemorrágicos ni intolerancias gástricas, incluso en un paciente con antecedentes de ulcus duodenal, lo cual pone de manifiesto la excelente tolerancia gástrica de este nuevo fármaco a la dosis de 300 mg/día y después de 3 meses de tratamiento.

Los controles bioquímicos que se han realizado a lo largo del tratamiento demuestran un funcionalismo hepático, renal y metabólico dentro de los límites de la normalidad. Con ello se evidencia la ausencia de efectos secundarios indeseables atribuibles al medicamento, en las condiciones experimentales descritas.

RESUMEN

Un grupo de 9 pacientes del sexo masculino y con arteriosclerosis obliterante del grado II, han sido sometidos a tratamiento con Triflusal, nuevo antiagregante plaquetario y antitrombótico, a la dosis de 300 mg/día durante 90 días. Las exploraciones clínicas han consistido en una valoración, por parte del paciente, del perímetro de marcha antes y después del tratamiento; en la realización de las pruebas hemodiná-

micas funcionales, que comprenden la determinación de los índices muslo/brazo (M/B) y maléolo/brazo (m/B), medidos mediante Doppler, y el estudio de la evolución de la curva tensional postesfuerzo según el «test» de Strandness. A lo largo del tratamiento se han efectuado, además, determinaciones de la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno, así como un control analítico, bioquímico y hematológico, de tolerancia gástrica y de aparición de otros efectos secundarios.

Los resultados obtenidos se valoran positivamente en el sentido de que han permitido objetivar una mejoría del funcionalismo hemodinámico («test» de Strandness) en un 30 % de los casos, así como un alargamiento significativo del perímetro de marcha en un 80 % de los mismos (incremento medio: 189 m, $p < 0.05$). Los índices M/B y m/B no han disminuido a lo largo del tratamiento y en 2 casos se ha observado un incremento del valor de dichos índices de la extremidad inferior derecha, clínicamente objetivables. A pesar de que los parámetros valorados en los estudios de la agregación plaquetaria no demuestran una mejoría, la evolución hacia la reversibilidad de las curvas de agregación por ADP, sugieren una tendencia a la hipocoagulación a lo largo del tratamiento con Triflusail. El hecho de que no se haya observado ningún caso con una regresión a grados clínicos más comprometidos, se valora también en sentido positivo.

Durante el tratamiento con Triflusail no han aparecido fenómenos hemorrágicos ni intolerancias gástricas y los controles analíticos han demostrado la ausencia de efectos tóxicos a nivel hepático, renal o metabólico.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto el interés de este nuevo fármaco en la profilaxis de las vasculopatías periféricas de alto riesgo trombótico.

SUMMARY

A study of hemodynamic and secondary effects of a new platelet anti-aggregating and antithrombotic drug (2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoic acid) is exposed. It is based on the experience of 9 male patients with arteriosclerosis obliterans grade II.

BIBLIOGRAFIA

1. Weiss, J. H.: Antiplatelet therapy. Clinical use of antiplatelet drugs. *«New Engl. J. Med.»*, 298:1493, 1978.
2. Gallus, A. S.: Antiplatelet Drugs: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *«Drugs.»*, 18:439, 1979.
3. Heidrich, H.: Tratamiento médico de las arteriopatías obstructivas. Posibilidades, principios y bases. *«Rev. Clin. Esp.»*, 154:243, 1979.
4. Paradero del Bosque Martín, V.: Indicaciones del tratamiento quirúrgico y médico de la arteriosclerosis. *«Rev. Clin. Esp.»*, 154:257, 1979.
5. García Rafanell, J. y Morell, J.: L'effet inhibiteur de l'acide 2-acétoxy-4-trifluoromethylbenzoïque (triflusail) et de l'aspirine sur l'agrégation des plaquettes chez l'homme et le rat. Etude *«In vitro»*. *«Therapie.»*, 32:337, 1977.
6. García Rafanell, J.; Belles, L.; Rimbau, V.; Sánchez, M. S.: Pharmacological profile of a new antithrombotic agent: Triflusail (UR-1501). In vitro and in vivo experiences. *«7th International Congress of Pharmacology. Abstract n.º 2257, Paris, 1978.»*
7. García Rafanell, J.; Planas, J. M.; Puig Parellada, P.: Biochemical profile of a new antithrombotic agent: Triflusail (UR-1501). *«Arc. Int. Parmacodyn. Ther.»*, 237:343, 1979.
8. García Rafanell, J.; Manresa, G.; Miserachs, N.; Ventura, A.: Estudio del efecto del triflusail (UR-1501) sobre la agregación plaquetaria y la coagulación plasmática en voluntarios sanos. *«Med. Clín.»*, 71:397, 1978.
9. Rutllant, M. L.; Borell, M.; Felez, J.; Diaz, J. M.; Vicente, J. M.; García Rafanell, J.: Effect of triflusail (UR-1501), a potential antithrombotic agent, on blood coagulation and platelet aggregation in man. *«Curr. Ther. Res.»*, 12:510, 1977.
10. Martí Massó, R.; Rocha, E.; Narvaiza, M. J.; Honorato, J.: Prevention of postoperative deep vein thrombosis (DVT) by Triflusail: study of platelet aggregation, coagulation and DVT detection with 125-I fibrinogen. *«Curr. Ther. Res.»*, 25:791, 1979.
11. Born, G. V. R.: Quantitative investigations into the aggregation on blood platelets. *«J. Physiol. (London)»*, 162:67P, 1962.
12. Strandness, D. E. Jr.: The physiology of arterial narrowing and occlusion. En *«Peripheral Arterial Disease: A Physiologic approach. Little Brown, Boston, 1969. Pág. 20-45.»*