

## TERAPEUTICA DE LAS ULCERAS ISQUEMICAS DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES CON PLAFIBRIDE

J. PALOU MONZO, F. J. LOPEZ-DELMAS

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Instituto Policlínico Platón (Barcelona)

El Plafibride es un fármaco hipolipemiante con acción sobre los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, aumentando también los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (1), y que a su vez presenta actividad antiagregante (2).

La acción hipolipemiante ha sido confirmada por estudios realizados en el hombre, según métodos de ensayo simple (3), a doble ciego (4), y frente al clofibrato (5). El efecto inhibidor sobre la agregación plaquetaria ha sido estudiado en animales de experimentación, hallándose un efecto similar al del ácido acetilsalicílico (6). Los efectos antiagregantes del fármaco han sido demostrados tanto en hombres sanos (7), como en pacientes geriátricos (8), enfermos con accidentes isquémicos cerebrales (9) o en individuos con hiperliproteinemias (4, 5).

Más recientemente, existen referencias de un efecto marcado de incremento de la producción de PGI<sub>2</sub> (10), del que dependerá el efecto antiagregante del fármaco, así como una acción antiaterosclerótica. Existen referencias de mejoría clínica y de los parámetros hemodinámicos en pacientes afectados por un síndrome de isquemia crónica grados IIa y IIb (11).

Las experiencias realizadas con el fármaco han demostrado todas ellas una excelente tolerancia y ausencia de efectos secundarios durante el tratamiento continuado con el producto (8, 12).

Por todas las consideraciones anteriores, se ha creido oportuno y de interés la realización de un estudio clínico en torno a la evolución de úlceras isquémicas tórpidas debidas a Arteriosclerosis Obliterante, utilizando como tratamiento único este fármaco.

### Material y métodos

Se estudiaron en total 20 pacientes, 10 varones y 10 mujeres, de edades comprendidas entre los 59 y 84 años, que presentaban todos ellos úlceras isquémicas de los miembros inferiores por arteriosclerosis obliterante, excepto en un caso (mujer) en que el diagnóstico fue de úlcera isquémica hipertensiva (úlcera de Martorell). Todos ellos fueron sometidos a tratamiento con Plafibride a la dosis de 1.600 mg., según posología de 2 cápsulas de 400 mg., dos veces al día, durante 3 meses.

Se realizaron controles clínicos, hemáticos y funcionales al comienzo del tratamiento y a los 45 y 90 días de iniciado.

El estudio de los enfermos en cada control comprendió análisis hemático completo, medición de presiones segmentarias de miembros inferiores mediante Doppler a distintos niveles (femoral, poplítea, tibial posterior y pedia) y oscilometría completa con pulsatilidad.

Simultáneamente, en cada uno de los controles se realizó un estudio fotográfico de cada uno de los pacientes, midiendo el tamaño de las úlceras, la calidad del tejido de granulación y la intensidad del dolor.

También se valoró la evolución clínica de los enfermos en cuanto a sintomatología arterial, en forma de palidez, dolor, frialdad y parestesias.

Durante todo este tiempo, se excluyó cualquier otro tipo de tratamiento medicamentoso, tanto por vía general como local.

Teniendo en cuenta que estas úlceras suelen ser intensamente dolorosas, sólo se administraron sedantes que no modificaran la agregación plaquetaria. Tampoco se indicó régimen dietético especial alguno, salvo en los diabéticos que siguieron su tratamiento habitual.

Un dato muy importante para valorar este estudio es que en él se incluyeron pacientes con úlceras crónicas, que hacía tiempo, meses o años en algunos casos, que se visitaban en nuestro Servicio, y que habían sido sometidos a otros tipos de tratamientos, algunas veces quirúrgico, otras médico, y que además eran pacientes de edades muy avanzadas, la mayoría con patología asociada bien evidente (cuadro 1).

CUADRO I.—Patología asociada

Arteriopatía femoropoplíteas . . . . .	16
Arteriopatía iliofemoral . . . . .	2
Arteriopatía aortoilíaca . . . . .	1
Accidente vascular cerebral . . . . .	2
Ulcera hipertensiva de Martorell . . . . .	1
Diabetes . . . . .	5
Hipertensión arterial . . . . .	4
Cardiopatía . . . . .	3

De los 20 pacientes tratados, en 3 de ellos no pudo realizarse el estudio completo por pasar a ser quirúrgicos, y en otros 3 como medida precautoria se suspendió el tratamiento a pesar de la evolución favorable de sus úlceras, a causa de la elevación de las transaminasas, la cual se normalizó al poco tiempo de retirar la medicación, y que careció de significación clínica coincidiendo con los hallazgos de otros autores (3).

### Discusión y resultados

La evolución de los parámetros hemáticos relativos a los niveles de colesterol y triglicéridos, en algunos casos tuvo una disminución, coincidente con los resultados de otros autores (3, 4), aunque en el presente estudio tal disminución no fue estadísticamente significativa debido a que hay que considerar

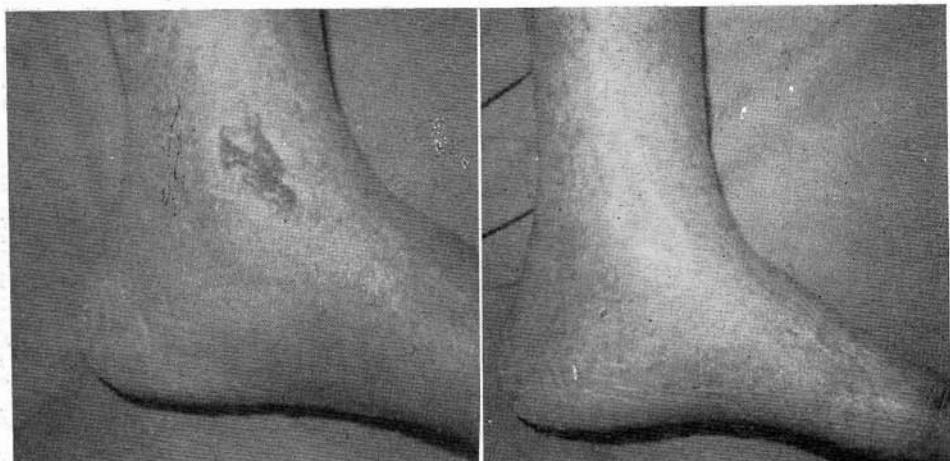


FOTO 1.— Ulcera isquémica moleolar interna en miembro inferior izquierdo de larga evolución, antes y después del tratamiento con Plafibride, en un paciente diabético (J. A. M-G. E., 79 años, varón).

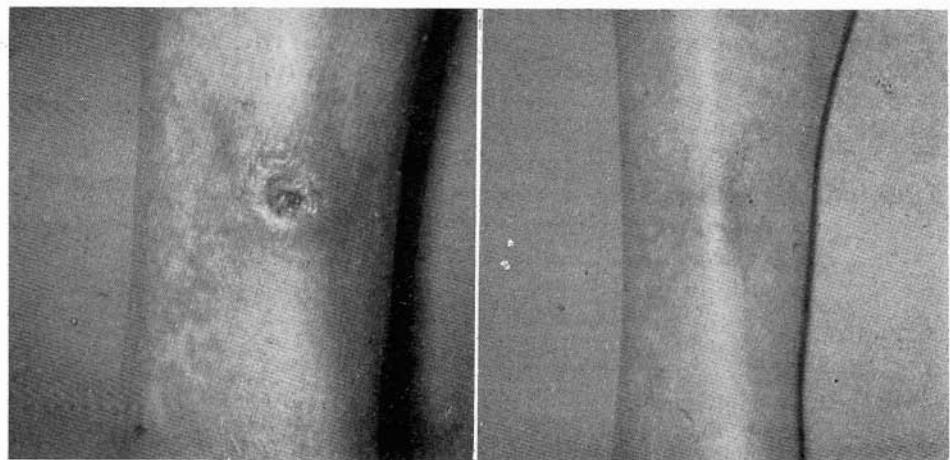


FOTO 2.— Ulcera isquémica en cara anterior miembro inferior derecho, antes y después del tratamiento con Plafibride (T. G. F., 79 años, mujer).

el hecho de que los valores medios de partida de estos parámetros eran normales, y que el tamaño de la muestra era pequeño y sometido a una gran dispersión.

Mediante el estudio Doppler, a distintos niveles de miembros inferiores, se registró una notable mejoría a nivel de femorales, si bien no fue estadísticamente significativa.

La claudicación intermitente no pudo ser valorada, ya que la mayoría de los pacientes no podían apenas andar, pues hay que tener en cuenta que las

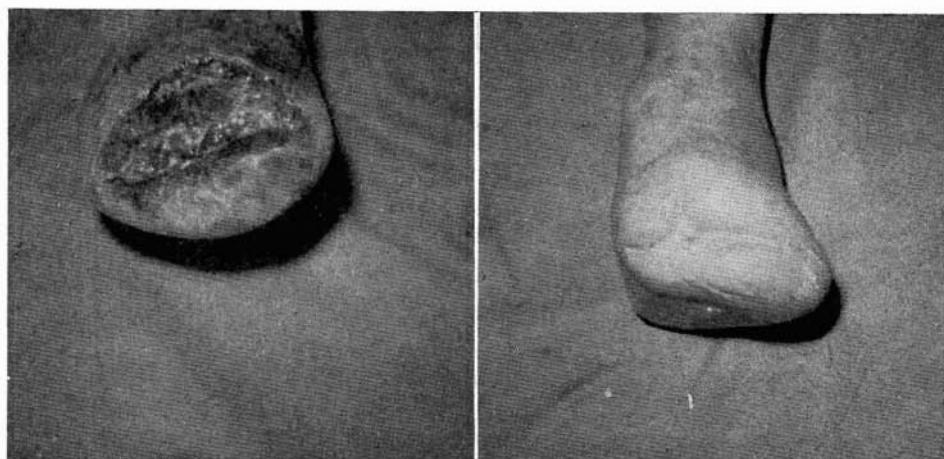


Foto 3.—Heridas isquémicas post-amputación transmetatarsal, antes y después del tratamiento con Plafibride (C. M. M., 78 años, mujer).

úlceras (necrosis cutáneas) no aparecen en los primeros estadios de la enfermedad sino en los más avanzados.

Es de destacar la mejoría clínica de los pacientes en cuanto a su sintomatología (cuadro 2), registrándose disminución porcentual en el total de enfermos en cuanto a intensidad de palidez, parestesias y hormigueos, así como del dolor nocturno.

**CUADRO 2.—Evolución clínica de la sintomatología al inicio y al final del tratamiento con Plafibride de úlceras isquémicas**

Síntoma	Basal	A los tres meses
Palidez	35 %	30 %
Frialdad	25 %	25 %
Parestesias	25 %	15 %
Hormigueos	35 %	25 %
Dolor nocturno	45 %	40 %

Globalmente, se han clasificado los resultados, en relación a la evolución clínica de los enfermos, en excelentes, buenos y malos, con los siguientes criterios:

- *Los resultados han sido excelentes* en 6 pacientes, ya que se consiguió la epitelización completa de sus úlceras (fotos adjuntas 1, 2 y 3).
- *En 4 pacientes los resultados fueron buenos*, ya que se consiguió cerrar alguna úlcera y mejorar las otras.
- *En 4 casos no se consiguió* ninguna mejoría.

En lo que se refiere a efectos secundarios, salvo en los 3 casos mencionados de elevación de las transaminasas que remitieron al interrumpir el tratamiento, no se observó ninguna otra manifestación indeseable imputable al tratamiento.

La tolerancia digestiva fue en todos los casos muy buena.

### Conclusiones - Resumen

Las úlceras isquémicas son un tipo de úlceras de muy difícil terapéutica, ya sea médica o quirúrgica. En este grupo de 20 pacientes crónicos hemos empleado el tratamiento con Plafibrilde, a dosis de 1.600 mg. diarios durante tres meses. Nos ha sorprendido, dada la rebeldía de estas úlceras, la cicatrización en 6 pacientes (30 %) y la mejoría en 4 (20 %), lo cual nos ha animado a insistir en esta orientación terapéutica, coincidiendo también con los buenos resultados encontrados por otros autores (11) en la evolución de la claudicación intermitente arteriosclerótica en grado II.

El tratamiento con Plafibrilde causa efectos beneficiosos en la evolución de las úlceras isquémicas, posiblemente por la prevención de la progresión de los trombos a las arterias mayores o bien por la prevención trombolítica en la circulación colateral como resultado de la supresión de la hiperactividad plaquetaria. Otra posibilidad es que el Plafibrilde aumenta directamente la microcirculación, disminuyendo la viscosidad sanguínea.

### SUMMARY

The beneficial results of the Plafibride upon the ischaemic ulcers are exposed. This is possible due to the prevention of thrombosis of the collateral circulation by avoiding the platelet activity, increase of the microcirculation, with diminution of the haematic viscosity.

### BIBLIOGRAFIA

1. BRUSEGHINI, L. et al.: Hypolipemic activity of Plafibride. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.796, 1981.
2. RIBALTA, J. M. et al.: Synthesis and pharmacological evaluation of N'Morpholinomethylurea derivates with platelet antiaggregant activity. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.782, 1981.
3. SOLER RAMÓN, J. et al.: Tratamiento con Plafibride de las hiperlipidemias tipo II y IV. «Medicina Clínica», 82: 840, 1984.
4. FERREIRA, I. J. et al.: Double-blind study on the activity of Plafibride in the treatment of type IV Hyperlipoproteinemia. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.859, 1981.
5. PALMIERI, B. et al.: Clinical research into the hypolipemic and platelet anti-aggregant activity of Plafibride. Carried out in double blind conditions and in comparison with clofibrate. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.863, 1981.
6. BRUSEGHINI, L. et al.: Platelet antiaggregant activity of Plafibride ex vivo in rat, dog and rabbit. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.790, 1981.
7. DEMICHELS, M. A. et al.: Clinical trials of Plafibride in geriatrics patients. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.852, 1981.

8. DALMAU, J. et al.: Plafibrilde tolerance trial at increasing doses in healthy volunteers. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.840, 1981.
9. OLIVELLA, J. et al.: Plafibrilde: Clinical trial of a new platelet antiaggregating agents. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.856, 1981.
10. LASIERRA, J. et al.: Valoración del efecto del Plafibrilde y del acetil salicilato de lisina en la producción de PGI<sub>2</sub>. «Sangre», 28:687, 1983.
11. LÁZARO CAMPILLO, T.: Terapéutica de la insuficiencia vascular de miembros inferiores con Plafibrilde. Próxima publicación en Medicina Clínica.
12. GRAS, J. et al.: Pharmacological activities and side effects of Plafibrilde. «Arzneim. Forsch.», 31 (II): 1.808, 1981.