

ESTUDIO DE 20 PACIENTES CON ISQUEMIA CRONICA DE MIEMBROS INFERIORES, TRATADOS CON TICLOPIDINA

A. VELASCO, I. OLABARRIA P. RAMILA, M^a J. DOMINGUEZ, J.A. IRIARTE.

Unidad de Trombosis. Santo Hospital Civil. Bilbao (España)

Introducción.-

La aterosclerosis es la más importante de todas las enfermedades vasculares. Al alargarse la vida media, la morbi-mortalidad por esta entidad nosológica ha aumentado de forma considerable (23). El inicio de estudios epidemiológicos trata de frenar la morbi-mortalidad que se producía en la década de los años 60. Sin embargo, después de 20 años de iniciado el estudio **Framingham**, del que tantas enseñanzas hemos obtenido, no se ha desarrollado con la suficiente extensión la lucha epidemiológica que cabía esperar frente a esta patología.

La localización preferente y en muchos casos el primer síntoma asienta en las arterias coronarias; no obstante, ninguna arteria de nuestro organismo se escapa de esta enfermedad. Así, la localización en ejes arteriales supraaórticos es responsable de un alto porcentaje de los accidentes isquémicos vasculocerebrales (4). Si la localización es en arterias mesentéricas, es responsable de muchos trastornos digestivos, que en multitud de ocasiones son ignorados. Si las arterias renales son las afectadas, nos encontramos con la hipertensión vasculorenal. Por último, si se localiza en arterias infraaórticas, la claudicación intermitente es la manifestación clínica de dicha localización.

Dado que es una patología que afecta a todos los órganos de nuestra economía, es necesario buscar tratamientos que eviten la progresión de la aterosclerosis; pero la falta de trabajos, lo suficientemente amplios, objetivos y serios, que traten la enfermedad en su conjunto, es por lo que el tratamiento farmacológico de esta enfermedad está sometido a continuo debate.

Nuestro objetivo es estudiar la evolución clínica y hemodinámica vascular, así como el efecto sobre la agregación plaquetaria, en pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores, en grado II de Leriche-Fontaine, tratados con Ticlopidina, a largo plazo.

Material y método.-

Se estudian 20 pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores, uno de los cuales es diabético; cuya edad media es de 60 años (45-79 como edades extremas); la localización de las lesiones es bilateral en 7 pacientes, extremidad inferior derecha 7 y 6 con afectación del miembro inferior izquierdo. El sector fémoro-poplíteo es el asiento preferente de las lesiones (Tabla I).

TABLA I
Características de los pacientes estudiados.

N° Pacientes	Edad	Distancia claudicación	Localización lesión	
20	X : 60	X: 280 m.	bilateral	7
	SD : 9,12	SD : 136,11	derecha	7
			izquierda	6

Hemos valorado los siguientes criterios de exclusión o inclusión:

Criterios de exclusión:

- Pacientes que han sufrido una operación para mejorar la circulación de sus miembros (dilatación, reconstrucción, endarterectomía, simpatectomía, «bypass», etc.) 6 meses antes de la inclusión en este estudio.
- Pacientes que en el momento de la selección puedan caminar más de 800 m.
- Pacientes que presenten dolor de reposo, anden menos de 200 m., o tengan trastornos tróficos en el momento de la selección.
- Pacientes en los que no se puedan medir las presiones segmentarias adecuadamente (por ejemplo: calcificaciones).
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal severas.
- Pacientes con hemopatías o diátesis hemorrágicas.
- Pacientes con ulcus gastro-duodenal activo.
- Pacientes que tomen anticoagulantes, analgésicos, antiinflamatorios, hipolipemiantes o vasodilatadores con posible efecto antiagregante.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que sientan dolor en miembros inferiores al caminar 200-800 m. por terreno llano.
- Pacientes en los que el índice tobillo/brazo, sea inferior a la unidad.

Aparatos:

Doppler Parks 906 de emisión continua, para realizar la medida de las presiones segmentarias en: pedia, tibial posterior, poplítea y humeral.

Agregorider Pa 3210, utilizando como agentes agregantes: A.D.P., Adrenalina y colágeno a distintas concentraciones (Stago).

Esfigmomanómetro de mercurio.

Microcel counter CC-100.

Microscopio simple, para ayuda en el conteo de hematíes, leucocitos y plaquetas.

Ultra Flo 100 Clay Adams.

Plan de trabajo:

1. Administración de 250 mg. cada 12 horas de Ticlopidina, por vía oral.
2. Selección de pacientes mediante la historia clínica, exploración física y medida de las presiones segmentarias con Doppler y siguiendo los criterios de exclusión o inclusión comentados anteriormente.
3. Estudio analítico, incluyendo hemograma y función plaquetaria (agregación plaquetaria, según el método de Born, realizada con los inductores ya mencionados).

4. Seguimiento clínico-biológico de los pacientes seleccionados, durante un período que va de 1 a 4 años.
5. Valoración de las complicaciones tromboembólicas y/o hemorrágicas, así como otras complicaciones si las hubiera.

Resultados.-

De los 20 pacientes estudiados durante un período medio de 22,94 meses (mínimo 12 meses y máximo de 48), 10 triplican como mínimo la distancia que caminaban al iniciar el estudio; 7 duplican la distancia inicial y 3 apenas modifican la distancia de claudicación inicial (Tabla 2).

TABLA II
Resultados tras el tratamiento con Ticlopidina

Meses tratamiento	Distancia claudicación	Índice tobillo-brazo	Complicaciones
X : 22,94 SD : 11,61	X : 925 m. SD : 602,51	Mejoran 8 Sin cambio 12	2 Hemorragia digestiva 1 Epigastralgia

Si estudiamos las presiones segmentarias (índice tobillo/brazo), vemos que mejoran en 8 casos y no se modifican en 12. Sin embargo, hay que señalar que no existe una relación entre la mejoría clínica y la mejoría de las presiones segmentarias; existiendo casos en los que la mejoría clínica espectacular no se acompaña de alteración en las presiones segmentarias.

TABLA III
Cambios hematológicos a lo largo del tratamiento, excepto los pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva.

	Pre tratamiento	Post tratamiento	
Hematócrito	X: 48,38 SD: 1,60	X: 45,90 SD: 1,88	T: 3,80 NS
Hematies	X: 5002770 SD: 162,510	X: 4765260 SD: 245,790	T: 3,35 NS
Leucocitos	X: 8323,52 SD: 1086,00	X: 7097,00 SD: 1000,40	T: 3,47 NS
Plaquetas	X: 235625 SD: 9639,3	X: 229285 SD: 12.535	T: 1,50 NS

Durante el estudio se ha observado una mejoría en la tolerancia al dolor, en cuanto a la intensidad y una disminución en cuanto al tiempo de duración. No se ha apreciado ninguna alteración respecto a la temperatura de las extremidades; tampoco se han observado atrofas musculares importantes.

Un mínimo de 3 veces al año se realizan estudios de la agregación plaquetaria, utilizando 3 inductores a distintas concentraciones: A.D.P., adrenalina y colágeno. En todos se ha apreciado una disminución de la agregación plaquetaria, siendo ésta variable entre los pacientes y dependiendo del agente inductor empleado: tanto con el A.D.P. como con la Adrenalina se han obtenido descensos del 80% de la agregación, no obteniendo nunca esos descensos con el colágeno (Fig. 1).

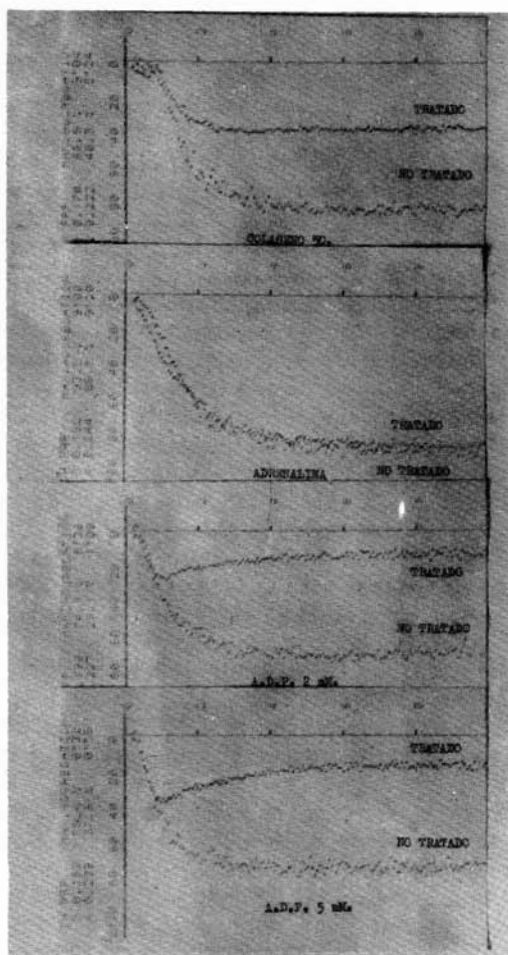


FIG. 1.- Curvas de agregación, con distintos inductores y concentraciones. Diferencias entre los sujetos normales y los tratados.

De los 20 pacientes tratados, 3 han tenido que suspender el tratamiento, 2 por hemorragias digestivas y 1 por epigastralgias y diarrea; las hemorragias digestivas se han diagnosticado por melenas, «test» de la Bencidina positivo y una bajada importante del hematocrito; ninguno de estos 3 pacientes tenía antecedentes de pato-

logía gastro-duodenal. Una de las hemorragias y la epigastralgia se observaron en los tres primeros meses del tratamiento, y la otra hemorragia digestiva se dio al cabo de 13 meses de estudio. En ningún caso se precisó transfusión sanguínea y la recuperación fue espontánea, una vez suspendido el tratamiento (Tabla 3).

Tras 130 estudios hematológicos seriados, sólo se han encontrado las alteraciones referidas en el párrafo anterior. No encontramos aplasias medulares ni agranulocitosis, así como tampoco se han encontrado trastornos dérmicos.

Discusión.-

De todos es bien conocida la controversia existente en el tratamiento médico de la arteriopatía arteriosclerosa (6, 7). Unos continúan defendiendo los vasodilatadores (9, 14), otros los hipolipemiantes (18, 24), otros los antiagregantes plaquetarios (25) y no hay quien falte para defender los anticoagulantes (19). También es cierto que todavía hoy no se tiene nada definitivo con ninguna de las drogas existentes. Esta falta de soluciones pienso que se debe a la dificultad para conocer los mecanismos moleculares fisiopatológicos de la aterosclerosis (30, 31, 33).

Con la puesta en marcha de estudios epidemiológicos serios, se conoce cada día mejor los factores etiológicos, la evolución natural y se va avanzando en el conocimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis, sin llegar a desvelar todas las alteraciones moleculares que van a provocar la lesión del endotelio vascular y a partir de aquí el desarrollo de esta enfermedad degenerativa (5, 20, 21, 28).

Después de los trabajos de V. Fuster (12, 13) y S. Moncada (22), nadie niega que uno de los factores que favorecen la progresión de la aterosclerosis es la alteración del metabolismo plaquetario, de ahí el auge de los antiagregantes plaquetarios (16). Pero el mecanismo de la agregación plaquetaria todavía no es bien conocido (8) y no cabe duda de que existen reacciones enzimáticas, complejas y difíciles de descifrar con la tecnología actual por lo que existen multitud de sustancias antiagregantes que actúan a distintos niveles del metabolismo de las prostaglandinas (1, 2, 10, 15; 17, 26, 32).

A. Aukland y S. Stuart (3) han indicado que la inhibición a largo plazo de la deposición de plaquetas sobre el endotelio dañado, además de reducir la progresión de la aterosclerosis, puede simultáneamente reducir el depósito de fibrina, así como la síntesis de proteínas procoagulantes, manteniendo un bajo nivel de síntesis por el hígado.

Existen sustancias que lo que modifican es la filtración eritrocitaria y la viscosidad sanguínea, es decir, factores hemorreológicos que hasta hace pocos años eran parcialmente ignorados en cuanto a medidas terapéuticas, pero hoy en día tienen su sitio en el arsenal terapéutico para combatir la aterosclerosis (27). De esta manera la reducción del fibrinógeno plasmático, que es el mayor determinante de la viscosidad sanguínea, es un aspecto importante también de la ticlopidina, que sólo se ofrece a partir de los 12 meses de tratamiento (11, 29).

También tienen su sitio los vasodilatadores y los anticoagulantes, ya que de todos es bien conocido que una placa de ateroma se termina trombando y esa trombosis tiende a progresar rápidamente, a la vez que se produce una vasoconstricción que va a complicar la posible situación crítica de un tejido (14).

En esta corta serie de arteriopatías no se ha observado una progresión de la enfermedad isquémica; en otras palabras, en el 85% de los pacientes se ha obtenido una

mejoría de su sintomatología y se ha elevado la calidad de vida de los sujetos que en muchos casos, por patología asociada, está contraindicada una cirugía arterial directa. Esta falta de progresión se ha estudiado con métodos no invasivos, que nos dan una idea aproximada del estado del sistema arterial pero no nos ha permitido saber si los trastornos enzimáticos y metabólicos continúan.

También se desprende de este estudio que el empleo de drogas que influyen sobre sistemas enzimáticos no bien conocidos no están exentos de efectos secundarios, aunque éstos sean mínimos; pero también se corre el riesgo de aumentar el porcentaje de complicaciones, que en una serie más amplia podría disminuir.

RESUMEN

Se exponen los resultados de la ticlopidina en el tratamiento de la isquemia crónica de los miembros (20 casos personales), haciendo una selección previa de los enfermos, con su estudio analítico, evolutivo y valoración de las complicaciones.

SUMMARY

Previous a patients selection, analitical and evolutive study and complications evaluation, the Ticlopidina results in limbs chronic ischemia treatment (20 cases) are exposed.

BIBLIOGRAFIA

1. ASHIDA, S.; ABIKO, Y.: Mode of action of Ticlopidine in inhibition of platelet aggregation in the rat. «Thromb. Haemost.», 41: 436, 1979.
2. ASHIDA, S.; SAKUMA, K.; ABIKO, Y.: Antithrombotic effects of Ticlopidine, Acetylsalicylic acid and dipyridamole in vascular shunt model in rats. «Thromb. Research.», 7: 663, 1980.
3. AUKLAND, A.; HURLOW, R.A.; GEORGE, A.J.; STUART, J.: Platelet inhibition with Ticlopidine in atherosclerotic intermittent claudication. «J. Clin. Path.», 35: 740, 1982.
4. AUTRET, A.: Tratamiento antiagregante plaquetario en la patología isquémica cerebral relacionada con el ateroma. «Nouv. Presse Med.», Ed. esp. 1: 507, 1982.
5. BEGG, T.B.; RICHARDS, R.L.: The prognosis of intermittent claudication. «Scot. Med. J.», 3: 341, 1962.
6. BERGAN JOHN, J.; FLINN WILLIAM, R.; YAO JAMES, S.T.: Operative therapy of peripheral vascular disease. «Progress in Cardiovas. Diseases», 26: 273, 1984.
7. BLANKENHORN DAVID, H.; ROONEY JAMES, A.; CURRY PAMELA, J.: Noninvasive assessment of atherosclerosis. «Progress in Cardiovas. Diseases», 26: 295, 1984.
8. BORM, G.V.R.: Platelet aggregation by adenosine diphosphate and its reversal. «Nature», 194: 927, 1962.
9. COFFMAN JAY, D.: Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. «New England J. of Med.» n° 13.29: 713, 1979.
10. CONARD, J.; LECRUBIER, C.; SCARABIN, P.Y.; HORELLOU, M.H.; SAMAMA, M.; BOUSSE, M.G.: Effects of long term administration of ticlopidine on platelet function and hemostatic variables. «Throm. Res.», 20: 143, 1980.
11. DORMANDY, J.A.; GOYLE, K.B.; REID, H.L.: Treatment of severe intermittent claudication by controlled defibrination. «Lancet», 19: 625, 1977.
12. FUSTER, V.: Coronary atherosclerotic disease. The role of platelets and platelet inhibitor drugs. «Scand. J. Haematol.», 38: 1, 1981.
13. FUSTER, V.; CHESEBRO, J.H.: Current concepts of thrombogenesis. Role of platelets. «Mayo Clin. Proc.», 56: 102, 1981.
14. GILLESPIE, J.A.: Vasodilator drugs in occlusive vascular disease of the legs. «Lancet», Diciembre, 5: 995, 1959.

15. KATSUMURA, T.; MISHIMA, Y.; KAMIYA, K.; SAKAGUCHI, S.; TANABE, T.; SAKUMA, A.: Efectos terapéuticos de Ticlopidina, un nuevo agente inhibidor de la agregación plaquetar en las arteriopatías obstructivas crónicas. «Cardioangiología», 7: 396, 1980.
16. KELTON JOHN, G.: Antiplatelet agents: Rationale and results. «Clin. in Haemat.» 12: 311, 1983.
17. LAGARDE, M.; GAAZI, I.; DEHAVANNE, M.: Effects of Ticlopidine of platelet prostaglandin metabolism. Possible consequences for prostacyclin production. «Prostaglandins Med.», 2: 440, 1979.
18. LOUIE S.; GUREWICH, V.: The antithrombotic effect of aspirin and dipyridamole in relation to prostaglandin synthesis. «Thromb. Res.», 30: 323, 1983.
19. MACKIE, M.J.; DOUGLAS, A.S.: Oral anticoagulants in arterial disease. «Brit. Med. Bull.», 34: 177, 1978.
20. MALINOW, M.R.: Regression of atherosclerosis in human: fact or myth?. «Circulation» 64: 1, 1981.
21. MATHIESEN, F.R.; LARSEN, E.E.; WULFF, M.: Some factors influencing the spontaneous course of arterial vascular insufficiency. «Acta Chir. Scand.», 136: 303, 1970.
22. MONCADA, S.; VANE, J.R.: Pharmacology and endogenous roles prostaglandin endoperoxides, Thromboxane A² and prostacyclin. «Pharmacol. Rev.», 30: 293, 1979.
23. MARTORELL, F.: «Angiología. Enfermedades vasculares». Salvat Ed. 1972.
24. OLSSON, A.G.; CARLSON L.A.: Regresión de la aterosclerosis femoral evaluada mediante computadora tras disminución importante de los lípidos séricos en pacientes afectados de hiperlipemia asintomática. «Lancet», 1: 1982.
25. PACKMAN, M.A.; MUSTARD, J.F.: Pharmacology of platelet affecting drugs. «Circulation», 62: supp. 5: 26, 1980.
26. PRIETO SELIS, J.A.; DOMENECH DELGADO, J.; SAN JOSE GARAGARZA, J.M.: Influencia de los fármacos antiagregantes plaquetarios en la prevención de la angina de reposo de la fase aguda del infarto de miocardio. «Med. Intens.», 7: 91, 1983.
27. REID H.L.; DORMANDY, J.A.; BARNES, A.J.; LOCK, P.J.; DORMANDY, T.L: Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease. «Lancet», 27: 666, 1976.
28. ROSE, R.; GLOMSET, J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis. «New Engl. J. Med.», 295, 1976.
29. SIXMA, J.J.: Platelet coagulant activities. «Throm. Haemost.», 40: 163, 1978.
30. TILLEGREN, C.: Obliterative arterial disease of the lower limbs. «Act. Med. Scand.», 178: fasc. 1, 103, 1965.
31. VERSTRAETE, M.; VERMYLEN, J.; VERHAEGHE, R.H.: Peripheral arterial diseases. «Clin. in Haemat.», 10: 669, 1981.
32. VIOLI, F.; ALESSANDRI, C.; FRATTAROLI, S.; BALSANO, F.: Effects of Ticlopidine on platelet function and blood coagulation. «Throm. Haemost.», 48: 166, 1982.
33. WOOLF, N.: Thrombosis and atherosclerosis. «Brit. Med. Bull.», 34: 137, 1978.