

## Actividad fibrinolítica y phenformín en el pie diabético

Por:

Dr. J. Me COOK MARTINEZ\*, Dr. R. CASTELLANOS GUTIERREZ\*\*, Dr. R. RODRIGUEZ HERNANDEZ\*\*\*, Dr. I.P. GONZALEZ SOSA\*\*\*\* y la Téc. C. COMAS ALFONSO\*\*\*\*

Me Cook Martínez, J. y otros. *Actividad fibrinolítica y phenformín en el pie diabético*. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Se realiza un estudio dirigido a conocer la frecuencia y distribución de la actividad fibrinolítica disminuida, en los pacientes con pie diabético, y a medir la efectividad del phenformín (diabefén) en su capacidad para normalizarla. La frecuencia de actividad fibrinolítica disminuida fue de 63,1%. Dicha frecuencia no guardaba relación con el tipo de lesión inicial (isquémica o neuroinfecciosa) ni con el sexo, la edad, la duración conocida y el tipo de tratamiento de la diabetes. El phenformín resultó inefectivo en su capacidad para elevar la actividad fibrinolítica y sí el adecuado para el control metabólico de la enfermedad de base.

La tasa de mortalidad entre los pacientes con pie diabético suele ser elevada. En un estudio realizado por nosotros se pudo demostrar que dicha tasa alcanzó el 10.2% durante el año 1976, así como que, aproximadamente, la tercera parte de los fallecimientos estaban relacionados con complicaciones de naturaleza tromboembólica. Nilsson e Isacson y Rosing et al encontraron una depresión de la actividad fibrinolítica en ateroscleróticos diabéticos y no diabéticos y Almer informa que la función del activador del plasminógeno del endotelio vascular estaba significativamente más baja en los diabéticos mientras el nivel del fibrinólisis, los inhibidores del plasminógeno, la alfa<sub>2</sub>macroglobulina y el inhibidor de la plasmina estaban elevados. La fibrinólisis deprimida ha sido señalada como uno de los factores interactuantes principales en la génesis del daño vascular en el paciente diabético, Fearnley, por otra parte, había demostrado la efectividad del phenformin para elevar la actividad fibrinolítica a la dosis de 100 mg por día.

### CUADRO I

ACTIVIDAD FIBRINOLITICA EN 130 PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN TIPO DE LESION INICIAL, NO., % Y TOTALES. VALOR DE  $\chi^2$  Y NIVEL DE SIGNIFICACION ESTADISTICA. INSTITUTO DE ANGIOLOGIA. AÑO 1978

Tipo de lesión inicial	Actividad fibrinolítica		Total
	Disminuida	Normal o elevada	
Isquémica	61 64,2	34 35,8	95
Neuro-infecciosa	21 60,0	14 40,0	35
<b>Total</b>	<b>82 63,1</b>	<b>48 36,3</b>	<b>130</b>

$\chi^2 = 0,0498$  : diferencias no significativas.  
Fuente: Expedientes clínicos. Laboratorio de coagulación.

Los objetivos de nuestro trabajo están dirigidos a conocer la frecuencia y distribución de la actividad fibrinolítica disminuida entre los pacientes con pie diabético, así como a medir la efectividad del phenformín en cuanto a su capacidad para normalizarla y por ende, para reducir la morbimortalidad por complicaciones tromboembólicas en la población diabética.

### MATERIAL Y METODO

Para el logro de tales objetivos fueron incluidos en este estudio 130 pacientes ingresados consecutivamente en el Instituto de Angiología a partir del 1ro. de enero de 1978 con el diagnóstico de pie diabético, bien de tipo isquémico (gangrena) o de tipo neuroinfeccioso (mal perforante plantar, absceso o flemón difuso o ambos) a todos los cuales se les realizó, el día de su ingreso, un examen de la actividad fibrinolítica global utilizando como prueba la lisis de sangre total que nos informa el porcentaje de lisis de un

coágulo de 5 ml de sangre venosa incubado a 37°C durante dos horas, siguiendo la técnica desarrollada por nuestro laboratorio de coagulación.<sup>7</sup> El porcentaje de lisis oscila entre 7 y

CUADRADO II  
ACTIVIDAD FIBRINOLITICA EN 130 PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN SEXO. NO., % Y TOTAL. VALOR DE  $\chi^2$  Y NIVEL DE SIGNIFICACION ESTADISTICA. INSTITUTO DE ANGIOLOGIA. AÑO 1978

Sexo	Actividad fibrinolítica		Total
	Disminuida	Normal o elevada	
Masculino	47 60,3	31 39,7	78
Femenino	35 67,3	17 32,7	52

$\chi^2 = 0,3977$  : diferencias no significativas.  
Fuente: Expedientes clínicos. Laboratorio de coagulación.

33 cuando la actividad fibrinolítica es normal, es menor de 7 cuando está disminuida y mayor de 33 cuando está aumentada.

Todos los pacientes recibieron igual tratamiento en cuanto se refiere al control de la diabetes y de la complicación del pie: régimen insulino-dietético, suplementos vitamínicos, antibióticos y cirugía. Diez de ellos, con actividad fibrinolítica disminuida, recibieron además phenformín (diabefén) en dosis crecientes, hasta llegar a 100 mg por día; se procedió a realizar un segundo examen de la lisis de sangre total 25 días después de iniciado el tratamiento, al igual que a otros 29 que no lo habían recibido, a pesar de

presentar también una actividad fibrinolítica disminuida y que sirvieron de grupo de comparación. Los resultados del tratamiento, en uno y otro grupo, se consideraron como iguales cuando la actividad fibrinolítica permaneció disminuida en el segundo examen y mejorados cuando

se comprobó normal o aumentada.

#### **CUADRO IV**

De cada uno de los expedientes clínicos fueron recogidos: el tipo de lesión inicial, sexo, edad, duración conocida de la diabetes y tipo de tratamiento

#### **CUADRO III**

### CUADRO I

ACTIVIDAD FIBRINOLITICA EN 130 PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN EDAD, NO., % Y TOTAL. VALOR DE  $\chi^2$  Y NIVEL DE SIGNIFICACION ESTADISTICA. INSTITUTO DE ANGIOLOGIA. AÑO 1978

Edad	Actividad fibrinolítica		Total
	Disminuida	Normal o elevada	
	No. %	No. %	
Menos de 50 años	15 62,5	9 37,5	24
50 a 59 años	16 31,5	10 38,5	26
60 y más años	51 63,7	29 36,3	80

$\chi^2 = 0,0418$  : diferencias no significativas. Fuente: Expedientes clínicos. Laboratorio de coagulación.

previo. Los datos fueron tabulados y comparados. Las diferencias observadas se analizaron estadísticamente mediante la prueba del chi cuadrado y la tabla de contingencia cuádruple con corrección por continuidad.

### RESULTADOS

La frecuencia de actividad fibrinolítica disminuida (cuadro I) en los pacientes con pie diabético fue de 63,1%. Dicha frecuencia no estaba relacionada con: el tipo de lesión inicial, isquémica o neuroinfecciosa, el sexo (cuadro II), la edad (cuadro III), la duración conocida de la diabetes (cuadro IV), ni con el tipo de tratamiento previo de la enfermedad (cuadro V).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas (cuadro VI) entre los resultados obtenidos en el grupo con tratamiento de control integral del pie diabético más phenformín, y el grupo con tratamiento de control integral del pie diabético solamente. Sin embargo, el 46,2% de los pacientes, habían alcanzado una actividad fibrinolítica normal o aumentada en el momento de la segunda medición de la lisis de sangre total; no se pudo detectar relacionados con dicha mejoría, como no sea el propio control del desequilibrio metabólico.

factores aislados realmente valederos  
CUADRO IV

ACTIVIDAD FIBRINOLITICA EN 130 PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN DURACION CONOCIDA DE LA ENFERMEDAD, NO., % Y TOTAL. VALOR DE  $\chi^2$  Y NIVEL DE SIGNIFICACION ESTADISTICA. INSTITUTO DE ANGIOLOGIA. AÑO 1978

Duración conocida de la diabetes	Actividad fibrinolítica		Total
	Disminuida	Normal o elevada	
	No. %	No. %	
Menos de 10 años	38 64,4	21 35,6	59
10 y más años	46 64,8	25 35,2	71

$\chi^2 = 0,0193$  : diferencia no significativa. Fuente: Expedientes clínicos. Laboratorio de coagulación.

### CUADRO V

ACTIVIDAD FIBRINOLITICA EN 130 PACIENTES CON PIE DIABETICO SEGUN TIPO DE TRATAMIENTO PREVIO, NO., % Y TOTAL. VALOR DE  $\chi^2$  Y NIVEL DE SIGNIFICACION ESTADISTICA. INSTITUTO DE ANGIOLOGIA. AÑO 1978

Tipo de tratamiento previo	Actividad fibrinolítica		Total
	Normal	Disminuida o elevada	
	No. %	No. %	
Dieta solamente	21 67,7	10 32,3	31
Dieta + hipoglic. orales (tolbutamida: 86,5%)	37 62,7	22 37,3	59
Dieta + insulina	26 65,0	14 35,0	40

$\chi^2 = 0,457$  : diferencia no significativa.  
Fuente: Expedientes clínicos. Laboratorio de coagulación.

**CUADRO VI**  
**ACTIVIDAD FIBRINOLITICA DISMINUIDA:**  
**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON Y SIN**  
**PHENFORMIN EN 39 PACIENTES CON PIE**  
**DIABETICO, NO., % Y TOTAL. VALOR DE X-**  
**Y NIVEL DE SIGNIFICACION ESTADISTICA.**  
**INSTITUTO DE ANGIOLOGIA. AÑO 1978**

Resultados			
Tipo de tratamiento	No. de casos	de Iguales No. %	Mejorados No. %
Tratamiento de control integral del pie diabético más phenformín	de 10	7 70,0	3 30,0
Tratamiento de control integral del pie diabético	de 29	14 48,3	15 51,7
<b>Totales</b>	<b>39</b>	<b>21 53,8</b>	<b>18 46,2</b>

X- = 0,673 : diferencia no significativa.

Fuente: Expedientes clínicos. Laboratorio de coagulación.

#### DISCUSION

Nuestros hallazgos confirman lo ya informado por otros autores, en el sentido de que la capacidad para degradar la fibrina se encuentra deprimida en la mayoría de los pacientes diabéticos. A pesar de que la falta de correlación con el tipo de lesión inicial, el sexo, la edad, la duración conocida y el tipo de tratamiento previo de la diabetes abogan en favor del criterio sugerido por *Almer*<sup>4</sup> de que se trata de un defecto primario de la fibrinólisis, el hecho de que aproximadamente la mitad de los pacientes recuperaron una actividad fibrinolítica normal con el tratamiento integral del pie diabético, hace suponer la función desempeñada por el control metabólico de la diabetes en la prevalencia de este trastorno. Huelga enfatizar en la necesidad de un adecuado control de la enfermedad de base como único medio eficaz de prevenir estas formas de hipofibrinólisis secundarias.

El phenformín (diabefén) resultó totalmente inefectivo en cuanto a su ca-

pacidad para elevar la actividad fibrinolítica. Restaría solamente utilizarlo en combinación con el etilostrenol como han recomendado otros investigadores.- De todos modos, si como señalan *Matsuo* y *Ohokf* las complicaciones vasculares del diabético se piensa que están en relación con una interacción prolongada de la hiperfunción plaquetaria como factor más importante y de la fibrinólisis deprimida, del aumento o disminución del inhibidor de la proteinasa y de la acumulación anormal de lípidos, no importa que tengamos limitaciones para actuar sobre la hipofibrinólisis como fenómeno aislado y en ocasiones primario, si otros eslabones de la cadena patogénica resultan más importante y más fácilmente vulnerables y nos permiten alcanzar el objetivo final de reducir la morbimortalidad por tales complicaciones en la población diabética.

#### CONCLUSIONES

1. La frecuencia de actividad fibrinolítica disminuida en los pacientes con pie diabético fue de 63,1%, y no guarda relación con el tipo de lesión inicial, ni con el sexo, la edad, la duración conocida y el tipo de tratamiento previo de la diabetes.
2. La asociación del tratamiento de control integral del pie diabético más phenformín (diabefén), no fue mejor que el tratamiento de control integral del pie diabético solamente en cuanto a la capacidad para elevar la actividad fibrinolítica, lo que denota la inefectividad de este medicamento en la dosis de 100 mg por día para el logro de tal objetivo.
3. Se señala la importancia de un control metabólico adecuado de la diabetes como medio eficaz para prevenir las hipofibrinólisis secundarias a su desequilibrio.
4. Se plantea la existencia de una cadena patogénica en las complicaciones vasculares del diabético donde interactúan, además de la fibrinólisis deprimida, otros factores más impor-

tantes y vulnerables, como lo es la hiperagregación plaquetaria y la posibilidad de, actuando sobre ellos,

lograr el objetivo final de reducir la morbimortalidad por tales complicaciones en la población diabética.

#### SUMMARY

Me Cook Martinez, J. et al. *Fibrinolytic activity and phenformin in diabetic foot*. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

A directed study aimed at knowing the frequency and distribution of decreased fibrinolytic activity in patients with diabetic foot and measuring the ability of phenformin (diabefen) for its normalization was conducted. A 63,1% frequency of decreased fibrinolytic activity was found. This frequency was not interrelated either to the type of initial lesion (ischemic or neuroinfectious) or to sex, age, known duration and the type of diabetic treatment. Phenformin was not able to elevate the fibrinolytic activity though it was able to control metabolically the base disease.

#### RÉSUMÉ

Me Cook Martinez, J. et al. *Activité fibrinolytique et phenformine dans le pied diabétique*. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Cette étude a été réalisée en vue de connaître la fréquence et la distribution de l'activité fibrinolytique diminuée chez les patients ayant pied diabétique, ainsi que pour mesurer l'efficacité de la phenformine (diabefen) dans sa capacité pour la normaliser. La fréquence d'activité fibrinolytique diminuée a été de 63,1%. Cette fréquence n'était pas en rapport avec le type de lésion initiale (ischémique ou neuro-infectieuse) ni avec le sexe, l'âge, la durée connue et le type de traitement du diabète. La phenformine a résulté inefficace dans sa capacité pour élever l'activité fibrinolytique, mais elle a été le médicament adéquat pour le contrôle métabolique de la maladie de base.

#### FE3KP/IE'

Mk Kook Mapromec, X. h flp. iwôpnHOJüiTiraecKaH hkhthocht b e nepçbopiviHH Ha OTadepaHecKofi nore. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Peaju3yeTCH nccjiaosaHHe, HanpaBJieHHoe na HgnieHiie ^actOTu h oacnpeaejieHM noHmceKHoft \$nópnfojmTJFieckKoñ aTKKBHOCTH y naŷyœHTOB c jmaóeTErçecKofi Horoi h Ha ii3MepeHze 3\$\$@ktmbhoc tu nepôbopMHa (ÆiaôeôbeH) 3 oTHomeHna ero ciocóhoctm Hopiwa JIi30B&TB eë. T-iaCTOTa'SM0pHHO^HTiHeCKOil aKTMBHOCTH nOHJEKeH- HO0 ó tuia paBiia 63,1/e. 3ta naCTOTa He óhuiaCBfl3ana c Ha^ajiB hum TKnoM\* nopaaceHHfl (acxewBrascKHfi hjih HeBpoHH\$eKunoHHK) - hh c nojiioM naiijieH?a, hh ero B03pacioM, hh c H3EectHoS npo- flo^MTejiBHod'Bn i/hh c THnoM 3e^eHHn jmaóeTa.nepçpof.uiH óbui óe3BKTHEHI.I E ero CnOCodHDCTH no yBeaOTSHHD iikÓpiñHOJüiTinSÇ Koiñ aKTHBHOCTii h dun a^eKEaTHHi.i jsfiiñ MeTaóoJurçecKoro kohtdo .ir ochOBHoro saóojiesahHH.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Me Cook, J. y otros. Pie diabético. Estudio epidemiológico. En trámite de publicación. Rev Cub Hig Epid.
2. Nilsson, I. M.; S. Isacson. Effect of treatment with combined Phenformin and Ethy- loestrenol on the coagulation and fibrino-lytic system. J Clin Pathol 125: 638, 1972.

3. *Rosing, D R. et al.* Impairment of the diurnal fibrinolytic response in man. Effect of age, type IV hyperlipoproteinemia and coronary artery disease. *Cir Res* 32: 752, 1973.
4. *Aimer, L.O.* Low fibrinolytic activity: a cause or a consequence of diabetic angiopathy. Proceedings of the X International Congress of Angiology. p. 216, Tokyo, Japón, 1976.
5. *Matsuo, J.; Y. Ohoki.* Analysis of multiple blood factors affecting vascular diseases in diabetes mellitus. Proceedings of the X International Congress of Angiology, p. 196, Tokyo, Japón, 1976.
6. *Fearnley, G.R.* Phenformin as a fibrinolytic drug. *Postgr Med J* 44: 468, 1968.
7. *Rodriguez, R. y otros.* Estudio de la coagulación en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. En trámite de publicación.

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA. DEPARTAMENTO DE CLINICA  
INMUNOLOGICA