

13. Awouters, F.; C. J. E. Niemegeers; P. A. J. Janssen. Cinnarizino and Flunarizine, potent inhibitors of anaphylactic shock in guinea pigs. Arch Int Pharmacodyn Ther. 217: 38-43, 1975.
14. Martin, U.; D. Roemer. Ketotifen, a new type of antianaphylactic agent. Allergol immunopathol (Suppl. 5): 5-10, 1977.
15. Rümke, I. Some limitations of animals tests. In: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. Vol. 1. P. 125, D. R. Laurence y A. L. Bacharach (editores). Academic Press. London and New York, 1964.

Recibido: 22 de octubre de 1981.  
Aprobado: 27 de octubre de 1981.

Dr. Roberto L. Rojas Martínez  
ICBP "Victoria de Girón"  
Calle 146 No. 3102  
Municipio Playa  
>Ciudad de La Habana

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

## Control de las macroangiopatías diabéticas del pie

Por los Dres.:

J. Mc COOK MARTÍNEZ\*, R. CASTELLANOS GUTIÉRREZ\*\*, N. RODRÍGUEZ MORAL\*\*, B. LIMA  
SANTANA\*\* y J. MONTALVO DIAGO\*\*

Mc Cook Martínez, J. y otros. *Control de las macroangiopatías diabéticas del pie*. Rev' Cub Med 21: 3, 1982.

Se realiza un ensayo clínico controlado en 90 pacientes diabéticos del tipo adulto, dirigido a conocer el efecto de algunos medicamentos sobre la progresión de la macroangiopatía de los miembros inferiores. El fenformín (diabefén), la vitamina C y la hormona tiroidea demostraron tener un efecto significativamente más beneficioso sobre la evolución de la macroangiopatía que la tolbutamida (diabetón) y la aspirina. La necesidad de estudios ulteriores es enfatizada.

### INTRODUCCION

Estudios realizados previamente nos han permitido demostrar la eficacia de la pletismografía digital con compresión manual alterna de las arterias pedia y tibial posterior en el diagnóstico de las macroarteriopatías

Profesor titular de cirugía. Director del Instituto de Angiología (I. A.).  
Especialista de I grado en angiología. Miembro del Servicio de Anqiopatía Diabética (I. A.).

diabéticas del pie,<sup>1</sup> así como encontrar evidencias fuertemente sugestivas del comienzo de las lesiones arteriales oclusivas a este nivel y su ulterior progresión centripeta, hasta alcanzar las arterias de la pierna y aún más proximalmente, en especial entre los 5 y 10 años de evolución conocida de la diabetes. Tales hallazgos posibilitan la realización de ensayos clínicos controlados con medicamentos, cuya influencia sobre algunos de los factores involucrados en la génesis de la angiopatía haya sido reconocida. Así, se ha señalado que la actividad fibrinolítica espontánea y del activador del plasminógeno del endotelio vascular está significativamente más baja en los diabéticos, que en los no diabéticos<sup>3-5</sup> y al propio tiempo, se ha demostrado la capacidad del fenformín como droga fibrinolítica,<sup>6</sup> además de su conocida acción hipoglicemiante. La sensibilidad de las plaquetas a los agentes agregantes es muy marcada en los diabéticos francos, intermedia en los latentes y menor en los prediabéticos,<sup>7</sup> habiéndose informado una disminución en los índices de mortalidad y de morbilidad vasculares por nuevas oclusiones en un grupo de diabéticos de 45 a 70 años de edad sometidos a tratamiento con aspirina.<sup>8</sup> Aunque se han encontrado niveles plasmáticos de vitamina C normales en los pacientes diabéticos, "una deficiencia marginal crónica de ascorbato en curieles da lugar a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, prolongación de la vida media del colesterol en el plasma y a su acumulación en los tejidos y a cambios ateroscleróticos en el sistema vascular que tienden a mejorar cuando se aumenta la ingestión de ascorbato."<sup>10,11</sup> Por otro lado, se ha señalado<sup>12</sup> que el transporte de la vitamina C a las células de ciertos tejidos puede afectarse en el diabético, bien por la falta de insulina, bien por la hiperglicemia, dando lugar a un escorbuto local con fallo en la formación de colágeno, habiéndose planteado que altos ingresos de vitamina C, por acción de masa, forzarían su entrada a las células. Por último, señalemos que la inyección de hormona tireotropa a ratas tiroidectomizadas, ha permitido reproducir lesiones vasculares idénticas a las observadas en la piel del diabético y al ser la respuesta totalmente diferente, cuando se trataba de ratas normales, se ha planteado que la hormona tiroidea constituye un factor protector contra tales lesiones.<sup>13</sup>

Los objetivos de nuestro trabajo están dirigidos a conocer el efecto del fenformín, de la aspirina, de la vitamina C y de la hormona tiroidea sobre la progresión de la macroangiopatía diabética de los miembros inferiores.

#### MATERIAL Y METODO

Para la realización de este estudio, fueron seleccionados 90 pacientes de ambos sexos y edad comprendida entre 50 y 65 años, con diabetes mellitus de tipo adulto y de 6 a 10 años de duración conocida de la enfermedad bajo tratamiento con hipoglicemiantes orales y con pulsos pedio y tibial posterior palpables, en quienes pudo detectarse mediante la pletismografía digital con compresión manual alterna de las arterias pedin y tibial posterior, la existencia de una macroangiopatía de las arterias del pie, bien en el sector de la pedia o en el de las plantares, o en ambos.

Cada paciente incluido en la investigación fue asignado a uno de los cinco grupos de tratamiento tomados en consideración. El grupo I (22 pacientes) recibió tratamiento con tolbutamida (diabetón), en dosis de 1 a 3 g por día. El grupo II (18 pacientes) recibió fenetilbiguanida o fenformín (diabefén), en dosis de 75 a 150 mg por día. Los grupos III (23 pacientes), IV (16 pacientes) y V (11 pacientes), además del tratamiento con hipoglicemiantes orales, casi siempre del tipo de la tolbutamida, recibieron aspirina en dosis de 1,5 g por día o vitamina C en dosis de 600 mg por día o tiroides desecado en dosis de 120 mg por día, respectivamente. Todos los pacientes recibieron el tratamiento correspondiente por un período de dos años al final del mismo un segundo estudio pletismográfico fue realizado al objeto de conocer la evolución de la macroangiopatía de las arterias del pie y, por ende, el resultado de los tratamientos impuestos. Se consideraron como mejorados a aquellos pacientes, en quienes los signos de macroangiopatía en el sector pedio o plantar previamente existentes, habían desaparecido en el segundo examen, o cuando al existir previamente en ambos sectores quedaban circunscritos a sólo uno de ellos al cabo de los dos años de tratamiento. Se consideraron como iguales a aquellos pacientes, en quienes no hubo variación entre el primero y el segundo estudio pletismográfico. Por último, se consideraron como empeorados a aquellos pacientes en los cuales la macroangiopatía, inicialmente circunscrita a uno de los sectores, apareció en ambos en el segundo estudio, o bien se extendió proximalmente a las arterias de la pierna con ausencia de los pulsos pedio y tibial posterior o ambos, al final del tratamiento.

Los resultados obtenidos según el tipo de tratamiento fueron tabulados. El análisis estadístico global de las diferencias observadas fue evaluado mediante el análisis de varianza de una clasificación de rangos (prueba de Kruskal-Wallis), mientras el estudio comparativo de los grupos entre sí se hizo, bien mediante la prueba  $X^2$ , o bien mediante la prueba de la probabilidad exacta.

## RESULTADOS

El grupo tratado con tolbutamida tuvo los resultados más desfavorables, mientras el grupo con resultados más favorables lo fue tratado con fenformín (cuadro). Estas diferencias tenían un alto nivel de significación estadística ( $p < 0,05$ ). Cuando se compararon el total de mejorados e iguales contra los que empeoraron, pudieron asimismo encontrarse diferencias altamente significativas entre los tratados con tolbutamida y los que, además, recibieron vitamina C o tiroides desecado. Sin embargo, no se apreciaron diferencias entre los resultados obtenidos en estos últimos y los tratados con fenformín (diabefén). Tampoco pudo apreciarse diferencia entre los grupos tratados con hipoglicemiantes orales exclusivamente y el grupo en que, además, fue utilizada la aspirina. El más alto índice de mejoría fue apreciado en el grupo bajo tratamiento con diabefén, mientras el más alto índice de empeoramiento se observó en el grupo tratado con tolbutamida (diabetón). El grupo tratado con vitamina C tuvo el más alto índice de resultados iguales.

**CUADRO**  
**RESULTADOS DE DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTOS EN PACIENTES DIABETICOS CON**  
**MACROANGIOPATIA DEL PIE**

Tipo de tratamiento	No.	Resultados Mejorados	Iguals (No. y %)	Empeorados
I) Tolbutamida (diabetón)	22	5 (22,7%)	8 (36,4%)	9 (40,9%)
II) Fenetilbiguanida (diabefén) (75 o más mg/día)	18	10 (55,6%)	6 (33,3%)	2 (11,1%)
III) Hipoglicemiantes orales más aspirina (1.5 g/día)	23	6 (26,1%)	12 (52,2%)	5 (21,7%)
IV) Hipoglicemiantes orales más vitamina C (600 mg/día)	16	2 (12,5%)	12 (75,0%)	2 (12,5%)
V) Hipoglicemiantes orales más tiroides desecado (120 mg/día)	11	4 (36,4%)	6 (54,5%)	1 (9,1%)
Totales	90	27 (30,0%)	44 (48,9% J)	19 (21,1%)

I vs. II vs III vs. IV vs. V:  $p < 0,05$  (prueba de Kruskal-Wallis).

I vs. II :  $p < 0,05$  (prueba X<sup>2</sup>).

I vs III :  $p < 0,5$  Diferencia no significativa (prueba X<sup>2</sup>).

I vs. IV :  $p = 0,05$  (prueba de la probabilidad exacta).

I vs. V:  $p = 0,05$  (prueba de la probabilidad exacta).

II vs. III vs. IV vs. V : Diferencias no significativas  
(prueba de Kruskal-Wallis).

Instituto de Angiología, Ciudad de La Habana, 1930.

#### DISCUSION

Nuestros hallazgos permiten suponer que el fenformín (diabefén) pudiera resultar ventajoso sobre la tolbutamida (diabetón) en el tratamiento del paciente diabético, dada su mayor capacidad para detener y aun revertir la progresión de la macroangiopatía diabética de los miembros inferiores. Una solución alterna para los casos bajo tratamiento con diabetón, sería la utilización conjunta de la vitamina C o de la hormona tiroidea, que parecen conducir a resultados similares a los obtenidos con el diabefén solamente, y que hacen suponer resultados aún mejores, si potenciáramos los efectos de estos tres últimos medicamentos. La elección del diabefén como agente hipoglicemiante en aquellos diabéticos, en quienes el empleo de la hormona tiroidea se encuentra contraindicado (hipertensos, anginosos, etc.),

debería tenerse muy en cuenta. Tales contraindicaciones influyeron decisivamente en la no aleatoriedad de las muestras utilizadas en nuestro estudio y como quiera que las determinaciones de la actividad fibrinolítica y de la sensibilidad de las plaquetas a los agentes agregantes no fueron realizadas previamente en nuestros pacientes, la necesidad de investigaciones más profundas debe quedar planteada, debiendo aceptarse sólo como preliminares nuestras conclusiones actuales.

#### CONCLUSIONES

1. El fenformín (diabefén), la vitamina C y la hormona tiroidea demostraron tener un efecto más beneficioso, que la tolbutamida y la aspirina en la progresión de la macroangiopatía diabética de los miembros inferiores.
2. La necesidad de estudios ulteriores más profundos es enfatizada.

#### SUMMARY

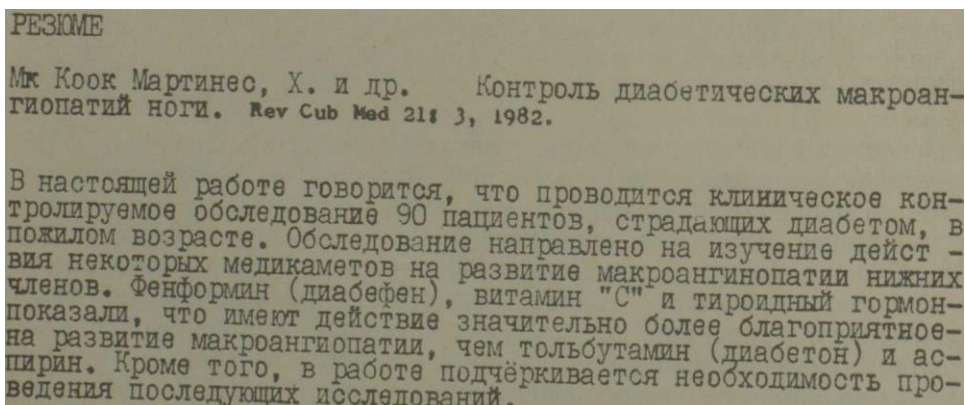
Me Cook Martínez, J. et al. *Control of diabetic macroangiopathy of the foot*. Rev Cub Med 21: 3, 1982.

A controlled clinical assay designed to know effect of some drugs upon macroangiopathy progression of lower extremities is performed to 90 diabetic patients, adult type. Phenformin (diabephen), vitamin C and thyroid hormone demonstrated a significantly higher beneficial effect on macroangiopathy evolution than tolbutamide (diabetón) and aspirin. Need for further studies is emphasized.

#### RESUME

Me Cook Martínez, J. et al. *Contrôle des microangiopathies diabétiques du pied*. Rev Cub Med 21: 3, 1982.

Il s'agit d'un essai clinique contrôlé réalisé chez 90 patients diabétiques du type adulte, visant à connaître l'effet de certains médicaments sur la progression de la microangiopathie des membres inférieurs. La phenformine (Diabefen), la vitamine C et l'hormone thyroïdienne ont démontré avoir un effet significativement plus satisfaisant sur l'évolution de la microangiopathie que le tolbutamide (Diabetón) et l'aspirine. L'accent est mis sur le besoin de réaliser des études ultérieures.



## BIBLIOGRAFIA

1. *Me Cook, J. et al.* Arteriografía y pletismografía digital en el estudio de las macroarteriopatías diabéticas del pie. *Rev Mex Angiol* 29: 119, 1978.
2. *Me Cook, J. et al.* Prevalencia de angiopatías de los miembros inferiores en la población diabética. Estudio epidemiológico. En trámite de publicación: *Rev Cub Hig Epid*.
3. *Nilsson, I. N.; S. Isacson.* Effect of treatment with combined phenformin and ethyloestrenol on the coagulation and fibrinolytic system. *J Clin Pathol* 125: 638, 1972.
4. *Rosing, D. R. et al* Impairment of the diurnal fibrinolytic response in man. Effect of age, type IV hyperlipoproteinemia and coronary artery disease. *Circ Res* 32: 752, 1973.
5. *Almer, L. O.* Low fibrinolytic activity: a cause or a consequence of diabetic angiopathy. *Proc X Intern Congr Angiol* 216, 1976.
6. *Fearnely, G. R.* Phenformin as fibrinolytic drug. *Postgrad Med J* 44: 468, 1968.
7. *Sagel, J. et al.* Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 82: 6, 1975.
8. *Linke, H.* Long-term treatment of chronic obliterative artery disease in diabetics with acetylsalicylic acid. *Proc X Intern Congr Angiol* 202, 1976.
9. *Owens, L. B. et al.* Citado por *Mann, G. V.*<sup>12</sup>
10. *Björkhem, I.; A. Kallner.* Hepatic 7-alpha-hydroxylation of cholesterol in ascorbate-deficient and ascorbate-supplemented guinea pigs. *J Lipid Res* 17: 360, 1976.
11. *Ginter, E.* Marginal vitamin-C deficiency, lipid metabolism and atherogenesis. *Adv Lipid Res* 16: 167, 1978.
12. *Mann, G. V.* Hypothesis. The role of vitamin C in diabetic angiopathy. *Perspect Biol Med* 17: 210, 1974.
13. *Garrachon, L et al.* Lesiones capilares dérmicas equiparables a las del diabético producidas en la rata con hormona tireotropa. *Rev Clin Esp* 105: 2, 1967.

Recibido: 12 de marzo de 1981.

Aprobado: 15 de marzo de 1981.

Dr. *J. Me Cook Martínez*  
Instituto de Angiología  
Calzada del Cerro 1551  
Municipio Cerro  
Ciudad de La Habana.