

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

El fenformin y la actividad fibrinolítica en la trombosis venosa recurrencial

Por:

Dra. DEUA CHARLES-EDOUARD OTRANTE, Lic. CARIDAD PEREZ DE LOS REYES, Lic. CARMEN R. VICTORIA GARCIA-VINIEGRAS, Téc. CRISTINA COMAS ALFONSO y Téc. INES PILA GONZALEZ SOSA****

Charles-Edouard Otrante, D. y otros. *El fenformin y la actividad fibrinolítica en la trombosis venosa recurrencial*. Rev Cub Med 22: 5, 1983.

Se realiza un estudio con el objetivo de determinar el efecto del fenformin sobre la actividad fibrinolítica en los pacientes que presentan trombosis venosa recurrencial (TVR). Se estudiaron 10 pacientes a quienes se les diagnosticó dicha enfermedad en el servicio de fleboinfología del Instituto de Angiología en el período comprendido de marzo a septiembre de 1980 y que al examen de laboratorio presentaban alteraciones de la actividad fibrinolítica. Se determinó el porcentaje de lisis de sangre total y la lisis de euglobulina antes y después del tratamiento en cada uno de los pacientes, y se compararon estos dos grupos de valores, a través del estadístico (no paramétrico) para muestras pareadas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los mismos, aunque se observa tendencia al aumento de la actividad fibrinolítica después del tratamiento.

INTRODUCCION

Existen un grupo de pacientes a quienes se les desarrolla un cuadro clínico de trombosis venosa aparentemente idiopática, que se repite a manera de crisis subintrantes y en los que se han detectado algunas alteraciones hemáticas o de la pared vascular. *Turpie'* señala que en algunos casos, la trombosis venosa recurrencial (TVR) de tipo familiar es por déficit de antitrombina III, las que son probablemente causadas por una insuficiencia de síntesis hereditaria que predispone a las personas a las trombosis, también refiere que algunos pacientes de este tipo pueden presentar disminución de la actividad endotelial, lo que los hace

susceptibles, frente a distintos factores de riesgo, tales como los anticonceptivos, las neoplasias, la gestación, los traumatismos, etc., a sufrir disminución de la actividad fibrinolítica por el descenso de la tasa de activadores, el aumento de la tasa de antiplasmina o la disminución de antitrombina III. Similares observaciones informan Nilson,^{2,3} Isacson⁴ y Ellison/⁵ Astrup y Brakman⁶ informan aumento del activador hístico del plasminógeno y el resto de los parámetros de la fibrinólisis normales; en un paciente se detectó inactivación de las euglobulinas. Pandolfi,¹ en estudio histoquímico, determina que el contenido de activador del plasminógeno de las paredes de las venas superficiales en miembros inferiores se encuentra bajo. Dayan,⁸ destaca la presencia de infartos venosos mesentéricos que evidencian la responsabilidad del déficit de antitrombina III en estos casos, y cita los principios descritos por Egeberg, de enfermedad tromboembólica recurrente, en el sujeto joven, con relativa resistencia a la heparioterapia, carga hereditaria de transmisión dominante y déficit de antitrombina III. La historia familiar revela asociación con el asma, anemia de Biermer, similar a los grupos leucocitarios HLA.

Liam, Siquier y Welt⁹ y Martorell¹⁰ informan el síndrome de hernia diafragmática y trombosis venosa, en el que se señala como causa fundamental la gastroesofagitis producida por constricción o por regurgitación. Isacson⁴ y Fearnley¹² señalan la capacidad del fenformín para elevar la actividad fibrinolítica con dosis de 100 mg al día.

Sin embargo, Me Cook,¹¹ en estudio realizado en igual sentido con pacientes diabéticos, señala que el fenformín resultó inefectivo en su capacidad para elevar la actividad fibrinolítica y sí el adecuado control metabólico de la enfermedad base.

Los objetivos de nuestro trabajo están dirigidos a conocer las alteraciones que presentan en relación con la actividad fibrinolítica en una muestra de pacientes con trombosis venosa recurrente, así como medir el efecto del fenformín sobre la actividad fibrinolítica en pacientes que sufren trombosis venosa recurrente.

MATERIAL Y METODO

Para el logro de nuestros objetivos se estudió una muestra de 10 pacientes con trombosis venosa recurrente, diagnosticados clínicamente, angiográficamente y hemodinámicamente, con alteraciones de la actividad fibrinolítica, ingresados en forma consecutiva en el período de marzo a septiembre de 1980 en el servicio de flebolinfología del Instituto de Angiología.

A cada uno de los pacientes se le determinó el porcentaje de lisis de sangre total y el tiempo de euglobulina antes y después de la administración de 100 mg diarios de fenformín durante 20 días. Para estas determinaciones se realizaron extracciones de sangre del antebrazo, antes y después de la utilización de un torniquete, aplicado a una presión arterial media durante 10 minutos.

Para el análisis de las variaciones en relación con el tratamiento y con el torniquete, se utilizó el estadístico T (no paramétrico) para muestras pareadas.

RESULTADOS

El porcentaje de lisis de sangre total después del tratamiento con fenformín en estos pacientes (cuadro I) aumentó en 8 de los 10, aunque esta tendencia no alcanzó significación estadística.

Por otra parte, el tiempo de lisis de euglobulina sin EACA (cuadro II) después del tratamiento disminuyó en 8 de los 10 pacientes. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

En cuanto al efecto del torniquete sobre la lisis de sangre total (cuadro III) encontramos que este indicador aumenta significativamente después de aplicado el torniquete ($P < 0,05$).

La lisis de euglobulina sin EACA (cuadro IV) expresada en minutos, aumentó en 4 casos, disminuyó en 3 y se mantuvo igual en los 3 restantes. Este aumento no resultó estadísticamente significativo.

CUADRO I
PORCENTAJE DE LISIS DE SANGRE TOTAL
ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DIABEFEN EN UN GRUPO DE PACIENTES
CON TROMBOSIS VENOSA RECURRENCIAL

Caso	Antes	Después	Diferencia
1	5,7	12,8	+ 7,1
2	1,9	5,2	+ 3,3
3	9,3	10,7	+ 1,4
4	4,6	4,7	+ 0,1
5	8,3	8,2	- 0,1
6	3,3	5,6	+ 2,3
7	11,2	12,7	+ 1,5
8	5,5	1,18	- 4,32
9	5,2	2,7	- 2,5
10	10,1	13	+ 2,9

Fuente: Formulario de TVR.
Diferencias no significativas.
Test "t" para muestras pareadas.

482

R.C.M.
SEPTIEMBRE-OCTUBRE, 1980

CUADRO II
LISIS DE EUGLOBULINA SIN EACA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO
CON DIABEFEN EN UN GRUPO DE PACIENTES
CON TROMBOSIS VENOSA RECURRENCIAL

Caso	Antes	Después	Diferencia
1	120'	53'	- 67
2	40'	120'	+ 80
3	180'	90'	- 90
4	100'	90'	- 10
5	120'	115'	- 5
6	99'	70'	- 29
7	185'	150'	- 35
8	60'	220'	+ 160
9	360'	70'	- 290
10	73'	60'	- 13

Fuente: Formularios de TVR.
Diferencias no significativas.
Test "t" muestras pareadas.

La variación en la lisis de sangre total que se produjo al aplicar el torniquete (cuadro V) fue diferente antes del tratamiento, y después de éste, tendiendo a disminuir esta variación después del tratamiento, aunque las diferencias observadas no resultaron significativas desde el punto de vista estadístico.

La variación en la lisis de euglobulina sin EACA (cuadro VI) con el torniquete, fue significativamente menor ($p < 0,05$) después del tratamiento que antes de éste, y se observó disminución en 6 pacientes y aumento moderado en 4. Debemos señalar que antes del tratamiento los tiempos de lisis de euglobulina tienden lo mismo a aumentar que a disminuir, sin embargo, después del tratamiento los tiempos tienden a disminuir significativamente como reflejo del aumento en la actividad fibrinolítica.

CUADRO III
LISIS DE SANGRE TOTAL ANTES Y DESPUES DEL TORNIQUETE EN UN GRUPO DE PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA RECURRENCIAL

Caso	Antes	Después	Diferencia
1	5,7	21,8	+ 16,1
2	1,95	3,0	+ 1,05
3	9,3	12,5	+ 3,2
4	4,6	4	- 0,6
5	8,3	9,9	+ 1,6
6	3,3	4,6	+ 1,3
7	11,2	31,3	+ 20,1
8	5,5	17,18	+ 11,68
9	5,2	5,3	+ 0,1
10	10,1	40,5	+ 30,4

Fuente: Formulario de TVR.

Diferencias significativas.

Test "t" para muestras pareadas.

La variación en la lista de sangría en la lista de sangría (antes y después del tratamiento) fue significativa (p < 0,05) después del tratamiento con el torniquete. Se observó un aumento en el número de sangrías y un aumento en el número de sangrías después del tratamiento con el torniquete. Este resultado sugiere que el uso del torniquete puede ser beneficioso para reducir el número de sangrías.

La variación en la lista de sangría en la lista de sangría (antes y después del tratamiento) fue significativa (p < 0,05) después del tratamiento con el torniquete. Se observó un aumento en el número de sangrías y un aumento en el número de sangrías después del tratamiento con el torniquete. Este resultado sugiere que el uso del torniquete puede ser beneficioso para reducir el número de sangrías.

CUADRO IV

LISIS DE EUGLOBULINA SIN EACA Y DESPUES DEL TORNIQUETE
EN UN GRUPO DE PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA RECURRENCIAL

Caso	Antes	Después	Diferencia
1	60'	210'	+ 150
2	40'	53'	+ 12
3	180'	180'	0
4	100'	100'	0
5	120'	360'	+ 240
6	99'	99'	0
7	185'	20'	- 165
8	60'	55'	- 5
9	150'	240'	+ 90
10	73'	55'	- 18

Fuente: Formulario de TVR.

Diferencias no significativas.

Test "t" para muestras pareadas.

CUADRO V

VARIACION DE LISIS DE SANGRE TOTAL CON EL TORNIQUETE
 ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Caso	Antes	Después	Diferencia
1	+ 16,1	+ 30,1	+ 14
2	+ 1,07	- 0,21	- 1,28
3	+ 3,2	0	- 3,2
4	- 0,6	+ 19,6	+ 20,2
5	+ 1,6	- 2,3	- 3,9
6	+ 1,3	- 3,2	- 4,5
7	+ 20,1	+ 5,3	- 14,8
8	+ 11,68	+ 50,2	+ 38,5
9	+ 0,1	+ 5,1	+ 5
10	+ 30,4	- 4,6	- 35

Fuente: Formulario de TVR.

Diferencias no significativas.

Test "t" para muestras pareadas.

CUADRO VI

VARIACION DE LISIS DE EUGLOBULINA SIN EACA CON EL TORNIQUETE
ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Caso	Antes	Después	Diferencia
1	+ 90'	+ 50'	- 40
2	+ 13'	0	- 13
3	0	- 80'	- 80
4	0	- 30'	- 30
5	240'	- 5'	- 245
6	0	40'	+ 40
7	- 165'	- 95'	+ 70
8	- 5'	+ 20'	+ 25
9	+ 90'	0	- 90
10	- 20'	- 5	+ 15

Fuente: Formulario de TVR.

Diferencias significativas $p < 0,05$

DISCUSION

La lisis de sangre total y la lisis de euglobulina forman parte del conjunto de pruebas de laboratorio realizadas en la medición de la actividad fibrinolítica, sin embargo debemos señalar que la lisis de sangre total da una idea global del comportamiento del sistema fibrinolítico porque mide la actividad de los activadores y de los inhibidores, no así la lisis de euglobulina en la que no participa la actividad de los inhibidores. *Fearnley*¹² demuestra la elevación de la actividad fibrinolítica por el fenformín; sin embargo, *Me Cook*³ y *colaboradores* informan resultados inefectivos en la capacidad del fenformín para elevar la actividad fibrinolítica en una muestra de pacientes diabéticos.

Nuestros resultados muestran una tendencia al aumento de la actividad fibrinolítica en los pacientes con trombosis venosa recurrente después del tratamiento con fenformín, aunque ello no alcanzó niveles estadísticos significativos.

En relación con la disminución de los tiempos de lisis de euglobulina sin EACA en 8 de los 10 pacientes estudiados, podemos señalar que este hallazgo habla a favor de un incremento de la actividad fibrinolítica después del tratamiento, variación que aunque no resultó estadísticamente significativa, pudiera atribuirse al efecto del fenformín.

En cuanto al efecto del torniquete, *Chau*⁴ señala que el incremento de la actividad fibrinolítica como respuesta normal a la oclusión venosa, puede ser el resultado de la liberación del plasminógeno de la pared venosa y, por tanto, refleja la capacidad fibrinolítica del individuo, lo que concuerda con nuestros resultados que mostraron aumento significativo en la lisis de sangre total después, aunque los resultados de la lisis de euglobulina sin EACA no mostraron una tendencia definida.

La variación de la actividad fibrinolítica con el torniquete medida, tanto a través de la lisis de sangre total como de la lisis de euglobulina después del tratamiento, tiende a disminuir, lógicamente, toda vez que el tratamiento parece favorecer la actividad fibrinolítica fisiológica del individuo, de forma tal, que la variación producida por el torniquete, es aparentemente menor.

CONCLUSIONES

1. El fenformín favoreció el aumento de la actividad fibrinolítica en nuestra serie de pacientes con trombosis venosa recurrente, aunque no en forma estadísticamente significativa.
2. El torniquete puede provocar aumento significativo de la actividad fibrinolítica.
3. El tratamiento con fenformín en estos pacientes elevó los niveles fisiológicos de la lisis de sangre total, así como de la lisis de euglobulina.

SUMMARY

Charles-Edouard Otrante, D. et al. *Phenformin and fibrinolytic activity in recurrent venous thrombosis*. Rev Cub Med 22: 5, 1983.

A study is carried out in order to determine effect of phenformin on fibrinolytic activity in patients presenting recurrent venous thrombosis (RVT). Ten patients, to whom this disease was diagnosed at the Phlebolympology Service of the Institute of Angiology, were studied during the period comprehended from March to September 1980. At laboratory examination they presented alterations of fibrinolytic activity. To each patient percentage of total blood lysis and euglobuline lysis before and after treatment was determined, and these two groups of values were compared through statistics (non-parametric) for paired samples, without finding significant statistical differences between them, although a tendency to increase fibrinolytic activity after treatment is observed.

RÉSUMÉ

Charles-Edouard Otrante, D. et al. *La phenformine et l'activité fibrinolytique dans la thrombose veineuse récurrentielle*. Rev Cub Med 22: 5, 1983.

L'étude vise à déterminer l'effet de la phenformine sur l'activité fibrinolytique chez les patients porteurs de thrombose veineuse récurrentielle (TVR). L'étude a porté sur 10 patients chez lesquels l'on a diagnostiqué cette maladie dans le service de phlébolympologie de l'institut d'Angiologie pendant la période comprise entre mars et septembre 1980 et qui, à l'examen de laboratoire, présentaient des altérations de l'activité fibrinolytique.

Il a été déterminé le pourcentage de lyse du sang total et la lyse d'euglobuline avant et après le traitement chez chaque patient, et il a été comparé ces deux groupes de valeurs, au moyen du test statistique (non paramétrique) pour des échantillons appariés; il n'a pas été trouvé de différences avec signification statistique, quoique l'on ait observé une tendance à l'augmentation de l'activité fibrinolytique après le traitement.

BIBLIOGRAFIA

1. *Turpie, A. G.*: Symposium Sur les Moladies Tromboemboliques. Ouebec, P. G. Quebec 11 Mar., 1977.
2. *Nilson*: Ivg. Acta Med Scand 169, 323, 1961.
3. *Nilson*: Symposium Stroke Nordika Beknaddeins. Forlay Stockholm. Pp. 191., 1967.
4. *Isacson, S.; Nilson*: Acta Chir Scand 138: 313-319, 1972.
5. *Ellison, R. C.; J. Brawn*: Lancet 786, 1965.
6. *Astrup, T.*: Lancet II 565, 1956.
7. *Pandolfi*: Citado por Isacson, I. M. and Nilson.
8. *Dayan, L. D.*: Donadio. La Nouvelle Press Med 21, 7 W' 36. Octobre, 1978.
9. *Liam, C.; F. Siquier; J. J. Weltri*: Press Med 61; 145, 1953.
10. *Martorell, F.*: Editorial Salvat. Barcelona, 1969.
11. *Isacson; Nilson*: Scand J Haematol 7, 404. 1970.
12. *Flarnley, E. R.*: Phenformin a fibrinolytic Orug. Postgrad Med J 44, 468, 1968.
13. *Me Cook, J.*: Actividad fibrinolytica y fenformin en el pie diabético. Rev Cub Med 19: 159-164. Marzo-Abril, 1980.
14. *Chau, T.* KThrombosis Research 14: 525-534. (4/5). 1979.

Recibido: 2 de octubre de 1982.

Aprobado: 16 de octubre de 1982.

Dra. *Delia Charles-Edouard Otrante*

Instituto de Angiologia. Hospital "Salvador Allende".
Calzada del Cerro No. 1551, Cerro.