

Asociación de Pentoxifilina con otros agentes reológicos en el tratamiento del dolor isquémico en reposo

S. ACED, M. A. CAIROLS, M. A. MARCO-LUQUE y J. M. CAPDEVILA

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Ciudad Sanitaria «Príncipes de España», L'Hospitalet, Barcelona (España)

Introducción

El paciente hospitalizado con dolor isquémico en reposo plantea dos problemas terapéuticos de importancia inmediata: alivio del dolor y aumento de perfusión a las zonas isquémicas, hasta la práctica de cirugía arterial directa. El tratamiento de estos pacientes, previo a la cirugía, se ha hecho clásicamente con vasodilatadores y analgésicos potentes, argumentando que los vasodilatadores a dosis altas, por vía parenteral, pueden producir una vasodilatación marginal que aumenta el flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos, aliviando de esta manera el dolor. Sin embargo, está ya plenamente establecido que los vasodilatadores no tienen ninguna acción sobre los territorios isquémicos, ya vasodilatados al máximo por la misma isquemia (5). Por esto actualmente el tratamiento se ha orientado hacia dos vertientes con más apoyo fisiopatológico, como son: aumento de la perfusión tisular mediante incremento de la tensión arterial media, por aumento del volumen circulatorio, y mucho más recientemente la modificación de las características reológicas de la sangre (viscosidad sanguínea) a nivel de la microcirculación. Sobre este último enfoque hay ya una buena experiencia clínica utilizando suero fisiológico y dextranos de bajo peso molecular (2, 3, 4) que, aparte de producir un no despreciable aumento del volumen circulatorio, producen una disminución de la viscosidad sanguínea a través de una hemodilución relativa del volumen circulante.

Recientemente han aparecido otro tipo de sustancias que actúan asimismo sobre las propiedades reológicas de la sangre a un nivel diferente, por un mecanismo que es básicamente un aumento de la flexibilidad de los glóbulos rojos, factor sumamente crítico a nivel de la circulación capilar.

Una de las sustancias actuales más ampliamente ensayadas a nivel farmacológico y clínico es la pentoxifilina (7, 8, 9), que aumenta la flexibilidad de los eritrocitos, elevando los niveles de ATP intracelular por un mecanismo de inhibición de la 3,5 AMPc fosfodiesterasa.

Es lógico suponer que la combinación de estos dos tipos de agentes reológicos debe incrementar los resultados terapéuticos que producen cada uno de

ellos por separado; sin embargo hay pocos estudios controlados tendentes a valorar si sus efectos terapéuticos individuales se potencian al asociarlos. El propósito de este trabajo es, por lo tanto, evaluar comparativamente la utilidad clínico-terapéutica de las asociaciones de pentoxifilina con otros agentes reológicos, como la solución salina fisiológica y el dextrano-40, en diferentes regímenes de asociación, cuando se administran a pacientes con dolor isquémico en reposo de las extremidades inferiores.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo entre mayo de 1980 y febrero de 1981, comprendiendo un total de 50 pacientes. Los criterios para la selección e inclusión de pacientes en el estudio fueron los siguientes:

1. Que el paciente fuera hospitalizado por un dolor de tipo isquémico en reposo de las extremidades inferiores.
2. Que no se encontrara en insuficiencia cardíaca ni tuviera un grado avanzado de insuficiencia renal crónica.
3. Que no tuviera antecedentes de edema pulmonar, crisis hipertensivas o episodios de descompensación de ICC.
4. Que no tuviera alergias reconocidas a los dextranos.

No fueron criterios de exclusión, ni la hipertensión, ni la ICC, ni la enfermedad isquémica coronaria, siempre y cuando el paciente estuviera bien controlado y compensado en el momento de ser admitido al estudio. A todos los pacientes aceptados se les suspendió todo tipo de terapéutica vasodilatadora que pudieran haber estado tomando en su domicilio, a todos se les mantuvo en cama con los pies bajos, se les practicaron curaciones diarias de las lesiones isquémicas (si las tenían), en todos los casos se les prohibió fumar y, en aquellos en que se consideró indicado, se les colocó vendaje de protección en el pie con algodón sintético laminado. A todos los pacientes en el momento de ser admitidos en el estudio se les practicó una medición de índices de presiones segmentarias en pedia y tibial posterior del miembro afecto y una determinación del hematocrito. Esta evaluación se repitió al finalizar el estudio.

Los 50 pacientes del estudio se distribuyeron al azar en cuatro grupos, cada uno de los cuales recibió un régimen terapéutico diferente:

- Grupo I: Pentoxifilina 100 mg e.v. (directos), cada 3 horas.
- Grupo II: Solución salina fisiológica 1500 cc al día.
- Grupo III: Solución salina fisiológica 1500 cc al día agregando 300 mg de Pentoxifilina a cada suero.
- Grupo IV: Solución salina fisiológica 500 cc al día; dextrano-40 en solución salina fisiológica 1000 cc al día, agregando 300 mg de Pentoxifilina a cada suero.

El tratamiento se realizó en forma continua durante 72 horas (3 días), al cabo de los cuales los pacientes salieron del estudio y siguieron su curso habitual en el hospital.

Diariamente, uno de los autores evaluaba el grado de dolor del paciente de acuerdo con una escala convenida previamente, que comprende los 5 grados que se describen a continuación:

0. Sin dolor.
1. Molestias nocturnas no continuas, que no impiden dormir.
2. Molestias nocturnas continuas, que impiden dormir normalmente.
3. Dolor que se desencadena por la noche en posición horizontal, continuo y que impide dormir.
4. Dolor tanto de día como de noche, que se alivia con analgésicos o en posición erecta.
5. Dolor continuo día y noche, que sólo se alivia parcialmente con analgésicos o en posición erecta.

Los datos se recopilaron en un formulario especial y fueron tabulados manualmente.

Resultados

De los 50 pacientes incluidos en el estudio, 6 fueron retirados antes del plazo de las 72 horas previsto por el protocolo inicial: 4 casos, debido a cirugía arterial directa de urgencia; 1 caso por presentación de edema pulmonar y en el otro por presentación de cifras tensionales muy elevadas que desaconsejaron continuar con la administración de líquidos parenterales.

No se presentó ningún caso de intolerancia a la medicación en ninguno de los cuatro grupos. En un paciente del grupo III (solución salina más Pentoxifilina), siete días después de finalizado el protocolo, apareció un cuadro purpúrico etiquetado de vasculitis alérgica, pero sin demostrarse relación causa-efecto con la administración de Pentoxifilina.

Los 44 pacientes restantes son los que se someten a análisis. De ellos, 42 varones y 2 hembras, estando sus edades comprendidas entre los 42 y los 84 años, con una media de 58,8 años y con un claro predominio de la 5.ª y 6.ª década. Treinta y ocho de los 44 pacientes fumaban un promedio de 10 a 20 cigarrillos al día en el momento de su ingreso.

Las enfermedades más importantes asociadas al cuadro de isquemia eran: Diabetes, 8 pacientes (18,1 %); Isquemia coronaria, 3 pacientes (6,8 %); Hipertensión, 2 pacientes (4,5 %).

Para el análisis de los resultados clínicos del tratamiento hemos considerado como un resultado satisfactorio o de utilidad clínica cuando el paciente manifestaba ausencia de dolor al finalizar el tratamiento (grado 0) o sólo molestias ocasionales (grado 1). Cualquier otro grado de dolor al finalizar el tratamiento ha sido considerado como sin resultado o no satisfactorio.

En la tabla 1 se resumen los resultados globales obtenidos en los cuatro grupos de tratamiento. No hemos podido establecer ninguna relación entre la mejoría del paciente y algunos parámetros, como son el índice de presiones segmentarias al inicio del estudio, la localización arteriográfica de las lesiones

más significativas o la presencia de lesiones tróficas o zonas de necrosis. El índice de presiones segmentarias, controlado al inicio y al final del estudio, no varió significativamente en los pacientes que mejoraron ni en los que no lo hicieron.

TABLA 1

RESULTADOS			
	No satisfactorio	Satisfactorio	Utilidad clínica
GRUPO I	8	2	20,0 %
GRUPO II	6	6	50,0 %
GRUPO III	4	8	66,0 %
GRUPO IV	3	7	70,0 %
TOTAL	21	23	

Significación estadística P 0,05 entre los grupos I y III y los grupos I y IV

Lo que sí era constante, fue una cierta disminución del valor del hematócrito en los pacientes que recibieron líquidos. La cifra promedio de disminución se resume en la tabla 2.

TABLA 2

PROMEDIO DE DISMINUCION DE HEMATOCRITO EN PUNTOS

GRUPO I	1,0 (pentoxifilina)
GRUPO II	4,7 (solución salina)
GRUPO III	2,3 (solución salina + pentoxifilina)
GRUPO IV	6,5 (solución salina + pentoxifilina + Dextrano-40)

Discusión

Es evidente que los 4 grupos terapéuticos ensayados producen un efecto clínico de mejoría del paciente, la cual es menor en los 2 grupos que sólo reciben una sustancia con propiedades reológicas. Se confirma, asimismo, que los grupos que reciben líquidos parenterales y que concomitantemente sufren una caída del hematocrito mejoran mucho más que el grupo que sólo recibe pentoxifilina, la cual por sí sola tiene menor actividad terapéutica que asociada.

Los resultados que a nuestro juicio son de más valor es la comparación entre los grupos que sólo reciben una sustancia con propiedades reológicas (grupos I y II) y aquellos que asocian dos sustancias con mecanismos diferentes (gru-

pos III y IV), ya que porcentualmente hay un mayor número de mejorías en estos dos últimos grupos, lo cual apunta a que la asociación de pentoxifilina a los agentes reológicos clásicos aumenta su capacidad para modificar las propiedades reológicas de la sangre y mejorar el dolor isquémico en reposo.

El hecho de que los resultados obtenidos en los grupos III y IV sean sensiblemente iguales tiene, a nuestro entender, más implicaciones clínicas importantes ya que si los porcentajes de mejoría son muy similares entre el grupo con suero fisiológico + pentoxifilina y el grupo con Dextrano-40 + pentoxifilina, lo que sí varía sustancialmente son las posibles repercusiones hemodinámicas y de otro tipo (alergias, insuficiencia renal, potenciación de los efectos con heparina) entre administrar suero fisiológico y administrar Dextrano-40, por lo que si los resultados obtenidos con los dos grupos no son estadísticamente significativos la administración de pentoxifilina + suero fisiológico plantea, por lo menos desde el punto de vista teórico, menos riesgo.

El hecho de no encontrar correlación entre los índices de presiones segmentarias y la mejoría del paciente, así como tampoco encontrar incremento significativo de la tensión arterial o en los índices tomados al finalizar el tratamiento, apoyan la hipótesis de una actuación a nivel de la microcirculación o lecho capilar.

Conclusiones-Resumen

Concluimos pues, que el asociar a los agentes reológicos clásicos (sueros fisiológicos y/o expansores del plasma), una sustancia con propiedades reológicas importantes y que actúa por mecanismo diferente a ellos como es el caso de la pentoxifilina, consigue una acción global sobre la reología sanguínea, aumentando la efectividad terapéutica en el tratamiento del dolor isquémico en reposo.

SUMMARY

After a series of considerations, the authors conclude that the association of the classical rheological agents with a product, like the pentoxifylline, of considerable rheological properties and different form of action, increases the therapeutical effect on the ischaemic rest pain.

BIBLIOGRAFIA

1. Dormandy, J. A.: Clinical significance of blood viscosity. «Ann. Royal Coll. Surg. Engl.», 47: 211, 1970.
2. Messmer, K.; Sunder-Plassmann, L.; Kloevekorn, W. P.; Holper, K.: Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. «Adv. Microcirc.», 4: 1, 1972.
3. Race, D.; Dedichen, H.; Schenck, W. G. Jr.: Regional blood flow during Dextran induced normovolemic hemodilution in the dog. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 53: 578, 1967.
4. Schmid-Schonbein, H.; Klose, H. J.; Volger, E.: Effect of colloidal substitutes of microrheology of human blood, in Messmer, K. y Schmid-Schonbein, H. «Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical Application», Basel, Karger, 1972, p. 66.
5. Strandness, de Jr. y Sumner, D.: «Hemodynamics for Surgeons», Grunes & Stratton, 1975, p. 318.
6. Werner, U.: Measurement of the flexibility of erythrocytes incubated with of pentoxifylline and low molecular weight Dextran. «Medizinische Welt», 26: 2.008, 1975.