

EFFECTOS CLINICOS Y HEMORREOLOGICOS DE LA PENTOXIFILINA EN ENFERMOS CON ARTERIOPATIA OBLITERANTE DE MIEMBROS INFERIORES

A. VAYA*, M. MARTINEZ*, P. CARBONELL** y J. AZNAR*

Departamento de Biopatología Clínica* y Cirugía Cardiovascular
Hospital «La Fe». Valencia (España)**

Introducción

La enfermedad oclusiva arterial crónica de miembros inferiores (AOMI) se asocia frecuentemente con alteraciones patológicas de la reología sanguínea. El grado de deterioro de la fluidez de la sangre está condicionado por la presión de perfusión y por las propiedades del flujo que, a su vez, depende de parámetros tales como hematocrito, agregación y flexibilidad de los hematíes, así como de la viscosidad plasmática. Se ha discutido si la deformabilidad eritrocitaria está disminuida en este tipo de pacientes. Para algunos autores (1, 2, 3, 4, 5) la disminución de la misma jugaría un papel fundamental en los fenómenos isquémicos e incluso se describe una correlación positiva entre el grado de disminución y la severidad clínica (4, 6). Por el contrario otros atribuyen la menor filtrabilidad sanguínea al incremento de leucocitos (8) de fibrinógeno (9) o de ambos (7) y no a la menor deformabilidad del hematíe.

Entre las distintas drogas con acción hemorreológica, la pentoxifilina (POX) es una de las electivas en este tipo de patología, ya que parece influir sobre los cambios fisiopatológicos que conducen a la situación isquémica (10, 11, 12, 13, 14): disminuye la viscosidad sanguínea, inhibe la agregación plaquetar, aumenta la flexibilidad eritrocitaria y disminuye la concentración de fibrinógeno, si bien recientemente **Gallus** y col. (15) no encuentran tales modificaciones tras el tratamiento con pentoxifilina.

También se ha descrito que la POX mejora la distancia de claudicación inicial en enfermos con AOMI (3, 4, 16, 17, 18) aunque **Gallus** y col. (15) no han observado esta mejoría al comparar los resultados con los de un grupo similar al que se le administró un placebo. El objeto de nuestro trabajo es valorar la filtrabilidad sanguínea y la deformabilidad eritrocitaria en pacientes afectados de AOMI, así como la posible mejoría, tanto clínica como hemorreológica, tras la administración de POX.

Material y métodos

Se estudian 15 pacientes ambulatorios afectados de AOMI (grado II de Fontaine) de etiología arteriosclerosa, y/o diabética, confirmada por la reducción o ausencia de pulsos periféricos a la palpación y la disminución del índice de presión sistólica

tobillo/brazo determinada mediante el Doppler. La distancia media de claudicación determinada en una superficie plana y a una velocidad constante de 1 m/s era de 134 m (rango 62-247 m). De estos pacientes, seis presentaban oclusión aórtica y/o ilíaca (localización alta) mientras que en los restantes, la obstrucción era femoral, poplítea o tibial (localización baja). Todos los pacientes eran varones, fumadores de más de un paquete diario, de edad comprendida entre 55 y 77 años (media 62 años). Los resultados se comparan con los de un grupo control de edad y hábitos similares. Los pacientes no tomaron drogas con acción hemorreológica desde 15 días antes de iniciar el estudio, durante el cual se les administró 1.200 mg de pentoxifilina (POX)/día. Las exploraciones clínicas (distancia de claudicación inicial y distancia máxima andada, ubicación del dolor, pulsos y Doppler), así como las determinaciones analíticas se efectuaron antes y a los 15, 30, 60 y 120 días de iniciado el tratamiento con POX. Las muestras de sangre se tomaron de la vena antecubital, tras doce horas de ayuno y antes del ejercicio, en tubos vacutainer con EDTA K₃. La filtrabilidad de la sangre total se determinó según la técnica de **Reid** (19), utilizando filtros de policarbonato de 5 u de diámetro de poro (Nucleopore Corporation Pleasanton California, USA, lote 54 B4 D17) y bajo una presión negativa de 20 cm de

TABLA 1

Grupo de pacientes		B	15	30	60	120
AOMI Localización baja n = 9	I	160,8 (62,9)	189,0 (74,7)	189,1 (94,7)	218,2 (110,6)	248,1 (128,7)
	M	274,8 (104,5)	286,6 (102,9)	295,9 (120,7)	306,8 (131,8)	361,7 (154,8)
AOMI Localización alta n = 6	I	94,8* (25,6)	104,7 (35,4)	122,7 (44,8)	131,8 (43,4)	— —
	M	224,5 (131,6)	224,0 (125,8)	195,0 (103,1)	227,8 (64,0)	— —

Valor medio y desvío estándar (indicado entre paréntesis) de la distancia de claudicación (I) y de la distancia máxima andada (M), al inicio del estudio (B) y a los 15, 30, 60 y 120 días, expresado en metros. Significación estadística * $p < 0,05$.

agua. Cada determinación se efectuó por triplicado, hallándose el valor medio. La filtrabilidad de hematíes lavados se valoró utilizando una suspensión de hematíes al 40% en tampón PBS, en la que previamente se habían eliminado los leucocitos y plaquetas al pasar la sangre a través de una columna de algodón (Imugard IG 500) y lavarla 2 veces con tampón fosfato PBS pH 7,4 osmolaridad 297 mmol/Kg (8). La eliminación de más del 99% de leucocitos y plaquetas se confirmó mediante recuento en cámara de Neubauer.

La determinación de leucocitos, hematíes, plaquetas y los valores eritrocitarios, se efectuó con el Hemalog H-6000 (Technicon) y el fibrinógeno se valoró por el método de precipitación por calor (20).

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la «t» de Student y la «F» de Fisher. Se calcularon las diferencias para cada sujeto y cada período entre los resultados, pre y post-tratamiento. La significación estadística entre los valores basales y post-tratamiento se determinó mediante el análisis de la varianza.

TABLA II

Grupo de pacientes		B	15	30	60	120
AOMI Localización baja n = 9	FST	13,5*** (2,3)	13,6 (3,2)	13,5 (3,8)	14,7 (5,2)	18,2 (2,7)
	FHL	42,4* (8,1)	42,0 (3,2)	42,3 (7,9)	45,2 (8,9)	50,1 (5,4)
AOMI Localización alta n = 6	FST	11,5*** (3,7)	10,9 (4,1)	11,4 (4,0)	11,6 (4,4)	— —
	FHL	39,1*** (4,0)	38,6 (6,4)	39,2 (4,7)	39,7 (1,9)	— —

Valor medio y desvío estándar (indicado entre paréntesis) de la filtración de sangre total (FST) y de hematíes lavados (FHL) al inicio del estudio (B) y a los 15, 30, 60 y 120 días, expresados en $\mu\text{l}/\text{seg}$. Nivel de significación estadística respecto al grupo control. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Resultados

1) Distancia de claudicación: Las medias de distancia de aparición del dolor (I) y de distancia máxima que pueden andar los pacientes (M), a una velocidad constante de 1 m/seg, se indican en la Tabla I. En dicha tabla los pacientes aparecen divididos en dos grupos, según el grado de severidad de la claudicación y la localización de la misma (baja o alta).

En esta tabla se observa que la distancia media de claudicación inicial (I), de los nueve pacientes con AOMI de localización baja, fue de $160,8 \pm 62,9$ m y que el valor medio de la distancia máxima que podían andar (M) fue de $274,8 \pm 104,5$. A los 120 días de tratamiento estas cifras habían aumentado a $248,1 \pm 128,7$ y $361,7 \pm 154,8$ respectivamente. Estos incrementos son estadísticamente significativos ($p < 0,10$).

En el grupo de seis pacientes con AOMI de localización alta, el dolor de claudicación aparecía antes que en los de localización baja, y las distancias que podían

andar al principio del estudio eran menores a las del grupo anterior ($p < 0,05$) (el valor medio de la distancia de aparición del dolor fue de $94,8 \pm 25,6$ m); a los 60 días de tratamiento estos pacientes no había experimentado ninguna mejoría valorable en cuanto a la máxima distancia que son capaces de andar.

2) Filtrabilidad de sangre total y de hematíes lavados: Los valores medios de la filtrabilidad de sangre total (FST) y de hematíes lavados (FHL), expresados en ul/seg, se indican en la Tabla II. Los valores de dichos parámetros en el grupo control son de $18,2 \pm 3,1$ y $46,2 \pm 4,6$ ul/seg respectivamente.

En dicha tabla se observa que el grupo de pacientes con AOMI de localización baja presentaba una filtración media de sangre total de 13,5 ul/seg antes de iniciar el tratamiento, y que dicho valor se eleva significativamente a 18,2 ul/seg a los 120 días ($p < 0,001$). Esta mejoría de la filtrabilidad de sangre total se acompaña de la mejor deformabilidad intrínseca del hematíe, ya que la FHL pasa de 42,4 a 50,1 ul/s ($p < 0,01$).

TABLA III

Grupo de pacientes		B	15	30	60	120
AOMI Localización baja n = 9	$L \times 10^{-3}$ mm ³	7,0 (1,5)	7,6 (1,3)	6,9 (1,6)	7,5 (1,4)	7,1 (1,7)
	F mg/dl	318,9 (39,8)	335,7 (71,4)	314,4 (62,5)	340,0 (47,7)	305,6 (56,1)
AOMI Localización alta n = 6	$L \times 10^{-3}$ mm ³	7,7* (2,5)	7,1 (2,2)	8,0 (2,1)	8,1 (3,5)	— —
	F mg/dl	390,0* (98,5)	358,3 (58,1)	330,0 (91,1)	348,0 (68,7)	— —

Valor medio y desvío estándar (indicado entre paréntesis) del número de leucocitos (L) y concentración de fibrinógeno (F) al inicio del estudio (B) y a los 15, 30, 60 y 120 días.

Significación estadística respecto al grupo control * $p < 0,05$.

El estudio estadístico de los incrementos experimentados por la FST y FHL en los cinco períodos de tiempo, indica que hasta 60 días después de iniciado el tratamiento no se produce una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de ambos parámetros hemorreológicos en los pacientes con AOMI de localización baja. Sin embargo, los seis pacientes con AOMI de localización alta no presentan ningún tipo de mejoría en la FST ni en la FHL tras 60 días de tratamiento. La valoración de ambos parámetros a los 120 días no pudo realizarse ya que estos pacientes necesitaron someterse a cirugía vascular reparadora, por lo que abandonaron el estudio.

3) Número de leucocitos y concentración de fibrinógeno: los resultados del recuento leucocitario y del fibrinógeno de los enfermos estudiados se indica en la Ta-

bla III, en la que se observa que si bien los pacientes con AOMI de localización alta tienen en general, un mayor número de leucocitos que los de localización baja, estas diferencias no son significativas.

En cuanto a la concentración de fibrinógeno, las diferencias entre ambos grupos antes de iniciarse el tratamiento (B) son estadísticamente significativas ($p < 0,05$), pero dicha significación desaparece a los 60 días de tratamiento debido a la disminución de dicho parámetro en el grupo de AOMI de localización alta.

Discusión

Nuestros resultados concuerdan con los de otros autores respecto al compromiso hemorreológico en pacientes afectos de claudicación intermitente grado II de Fontaine, ya que observamos una disminución tanto de la FST como de la FHL antes de iniciar el tratamiento con POX (1, 2, 4, 21). Esta disminución de filtrabilidad ha sido más marcada en aquellos pacientes que presentaban obstrucciones arteriales altas (aorta, y/o ilíaca).

La disminución de la FST en los pacientes con AOMI de localización alta podría atribuirse tanto a la menor deformabilidad del hematíe como a la mayor concentración de fibrinógeno. Sin embargo, en los AOMI de localización baja ni el número de leucocitos ni la concentración de fibrinógeno son mayores que en el grupo control, por lo que la disminución de la FST sugiere una menor deformabilidad del hematíe. No obstante, otros autores (7, 9, 22) atribuyen la menor filtrabilidad de sangre total en estos enfermos a la leucocitosis e hiperfibrinogenemia concomitante. Nos parece que si bien el aumento de fibrinógeno podría contribuir a la menor filtrabilidad en sangre total, también los hematíes presentan una menor flexibilidad, tal como sugieren los resultados obtenidos con hematíes lavados (FHL). Esto indica, de acuerdo con Jouve (21), que la deformabilidad eritrocitaria en pacientes afectos de AOMI está disminuida, independientemente de que estén alterados otros componentes sanguíneos.

Respecto a la acción de la POX sobre la filtrabilidad sanguínea y eritrocitaria, coincidiendo con otros autores (1, 2, 4, 13), se observa una mejoría significativa hacia el día 60 de iniciado el tratamiento en el grupo de pacientes con obstrucción arterial baja, mientras que no se aprecia ningún cambio en aquellos con mayor severidad clínica donde la obstrucción era alta. La mejoría de la filtrabilidad sanguínea en el primer grupo sugiere un efecto directo de la droga sobre la flexibilidad eritrocitaria, ya que inicialmente estos pacientes no presentaban aumento de fibrinógeno ni de leucocitos. Dicho efecto parece confirmarse por el aumento de la filtrabilidad en hematíes lavados. En este grupo las mejorías hemorreológicas se han acompañado de un aumento en la capacidad de andar, si bien esta última ha sido menos llamativa y más tardía (120 días). Nuestros resultados concuerdan con los de otros autores (3, 4, 16, 17, 23), aunque muchos de ellos indican que la mejoría de la distancia de claudicación inicial es más precoz (entre 30-60 días) y más significativa. En pacientes con obstrucciones altas, coincidimos con los resultados aportados por Gallus (15), en el sentido de que la droga no ha modificado ni la filtrabilidad sanguínea ni la capacidad de andar. Parece, pues, que la POX se muestra efectiva en pacientes con AOMI donde las obstrucciones arteriales son de localización baja, mientras que no parece ejercer un efecto positivo cuando las obliteraciones son más altas

e implican una situación clínica de mayor gravedad. La observación del incremento máximo de la deformabilidad eritrocitaria a los 120 días de iniciado el tratamiento con POX sugiere que quizás la droga no ejerza su acción directa sobre los hematíes circulantes sino a nivel central (médula ósea), ya que como es sabido la vida media de los hematíes es de 120 días, por lo cual a partir de este período de tiempo todos los nuevos eritrocitos han sido sintetizados bajo tratamiento con POX.

RESUMEN

Se comenta la acción de la Pantoxifilina en enfermos con arteriopatía ocluyente crónica de los miembros inferiores de tipo arterioscleroso y/o diabéticos (15 casos en estadio II de Fontaine). Se llega a la conclusión de que dicho producto es más efectivo en los casos de localización baja de la obstrucción y se sugiere que quizá la droga ejerza su acción a nivel central (médula ósea) y no directamente sobre los hematíes circulantes.

AUTHORS'S SUMMARY

The clinical and hemorheological effects of pantoxifylline were evaluated in 15 patients with chronic obstructive disease (clinical Fontaine stage II). Patients were treated with 1200 mg/day of POX for 18 weeks. The hematocrit, number of leucocytes, fibrinogen filterability of whole blood (WB-FI) and washed red blood cells (WRBC-FI) and the mean pain-free walking distance were evaluated in basal conditions and 15, 30, 60 and 120 days after beginning the study. Of the 15 patients six were unable to continue in the study because they had to undergo surgery between days 60 and 120, as a result of high artery obstruction (aorta and iliac). These patients showed no clinical or hemorheological improvement after 60 days of treatment. The nine patients who remained in the study until the end showed a progressive clinical and hemorheological improvement that became more evident between days 60 and 120. The maximum pain-free walking distance increased from 160 to 248 m; fibrinogen decreased from 390 to 338 mg/dl; W-FI went from 11,5 to 18,2 ul/s and WRBC-FI from 39,1 to 50,1 ul/s. The results obtained suggest that POX produces hemorheological and clinical improvements especially in cases of lower occlusions (femoral, popliteal and tibial).

BIBLIOTECA

1. AMBRUS, J. L.; AMBRUS, C. M.; TAHERI, S. A.; GASTPAR, H.; REDDINGTON, M. M.; TAHERI, P.; KAHN, E. A.; SCHATTMAN, G. L.; DEAN, L. S. and MOORE, R. H.: Red cell flexibility and platelet aggregation in patients with chronic obstructive vascular disease (COAD) and study of therapeutic approaches. «Angiology», 35: 418, 1984.
2. ANGELKORT, B.; SPURK, P.; HABBABA, A. and MAHDER, M.: Blood flow properties and walking performance in chronic arterial occlusive disease. «Angiology», 36: 285, 1985.
3. DIPERRI, T. and GUERRINI, M.: Placebo controlled double blind study with pentoxifylline of walking performance in patients with intermittent claudication. «Angiology», 34: 40, 1983.
4. ERNST, E.; MATRAI, A.; WEIHMAYR, TH.; BUSHE, B. and PAULSEN, F.: Behandlung der arteriellen Verschlusskrankheit Stadium II. «Munch. med. Wschr.», 127: 917, 1985.
5. MARCEL, G.A.: «Pharmacological improvement of altered red cell deformability», Symposium on recent developments in microcirculation research 4-14. Davis, E. and Marcel, G. A. (eds.) Excerpta Medica. Amsterdam, 1981.
6. JACOBS, M. J. H. M.; BRESLAN, P. J.; GREEP, J. M. and LEMMENS, H. A. J.: Clinical and rheological studies in patients with intermittent claudication. «Atherosclerosis», 55: 331, 1985.
7. BAREFORD, D.; LUCAS, G. S.; CALDWELL, N. M.; STONE, P. C. W.; BAAR, S.; STUART, J.: Erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. «J. Clin. Pathol.», 38: 135, 1985.
8. STUART, J.; STONE, P. C. W.; BAREFORD, D.; CALDWELL, N. M.; DVAIES, J. E. and BAAR, S.: Evaluation of leucocyte removal methods for studies of erythrocyte deformability. «Clin. Hemorheol.», 5: 137, 1985.

9. WINKEWERDER, W.; ADAMS, K. LINEBERGER, T. and JOHNSON, G.: Blood filtration in patients with peripheral vascular disease. «Clin. Hemorheol.», 2: 201, 1982.
10. ACCETTO, B.: Beneficial hemorheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline: Results of double-blind study versus vasodilatador-nylindrin. «Am. J. Heart. J.», 103: 864, 1982.
11. BAKER, D. E. and CAMPBELL, R. K.: Pentoxifylline: a new agent for intermittent claudication Drug. «Intelligence and Clin. Pharm.», 19: 345, 1985.
12. BUCHERER, C.; LACOMBE, C. and LELIEWRE, J. C.: Comparison between two methods, viscosimetry and filtration for red blood cell deformability evaluation, effect of pentoxifylline. «Clin. Hemorheol.», 4: 387, 1984.
13. HARVENGT, C.: Drugs recently released in Belgium. «Acta Clin. Belgica», 40: 258, 1985.
14. MATRAI, A. and ERNST, E.: Pentoxifylline improves white cell rheology in claudicants. «Clin. Hemorheol.», 5: 483, 1985.
15. GALLUS, A. S.; GLEADOW, F.; DUPONT, P.; WALSH, J.; MORLEY, A. A.; WENZEL, A.; ALDERMAN, M. and CHIVERS, D.: Intermittent claudication: a double-blind crossover trial of pentoxifylline. «Aust. NZ. J. Med.», 15: 402, 1985.
16. LEE, B. Y.; BERKOWITZ, P.; SAVITSKY, J. P.; MAY, G. S.; BROBST, J. and MCCANN, W. J.: Pentoxifylline treatment of moderate to severe chronic occlusive arterial disease. «Clin. Cardiol.», 8: 161, 1984.
17. PORTER, J. M. and BAUR, G. M.: Pharmacologic treatment of intermittent claudication. «Surgery», 92: 966, 1982.
18. STERNITZKY, R. and SEIGE, K.: Clinical investigation of the effects of pentoxifylline in patients with severe peripheral occlusive vascular disease. «Current Med. Res. and Opinion», 9: 602, 1985.
19. REID, H. L.; DORMANDY, J. A.; BARNES, A. J.; DORMANDY, T. L. and LOCK, P. J.: Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease. «Lancet», 1: 666, 1976.
20. AZNAR, J.; TASCON, A.; AZNAR, J. A.; RODRIGUEZ, A.; Técnica rápida para la valoración del fibrinógeno por el método de precipitación por el calor. «Rev. Diag. Biol.», 22: 373, 1973.
21. JOUVE, R.; JUHAN-VAGUE, I.; ARNAUD, C.; SAMBUC, R.; BILLEVEY, M.; MERCIER, C. and SERRADINIGNI, A.: Erythrocyte deformability and acute phase reactant proteins in arteriosclerosis obliterans patients. «Clin. Hemorheol.», 3: 481, 1983.
22. STUART, J.; KENNY, M. W.; AUKLAND, A.; GEORGE, A. J.; NEUMANN, V.; SHAPIRO, L. M. and COVE, D. H.: Filtration of washed erythrocytes in atherosclerosis and diabetes mellitus. «Clin. Hemorheol.», 3: 23, 1983.
23. DETTELBACH, H. R. and AVIADO, M.: Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorheologic effect for the treatment of intermittent claudication. «J. Clin. Pharmacol.», 25: 8, 1985.