

ESTUDIO OSCILOGRAFICO SOBRE LA ACCION DE LA PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LA IRRIGACION PERIFERICA (*)

N. GALINDO PLANAS y C. VALLVE

**Servicio de Angiología y Cirugía Vascular (Director: N. Galindo Planas)
del Hospital de San Rafael, Barcelona (España)**

La oscilografía electrónica es un método objetivo que registra de forma indirecta las variaciones de presión en las arterias medianas y pequeñas de las extremidades (1, 2, 3, 4, 5 y 6), siendo adecuado para valorar la acción terapéutica de los medicamentos sobre la pared arterial.

La Pentoxifilina es un derivado de la xantina (3,7-dimetil-1(5-oxo-hexil-xantina) que experimentalmente muestra una intensa acción sobre la circulación periférica (7 y 8). En el hombre, diversos autores han comunicado resultados favorables (9 y 10) en procesos obstructivos periféricos (11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17), lo que sería debido en parte a una mejoría en las propiedades reológicas de la sangre (18, 19 y 20).

Lo que antecede nos ha llevado a utilizar este nuevo fármaco en pacientes con diversos trastornos de irrigación periférica y comprobar su acción por la oscilografía electrónica.

Material y método

En ensayo se efectuó sobre 79 pacientes ambulatorios, entre enero 1974 y julio 1975, correspondiendo 64 al sexo masculino y 15 al femenino, en edades promedio de 58 y 43 años, respectivamente.

La afección más frecuente fue la arteriosclerosis (55 casos), luego la tromboangiítis (12 casos) y por último el síndrome de Raynaud (6 casos, todos mujeres). Hubo tres diagnosticados de arteritis, uno con síndrome vasospástico, otro con aneurisma poplíteo y el último con fístula arteriovenosa.

Predominaba en las extremidades inferiores; sólo en 9 estaban afectas las superiores, siendo en tres de ellos afección generalizada. La bilateralidad y semejanza de intensidad fue lo habitual.

Se excluyeron del ensayo infartos de miocardio recientes, hipertensión arterial grave y aquellos en los que se presupuso deficiente colaboración.

(*) Resumido.

La pentoxifilina se administró durante dos semanas, a la dosis de dos grageas de 100 mg. tres veces al día, excluyendo toda otra medicación sobre la circulación.

Se practicó oscilografía electrónica tres días antes del inicio del tratamiento y el inmediatamente anterior. El dictamen se estableció cuando coincidieron ambos registros previos; aunque por diferentes motivos, en 17 sólo fue posible un registro antes de iniciar la terapéutica. La oscilografía se repitió a los 3, 7 y 15 días de administrar pentoxifilina. Aunque 18 pacientes faltaron a un control y 2 a dos controles, los datos fueron suficientes para enjuiciar la medicación.

Los registros se efectuaron mediante un Photoelectric pletismograph transducer (Nihon Kohden) modelo MPP-2, en un Polígrafo Cardiofax, modelo Isometric MC-11, a una velocidad de 25 mm/seg. y con una amplificación de 1 mv/cm., utilizando la técnica de presión de 60 mmHg., como se ha descrito anteriormente (3). Los manguitos se aplicaron en el tercio medio de la pierna o del antebrazo, o del dedo gordo del pie o de la mano.

Las curvas se clasificaron según criterios habituales (5) por tres clínicos diferentes, correlacionándolas luego con el diagnóstico clínico.

En la Tabla I exponemos los tipos de gráficas antes del tratamiento y el diagnóstico clínico correspondiente.

En dos pacientes se obtuvieron en cada una de las extremidades registros oscilográficos de diferentes características: uno, tromboangéptico, presentaba una curva de oclusión integrada en una y de estenosis en la otra; en tanto que en otro, arterioscleroso, se obtuvo una curva de rigidez parietal en un lado y una muda en el otro. Esto explica que el número de registros sea de 81, mientras hay sólo 79 pacientes.

En la valoración de los resultados se consideró si durante la observación los trazados habían permanecido inmodificados o habían sufrido algún cambio en su amplitud o morfología.

Los pacientes fueron interrogados y explorados clínicamente, en especial de posibles efectos colaterales. Consideramos resultado bueno cuando las molestias habían disminuido y excelente cuando habían desaparecido o se pudo objetivar su mejoría (aumento de la temperatura, del índice oscilométrico, etc.)

Resultados

En conjunto (Tabla II) en 44 casos apareció un cambio morfológico en el registro oscilográfico, en 13 sólo un incremento y en los 24 restantes no hubo modificación. Como se ve, los resultados globales fueron satisfactorios en 65 casos, excelentes en 17 y nulos en 14.

Relacionando en dicha Tabla las modificaciones oscilográficas y los resultados clínicos con el tipo de curva inicial, se deduce:

- 1) En los trastornos predominantemente funcionales (espasmo inestable y espasmo intenso) el registro oscilográfico sólo no se modificó en 3 de 17 pacientes en los que se obtuvo en todos resultados buenos o excelentes.
- 2) En los trastornos de la pared arterial (esclerosis o rigidez) predomina-

TABLA I

RELACION ENTRE TIPO DE CURVA OSCILOGRAFICA Y DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

	Arterios- clerosis	Trombo- angiitis	Enf. de Raynaud	Otros	Total
Espasis inestable	1	2	3	2	8
Espasis intensa	3	2	3	1	9
Esclerosis	2	2			4
Rigidez parietal	7	3			10
Estenosis	9				9
Integrada	7	2		1	10
Anárquica	10	1			11
Muda	17	1		2	20
TOTAL	56	13	6	6	31

TABLA II

RELACION ENTRE TIPO DE CURVA INICIAL, MODIFICACIONES DEL REGISTRO
OSCILOGRAFICO Y RESULTADOS TERAPEUTICOS OBTENIDOS MEDIANTE
ADMINISTRACION DE PENTOXIFILINA, 600 mg/día.

	Registro oscilográfico			Acción terapéutica		
	Inmodificado	Incremento Amplitud	Cambio Morfológico	Ausente	Buena	Excelente
Espasis inestable	1	4	3	0	6	2
Espasis intensa	2	1	6	—	6	3
Esclerosis	2	—	2	1	2	—
Rigidez parietal	9	—	1	1	7	2
Estenosis	2	5	2	3	5	1
Integrada	2	3	5	2	5	3
Anárquica	—	—	11	1	7	3
Muda	6	—	14	6	10	3
TOTAL	24	13	44	14	48	17

ron los trazados inmodificados (11 de 13); en cambio, en 9 de ellos la terapéutica se aceptó como buena.

- 3) En casos de estenosis se obtuvo un aumento de la amplitud aproximadamente en la mitad, siendo los resultados terapéuticos favorables en las dos terceras partes.
- 4) En casos de oclusión vascular (curvas integradas, anárquicas o mudas) hubo cambio morfológico en 31 de 41 registros. Una cuarta parte mostró circulación colateral insuficiente (curvas mudas) con trazado inmodifi-

cado. En este grupo también se lograron resultados clínicos favorables en dos terceras partes de ellos.

En los casos de arteriosclerosis las curvas inmodificadas fueron el doble que en los de tromboangeítis. En aquéllos la evolución clínica fue desfavorable en una cuarta parte, en tanto que fue favorable en todos los de tromboangeítis o enfermedad de Raynaud.

La frecuencia de resultados satisfactorios (buenos y excelentes) en caso de cambio morfológico de la curva fue del 90 %, muy semejante a cuando sólo se comprueba un aumento de la amplitud (85 %) o cuando permanece inmodificada (65 %). Por otra parte, los resultados clínicos excelentes se ven con una frecuencia aproximada del 30 % en caso de modificación morfológica del oscilograma, siendo poco habituales (un 6 %) si no se modifica o cuando sólo hay un aumento de amplitud.

Hay que indicar que en dos casos en los que el registro fue bilateral las curvas de oclusión integrada y de regidez parietal no se modificaron, mientras que en el contralateral una curva de estenosis casi se normalizó y una curva muda se transformó en una de estenosis.

Vamos a analizar las modificaciones de las curvas oscilográficas en dependencia con el tipo de registro inicial, considerando a la vez los resultados terapéuticos en cada grupo.

Vasoconstricción inestable (N.º 8). En un tromboangéptico el oscilograma quedó inmodificado, aunque su evolución clínica se consideró favorable. En cuatro casos, dos de ellos con Raynaud, uno con tromboangeítis y otro con arteritis; en los dos se comprobó un evidente aumento de la amplitud y un buen curso clínico. En el caso de arteritis, al término de la observación habían cedido por completo los síntomas iniciales de claudicación.

En otros dos, arterioscleroso y con síndrome vasospástico respectivamente, la curva de vasoconstricción inestable se convirtió en otra de vasoconstricción moderada. En ambos la mejoría clínica fue considerable.

Por último, en un paciente con enfermedad de Raynaud apareció a los siete días de tratamiento una típica curva de vasodilatación, triplicando su amplitud al inicio, experimentando una notable regresión de sus síntomas.

Vasoconstricción intensa (N.º 9). Tres casos con curvas de vasoconstricción intensa sufrían síndrome de Raynaud. En el primero, con sintomatología intensa de inicio, se normalizó la curva a los siete días, presentando una curva de intensa vasodilatación a los quince días, persistiendo la mejoría clínica a los dos meses de tratamiento. En el segundo, la curva no se modificó, pero el curso clínico fue favorable. En el tercero, se comprobó un aumento de amplitud; coincidiendo la mejoría clínica, con el inicio de la administración de pentoxifilina y un cambio climatológico, al que quizá podría referirse.

En un caso de 26 años de edad, con fístula arteriovenosa congénita, la curva no se modificó, pero clínicamente desapareció la vasoconstricción. Por la aparición de náuseas tuvo que reducir la dosis de pentoxifilina a la mitad.

En dos casos de tromboangeítis obliterante se produjo normalidad oscilográfica a los siete días de tratamiento. En uno de ellos, a los 15 días había desapare-

cido la claudicación y el índice oscilométrico pasó de 0,5 a 1,5. En el otro, la mejoría clínica puede atribuirse en parte a la supresión del tabaco al inicio de la medicación.

Los tres restantes eran arteriosclerosos. La curva se normalizó en uno a los tres días de tratamiento, desapareciendo la claudicación a los quince días, cuando antes del inicio del tratamiento era de 150 m. En los otros dos, la curva de espasmos intensa se convirtió en curva de espasmos moderada, con una mejoría clínica calificada de discreta.

Esclerosis (N.º 4). En dos de los cuatro casos de este grupo la curva no se modificó. Uno, tromboangiítico, apreció evidente mejoría clínica; el otro, arterioscleroso, permaneció clínicamente igual. Un tercero, tromboangiítico, a los siete días de tratamiento dio curva de espasmos intensa, que persistió 15 días. En el cuarto, con enfermedad de Takayasu (tipo síndrome de obliteración de los troncos supraaórticos) notó gran mejoría subjetiva a partir del tercer día de tratamiento (desaparición de parestesias en los dedos de la mano derecha), apareciendo a los 15 días una curva de vasodilatación.

Rigidez parietal (N.º 10). Sólo un paciente de este grupo, un arterioscleroso, observó modificación del oscilograma electrónico: aparición de una curva de espasmos moderada a partir del tercer día de tratamiento. Tuvo gran mejoría clínica, que persistió dos meses después. Los 9 restantes siguieron con curvas inmodificadas, pero con evidente mejoría clínica, salvo uno, que se inició a partir de los quince días de tratamiento. Este grupo comprendía 6 arteriosclerosos y 3 tromboangiíticos.

Estenosis (N.º 9). Los 9 eran arteriosclerosos. Hubo modificación morfológica de la curva en dos, con características de vasodilatación a partir del tercer día de tratamiento; calificando el resultado terapéutico de bueno. En los 7 restantes no hubo modificación morfológica de la curva, pero sí precozmente su amplitud en un 50 % en cinco de ellos, con mejoría subjetiva en todos menos uno. En los dos en que el oscilograma no se modificó no hubo tampoco mejoría subjetiva.

Oclusión integrada (N.º 10). En cuatro de 7 arteriosclerosos se obtuvo un cambio morfológico, con vasodilatación en dos y espasmos moderada en otros dos. En otros dos, un aumento de amplitud; y en el último, no hubo modificación de la curva, ni mejoría clínica. En uno de los anteriores la mejoría fue transitoria, coincidiendo el empeoramiento con una disminución de la amplitud del oscilograma, antes aumentado. En los otros casos de arteriosclerosos la evolución clínica fue buena en tres y excelente en dos, persistiendo la mejoría en uno de ellos al cabo de dos meses de tratamiento.

En un tromboangiítico se inició la normalización de la curva al tercer día de tratamiento, con gran mejoría clínica; en tanto que en otro la curva no se modificó, si bien su evolución favorable permitió posponer la intervención quirúrgica planeada al inicio.

El último, un arterítico, mostró un aumento de amplitud del trazado y buen resultado terapéutico.

Oclusión anárquica (N.º 11). La curva adquirió las características de la vasoconstricción en 5 casos, de estenosis en 4 y de vasodilatación en uno. En un

tromboangéptico la curva se normalizó, acompañada de gran mejoría clínica: la claudicación que era de 150-200 m. pasó a 500-800 m. La transformación del oscilograma se observó en la mayoría a partir de los siete días de tratamiento.

En siete casos la mejoría clínica fue buena, aunque en uno hubo que practicar luego una tromboendarteriectomía aortoiliaca. En uno no se observó acción beneficiosa alguna, mientras en otros dos fue excelente. En uno de ellos, en el que la medicación prescrita con anterioridad (dobesilato de calcio) había fracasado, estableciendo una indicación quirúrgica, la mejoría de la claudicación persistió a los dos meses de tratamiento con pentoxifilina.

Excepto en el caso de tromboangéitís mencionado, todos eran arteriosclerosos.

Curva muda (N.º 20). Todos, excepto tres que se detallan después, eran arteriosclerosos obliterantes. En cinco de éstos no hubo modificación del oscilograma, pero con resultado terapéutico bueno en dos y nulo en tres. Morfológicamente apareció curva de vasodilatación en dos, curva de estenosis en seis, curva integrada en tres y curva anárquica en uno. Clínicamente, el resultado fue nulo en uno, buena en nueve y excelente en dos. En uno de estos en que, a pesar de los vasodilatadores, la claudicación era de 150 m., pudo andar por terreno llano sin ella; y en otro, de 20 m. pasó a 1.000 m., desapareciendo el dolor en reposo.

En un caso de arteritis no se modificó la curva y el resultado fue nulo. En otro, con aneurisma poplíteo y obliteración distal, el curso clínico tampoco fue favorable a pesar de la mejoría morfológica obtenida. En el último paciente, tromboangéptico, se observó una excelente evolución clínica, pasando la curva de muda a integrada.

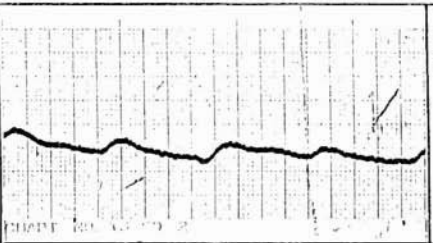
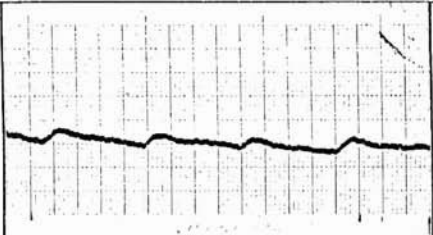
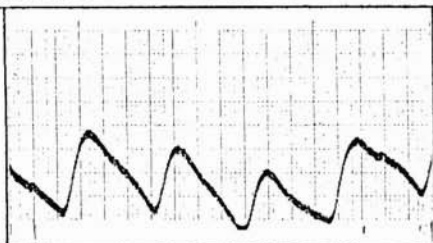
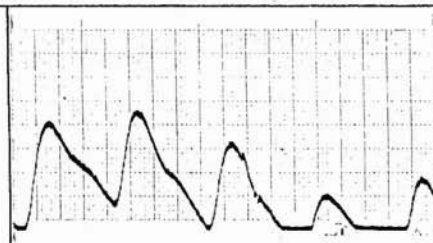
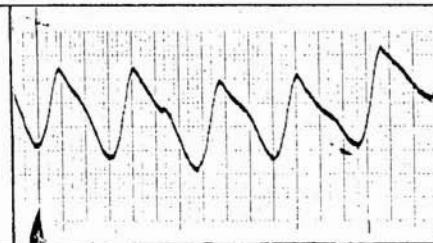
Hubo molestias de tipo digestivo en cuatro: dos con náuseas, uno pirosis y un tercero con náuseas al reducir la dosis; otro abandonó el tratamiento por dicho motivo; los dos restantes persistieron con la medicación, a pesar de lo cual cedieron los síntomas digestivos.

Discusión

Los resultados globales están evidentemente influidos por que el grupo más numerosos de pacientes presentaba una curva muda, es decir oclusión vascular con circulación colateral insuficiente, por lo que sólo cabía esperar resultados deficientes. Pero como la muestra de enfermos siguió un tiempo definido, no consideramos adecuado reducir «a posteriori» el número, para evitar una selección engañosa. Asimismo, omitimos una distribución al azar.

Por otra parte, la muestra estudiada no corresponde estrictamente al grupo general de enfermos de trastornos circulatorios periféricos, lo que se deduce en parte por la distribución de edades y por la gravedad del cuadro. Esto se explica por efectuar el ensayo en una clínica de carácter quirúrgico, a la que se remiten por lo común enfermos que no parece puedan beneficiarse de medidas conservadoras, lo que puede haber influido negativamente en los resultados.

Parece evidente que el efecto secundario terapéutico de la pentoxifilina está en relación con su acción sobre la pared vascular. Así, los mejores resultados se han obtenido en los procesos de carácter funcional, donde con mayor frecuencia se han observado cambios morfológicos en el oscilograma electrónico.

NOMBRE : E. G. M.	SEXO: MASCULINO	EDAD : 42 AÑOS	CASO Nº 10
DIAGNOSTICO : TROMBOANGIITIS OBLITERANTE			
3 días antes		ESPASIS INTENSA	
1 día antes		ESPASIS INTENSA	
3 días después		ESPASIS MODERADA	
7 días después		NORMAL	
14 días después		NORMAL	

Ejemplo de uno de los registros afectados

Demostración adicional es que en los grupos de espasmos inestable y espasmos intensos se normalizó el trazado en 4 de 17 pacientes, mientras sólo se comprobó en 2 de los 62 restantes.

Por otra parte, en los procesos de oclusión vascular con curva muda la aparición de un trazado anárquico o integrado indica la formación de una red colateral: el anárquico indica que es de pequeño calibre y el integrado indica que es de gran calibre. Por tanto, la pentoxifilina parece estimular una circulación colateral eficaz. Una observación más prolongada quizá lo hubiera demostrado mejor.

El aumento de amplitud, en especial en los casos de estenosis, evidencia un proceso activo de vasodilatación, lo que sólo puede explicarse por acción directa sobre la pared vascular, ya que las otras causas posibles permanecieron constantes (volumen sistólico, presión arterial, resistencia vascular periférica).

El relativamente reducido número de pacientes de cada grupo estudiado dificulta obtener conclusiones estadísticas válidas, pero cabe afirmar que la mejoría clínica cursa paralelamente a la mejoría de los trazados oscilográficos, lo que demuestra la relación de causalidad entre ambos parámetros.

Excepto en los casos de oclusión arterial con circulación colateral insuficiente, en todos los grupos se encuentran casos donde se obtuvo resultado satisfactorio sin que se hubiera registrado cambio alguno en el oscilograma. Este hecho se registró en 15 de los 79 estudiados (casi el 20%), incidiendo más de la mitad en los casos de rigidez parietal. Cabe decir que esta mejoría clínica se debe a un mecanismo de acción diferente a los considerados hasta ahora. En este sentido hay que destacar que, según se ha comunicado recientemente (21), la pentoxifilina aumenta los niveles de ATP en el eritrocito, lo que explicaría a su vez que aumentara la flexibilidad de su membrana, como ha demostrado Ehrly (20). Mecanismo que explicaría también el aumento de la oxigenación periférica merced a la mayor capacidad de los eritrocitos en adaptarse a las condiciones patológicas de los vasos periféricos. Este fenómeno debe jugar importante papel en los casos de mejoría clínica que se acompañan de una modificación del oscilograma electrónico.

Podemos, pues, resumir que la pentoxifilina resulta beneficiosa en la terapéutica de los trastornos de irrigación periférica, por su acción sobre los vasos y sobre la membrana eritrocítica. La primera explica la desaparición de los fenómenos espásticos iniciales, la reducción de los procesos estenóticos y la aparición de una red colateral suficiente. La acción sobre la membrana eritrocítica asegura el transporte de oxígeno hasta la intimidad de los tejidos.

Por último, el reducido número de efectos colaterales del medicamento podrían explicarse en parte por motivos ajenos al producto, pudiéndose calificar la tolerancia de esta sustancia como excelente.

RESUMEN

Se presenta un estudio sobre la acción de la pentoxifilina, a dosis de 600 mg/día, durante dos semanas, en 79 pacientes de diferentes trastornos de la circula-

ción periférica. El registro oscilográfico se modificó en dos terceras partes, con resultados clínicos satisfactorios en tres cuartas partes. La acción del medicamento se manifestó en la mayoría a los siete días de tratamiento. Los procesos funcionales respondieron mejor que los orgánicos. La tolerancia al medicamento fue buena, salvo algunas molestias gástricas en pocos. En muchos la mejoría clínica no coincidió con modificaciones del oscilograma, lo que hace suponer que la acción del medicamento no se limita sólo a la pared arterial.

SUMMARY

The pentoxifylin action upon peripheral circulation is studied. Functional alterations respond better than organic ones.

BIBLIOGRAFIA

1. **Kappert, A.:** «Leitfaden und Atlas der Angiologie». Hans Huber, Bern, 1966.
2. **Schoop, W.:** «Angiologie-Fibel». George Thieme, Stuttgart, 1967.
3. **Martínez Muñoz, A. y N. Galindo Planas:** La oscilografía electrónica en el diagnóstico de las enfermedades vasculares periféricas. I. Fundamento, material y técnica. «Angiología», 22: 13-23, 1970.
4. **Martínez Muñoz, A. y N. Galindo Planas:** La oscilografía electrónica en el diagnóstico de las enfermedades vasculares periféricas. II. Valoración de las gráficas. «Angiología», 22:58-73, 1970.
5. **Martínez Muñoz, A. y N. Galindo Planas:** La oscilografía electrónica en el diagnóstico de las enfermedades vasculares periféricas. III. Tipos fundamentales de curvas. «Angiología», 22: 111-123, 1970.
6. **Martínez Muñoz, A. y N. Galindo Planas:** La oscilografía electrónica en el diagnóstico de las enfermedades vasculares periféricas. IV. Localización topográfica del trastorno vascular. «Angiología», 22:180-195, 1970.
7. **Popendiker, K.; I. Boksay; V. Bollmann:** Zur Pharmakologie des neuen peripheren Gefaessdilators 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin. «Arzneim. Forsch.», 21:1.164, 1971.
8. **Komarek, J. y Sakurai:** Zur Wirkung von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin (Pentoxifyllin) auf das Herz-Kreislauf-System des Hundes. «Arzneim. Forsch.», 24:781, 1974.
9. **Schafé, K. M. y W. Krause:** Fluvographische Untersuchungen mit einem gefaesserweiternden Xanthinderivat. «Z. Haut-Geschl. Kr.», 44:419, 1969.
10. **Baumann, J. C.:** Beziehungen zwischen relativem rheographischen Pulsvolumen und pulsatorischer Stroemungsgeschwindigkeit. «Vasa», 2:425, 1973.
11. **Baumann, J. C. y H. W. Muth:** Vasoaktive Therapie mit 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin (BL 191) bei arteriellen Durchblutungsstoerungen. «Med. Welt», 22:1.288, 1971.
12. **Hammer, O. y A. Neuner:** Zur konservativen Therapie der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit mit Trental. «Med. Mschr.», 26:127, 1972.
13. **Aschkar, D.; E. Dorazil; H. Sigl:** Zur klinischen Anwendung des neuen Vasotherapeutikums BL 191 bei peripheren und zerebralen Durchblutungsstoerungen. «Therapiewoche», 22:3.646, 1972.
14. **Pinet, F. y A. Rubet:** Etude angiographique d'un nouveau vaso-dilatateur. «Sem. Hôp. Paris», (Ther.), 49:601, 1973.
15. **Puech, P. y J. Cabasson:** Etude du Torental dans le traitement des artériopathies chroniques des membres. «Méd. Act.», 1:322, 1974.

16. **Juenger, H.:** Klinische Erfahrungen mit Pentoxifyllin (BL 191) bei der Ulcus-cruris-Behandlung. «Wien. Med. Wschr.», 9:134, 1974.
17. **Montserrat, J. M. y J. Carulla:** Zur Anwendung von Pentoxifyllin (BL 191) in der Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen. (Publicación pendiente).
18. **Hess, H.; I. Franke; M. Jauchh:** Medikamentöse Verbesserung der Fliesseigenschaften des Blutes. «Fortschr. Med.», 91:743, 1973.
19. **Heidrich, H. y M. Ott:** Vasodilanten und Blutviskosität. «Herz-Kreislauf», 6:542, 1974.
20. **Ehrly, A. M.:** The effect of pentoxifylline on the flow properties of hyperosmolar blood. «IRCS Med. Sci.», 3:465, 1975.
21. **Stefanovich, V.:** Concerning specificity of the influence of the pentoxifylline on various cyclic AMP phosphodiesterases. «Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology», 8:673, 1974.