



17
29 11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores de Postgrado
Hospital de Cardiología "Dr. Luis Méndez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

"VALORACION DE LOS EFECTOS DE LA PENTOXIFILINA SOBRE LA PERFUSION MIOCARDICA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA
P R E S E N T A
DR. CARLOS HERNANDEZ HERRERA

Asesor de Tesis:
DR. MARIO VELEZ Y TELLO DE MENESES

México, D. F.

1990



FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	1
PACIENTES Y METODOS	3
RESULTADOS	6
DISCUSION	9
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	17

I N T R O D U C C I O N

El tratamiento médico de la cardiopatía isquémica ha mejorado considerablemente, pero no siempre tiene éxito en la reducción de la isquemia miocárdica, ya que algunos enfermos continúan presentando angina de pecho o alguna otra manifestación de isquemia, a pesar del uso combinado de nitratos, calcioantagonistas y betabloqueadores a dosis máximas. En algunos casos el problema se puede resolver por medio de revascularización miocárdica mediante cirugía o angioplastia coronaria transluminal. Sin embargo, existe un grupo de enfermos que no puede beneficiarse con esas técnicas, ya sea por la distribución de las lesiones aterosclerosas, por las condiciones de los lechos vasculares distales o por deterioro de la función ventricular izquierda. Por lo tanto, persiste la búsqueda de nuevos métodos terapéuticos que beneficien a esos pacientes.

La isquemia miocárdica se asocia con importantes alteraciones hemorreológicas, tales como: incremento del hematócrito [1-4], aumento del fibrinógeno sérico [4-7] y disminución de la flexibilidad de los eritrocitos [3,8]. Estos tres factores son los que determinan el aumento de la viscosidad sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica.

Existe una correlación directa entre el número de arterias coronarias afectadas por aterosclerosis y el aumento de la viscosidad sanguínea [9]. Después de un infarto agudo del miocardio, los valores más altos de viscosidad de la sangre se asocian con mayor frecuencia de disfunción ventricular izquierda y peor pronóstico en etapas tempranas [4].

Desde el punto de vista hemodinámico la característica de la sangre que más influye sobre el flujo a través de un vaso es la viscosidad [10]. De acuerdo con la ecuación de Poiseuille, la viscosidad de la sangre afecta de manera inversamente proporcional la conductancia y la velocidad de flujo, e influye en proporción directa sobre la resistencia. Estos efectos son más importantes a nivel de los capilares [10,11].

El aumento de la viscosidad sanguínea tiene efectos deletéreos sobre el flujo a través de la circulación coronaria y la liberación de oxígeno al miocardio isquémico [11-13].

La disminución de la viscosidad de la sangre puede mejorar las propiedades de perfusión al tejido miocárdico, ya que aumenta la velocidad de flujo sanguíneo coronario, la irrigación miocárdica por circulación colateral y la liberación de oxígeno a nivel tisular [13-17].

La pentoxifilina es un derivado de las metilxantinas con propiedades hemorreológicas, su utilidad está bien demostrada para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica, enfermedades vasculares cerebrales y otras patologías que se acompañan de defectos microcirculatorios regionales [18-22].

La pentoxifilina mejora el flujo sanguíneo a través de los capilares al disminuir la viscosidad de la sangre total, debido a que produce aumento de la flexibilidad eritrocítica y reducción de los niveles séricos de fibrinógeno [18,20]. Esta droga también tiene efecto antitrombótico, ya que disminuye la agregación plaquetaria e incrementa la síntesis y liberación de prostaciclina por el endotelio [23].

Basados en las observaciones previamente señaladas, elaboramos un protocolo para evaluar en forma prospectiva los efectos de la pentoxifilina sobre la isquemia miocárdica refractaria a tratamiento médico combinado a dosis óptimas, en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

PACIENTES Y METODOS

El grupo de estudio se integró con 20 pacientes, 19 hombres y una mujer entre 38 y 70 años, con promedio de 54 ± 8 años de edad, con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica y que presentaban manifestaciones de isquemia miocárdica, tales como: angina de pecho, infradesnivel del segmento ST de 0.1 mV o más en el electrocardiograma (ECG) de esfuerzo o defectos de perfusión en las imágenes gammagráficas, a pesar de estar recibiendo tratamiento médico combinado con nitratos, calcioantagonistas o betabloqueadores a las dosis máximas tolerables.

Todos los enfermos fueron estudiados con coronariografía selectiva y tenían obstrucciones coronarias por aterosclerosis hemodinámicamente significativas (más del 50% del diámetro de la luz). En nueve pacientes se encontró enfermedad de tres vasos, en cuatro se observó enfermedad de dos vasos y seis tenían enfermedad de un solo vaso. Dieciseis tenían un infarto del miocardio previo. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por ventriculografía fue de 51 ± 20 por ciento (rango de 20 a 80 por ciento). Todos fueron rechazados para algún método de revascularización miocárdica: once enfermos por presentar malos lechos vasculares distales a la obstrucción, seis se consideraron de alto riesgo quirúrgico por deterioro importante de la función ventricular izquierda y tres tenían cirugía de revascularización previa, con recurrencia de la isquemia miocárdica y no se encontraban en condiciones para otro procedimiento quirúrgico.

Los enfermos recibieron información sobre los objetivos y el diseño del estudio. Se les solicitó consentimiento por escrito para participar en la investigación. No se hicieron modificaciones del esquema de tratamiento previamente establecido para la isquemia miocárdica. Al ingresar al estudio, a todos los pacientes se les elaboró historia clínica y examen físico completo.

Los estudios iniciales consistieron en una prueba de esfuerzo con carga máxima y gammagrafía de perfusión miocárdica en esfuerzo y redistribución. Posteriormente se les administró pentoxifilina vía oral durante cuatro semanas. La dosis establecida fue de 400 mg tres veces al día, la cual se redujo a dos por día en caso de presentar efectos adversos. Al finalizar el tratamiento se repitieron los estudios iniciales.

Instrumentación. La prueba de esfuerzo se realizó en banda sin fin con protocolo de Bruce; limitada por angina de intensidad progresiva, marcado desnivel del segmento ST, arritmias ventriculares significativas o fatiga. Después del máximo esfuerzo se continuó la observación durante cinco minutos o hasta la desaparición de las alteraciones inducidas por el ejercicio.

Para el estudio gammagráfico de la perfusión miocárdica dividimos a los pacientes en dos grupos. El grupo I, integrado por 10 enfermos, se valoró con talio-201 y el grupo II, que se integró con los 10 restantes, se valoró con isonitrilo metoxiisobutilo marcado con tecnecio-99m (RP-30 Tc99m).

El talio-201 se administró por vía endovenosa en el momento del máximo esfuerzo, para pasar posteriormente al rastreo gammagráfico. La dosis de talio-201 utilizada en todos los pacientes fue de 2 mCi. Dos horas más tarde se realizó el estudio de redistribución.

El estudio con RP-30 Tc99m se realizó primeramente en reposo, empleando una dosis de 10 mCi por vía endovenosa, con obtención de las imágenes gammagráficas una hora más tarde. La prueba de esfuerzo se realizó una hora después, con la administración de 20 mCi de RP-30 Tc99m por vía endovenosa en el momento del máximo esfuerzo y rastreo gammagráfico una hora más tarde.

Utilizamos una cámara de Anger móvil marca Picker, con colimador convergente y con sistema acoplado a una computadora Medical Data System. Se obtuvieron imágenes a 400,000 cuentas en proyecciones oblicua izquierda anterior, lateral izquierda y an

terior. A todas las imagenes se les restó el 20% de actividad de fondo y se atenuaron para obtener mejor visualización. Las imagenes se dividieron en segmentos para analizar seis regiones del miocardio ventricular izquierdo: septal, anterolateral, antero-basal, punta, inferior y posterolateral (figura 1).

La interpretación de las imagenes la realizaron dos observadores independientes, expertos en cardiología nuclear. Se compararon las imagenes de esfuerzo con las de redistribución o reposo antes y después del tratamiento con pentoxifilina.

El grado de perfusión miocárdica en las imagenes gammagráficas se determinó en forma cualitativa (visual) mediante una escala cromática, en la cual el viraje de un color a otro indica modificación de cuando menos el 10% en la captación. De tal manera que, el cambio extremo de la escala cromática, denota variación de la captación de cuando menos un 30%. Por lo tanto, consideramos que la perfusión se modificó en forma leve cuando la diferencia fué del 10%, moderada cuando la diferencia fué de 20% e importante cuando la diferencia fue de 30%.

Análisis estadístico. El estudio se diseñó de tal manera que cada sujeto se convirtió en su propio testigo [24]. Para realizar análisis inferencial del grado de perfusión, antes y después del tratamiento con pentoxifilina, se utilizó el método recomendado por Moses y colaboradores [25], dando valores de 1 a los cambios leves de perfusión, 2 a los moderados y 3 a los importantes. Se utilizó estadística paramétrica del tipo de la t de Student. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Los valores se expresan en promedios \pm la desviación estándar.

RESULTADOS

Solo 19 de los 20 pacientes finalizaron el estudio. Uno de los enfermos fue excluido por presentar náuseas y vértigo intolerables, a pesar de disminuir la dosis de pentoxifilina. Otro con efectos adversos similares y dos más que presentaron insomnio y temblores, si toleraron el fármaco al reducir la dosis a 800 mg por día.

Respuesta hemodinámica. La tensión arterial sistólica no sufrió modificaciones significativas después de la administración de pentoxifilina (129 ± 17 mmHg vs 127 ± 17 mmHg, $p < 0.3$). La tensión arterial diastólica también se mantuvo sin cambios (82.8 ± 10 mmHg vs 80 ± 10 mmHg, $p < 0.2$). La variación de la frecuencia cardiaca tampoco fué significativa (73.8 ± 13.6 vs 74.5 ± 13 latidos por minuto, $p < 0.5$).

Prueba de esfuerzo. Al iniciar el estudio, el ECG de esfuerzo se encontró positivo en 17 casos y, después de administrar pentoxifilina persistió positivo en 15 enfermos. El desnivel del segmento ST no presentó variaciones significativas (0.2 ± 0.06 mV vs 0.18 ± 0.1 mV, $p < 0.3$). El regreso del ST a la línea basal fue más rápido al final del tratamiento, pero sin diferencia significativa (6.1 ± 4 minutos vs 4 ± 2 minutos, $p < 0.15$).

No hubo diferencia significativa entre la capacidad de esfuerzo inicial y posterior al tratamiento con pentoxifilina (8.26 ± 1.8 minutos vs 9 ± 2 minutos, $p < 0.2$), tampoco se encontró diferencia en la respuesta cronotrópica (148 ± 26 vs 147 ± 16 latidos por minuto, $p < 0.2$). El gasto energético en METS fué similar en ambas condiciones (8.6 ± 2.34 METS vs 9.3 ± 2.6 METS, $p < 0.25$). La variación del producto tensión sistólica por frecuencia cardiaca no fué significativa (cuadro I).

Inicialmente la prueba fué limitada por angina de pecho en ocho pacientes, pero después de administrar pentoxifilina solo ocurrió en cinco de ellos. Uno de los pacientes, además de no

presentar angina de pecho, incrementó su tolerancia al esfuerzo por tres minutos y el ECG no presentó desnivel del segmento ST.

Cuatro pacientes presentaron arritmias durante la prueba de esfuerzo inicial. Uno presentó taquicardia supraventricular que se prolongó por 15 minutos a pesar de la administración de lanatósido C y verapamil. Después del tratamiento con pentoxifilina, éste paciente toleró cuatro minutos más de ejercicio, alcanzó una frecuencia cardiaca mayor y solo presentó un episodio de taquicardia supraventricular que se autolimitó en menos de un minuto. Otro paciente presentó extrasístoles ventriculares frecuentes en el ECG inicial; después del tratamiento presentó salvos de taquicardia ventricular autolimitadas en el máximo esfuerzo. Los dos restantes tuvieron extrasístoles ventriculares durante la prueba de esfuerzo inicial, pero no se repitieron en la prueba de control.

Estudio gammagráfico de la perfusión miocárdica. En total obtuvimos 57 imagenes centelleográficas de la perfusión miocárdica, 30 marcadas con talio-201 y 27 con RP-30 Tc99m. Por lo tanto, valoramos 114 segmentos del miocardio ventricular izquierdo, entre los cuales encontramos 37 segmentos con disminución inicial de la perfusión (figura 2). El tratamiento con pentoxifilina modificó la perfusión en forma significativa: de siete segmentos con disminución importante de la perfusión, retornó a lo normal en dos segmentos, mejoró a leve en uno y a moderada en dos segmentos y no se modificó en dos segmentos; de 17 segmentos con disminución moderada de la perfusión, retornó a la normalidad en tres, mejoró a leve en ocho y no se modificó en seis segmentos; de 13 segmentos con disminución leve de la perfusión, retornó a lo normal en siete y persistió sin modificación en seis segmentos. En resumen, el tratamiento con pentoxifilina produjo el retorno de la perfusión hacia lo normal en 12 de 37 segmentos (32%), mejoró la perfusión con relación al estudio inicial en 11 segmentos (30%) y persistió sin cambios solo en 14 (38%).

Gammagrama perfusorio con Talio-201. Los 10 pacientes valorados con este radionúclido completaron el estudio. Se valoraron 60 segmentos del miocardio ventricular izquierdo, entre los cuales se encontraron 19 segmentos con disminución de la perfusión (figura 3). Después del tratamiento con pentoxifilina hubo variaciones significativas de la perfusión en 12 de los 19 segmentos (63%): seis retornaron hacia lo normal y seis presentaron mejoría. El tratamiento no modificó la perfusión en seis segmentos con disminución moderada de la captación y en uno de los segmentos con disminución importante.

Gammagrama perfusorio con RP-30 Tc99m. Solo nueve pacientes completaron el estudio. Valoramos 54 segmentos del miocardio ventricular izquierdo, de los cuales 18 tenían disminución de la perfusión en el estudio inicial (figura 4). Después del tratamiento con pentoxifilina, la perfusión se modificó significativamente en 11 de los 18 segmentos (61%): seis retornaron a la normalidad y cinco presentaron mejoría. No se modificó en seis segmentos con disminución leve de la captación y en uno con disminución importante.

En el estudio inicial un paciente mostró disminución de la perfusión en cuatro segmentos. Después de agregar pentoxifilina a su tratamiento, la disminución de la perfusión se limitó a un solo segmento, en los tres restantes la perfusión se normalizó.

En dos pacientes con disminución inicial de la perfusión en tres segmentos, ésta se limitó a un solo segmento después de recibir pentoxifilina. Otro enfermo presentó disminución leve de la perfusión en dos segmentos y posterior al tratamiento se normalizó en ambos.

En las figuras 5 y 6 se muestran las imágenes gammagráficas de dos casos seleccionados, en los cuales se observa mejoría importante de la perfusión miocárdica.

D I S C U S I O N

La cardiopatía isquémica se asocia con un fenómeno de hiperviscosidad sanguínea, lo cual afecta de manera adversa la circulación coronaria [1-9,11-13]. Aún cuando existe evidencia de que al disminuir la viscosidad de la sangre se producen efectos benéficos sobre la perfusión miocárdica [13-17], son pocos los intentos que se han hecho para aprovechar éste mecanismo en el tratamiento de la isquemia miocárdica.

Algunos estudios previos han tratado de demostrar la utilidad de la pentoxifilina en el tratamiento de la isquemia miocárdica. En un modelo experimental de infarto agudo del miocardio en gatos, se observó menor actividad enzimática de creatinincinasa liberada por el miocardio y menor extensión de las alteraciones del segmento ST después de la administración intravenosa de pentoxifilina [26], un efecto cardioprotector que se atribuyó al aumento de la irrigación al miocardio isquémico al mejorar las propiedades del flujo sanguíneo. Por lo contrario, en otro modelo de infarto agudo del miocardio en perros, no se pudo demostrar reducción del tamaño del mismo con la administración endovenosa de pentoxifilina [27].

En investigaciones clínicas en pacientes con angina de pecho estable, sometidos a prueba de esfuerzo en banda sin fin y a los cuales se les administró pentoxifilina por vía oral durante seis semanas, se observó mejoría significativa de la capacidad física y aumento del umbral para desarrollar angina de pecho, asociado con disminución del grado de desnivel del ST [28].

En un estudio doble ciego se compararon los efectos de la pentoxifilina contra placebo en el tratamiento de pacientes con isquemia miocárdica silenciosa durante tres meses. En los enfermos tratados con pentoxifilina se observó incremento significativo de la capacidad de esfuerzo, menor infradesnivel del segmento ST y menor respuesta cronotrópica, en relación al grupo tratado con placebo [29].

Los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren de los mencionados en trabajos previos. Nosotros no observamos diferencia significativa en la capacidad de esfuerzo después del tratamiento con pentoxifilina. Sin embargo, en algunos pacientes de manera individual sí aumentó la capacidad física en forma importante. El tratamiento con pentoxifilina evitó la aparición de angina de pecho en tres de los ocho pacientes que presentaron éste síntoma durante la prueba de esfuerzo inicial, pero no podemos hacer inferencias con estos resultados.

Las manifestaciones de isquemia en el ECG de esfuerzo, no sufrieron modificaciones significativas con la administración de pentoxifilina. Tampoco hubo variaciones significativas en la respuesta cronotrópica, el producto tensión tiempo y los METS.

La discrepancia entre nuestros resultados y los obtenidos por otros autores se puede explicar por la diferencia de las características clínicas de los sujetos en estudio, ya que la mayoría de nuestros pacientes tenían un infarto del miocardio previo y una enfermedad coronaria importante. Además, en todos persistía alguna manifestación de isquemia miocárdica a pesar de tratamiento médico o quirúrgico.

Nosotros utilizamos gammagrafía con radionúclidos para evaluar la perfusión miocárdica. Empleamos dos radiofármacos con mecanismo de captación diferente, talio-201 e isonitrilo metoxi---isobutilo (RP-30), para descartar cualquier efecto de la pentoxifilina sobre la cinética de alguno de ellos.

Los resultados fueron exactamente iguales con ambos radionúclidos. Después del tratamiento con pentoxifilina se observó aumento de la perfusión en 62% de los segmentos hipoperfundidos en el análisis inicial; incluso retornó a lo normal en 32% de los segmentos. Solo el 38% de los segmentos con disminución inicial de la perfusión permanecieron sin cambios.

El estudio gammagráfico de la perfusión miocárdica tiene mayor sensibilidad y especificidad que el ECG de esfuerzo para

para valorar isquemia y respuesta al tratamiento. Por lo tanto, aún cuando no se observó mejoría en el ECG de esfuerzo, consideramos que existió mejoría de la perfusión miocárdica en nuestro grupo de pacientes. La administración de pentoxifilina por tiempo prolongado, entre seis semanas y tres meses, pudiera explicar la mejoría de la capacidad física y de las alteraciones del segmento ST encontradas por otros autores, ya que algunos estudios indican que el efecto farmacológico máximo de la droga se presenta cuando menos a las cuatro semanas de la administración oral [20]. En nuestro grupo el tiempo de tratamiento fué de cuatro semanas únicamente.

Los efectos adversos de la pentoxifilina se presentan principalmente a nivel gastrointestinal e incluyen dispepsia, náusea y vómitos en el 3% de los casos. Menos frecuentes son el vértigo, temblor, cefalea, taquicardia, palpitaciones, disnea, hipotensión, edema y rubor en menos del 2% de los casos [18,20]. En nuestro estudio, solo un enfermo no toleró los efectos adversos, por lo que tuvo que ser excluido. Sin embargo, otros tres pacientes toleraron la droga al disminuir la dosis a 800 mg por día.

Aunque se han mencionado arritmias como efectos colaterales de la pentoxifilina, únicamente un paciente que presentó extrasístoles ventriculares en el ECG de esfuerzo inicial, presentó taquicardia ventricular autolimitada posterior al tratamiento con pentoxifilina. En cambio, otros tres pacientes presentaron mejoría de las arritmias desencadenadas por el ejercicio, probablemente por mejoría de la perfusión miocárdica.

Limitaciones del estudio. El diseño de nuestro estudio tiene algunas limitaciones para evaluar la eficacia de una droga, como son: el número reducido de pacientes, el no incluir un grupo control y el no haber hecho la evaluación en doble ciego. Sin embargo, es válido desde el punto de vista estadístico, que los sujetos de estudio constituyan su propio control y los resultados obtenidos pueden tener validez clínica [24].

Otra limitación muy importante, pero de tipo técnico, es que no contamos con tomografía por emisión gamma para la evaluación multiplanar de la perfusión miocárdica, lo cual daría más confiabilidad a los resultados, ya que ésta técnica tiene mayor sensibilidad y especificidad que las imágenes planares.

C O N C L U S I O N E S

Los fundamentos teóricos que apoyan la utilidad de la pentoxifilina en el tratamiento de la isquemia miocárdica son muy claros. Este estudio, al igual que otros, pone de manifiesto que la pentoxifilina mejora la isquemia miocárdica en pacientes con arteroesclerosis coronaria. Sin embargo, hay algunos resultados que son contradictorios. Por lo tanto, queda el camino abierto para la investigación, con el fin de probar la utilidad de ésta droga en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

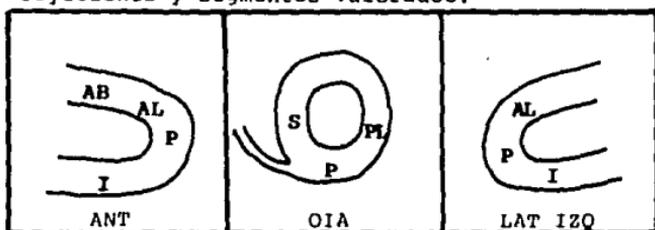
Cuadro I. Resultados de la prueba de esfuerzo antes y después del tratamiento con pentoxifilina.

VARIABLES	CONTROL	PENTOXIFILINA	VALOR P
PRUEBAS POSITIVAS	17	15	
ANGOR PECTORIS	8	5	
ARRITMIAS	4	2	
CAPACIDAD DE ESFUERZO (min)	8.26±1.8	9±2	p<0.2
DESNIVEL DEL SEGMENTO ST (mV)	0.2±0.06	0.18±0.1	p<0.3
REGRESO DEL ST AL BASAL (min)	6.1±4	4±2	p<0.15
F.C. MAXIMA (Latidos/min)	148±26	147±16	p<0.2
PRODUCTO TAS×FC* (10 ³)	2.4±0.6	2.3±0.3	p<0.25
M.E.T.S.**	8.6±2.34	9.3±2.6	p<0.25

* Tensión arterial sistólica por frecuencia cardiaca.

** Gasto energético.

Figura 1. Gammagrafía de perfusión miocárdica.
Proyecciones y segmentos valorados.



ANT= Anterior; OIA= Oblicua izquierda anterior;
LAT IZQ= Lateral izquierda; AB= Anterobasal; AL= Anterolateral; P= Punta; I= Inferior; S= Septum; PL= Posterolateral.

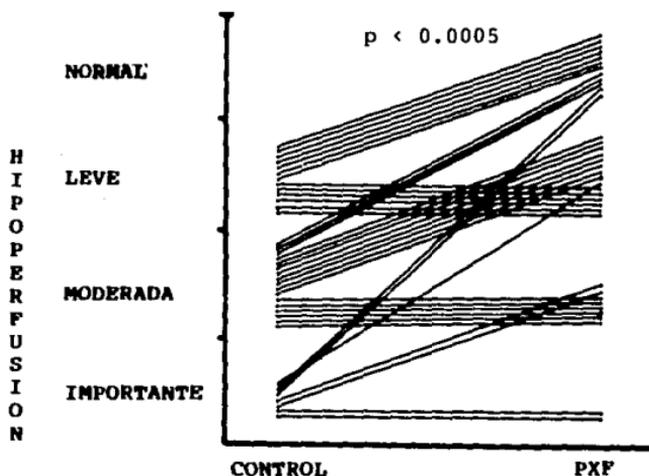


Figura 2. Modificación de la perfusión miocárdica valorada gammagráficamente con Talio-201 y RP-30, después del tratamiento con pentoxifilina (PXF).

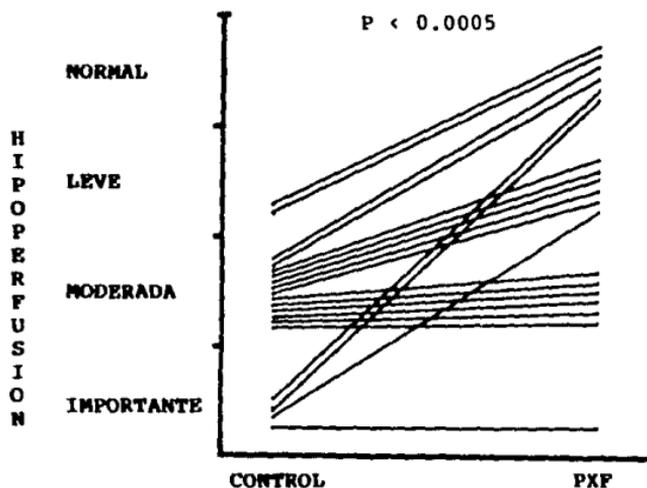


Figura 3. Modificación de la perfusión miocárdica valorada gammagráficamente con Talio-201 después del tratamiento con pentoxifilina (PXP).

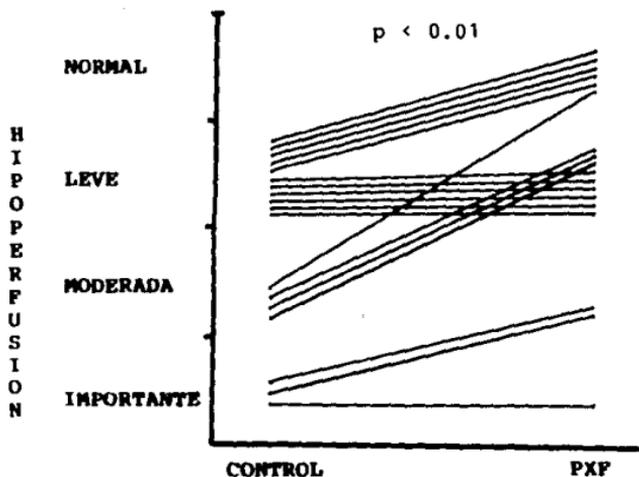


Figura 4. Modificación de la perfusión miocárdica valorada gammagráficamente con RP-30 después del tratamiento con pentoxifilina (PXP).



Figura 5. Imágenes gammagráficas de perfusión miocárdica con RP-30 en esfuerzo, antes y después del tratamiento con pentoxifilina, que muestran aumento de la perfusión del septum y punta.

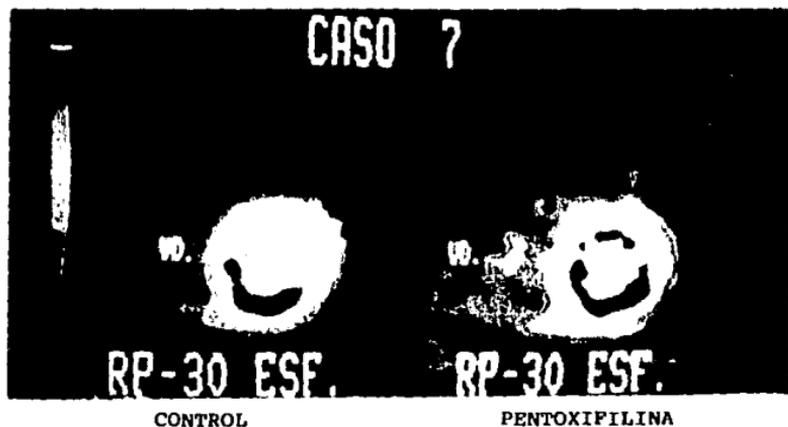


Figura 6. Imágenes gammagráficas de perfusión miocárdica con RP-30 en esfuerzo, antes y después del tratamiento con pentoxifilina, que muestra aumento de la perfusión en la región posterolateral.

B I B L I O G R A F I A

1. Burch GE, DePasquale NP: The hematocrit in patients with myocardial infarction. *JAMA* 1962;180:63.
2. Burch GE, DePasquale NP: Hematocrit, viscosity and coronary blood flow. *Dis Chest* 1965;48:225-32.
3. Nicolaides AN, Bowers R, Horbourne T, Kidner PH, Besterman EM: Blood viscosity, red-cell flexibility, hematocrit, and plasma fibrinogen in patients with angina. *Lancet* 1977;5:943-45.
4. Fuchs J, Weinberger I, Teboul A, Rotemberg Z, Joshua H, Agmon J: Plasma viscosity and haematocrit in the course of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:1195-200.
5. Fuchs J, Weinberger I, Rotemberg Z, Erdberg A, Davidson E, Joshua H, Agmon J: Plasma viscosity in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1984;108:435-39.
6. Malkun PC, Alvarado MM, Hurtado FR, Vargas CA, Elizalde MJ: Viscosidad sanguínea en cardiopatía isquémica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57:145-50.
7. Jan KM, Chien S, Bigger JT: Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. *Circulation* 1975; 51:1079-84.
8. Doods AJ, Boyd MJ, Allen J, Bennett ED, Flute PT, Dormandy JA: Changes in red sell deformability and other haemorrhheological variables after myocardial infarction. *Br Heart J* 1980;44:508-511.
9. Lowe GD, Drummond MM, Lorimer AR, Hutton I, Forbes CD, Prentice CR, Barbenel JC: Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br Med J* 1980;8:673-74.
10. Guyton AC: Física de la sangre, la circulación y la presión. Hemodinámica. En Guyton AC (ed) *Tratado de Fisiología Médica*. 7a. Ed. México, Interamericana-McGraw-Hill 1989 p.p. 206-17.
11. Wells R: Microcirculation and coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1972;29:847-50.

12. Gordon RJ: Potential significance of plasma viscosity and hematocrit variations in myocardial ischemia. *Am Heart J* 1974; 87:175-82.
13. Biro GP, Beresford-Kroeger D, Hendry P: Early deleterious hemorheologic changes following acute experimental coronary occlusion and salutary antihyperviscosity effect of hemodilution with stroma-free hemoglobin. *Am Heart J* 1982;103:870-78.
14. Feola M Azar D, Wiener L: Improved oxygenation of ischemic myocardium by hemodilution with stroma-free hemoglobin solution. *Chest* 1979;75:369-75.
15. Ninikoski J, Laaksonen V, Meretoja O, Jalonen J, Inberg MV: Oxygen transport to tissue under normovolemic moderate and extreme hemodilution during coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 1981;31:134-43.
16. Biro GP, Beresford-Kroeger D: The effect of hemodilution with stroma free hemoglobin and dextran on collateral perfusion of ischemic myocardium in the dog. *Am Heart J* 1980;99:64-75.
17. Most S, Ruocco N, Gewirtz H: Effect of reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to moderate coronary stenosis. *Circulation* 1986;74:1085-92.
18. Ward A, Clissold SP: Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34:50-97.
19. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, Reich T, Reichle FA, Scogin JT, Strandness DE: Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multicenter controlled double blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982;104:66-72.
20. Aviado DM, Dettelbach HR: Pharmacology of pentoxifylline a hemorheologic agent for the treatment of intermittent claudication. *Angiology* 1984;35:407-17.
21. Dettelbach HR, Aviado DM: Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheological effect for the treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol* 1985;25:8-26.

22. Atroshchenko ES: Use of pentoxifylline to correct microcirculatory disorders in patients with atherosclerosis of peripheral arteries. *Kardiologiya* 1986;26:106-8.
23. Schroer R: Antithrombotic potential of pentoxifylline a hemoreologically active drug. *Angiology* 1985;36:387-98.
24. Louis TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M: Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 1984;310:24-31.
25. Moses LE, Emerson JD, Hosseini H: Analyzing data from ordered categories. *N Engl J Med* 1984;311:442-48.
26. Gallenkamper W, Rucker W, Schror K: Cardioprotective actions of pentoxifylline in an animal model of acute myocardial ischemia. *Br J Pharmacol* 1984;81:575-81.
27. Campbell CA, Clavenna CF, Wynne J, Kloner RA: Pentoxifylline does not reduce infarct size in a canine model of acute myocardial infarction. *Br J Pharmacol* 1988;93:587-90.
28. Insel J, Halle AA, Mirvis DM: Efficacy of pentoxifylline in patients with stable angina pectoris. *Angiology* 1988;39:514-9.
29. Marin JA, Conde M, Menegazzo A: Evaluacion doble ciego de la pentoxifilina en pacientes con isquemia miocardica silenciosa. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59 (Supl 5):179.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**