

11221

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

Hospital General Centro Médico La Raza

1
2e

TESIS CON
FALLA EN OBTENER

VISCOSIDAD SANGUINEA Y
PENTOXIFILINA

TESIS CON
FALLA EN OBTENER

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PATOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A :

DRA. MIREYA HIDALGO ARANGO
DRA. MA. LUISA SILVIA PORTILLO LOPEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

I N D I C E

PAGINA

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	4
HIPOTESIS	5
MATERIAL Y METODO	6
RESULTADOS	8
CONCLUSIONES	9
GRAFICAS	13
BIBLIOGRAFIA	17

VISCOSIDAD SANGUINEA Y PENTOXIFILINA

Introducción.

Entre los procesos reológicos más importantes se encuentran los fenómenos de interfase entre: La sangre y las paredes de los vasos sanguíneos, la sangre y los materiales de naturaleza proteica y la porción líquida de la sangre y las células que la componen (1).

Cuando un sólido entra en contacto con una solución electrolítica, adquiere una carga de superficie, resultado de la ionización de las moléculas que lo están constituyendo y/o como consecuencia de su comportamiento como adsorbato. Resulta entonces que la oposición de cargas de ambas superficies origina una doble barrera o interfase, representada por la capa de líquido que provoca el movimiento de una de las cargas, - produciendo un potencial de flujo o corriente en contacto virtual con la superficie del objeto sólido a la que se denomina potencial Z. Esta área virtual se le conoce como medio de dispersión y permite el movimiento relativo de la fase continua. Con base en los conceptos previamente señalados, podemos afirmar que contamos con dos diferentes tipos de superficies en la microcirculación, el potencial de superficie representado por el flujo plasmático, y el potencial Z representado por los aminoácidos que constituyen la membrana protoplasmática de las células endoteliales, los que muestran siempre

cargas negativas, positivas y/o neutras, provocando una interfase heterogénea, predominando en ocasiones las cargas positivas y en otras las negativas o las neutras. En cambio, las estructuras poliméricas muestran un verdadero mosaicismo, de tal forma que su estructura multifásica contiene diminutas uniones entre microdominios de diferentes fases. Estas macromoléculas, - similares a las proteínas globulares del plasma, condicionan cambios en la interfase alterando tanto la adhesividad plaquetaria como la activación del factor Hageman. (2)

Por otro lado, la viscosidad de la sangre, plasma y suero, disminuyen cuando entran en contacto con una superficie de vidrio recubierta por fibrina. Koyama y colaboradores encontraron que la velocidad longitudinal del flujo de la sangre, plasma y suero, medidas por separado en capilares recubiertos de fibrina disminuía en forma ostensible cuando se trataba de la sangre y el plasma, y en forma menos ostensible cuando se trataba del suero. Ossoff y Charm encontraron que la viscosidad de la sangre en movimiento, a través de capilares con carga negativa, disminuía en un 18% en comparación con capilares con carga neutra. Frente a concentraciones celulares menores, es decir, con hematocrito de 30%, el flujo a través de capilares con carga negativa, no afectó la viscosidad, mientras que con un hematocrito de 55%, la viscosidad llegó a disminuir hasta en un 2%.

Este fenómeno ha sido parcialmente explicado por Oka, quien señala que la repulsión electrostática entre la superficie de fibrina y las células rojas, alteran la viscosidad de la capa de plasma que conforma el medio de dispersión, dando por resul-

tado una modificación en la viscosidad de la sangre. Es decir, la presencia de una delgada capa periférica de líquido con baja viscosidad, equivale a un deslizamiento más suave entre las superficies. Así, con base en lo anterior señalamos que los materiales poliméricos multifásicos como la pentoxifilina, son el resultado de la mezcla de componentes con carga positiva y negativa, componentes liófilos y liófilos y componentes cristalinos y amorfos. Además, es importante comentar que los polímeros con carga eléctrica negativa y potencial Z negativo, tienen la particularidad de inhibir la agregabilidad plaquetaria al desencadenar repulsión electrostática. (6, 7)

Finalmente, queremos hacer hincapié en que la electronegatividad de la pared vascular, en comparación con la electronegatividad de los elementos formes de la sangre disminuye, en cierta forma, la resistencia al flujo por parte de los capilares del organismo. (7)

Nosotros consideramos la posibilidad de que la pentoxifilina, al influir en los fenómenos hemorreológicos disminuyendo la viscosidad sanguínea y la adhesividad de los elementos formes de la sangre, puede sustituir el uso de los antiagregantes plaquetarios en pacientes que se encuentran en el postoperatorio inmediato de cambio valvular, en donde la normalización de la adhesividad plaquetaria puede, en un momento dado, alterar la función cardiovascular y agravar el pronóstico de sobrevida del paciente.

OBJETIVOS.

Determinar si los polímeros multifásicos pueden substituir el uso de los antiagregantes plaquetarios en pacientes que se encuentran en el POP inmediato de cirugía de corazón, - en donde la normalización de la adhesividad plaquetaria - puede, en un momento dado, alterar la función cardiovascular y agravar el pronóstico de sobrevivida del paciente.

HIPOTESIS.

Ho.- El uso de pentoxifilina en pacientes postoperados de corazón mantiene la misma viscosidad sanguínea y adhesividad de los elementos formes de la sangre.

Hi.- El uso de pentoxifilina en pacientes postoperados de corazón disminuye la viscosidad sanguínea y la adhesividad de los elementos formes de la sangre.

MATERIAL Y METODO

En el Hospital General Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, fueron sometidos a estudio todos aquellos pacientes atendidos en el servicio de Terapia Postquirúrgica de Cirugía Cardiorrástica con el diagnóstico de cambio valvular por prótesis mecánica.

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: Ambos sexos, 20-70 años de edad, - post-operatorio de cambio valvular por prótesis mecánica, concentración plaquetaria mínima de $25\ 000\ \text{mm}^3$, con un mínimo de 10 g/dl. de hemoglobina y hematocrito de 33%, con pruebas de funcionamiento hepático, colesterol y triglicéridos dentro de - límites normales. De 40 pacientes que cumplieron con dichos criterios, 25 de ellos (63%) fueron excluidos por las siguientes - causas: Fallecimiento, traslado a otra unidad, administración - de terapia anticoagulante y complicaciones en el post-operatorio inmediato, permaneciendo 15 sujetos dentro del estudio, 3 del sexo masculino y 12 del sexo femenino, con un rango de edad de 22 a 57 años (\bar{x} 41.6), de los cuales 12 fueron intervenidos por cambio valvular mitral y 3 por cambio valvular aórtico.

Nuestra muestra de pacientes fue dividida en dos grupos, - el primero integrado por 10 sujetos (9 del sexo femenino y 1 del sexo masculino), a quienes a las 24 horas del post-operatorio in - mediato, se les administró pentoxifilina endovenosa a dosis de 300 mg. en 100 ml. de solución glucosada al 5% a pasar en 120

minutos cada 6 horas, hasta completar un total de 8 dosis.

El segundo grupo fue considerado como control, y estuvo - constituido por 5 pacientes (2 del sexo masculino y 3 del sexo femenino), con edades de 25 a 50 años (\bar{X} 38.0), a quienes no se les administró pentoxifilina, recibiendo terapéutica específica para su problema de base.

Todos los pacientes 24 horas antes de la cirugía, fueron - sometidos a la determinación de: No. de eritrocitos, No. de plaquetas, adhesividad plaquetaria, tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina, fibrinógeno, - pruebas de funcionamiento hepático, colesterol, triglicéridos y viscosidad sanguínea, la que se realizó en el viscosímetro de Oswald modificado, corrigiendo la alícuota con su mismo plasma, para que al momento de realizar la determinación, la muestra tu viera el mismo hematocrito tanto en el pre-operatorio como en el post-operatorio inmediato.

Dentro de las 24 horas siguientes a la administración de la última dosis de pentoxifilina, y a 24 horas del post-operatorio inmediato en el caso del grupo control, se procedió a la cuanti ficación de los mismos estudios de laboratorio previamente seña lados.

Se utilizó como prueba estadística paramétrica la t de "Student".

RESULTADOS.

De los parámetros analizados, en el grupo en estudio fue muy interesante observar, a pesar de no haberse demostrado significancia estadística que el número de eritrocitos disminuyó de 4.64 ± 0.5 en el pre-operatorio a cifras de 4.26 ± 0.6 en el post-operatorio inmediato. Como resultado de esta observación encontramos que de la misma manera disminuyeron los valores de hemoglobina y hematocrito, con una $p < 0.01$ (Tabla 1). Por otro lado, el número de plaquetas disminuyó de 223.9 ± 54.9 en el pre-operatorio a cifras de 144.2 ± 66.2 en el post-operatorio, (Fig. 1) y no obstante que esta observación tuvo validez estadística con una $p < 0.01$, la adhesividad plaquetaria se incrementó de valores de 17.17 ± 14 a cifras de 30.08 ± 13 , con una $p < 0.05$ (Fig. 2). En la Tabla 2, resulta evidente la forma como el grupo control presentó el mismo fenómeno aunque sólo tuvo significancia estadística con $p < 0.01$ cuando la adhesividad plaquetaria se sometió al método de coeficiente de correlación r .

La viscosidad sanguínea disminuyó tanto en el grupo control como en el grupo en estudio, pero con p no significativa menor a 0.1, como se reporta en la Tabla 2. El tiempo de trombina disminuyó en forma no significativa en el grupo en estudio pero se incrementó de 20.8 ± 2.2 a 27.6 ± 9.1 en el grupo control con una p menor 0.1. El tiempo de protombina disminuyó en ambos grupos con una $p < 0.1$. El tiempo de tromboplastina en cambio disminuyó en forma significativa cuando se compararon ambos grupos entre sí con una $p < 0.05$ (Tabla 2). Finalmente, el fibrinógeno se incrementó en forma considerable en ambos grupos, y al aplicar el coeficiente de correlación r observamos que la significancia estadística alcanzó valores de $p < 0.01$ (Tabla 2 y Fig. 3).

CONCLUSIONES.

Uno de los problemas de más difícil control en el post-operatorio inmediato en los pacientes de cirugía de corazón, es precisamente el manejo de la adhesividad plaquetaria y de la coagulación sanguínea, ya que en innumerables ocasiones los pacientes complicados en el post-operatorio inmediato no pueden recibir terapia con anticoagulantes endovenosos y muchos menos orales, de tal forma que se incrementa la posibilidad de que al recuperarse el número y función de las plaquetas, se presenten complicaciones de gravedad extrema, como serían la obstrucción protésica, la enfermedad tromboembólica cerebral y la tromboembolia pulmonar.

Con base en lo anterior, en este estudio se valoró el efecto de la pentoxifilina, en un intento por sustituir el uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes que se encuentran en el post-operatorio inmediato por cambio valvular.

La pentoxifilina es resultado de la mezcla de componentes con carga positiva, negativa y neutra, componentes liófilos y liófilos y componentes cristalinos y amorfos; además, esta sustancia polimérica posee una estructura múltiple, que interviene con los sistemas homeostáticos del organismo, a una escala molecular y celular.

Por otro lado la pentoxifilina, al actuar sobre las propiedades reológicas de la sangre, incrementa la deformabilidad de los eritrocitos, disminuye la viscosidad sanguínea y promueve la fibrinólisis, favoreciendo consecuentemente el flujo sanguí-

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

neo capilar. En los capilares, la forma de los eritrocitos se ajusta al diámetro de su luz, lo que provoca una circulación axial y permite a estas células rodearse de pequeñas concentraciones de plasma, condicionando un flujo capilar en flecha, con una tensión de corte que los deforma, como resultado de la presencia de actina y espectrina en la cara interna de su membrana, volviéndolos elásticos al incrementarse el flujo de calcio y de ATP intracelular, fenómeno que facilita la liberación de oxígeno.

Como sabemos, la repulsión electrostática entre la superficie de fibrina y las células rojas, altera la viscosidad del medio de dispersión, dando como resultado una modificación en la viscosidad de la sangre y un desplazamiento más lento entre las superficies.

En este estudio, no fue posible valorar el efecto real de la pentoxifilina sobre la viscosidad sanguínea, ya que al comparar el post-operatorio inmediato de ambos grupos, se encontró disminuido, careciendo de valor estadístico ($p < 0.1$), fenómeno que puede ser explicado por el incremento considerable del fibrinógeno, que al unirse tanto con la superficie del glóbulo rojo como con la plaquetaria forman puentes macromoleculares intercelulares que involucran enlaces iónicos electrostáticos favoreciendo su agregación.

Otro factor que pensamos influyó en tal situación, es el periodo de administración ya que Volker (1976) y Muellar (1985), encontraron un efecto significativo de la pentoxifilina sobre la viscosidad sanguínea después de 10 días de tratamiento.

Por otro lado, en un estudio realizado por Feredam y Ermi-

tekon (1980), se reportó que la pentoxifilina causa metilación de los núcleos homogéneos en la médula de las ratas, por lo que se considera que el retardo en la aparición de los efectos farmacológicos de la pentoxifilina, es resultado de su acción sobre la flexibilidad de los glóbulos rojos de reciente formación, y no sobre los que ya se encuentran circulando a nivel plasmático.

En cambio, en nuestro grupo de pacientes el número de plaquetas disminuyó en forma estadísticamente significativa ($p < 0.01$) (Fig. 1), fenómeno que se explica por el secuestro que sufren tanto estas células como los demás elementos formes de la sangre, en todos los pacientes de cirugía de corazón sometidos a la bomba de circulación extracorpórea, lo que además produce un efecto traumático sobre las plaquetas.

Es importante recordar que cuando existe daño endotelial, las plaquetas al estar equipadas con receptores de membrana específicos, experimentan procesos de adhesión, cambio de forma, secreción y agregación al interactuar con constituyentes plasmáticos tales como proteasas y catecolaminas, o con productos vasculares como son la $pPgI_2$ y la colágena o bien con productos liberados por otras plaquetas como el ADB, TXA_2 y la PgD_2 , así como con estímulos derivados de células sanguíneas y estructuras vasculares, tales como factor activador plaquetario, factor von Willebrand y los endoperóxidos de prostaglandinas. Estos constituyentes son clasificados como: a) Agonistas fuertes como la trombina, colágena, endoperóxidos de prostaglandinas, TXA_2 y factor activador plaquetario. b) Agonistas débiles como son el

ADP y las catecolaminas y c) Antagonistas, que incluye a las PgI_2 , PgD_2 y factor relajante derivado del endotelio.

Con base en los conceptos anteriores podemos afirmar que - la activación plaquetaria se inicia con un estímulo agonista - que produce liberación de calcio, fenómeno regulado por el sistema enzimático protein kinasa calciocalmodulin dependiente, la que a su vez influye en la unión del fibrinógeno con los receptores plaquetarios GP IIb y GP IIIa, induciendo adhesividad y posteriormente agregación. Con lo anterior se explica la disminución en el número de plaquetas obtenido en el grupo en estudio, así como el incremento de su adhesividad con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.05) (Fig. 2).

Por último, el fibrinógeno se reportó con elevación importante y una significancia estadística de p 0.001 (Fig. 3), tal aumento, deducimos, fue provocado por alteraciones de la hemostasia condicionada por el stress quirúrgico. Por lo tanto, esta última observación enfatiza lo comentado anteriormente acerca de la influencia del fibrinógeno en el desarrollo de la adhesividad plaquetaria.

Con este trabajo se pretende motivar al investigador a la búsqueda de nuevas terapéuticas, con el fin de evitar complicaciones tromboembólicas y favorecer el estado de perfusión tisular en pacientes post-operados de cirugía de corazón, ampliando el campo de estudio de la pentoxifilina con un mayor universo de trabajo y un periodo de administración más prolongado.

RELACION DE PARAMETROS ESTADISTICOS \bar{X} , d.s., p., EN EL PRE OPERATORIO Y POST OPERATORIO
DE AMBOS GRUPOS

Estudios:	Pacientes				Control		p	0.1
	Pre Qx.	Post Qx.	Pre Qx.	Post Qx.	Post Qx.			
Núm. Eritrocitos	4.643 ± 0.5269	4.262 ± 0.6407	4.814 ± 0.5885	4.708 ± 0.4174				
Hemoglobina	13.21 ± 1.6789	12.27 ± 1.6069	13.62 ± 1.8619	12.96 ± 1.4724				
Hematocrito	40.54 ± 4.2810	39.51 ± 5.4602	44.92 ± 5.9679	40.22 ± 3.5344				
Núm. Plaquetas	223.950 ± 54.902	144.200 ± 66.251	238.2 ± 86.9867	160.6 ± 74.9080				
Adhesividad Pq.	17.17 ± 14.0961	30.08 ± 13.2663	15.46 ± 6.5013	22.54 ± 7.1444				

TABLA No. 1

Viscosidad sang.	2.861 ± 0.6424	2.548 ± 0.4399	3.142 ± 1.3606	2.532 ± 0.7112				
T. T.	24.21 ± 12.6877	21.41 ± 5.1739	20.8 ± 2.2394	27.6 ± 9.19				
T. P.	13.09 ± 2.1094	12.92 ± 0.7254	13.74 ± 2.9644	13.2 ± 0.8124				
T. T. P.	41.16 ± 6.2937	36.88 ± 6.5557	38.26 ± 5.8402	44.48 ± 5.5508				
Fibrinógeno	287.1 ± 59.9989	455.5 ± 173.5109	237.4 ± 42.5769	322.2 ± 51.0313				

TABLA No. 2

ADHESIVIDAD

PENTOXIFILINA/CONTROL

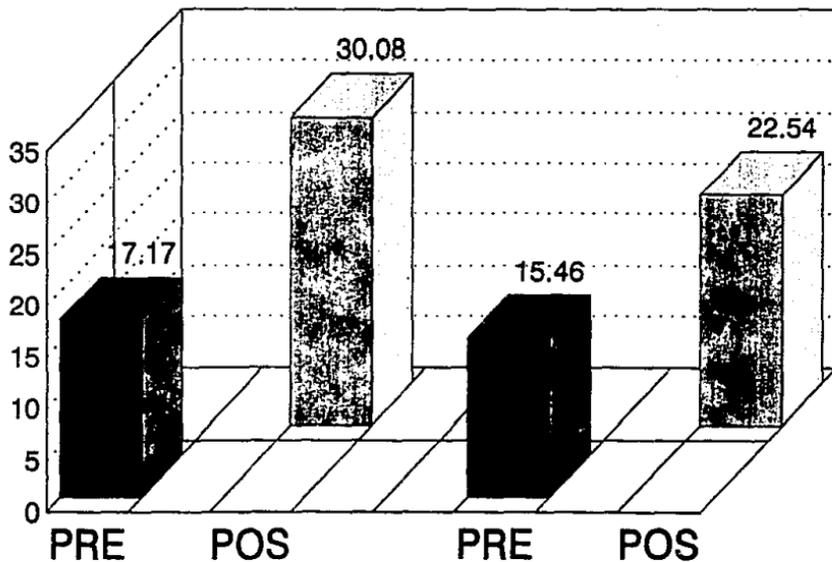


FIGURA 2

FIBRINOGENO

PENTOXIFILINA/CONTROL

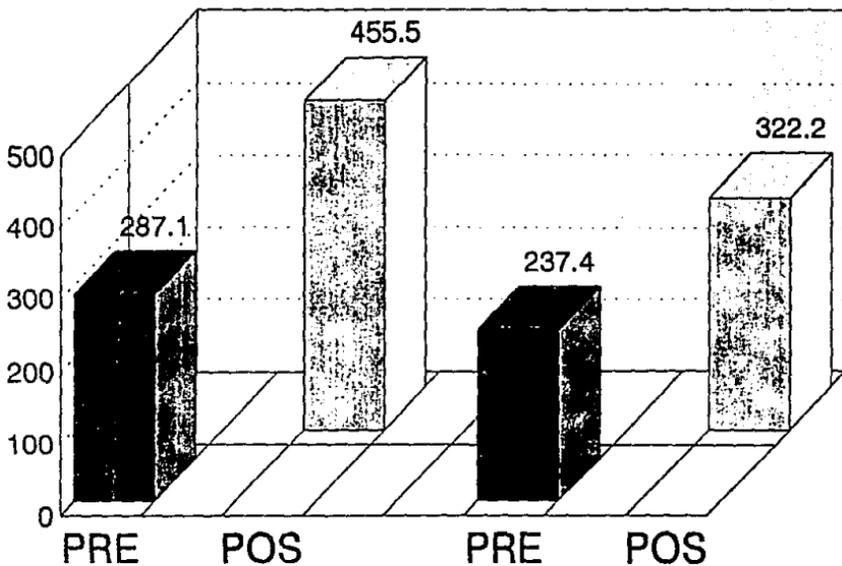


FIGURA 3

PLAQUETAS

PENTOXIFILINA/CONTROL

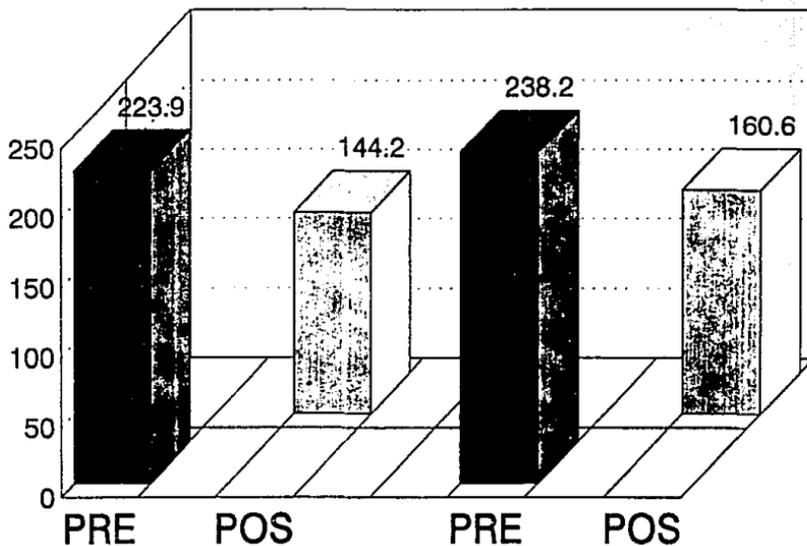


FIGURA 1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vidik A., Danielsen C.C., Oxlurd H. On fundamental and - phenomenological models, structure and mechanical properties of collagen, elastin and glycosaminoglycan complexes. *Biorheology* 1982; 19:437-451.
- 2.- Chien S., King R.G., Skalak R., Usami S., Copley A.L. Viscoelastic properties of human blood and red cell suspensions. *Biorheology* 1975; 12:241-246.
- 3.- Schmid-Schoenbein G.W., Sung K.L.P., Chien S. Human leukocytes in the passive and active state. *Microvasc Res* 1981; 21:256-257.
- 4.- Fenton B.M., Cokelet G.R., CaCelle P.L. Influence of wall surface on the flow of blood through endothelial-lined - glass tubes. *Int J Microcir* 1982; Exp 1:157-162.
- 5.- Merlen J.F. Models of the microcirculation in pharmacology. *Inter Angio* 1984;3:6-12.
- 6.- Bussolino F., Biffignandi P., Arese P. Platelet-Activating factor-A powerful lipid autacoid possibly involved in microangiopathy. *Acta Haemat* 1986;75:129-140.
- 7.- Tsuchiya M. Recent advances in organ microcirculation research. *Inter Angio* 1987;6(3):253-270.
- 8.- Michael H., Kroll, Andrew I. Schafer. Biochemical Mechanisms of platelet activation. *Blood* 1989;74:1181-1195.
- 9.- Francois Haas, Frederick Bevelagua, Nathan Levin. Pentoxifylline improves pulmonary gas exchange. *Chest* 1990;97: 621-627.
- 10.- Martin M. Brown. Effect of oxpentifylline on blood viscosity and cerebral blood flow in man. *Br. J. Clin. Pharmas* 1989; 28:488-492.
- 11.- Schmid Schonbein, Wurzinger L. Transport phenomena in pulsating post-stenotic vortex flow in arteries. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986; 28:257-267.
- 12.- Frank J. Nordt. Hemorheology in cerebrovascular diseases: Approaches to drug development. *Annals New York Academy of Sciences* 1983; 651-660.
- 13.- Syoten Oka. Physical theory of some interface phenomena - in hemorheology. *Annals New York academy of sciences* 1983: 115-125.