

Efecto de la infusión temporal de pentoxifilina sobre la relación aporte/consumo de oxígeno en el perioperatorio del paciente de alto riesgo

Orlando Tamariz-Cruz*, Iván Ramírez Villegas*, Luis A. Jáuregui Flores[§],
Carlos Oláis Moguel**, Enrique Puerto Duque*, Julio César Zaragoza Delgadillo*

RESUMEN

Introducción: Se han descrito algunos métodos para tratar de detectar a los portadores de deuda crónica de oxígeno, especialmente en pacientes críticamente enfermos. Con el objeto de encontrar pacientes con sufrimiento tisular crónico en el pre operatorio, se diseñó una prueba de estimulación utilizando una metilxantina con efecto sobre los determinantes de oxigenación tisular. **Material y Métodos:** Se estudiaron 10 pacientes sometidos a cirugía de alto riesgo o portadores de patología múltiple. Los pacientes se monitorizaron en forma avanzada y recibieron una infusión de 300 mg de pentoxifilina después de la inducción. Se determinaron parámetros hemodinámicos, respiratorios y de oxigenación tisular. La prueba se consideró positiva cuando se obtenía un incremento superior al 10% del nivel de exceso de base (EB) con respecto a su basal. **Resultados:** Se encontró un descenso significativo en los valores de pH (basal: 7.44 ± 0.02 ; post infusión: 7.40 ± 0.03 ; $p = 0.05$) y EB (basal: -2.1 ± 3 ; post infusión: -6.0 ± 2 ; $p = 0.02$). El aporte y consumo de oxígeno incrementaron sus valores en forma no significativa. **Discusión:** Estos resultados, sugieren que la pentoxifilina condiciona una mejor perfusión de tejidos crónicamente comprometidos, lo cual es evidenciado por el hallazgo de incremento en los niveles de exceso de base (*Rev Mex Anest* 1999;22:68-75).

Palabras Clave: Oxigenación, perioperatoria; pentoxifilina; paciente de alto riesgo, falla orgánica múltiple.

ABSTRACT

Effect of a temporary infusion of pentoxifylline on the oxygen delivery/consumption relationships in the high risk surgical patient. **Background:** Several methods designed to achieve an early detection of patients with chronic oxygen debt have been reported, specially in the critical ill patients. With the objective to detect preoperative chronic oxygen debt in the high risk surgical patient, we designed a stimulation test using a methylxantine with effects on tissue oxygen determinants. **Material and Methods:** 10 patients undergoing high risk surgery or showing multiple coexistent diseases were included in the study. All patients were completely monitored and they received an infusion of pentoxifylline (300 mg), after induction. We evaluated hemodynamic, respiratory and tissue oxygenation data. An increase in 10% of base excess with respect to basal values was considered a positive test. **Results:** We observed a significant decrement of pH values (basal: 7.44 ± 0.02 ; post infusion: 7.40 ± 0.03 ; $p = 0.05$) and base excess (basal: -2.1 ± 3 ; post infusion: -6.0 ± 2 ; $p = 0.02$). A not significant increment in oxygen delivery and consumption was also observed. **Discussion:** this results suggests, that the drug produce an enhancement of chronically compromised tissues, as showed by the increment in base excess levels (*Rev Mex Anest* 1999;22:68-75).

Key Words: Oxygenation, perioperative; pentoxifylline, high risk patient, multiple organ failure.

*Departamento de Anestesiología. División de Medicina Crítica, Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán». **Servicio de Terapia Intensiva, Centro de Especialidades Médicas, Mérida, Yucatán. [§]Jefe del Departamento de Anestesiología, División de Medicina Crítica, Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán». Correspondencia: Orlando Tamariz-Cruz, Departamento de Anestesiología del Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán», Vasco de Quiróga 15, Col. Secc. XVI, Delegación Tlalpan, 1400 México, D.F.

LA MORTALIDAD asociada con falla orgánica múltiple en el postoperatorio de cirugía de alto riesgo, sigue siendo alta y va del 40 al 80% dependiendo de las series, a pesar de las maniobras encaminadas a disminuirla¹⁻³.

Uno de los avances más importantes en relación con la disminución de las complicaciones postoperatorias en ese grupo de pacientes, lo constituye el generado en el área de la cinética de oxigenación, donde se ha logrado determinar, entre otras cosas, que mantener un adecuado flujo de oxigenación global, puede conferir una mejor evolución en el postoperatorio⁴. Por otra parte, la investigación actual ha encontrado que si la circulación regional - y especialmente la esplácnica -, logra mantenerse dentro de niveles adecuados, esto podría conferir una mejor evolución postoperatoria^{5,6}.

Es importante saber que cierto grupo de pacientes de alto riesgo perioperatorio, tiene como característica particular lo que actualmente se conoce como deuda de oxígeno. Esto es un fenómeno caracterizado por la presencia de sufrimiento tisular sub clínico, que se hace evidente únicamente en presencia de estrés^{7,8}.

En general se acepta que los pacientes portadores de más de un proceso mórbido, tienen la posibilidad de tener deuda oculta (o sub clínica) de oxígeno^{3,7}; asimismo, debe recordarse que si estos pacientes son sometidos a cirugías con resecciones amplias, y/o sufren sangrado importante en el trans operatorio, esto los clasifica como portadores de alto riesgo³.

En 1990, Vincent y cols, describieron en pacientes críticos, un fenómeno similar al infundir dobutamina⁹. Nuestro grupo, basado en estudios como el mencionado, ha descrito la prueba de estimulación con dobutamina para la detección de deuda oculta de O₂, en pacientes quirúrgicos de alto riesgo¹⁰; en dicho estudio, la infusión del inotrópico logró demostrar hipoperfusión desde el preoperatorio. Sin embargo, la dobutamina tiene varias limitaciones¹¹⁻¹³. Primero, la dobutamina es un medicamento cuyo empleo puede generar complicaciones en pacientes con cardiopatía isquémica, los cuales constituyen una gran parte de los considerados de alto riesgo¹¹. Segundo, se sabe que la dobutamina no tiene efecto importante a nivel esplácnico¹², ya que deriva la circulación preferentemente a las áreas periféricas (especialmente musculares); por lo tanto, si bien este medicamento puede hacer evidente deuda crónica de oxígeno a nivel periférico y no a nivel esplácnico, el cual parece ser determinante en la evolución de los enfermos quirúrgicos. Además, se ha encontrado que la dobutamina interacciona con el metabolismo celular, de tal manera que los resultados de la relación aporte y consumo de oxígeno, pueden no ser confiables¹³.

La pentoxifilina (PTX) es una metilxantina inhibidora de fosfodiesterasa, que cuenta con la característica de incrementar la disponibilidad intracelular de ATP, y también la deformabilidad eritrocitaria¹⁴⁻¹⁷.

La PTX mejora el aporte de oxígeno a tejidos periféricos y en forma preferente a los tejidos musculares. Asimismo, se han detectado incrementos en los niveles de PO₂ en tejido cerebral, renal y hepático^{14,15}. Entre otros efectos, destacan los presentes en el ámbito cardiaco, donde probablemente por su efecto inhibidor de fosfodiesterasa, incrementa el gasto cardiaco; también disminuye las resistencias vasculares sistémicas y tiene un marcado efecto de incremento de la circulación en tejidos periféricos, cerebro, hígado y en general, circulación esplácnica¹⁶.

El objetivo del presente estudio, fue el de implementar una prueba de estimulación con PTX al considerar el potencial beneficio de descubrir una deuda crónica de oxígeno perioperatoria, en los pacientes con alto riesgo.

MATERIAL Y METODOS

Prevía autorización escrita de los pacientes y con la autorización del comité de investigación en humanos del Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán», se incluyeron 10 pacientes, todos considerados de alto riesgo perioperatorio de acuerdo a las siguientes definiciones: a) edad > de 65 años, presencia de patología asociada, sospecha de deuda crónica de oxígeno (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca crónica compensada o descompensada, cardiopatía isquémica clase funcional I - IV e hipertensión pulmonar primaria); b) Fueron incluidos únicamente aquellos pacientes programados para cirugía electiva, la cual podía contar con cualquiera de las siguientes características: 1) alto potencial de resección: hepatectomías, cirugía de traumatología, cirugía oncológica, gastrectomías totales (oncológicas o no), resecciones abdomino perineales; 2) alto potencial de sangrado: cirugía vascular extensa (resecciones aneurismáticas, colocaciones de injertos vasculares que requieran pinzamiento aórtico prolongado > 125 minutos), colectomías totales, cirugía de hipertensión portal, neumonectomías, cirugía resectiva de aneurismas cerebrales; c) duración de la cirugía: todo aquel procedimiento incluido como cirugía de alto riesgo y que cuente con un cálculo de duración potencial superior o igual a 6 horas. Todos los pacientes contaban con catéter de presión venosa central,

colocado según las normas de vigilancia epidemiológica del Instituto.

Todos los enfermos fueron subclasificados en dos grupos que únicamente sirvieron como referencia de acuerdo a los parámetros que se enlistan: Sub grupo I: Pacientes con bicarbonato arterial menor de 18, pH arterial menor de 7.3, exceso de base arterial menor de -6.0, saturación venosa central (SvO₂) menor de 70%, diferencia arteriovenosa mayor a 5 (vol%). Sub grupo II: Pacientes con bicarbonato arterial entre 18 y 21 mEq/L, exceso de base arterial entre ± 5 , SvO₂ mayor o igual a 70%, y diferencia arteriovenosa de 3 a 4.5 (vol%).

Los pacientes que contaban con las características del sub grupo 1 no fueron incluidos, debido a que por sus condiciones se consideraron portadores de deuda crónica de oxígeno.

Todos los pacientes fueron sometidos al protocolo preoperatorio convencional que incluyó 8 hr ayuno antes de la intervención, administración de loracepam 2 mg VO, metoclopramida 10 mg IV. y ranitidina 50 mg IV, la noche previa. Este último se administró cada 8 hr.

A su llegada a la sala de cirugía fueron sometidos al protocolo de manejo que a continuación se describe.

Protocolo de manejo

Se implementaron los elementos de monitoreo convencionales para cirugía de alto riesgo: línea arterial (colocada siguiendo las normas Institucionales de control nosocomial de infecciones), monitoreo de presión arterial, determinación de saturación de oxígeno con oxímetro de pulso y determinación de gasto cardíaco mediante termodilución (catéter de flotación pulmonar). Una vez monitorizados, se realizaron los siguientes cálculos y que fueron considerados basales: gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC), volumen latido (VL = GC / FC), contenido arterial de oxígeno ($CaO_2 = Hb \times SaO_2 \times 1.34 + PaO_2 \times 0.0031$), contenido venoso de oxígeno ($CvO_2 = Hb \times SvO_2 \times 1.34 + PvO_2 \times 0.0031$), diferencia arteriovenosa de oxígeno ($Da-vO_2 = CaO_2 - CvO_2$), aporte de oxígeno global ($DO_2 = CaO_2 \times IC \times 10$), consumo de oxígeno ($VO_2 = \text{Diferencia arteriovenosa} \times CaO_2 \times 10$), porcentaje de extracción de oxígeno tisular ($EO_2 = Da-vO_2 / CaO_2 \times 100$). En todos los casos se procedió a restitución de volumen antes de la inducción con 10 mL/kg de peso de solución salina. Posteriormente se procedió a la inducción anestésica, la cual se llevó a cabo con etomidato (0.3 mg/kg); atracurio (0.5 mg/kg) fentanyl (1 μ g/kg). El mantenimiento de la anestesia se realizó mediante el empleo de isoflurano / O₂ / aire, incluyéndose una infusión de

fentanyl calculada para mantener concentraciones plasmáticas aproximadas de 3 ng/mL.

Ya intubados, se mantuvo normocapnia (ETCO₂), con un volumen corriente de 10 - 12.5 mL/kg con una FiO₂ de 40 %.

Cinco minutos después de la inducción se tomó otra serie de muestras y se realizaron los cálculos antes mencionados, con el fin de tener valores postinducción. Las determinaciones de sangre y los cálculos de los parámetros mencionados derivados, se realizaron con un intervalo de una hora entre cada toma. En ningún caso el volumen de las muestras excedió 1 mL.

Después de la primera hora de cirugía, se procedió a la infusión de una dosis estándar de PTX, que quedó establecida en 300 mg diluidos en 100 mL de solución salina, en un periodo de 30 minutos. Treinta minutos después de haber infundido el medicamento, se tomaron nuevas muestras de sangre arterial y venosa, con el fin de realizar los cálculos antes mencionados. Las maniobras encaminadas a mantener la homeostasis de los pacientes en el transoperatorio se determinaron tomando en cuenta el estado hemodinámico, pudiéndose recurrir al empleo de coloides, cristaloides, inotrópicos o vasodilatadores, siempre intentando alcanzar las metas determinadas como aquellas que confieren mayor sobrevida en el paciente de alto riesgo quirúrgico: gasto cardíaco promedio trans operatorio aproximado de 4.5 L/min/m², DO₂ > a 700 mL/min/m², VO₂ > 170 mL/min/m², presión capilar pulmonar de 14 mmHg y PVC de 16 cm/H₂O

Definiciones

Prueba Positiva: Se consideró una prueba positiva cuando se observó un incremento del 10% en relación con los valores basales de exceso de base y/o se desarrollara acidosis metabólica. **Prueba negativa:** Se consideró una prueba negativa cuando no se observó un incremento del 10% en relación con los valores basales de exceso de base.

Análisis estadístico

Todos los resultados fueron expresados en forma de promedio $\pm$ DE. Se empleó la prueba de t, para variables continuas y chi cuadrada o exacta de Fisher para variables categóricas. Todo valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Fueron incluidos un total de 10 pacientes, seis mujeres y cuatro hombres con edad promedio de 60.5

Cuadro I. Tipo de cirugía

Tipo de Cirugía	No. Pacientes
Reconexión colónica	2
Sepsis abdominal	5
Colectomía total	2
Resección de tumor renal (nefrectomía)	1

años. El tipo de cirugía a que fueron sometidos los enfermos se aprecia en el Cuadro I.

En la mayor parte de los casos, los procedimientos quirúrgicos fueron intra abdominales y únicamente en un caso el procedimiento fue retroperitoneal. En todos los casos, tanto la extensión como la duración de los procedimientos llenaron los criterios de alto riesgo. El efecto de la infusión de la PTX sobre las determinantes hemodinámicas se aprecia en el Cuadro II. Destaca que sólo se observó un efecto significativo sobre los valores de tensión arterial media, con un descenso importante con respecto a los valores basales después de la infusión de pentoxifilina (basal 96 ± 11 y post infusión 73 ± 13 mmHg; $p = 0.02$).

Con relación con la medición de las resistencias vasculares sistémicas, se observó una tendencia no significativa a la disminución en sus valores (basal 1251 ± 126 dinas/min/m²; post infusión 1003 ± 135 dinas/min/m²). Se observaron descensos significativos en los valores de pH (basal 7.44 ± 0.02 ; post infusión 7.40 ± 0.03 ; $p = 0.05$) y exceso de base (basal -2.1 ± 3 ; post infusión -6.0 ± 2 ; $p = 0.020$) respectivamente.

Cuadro II. Parámetros hemodinámicos

Parámetro	Basal	Post - PTX	P
FC (latidos/min)	82 ± 12.7	83 ± 15.2	N.S
GC (L/min)	4.0 ± 1.5	4.1 ± 1.0	N.S
TAM (mmHg)	96 ± 11	73 ± 13	0.02
RVP (dinas/min ²)	190 ± 25.3	175 ± 36.2	N.S
RVS (dinas/min ²)	1251 ± 126	1003 ± 135	0.06
PVC (cm H ₂ O)	4.0 ± 1.5	4.0 ± 1.0	N.S
PCP (mmHg)	3.1 ± 0.9	3.7 ± 1.2	N.S

FC: frecuencia cardiaca; GC: gasto cardiaco; TAM: tensión arterial media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; RVS: resistencias vasculares sistémicas; PVC: presión venosa central; PCP: presión capilar pulmonar; PTX: pentoxifilina

En cuanto a los parámetros de cinética de oxigenación, si bien el aporte de oxígeno presentó un incremento en sus valores, este no fue significativo; asimismo, el consumo de oxígeno global presentó un incremento simultáneo con el aporte de oxígeno, aunque de la misma forma el incremento tampoco fue significativo con respecto al basal.

DISCUSION

Conforme se ha incrementado el avance en el entendimiento de los procesos fisiológicos, se ha logrado mejorar la evolución de los pacientes que son sometidos a cirugía. Esta mejor evolución de los enfermos se debe en parte al progreso en el desarrollo de técnicas quirúrgicas y al importante avance en las técnicas y procedimientos anestésicos. Desde el punto de vista de los problemas con que nos enfrentamos aún, se plantea el desarrollo de falla orgánica múltiple (FOM), en el postoperatorio de pacientes portadores de alto riesgo perioperatorio que son sometidos a cirugía.

Uno de los puntos más relevantes con relación a este tipo de pacientes, es su propia definición; es decir, no ha sido sino de desde hace aproximadamente 20 años a la fecha, que se ha derivado atención al planteamiento, de quienes son portadores de un riesgo incrementado cuando son sometidos a cirugía.

En los 70's, Cain¹ y Schumacker², iniciaron el estudio experimental y posteriormente sugirieron las aplicaciones clínicas de la cinética de oxigenación. Hacia la década de los 80's, Shoemaker y cols^{3,4}, propusieron algunos parámetros que definían al paciente con alto riesgo perioperatorio. Estos trabajos fue-

Cuadro III. Parámetros de gasometría y cinética de oxigenación

Parámetro	Basal	Post - PTX	Valor de P
pH	7.44 ± 0.02	7.40 ± 0.03	0.05
PaO ₂	99 ± 60	140 ± 43	0.24
PaCO ₂	31 ± 3	33 ± 3	0.25
HCO ₃	21 ± 3	19 ± 2	0.90
E.B.	-2.1 ± 3	-6.0 ± 2	0.02
DO ₂	624 ± 259	635 ± 132	0.9
VO ₂	113 ± 13	120 ± 4.5	0.2

PTX: pentoxifilina; EB: exceso de base; DO₂: aporte de oxígeno; VO₂: consumo de oxígeno

Cuadro IV. Comparación de parámetros de oxigenación

Parámetro	Basal	Post - Pentoxifilina
DO ₂ (mL/min/m ²) (Est.Act.)	624	635
DO ₂ (mL/min/m ²) (ref. 20)	1016	1027
VO ₂ (mL/min/m ²) (Est.Act.)	113	120
VO ₂ (mL/min/m ²) (ref. 20)	225	120

En este cuadro se correlacionan los datos del presente trabajo (Est. Act.), con los resultados observados una hora después de la infusión de la pentoxifilina en el trabajo de Castañon-González²⁰ (ref. 20). DO₂: Aporte de oxígeno; VO₂: consumo de oxígeno

ron el origen de algunos objetivos terapéuticos, que pretenden mejorar la evolución global de estos pacientes llevados a cirugía. La base de dichos estudios se sustentó en la generación de un estado hiperdinámico, entendido como el incremento y sostenimiento de valores de gasto cardiaco y sobre todo, aporte y consumo de oxígeno, por arriba de los valores conocidos como normales⁴. Para lograr lo anterior, se recurría básicamente al manejo de soluciones, productos hemáticos e inotrópicos.

Si bien esta situación inicialmente, mostró resultados alentadores, no se logró detectar en forma temprana a los pacientes con potencial para desarrollo de FOM, y fue también a partir de los trabajos de Shoemaker que se derivó atención hacia la deuda crónica de oxígeno en el paciente quirúrgico⁵.

El concepto de deuda crónica implica que si bien un paciente puede encontrarse con parámetros fisiológicos dentro de límites normales, la inducción de un estado que demande mayor consumo de energía hará evidente la presencia de marcadores indirectos de hipoxia, v.g.: incremento en los niveles de lactato, exceso de base o disminución del pH intramucoso. Con el fin de hacer evidente la mencionada deuda crónica de oxígeno, se describieron diferentes estrategias, de las cuales destacan las llamadas pruebas de flujo o de estimulación, que utilizan fundamentalmente isotópicos, especialmente, dobutamina, dopamina y norepinefrina^{6-8a}.

Con relación a dichas pruebas, los estudios más representativos son los realizados por Vincent y cols⁷, en pacientes críticamente enfermos; en ellos el hallazgo relevante lo constituye el hecho de que

en pacientes que eran considerados adecuadamente "resucitados" (a base de líquidos o productos hemáticos), después de la infusión de una dosis relativamente baja de dobutamina, se incrementaba el lactato sistémico, lo cual indicaba que los pacientes aún no alcanzaban un estado de homeostasis⁷.

Nuestro grupo, basado en los estudios descritos por Vincent⁷, diseñó un protocolo de estudio semejante, pero en pacientes portadores del alto riesgo que iban a ser sometidos a cirugía¹⁰. En ese grupo de pacientes utilizamos el principio de que, cuando un paciente se encontraba adecuadamente optimizado, no se observaba fenómeno de dependencia patológica de aporte, aún después de inducir hiperdinamia mediante la infusión de dobutamina; sin embargo, aunque esta prueba parecía prometedora, el diseño de la misma la hace inutilizable en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, lo cual constituye aproximadamente el 30% de los pacientes programados para cirugía.

Cabe mencionar que en estudios previos, se han descrito las alteraciones observadas en relación con la cinética de oxigenación de los pacientes portadores de alto riesgo y que son sometidos a cirugía; en ellos se encontró, que era muy importante mantener un nivel de aporte de oxígeno por arriba de los 640 mL/min/m², con el fin de alejar la posibilidad del desarrollo de FOM en el postoperatorio; esto muchas veces sólo puede ser alcanzado mediante el empleo de inotrópicos del tipo de la dobutamina¹¹.

En el momento actual, el concepto de punto de aporte crítico (PAC) ha sido sustancialmente modificado y se considera que el empleo de dicho concepto no es absolutamente confiable para detectar la presencia de hipoxia; por lo tanto, se han adoptado nuevos marcadores como niveles de lactato¹², tonometría gástrica¹³, determinación de saturación de oxígeno suprahepático¹⁴ y/o cuantificación de exceso de base¹⁵.

Por otra parte, partiendo de lo expuesto, es evidente que para el diseño de pruebas que nos indiquen con anticipación el riesgo de los pacientes para el desarrollo de FOM, es necesario el empleo de medicamentos que cuenten con bajo potencial calorigénico, que no induzcan incremento en el consumo de oxígeno miocárdico y que tengan la posibilidad de mejorar la perfusión de lechos hipoperfundidos. Partiendo de esa base, se eligió a la pentoxifilina como droga de estudio en esta investigación.

La pentoxifilina (PTX) es una metilxantina que en diferentes estudios ha sugerido ser de cierta utilidad como adyuvante en el manejo de algunas

entidades como: sepsis, hemorragia¹⁷ o isquemia de diferentes órganos¹⁸. Los mecanismos de acción propuestos para sus acciones van, desde la inhibición de citoquinas pro inflamatorias¹⁶, el incremento de la capacidad de deformación de los eritrocitos¹⁹, disminución del influjo intracelular de calcio y bloqueo de las acciones inducidas por radicales superóxido¹⁷, la reducción de la producción de radicales libres por neutrófilos, y la modulación de la agregación plaquetaria al incrementar la producción endotelial de prostaciclina^{17a}. Desde el punto de vista del metabolismo intracelular, este medicamento no tiene efecto termogénico que pudiera interferir con el análisis de la relación aporte - consumo de oxígeno^{17b}.

Si bien se sabe que la PTX cuenta con efecto vasodilatador, no se han descrito casos de isquemia miocárdica atribuibles a secuestro coronario o a incremento en el consumo de oxígeno miocárdico. Es de hecho en los estudios de isquemia - reperfusión, donde el medicamento ha demostrado tener un efecto preservador de los tejidos, probablemente en relación con bloqueo de influjo de calcio intracelular y/o inmunomodulación a través de citoquinas^{17,18}.

La PTX es un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasas (IFDS). Esto implica que tendrá mecanismos de acción a través de AMPc y GMPc, inhibiendo la síntesis de tromboxano (TBX), a dosis elevadas, la agregación plaquetaria a dosis bajas y modulación de la concentración de ATP a nivel intracelular, además de regular el flujo intracitosólico de calcio. Como IFDS se sabe que la PTX incrementa la deformabilidad eritrocitaria, al aumentar la concentración intracelular de AMPc y esto trae consigo la mejora de la oxigenación en lechos que se encuentran hipoperfundidos²¹.

En relación con los determinantes de oxigenación tisular, la PTX ha mostrado resultados controversiales, pero actualmente se acepta que incrementa los niveles globales de aporte de oxígeno y en forma concomitante los niveles de consumo del mismo^{16,20,22}. En lo que respecta a la hemodinámica, los resultados de varios estudios no son concluyentes en relación con el incremento de los valores de gasto e índice cardíaco en forma poco importante, sin embargo, tiene un efecto definitivo a nivel de las resistencias vasculares sistémicas, disminuyéndolas²⁰; sin embargo, la repercusión clínica sobre la tensión arterial media es de poca intensidad.

En el presente trabajo, se estudiaron pacientes portadores de alto riesgo quirúrgico que fueron sometidos a cirugías prolongadas, con enfoque en el

análisis del efecto de la infusión de PTX sobre los determinantes de oxigenación y un marcador indirecto de hipoperfusión (el exceso de base [EBI]), considerando que existía una posibilidad de reperfundir lechos hipoperfundidos, haciendo evidente una deuda crónica de oxígeno sin las interacciones fisiológicas que pueden observarse con medicamentos del tipo de la dobutamina. En primer lugar, y considerando las características atribuibles al medicamento, se observó un descenso significativo de la presión arterial media; este efecto ya había sido atribuido a la PTX y probablemente se deba al efecto vasodilatador propio del fármaco, lo cual se apoya en la observación del poco efecto a nivel de las presiones centrales (PVC y PCP) y por el descenso de los valores de las resistencias vasculares sistémicas^{16,20,22}. Sin embargo, los niveles de descenso en la presión arterial media encontrados en este trabajo, fueron superiores a los referidos por otros grupos de investigación; consideramos que esto puede ser explicado por la interacción con otros medicamentos durante el evento quirúrgico, como los anestésicos volátiles y/o inductores de la anestesia (p. ej.: tiopental).

La PTX es un inhibidor de fosfodiesterasa y como tal, se le ha atribuido cierto efecto inotrópico²¹; sin embargo, como se menciona con anterioridad, nosotros no observamos un efecto significativo de inotropismo. Por lo tanto, una parte del potencial efecto de mejora en lechos hipoperfundidos puede ser mediado por vasodilatación y/o por el incremento en la deformabilidad eritrocitaria lo que lleva a una reducción de la presión a nivel de la microvasculatura¹⁹, ya que existen algunos elementos que sugieren que la PTX mejora la perfusión tisular en tumores experimentales y/o en estudios de isquemia reperfusión^{18,19}. En lo referente a los efectos sobre la cinética de oxigenación, destaca que si bien se apreció una tendencia a incremento en los niveles de aporte y consumo de oxígeno esta no fue significativa. Este efecto ha sido motivo de controversia, ya que algunos investigadores han descrito un incremento en los niveles de DO_2 , y VO_2 , después de la administración de una sola dosis de PTX. Sin embargo, en un reporte se administró PTX en una dosis única de 300 mg IV a pacientes sépticos, con el fin de evaluar si esto tenía algún efecto sobre el consumo de oxígeno en pacientes sépticos. Los valores de aporte y consumo de oxígeno de estos pacientes después de la infusión, se incrementaron comparativamente contra placebo, pero el incremento no fue significativo²⁰.

Este patrón coincide con los resultados observados en este trabajo (Cuadro IV), y es probable que si la infusión en dosis única del medicamento mejora la oxigenación tisular, esto es independiente de su efecto sobre las variables de oxigenación (DO_2 , VO_2) o hemodinámicas.

Cuando se analiza el efecto de la PTX sobre los parámetros gasométricos, destaca la evidencia de una tendencia a la acidosis metabólica, con un incremento significativo del exceso de base (elemento utilizado como marcador de hipoperfusión en nuestro estudio). Estos hallazgos no han sido descritos con anterioridad, ya que en la mayor parte de los estudios se hace énfasis en el efecto sobre los determinantes de oxigenación y no sobre los marcadores indirectos de hipoperfusión.

En un estudio experimental de isquemia - reperfusión, en animales sometidos a choque hipovolémico experimental, se administró una dosis de 25 mg/kg de PTX como carga y posteriormente una infusión de 25 mg/kg/hr durante 2 horas. Se observó que existía una tendencia al incremento del exceso de base tanto en el grupo experimental como en el grupo que recibió el medicamento pero que no era sometido a choque hipovolémico. Los animales que recibieron la PTX y no sufrían choque hipovolémico tenían un exceso de base inicial de $+2.4 \pm 0.9$ y después de la infusión se incrementó a $+0.7 \pm 1.4$ a los 60 min y -1.4 ± 1.7 a los 120 min. Asimismo, los animales que recibieron el medicamento y fueron sometidos a choque hipovolémico, mostraron niveles de EB iniciales de $+3.2 \pm 0.7$ y después de 60 min -10.6 ± 2.0 ($p < 0.01$)¹⁷.

Desde nuestro punto de vista, como es descrito en líneas previas, el potencial efecto de mejoría en lechos que podrían encontrarse hipoperfundidos, puede ser mediado por vasodilatación o por el incremento en la deformabilidad eritrocitaria, esto último ocasiona una reducción de la presión a nivel de la microvasculatura. Debido a que la presión de la microvasculatura es similar a la presión del líquido intersticial (LI), es probable, que la PTX genere un descenso en la presión del LI, especialmente a nivel esplácnico¹⁹.

Como ya se ha mencionado, en la actualidad se le está dando un papel trascendental a la circulación esplácnica, tanto como generadora de falla orgánica cuando se ve comprometida, como de buena evolución cuando se logra mejorar o mantener en condiciones adecuadas.

Los estudios que emplean PTX y que analizan su efecto a nivel esplácnico, han demostrado que si

se administra el medicamento en forma IV en el transoperatorio, puede verse reducido el daño hepático en modelos de isquemia - reperfusión¹⁸. Asimismo, se ha dilucidado que este medicamento disminuye el daño por influjo intracelular de calcio en el mismo órgano¹⁷.

La aplicación potencial que se deriva de este estudio y de los conceptos aquí vertidos, consiste en el hecho de que si se logra detectar una deuda de oxígeno, es posible que se puedan implementar medidas que provean de un margen de acción que logre anticipar daño especialmente esplácnico y por ende que logre mejorar la evolución postoperatoria de los enfermos portadores de alto riesgo quirúrgico.

Los resultados observados sugieren que la PTX condiciona una mejor perfusión de tejidos crónicamente comprometidos, lo cual es evidenciado por el incremento de los niveles de exceso de base observados en este estudio. Las condiciones perioperatorias al momento de la inducción fueron homogéneas para todos los pacientes, lo cual apoya la posibilidad de que los cambios a nivel del marcador indirecto de hipoperfusión (exceso de base), sean explicados por la infusión del medicamento. En nuestra opinión, los cambios en la perfusión tisular podrían estar localizados a nivel esplácnico y se requieren estudios que amplíen la experiencia aquí presentada, con el fin de analizar tanto con otros monitores de perfusión esplácnica, como con infusión continua, para constatar si efectivamente existen modificaciones a dicho nivel.

REFERENCIAS

1. Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia *Am J Physiol* 1965;209:604-10.
2. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Int Care Med* 1987;13:223-29.
3. Shoemaker WC, Apple PL, Kram HB. Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high - risk surgical patients. *Int Care Med* 1990; 16: 135-44.
4. Shoemaker WC, Apple PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988;94:1176-86.
5. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988;16:1117-120.
6. Shoemaker WC, Apple PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport effects of dobutamine in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1986;14:1032-7.
7. Vincent JL, Roman A, Kahan RJ. Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990;18:689-93.
8. Bakker J, Vincent JL. Effects of norepinephrine and Dobutamine on oxygen transport and consumption in a dog

- model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 1993;21:425-32.
- 8a. Meier - Hellmann, Reinhart K. Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. *Acta Anesth Scand* 1995;39 (suppl):239-48.
 9. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Phang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Resp Dis* 1993;147:25-31.
 10. Lugo G, Tamariz O, Gallardo J, Bauerle O. Efecto de la infusión temporal de dobutamina sobre la relación aporte consumo de oxígeno en pacientes quirúrgicos de alto riesgo. *Med Crit Int (Mex)* 1991;5:75.
 11. Lugo G, Arizpe D, Domínguez G, Ramírez M, Tamariz O. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high - risk surgical patients. *Crit Care Med* 1993;21:64-9.
 12. Henning RJ, Weil MH, Weiner F. Blood lactate as a prognostic indicator of survival in patients with acute myocardial infarction. *Circ Shock* 1982;9:307-15.
 13. Boyd O, Mackay CJ, Lamb G, Bland JM, Grounds RM, Bennett ED. Comparison of Clinical Information Gained from Routine Blood - Gas Analysis and from Gastric Tonometry for Intramural pH. *Lancet* 1993;341:142-46.
 14. Tamariz-Cruz O, Jáuregui-Flores LA, Moreno A, González J. Splachnic Oxygenation: Suprahepatic venous oxygen saturation during sepsis. *Anest Mex* 1996;7:23-9.
 15. Siegel J, Rivkind AL, Dalal S, Goodzari S. Base excess as a mortality predictor in blunt hepatic trauma. *Arch Surg* 1990;125:498-505.
 16. Bacher A, Mayer N, Klimscha W, Oismuller C, Steltzer H, Hammerle A. Effects of pentoxifylline on hemodynamics and oxygenation in septic and non septic patients. *Crit Care Med* 1997;25:795-800.
 17. Silomon M, Pizanis A, Reinhard L, Rose S. Pentoxifylline prevention of altered hepatocyte calcium regulation during hemorrhagic shock/resuscitation. *Crit Care Med* 1998;26:494-500.
 18. Fabia R, Travis D, Levy M, Husberg BS, Goldstein RM, Klintmalm GB. Effect of pentoxifylline on hepatic ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 1997;121:520-5.
 19. Lee I, Boucher Y, Demhartner TJ, Jain RK. Changes in tumour blood flow, oxygenation and interstitial fluid pressure induced by pentoxifylline. *Br J Cancer* 1994;69:492-96.
 20. Castañón-González A, Eid-Lidt G, Wachter N, Gallegos-Pérez H, Miranda-Ruiz R. Pentoxifylline and oxygen consumption in severe sepsis - A preliminary report. *Acta Anesth Scand* 1995;39 (suppl):219-22.
 21. Torphy TJ. Phosphodiesterase Isoenzymes. Molecular Targets for novel antiasthma agents. *Chest* 1998;157:351-70.
 22. Staubach KH, Schroeder J, Stuber F, Gehrke K, Traumann E. Effects of Pentoxifylline in Severe Sepsis. Results of a randomized, double blind, placebo - controlled study. *Arch Surg* 1998;133: 94-100.