

PENTOXIFILINA: REVISION DE SUS CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS Y UTILIZACION EN LA PRACTICA CLINICA

Por **Dr. Gustavo José González**

ABSTRACT

Pharmacologic properties (pharmacodynamic and pharmacokinetic profile) of pentoxifilline are revised. The activity and probable mechanisms of action of the compound (mainly at

vascular level) are updated. Pentoxifilline's role in the medical management of some vascular disorders of lower limbs is discussed.

INTRODUCCION ⁽¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁾

La pentoxifilina (PXF) u oxipentifilina es una xantina metilada con propiedades hemorreológicas y relajantes de la musculatura lisa, principalmente a nivel vascular periférico. A lo largo de los años, u utilización clínica fundamental está representada por su empleo en trastornos circulatorios periféricos de naturaleza Isquemica (claudicación intermitente, enfermedad vascular periférica -PAD-, úlcera vascular de miembros inferiores, etc.); donde ha demostrado su eficacia y adecuado perfil de tolerancia biológica.

Revisaremos brevemente las características farmacológicas y el empleo clínico de la pentoxifilina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

1. Farmacognosia. Origen y química ⁽²⁻³⁻⁶⁾

La PXF pertenece a la familia de las metilxantinas. Las xantinas (cafeína, Teofilina y teobromina), son alcaloides obtenidos de diferentes clases de vegetales ampliamente distribuidos geográficamente. En cuanto a la farmacogno-

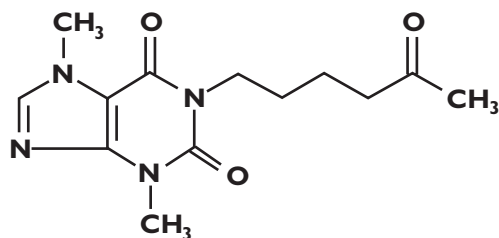
sia de dichos alcaloides y teniendo en cuenta la fuente principal de los mismos, es posible establecer la siguiente división:

- Vegetales ricos en cafeína: Paullinia cupana, Paullinia yoco, Ilex paraguayensis, Coffea arabica, Cola acuminata.
- Especies ricas en teofilina: Thea sinensis.
- Plantas ricas en teobromina: Theobroma cacao.

Con independencia del compuesto que se presenta en mayor concentración, de todas las especies antes mencionadas se obtienen los tres alcaloides madre. Estos compuestos son dioxipurinas estructuralmente relacionados con el ácido úrico.

La PXF, químicamente 3,7 dihidrometil-1-5-oxo-hexil-1H-purina-2,6-diona, es una metilxantina derivada de la teobromina, sintetizada en el año 1963. Su estructura química puede verse en la Figura 1.

Figura 1: Estructura química de la pentoxifilina



Pentoxifylline
 $C_{13}H_{18}N_4O_3$

2. Farmacodinamia y mecanismo de acción

(1-2-7-8-9-10-11-12)

Las principales acciones farmacológicas de la PXF; esto es, aquellas más íntimamente relacionadas con el empleo clínico habitual del fármaco, se desarrollan a nivel de músculo liso vascular y hemorreológico. Como resultado, se evidencia una modificación favorable de parámetros Hemodinámicos en pacientes afectados de déficit circulatorio periférico, que incrementa el flujo micro circulatorio y la oxigenación tisular.

Modificaciones hemorreológicas

La reología es la rama de la Física encargada del estudio de los factores que intervienen en el movimiento de los cuerpos capaces de fluir. Aplicado a la sangre; puede decirse que la Hemorreología estudia las propiedades visco elásticas del fluido hemático, relacionadas con su desplazamiento en el interior del árbol vascular. En cuanto a los factores determinantes de las características reológicas del fluido hemático, las interacciones fisiopatológicas de al menos tres elementos adquieren particular trascendencia: componente celular (elementos figurados), endotelio y proteínas plasmáticas. De las características e interacciones de esos elementos resultará un determinado comportamiento hemorreológico.

La PXF determina las siguientes acciones:

- Incremento de la deformabilidad eritrocitaria.
- Disminución de la agregación plaquetaria (espontánea e inducida por difosfato de adenosina -ADP-).
- Reducción de los niveles de fibrinógeno.
- Estímulo de mecanismos fibrinolíticos.
- Disminución de adhesión de polimorfonucleares a endotelio.
- Disminución de la activación de leucocitos y producción de radicales superóxido.

Modificaciones a nivel de musculatura vascular lisa

La actividad de la PXF sobre musculatura lisa vascular resulta en incremento del flujo hemático y los parámetros de perfusión tisular. El mismo se evidencia especialmente a nivel periférico, incluso en lechos vasculares afectados por procesos ateroscleróticos (no se presenta fenómeno de “robo”). El fármaco incrementa el flujo hemático pico y de reposo y disminuye el tiempo hasta el flujo pico en pacientes afectados de arteriopatía periférica.

La PXF se comporta; al igual que otras xantinas, como relajante de la musculatura lisa vascular.

El mecanismo de acción de la PXF relacionado con las modificaciones hemorreológicas y de la vasculatura arterial periférica no se conoce con precisión. No obstante, a nivel celular, el fármaco es capaz de actuar en diferentes procesos biológicos que podrían contribuir a explicar su perfil farmacodinámico.

Tradicionalmente se conoce que las metilxantinas incrementan la disponibilidad intracelular de nucleótidos cíclicos de AMPc y GMPc, aumentando los niveles de estos segundos mensajeros. En este sentido, la PXF se comporta como inhibidora de la fosfodiesterasa (PDE), con actividad principal sobre las isoformas I y II. La mayor disponibilidad de nucleótidos cíclicos se relaciona entre otros con:

- Disminución de la transcripción de factor de necrosis tumoral α (TNF α) en leucocitos.
- Disminución de la disponibilidad de Calcio intracelular.
- Disminución de liberación de enzimas lisosomales.

- Disminución de la activación de leucocitos.
- Disminución de la agregación plaquetaria.
- Disminución de formación de radicales superóxido.
- Aumento de la deformabilidad eritrocitaria.

Al margen de estas acciones, la PXF también ha evidenciado actividad sobre distintos mediadores pro inflamatorios, prostaglandinas y citoquinas; relacionado con dicha actividad, el fármaco:

- Suprime la actividad inflamatoria mediada por interleuquina 1 (IL-1).
- Disminuye la producción de IL-2, IL-6 e IL-8.
- Aumenta la producción de prostaglandina E2.
- Disminuye la producción de proteína C reactiva.

De lo expuesto hasta aquí, puede inferirse que la PXF ejercería, independientemente de su actividad relajante de la musculatura lisa vascular; toda una serie de acciones que podrían resumirse como antiinflamatorias a nivel endotelial. Esto cobra especial trascendencia si se toma en cuenta el rol asignado actualmente a la respuesta inflamatoria endotelial en cuanto a los determinantes, evolutividad y las consecuencias del proceso aterosclerótico. En cuanto a su actividad a nivel de receptores específicos, la PXF se comporta como bloqueante de los receptores 1 y 2 a la adenosina (RA1 y RA2). Este perfil far-

macodinámico también contribuye a explicar la actividad del compuesto a nivel vascular.

3. Características farmacocinéticas ⁽¹⁻⁶⁾

Absorción: Luego de su administración oral la PXF se absorbe en forma rápida y casi completa en tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oscila entre el 20 y el 30%.

Distribución: La PXF sufre una amplia distribución tisular; su volumen aparente de distribución (Vd) luego de administración IV alcanza valores de 4,15 l/kg. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la PXF es de alrededor de 2 horas.

Metabolismo: El fármaco sufre una extensa metabolización utilizando vías de óxido-reducción, principalmente en hígado y eritrocitos. Se han identificado al menos 5 metabolitos (M1-M5), todos dotados de actividad farmacológica similar al compuesto madre. El M1 (hidroxipentoxifilina) y el M5 (carboxi-pentoxifilina), son equipotentes a la PXF desde el punto de vista de su actividad farmacodinámica.

En pacientes afectados de cirrosis se detectó aumento significativo de las concentraciones de PXF y metabolito M1 con respecto a los valores hallados en voluntarios sanos.

El tabaquismo incrementa el metabolismo de la PXF y se evidenció una disminución del 20% en sus niveles plasmáticos.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de la PXF y metabolito M1(modificado de 1)

PARAMETRO	PXF	METABOLITO
Efecto de alimentos	↓C _{máx} ↓t _{máx}	↓C _{máx} ↓t _{máx}
Biodisponibilidad (%)	20-30	
VD (l/kg)	4,15	
C _{máx} (mg/l)	1,1	1,9
t _{1/2} (h)	1,6	0,9 - 3,4
t _{máx} (h)	1,1 - 3,3	1,8 - 3,2

Vd: volumen aparente de distribución

C_{máx}: concentración plasmática máxima

t_{1/2}: vida media de eliminación

t_{máx}: tiempo a la C_{máx}

Excreción: Más del 90% de una dosis se recupera en orina como metabolitos, especialmente M4 y M5. En la Tabla 1 se resumen los parámetros farmacocinéticos de la PXF.

4. Tolerancia biológica ⁽¹⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁾

A lo largo de más de 30 años de experiencia clínica con el empleo de PXF a nivel mundial; el compuesto evidenció un adecuado perfil de tolerancia biológica. Al igual que el resto de las metilxantinas, los principales secundarismos de la PXF corresponden al tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Dentro de los primeros se han mencionado con una incidencia de alrededor de 3%, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea; de carácter leve. Estos eventos se ven limitados con la utilización de formas de liberación controlada y/o administrando la droga junto a las comidas principales. Los secundarismos correspondientes a sistema nervioso central; especialmente cuando se utilizan altas dosis, incluyen: nerviosismo, mareos. Al utilizar la vía IV en infusión rápida pueden aparecer taquicardia, rubefacción facial e hipotensión arterial; de todas maneras, los eventos adversos cardiovasculares probablemente relacionados con la administración de PXF tienen una incidencia <1%. Como el resto de los fármacos con actividad antiagregante plaquetaria, debe tenerse en cuenta la eventualidad de una mayor tendencia al sangrado. En este sentido, debe considerarse esta eventualidad en pacientes que estuvieran recibiendo concomitantemente aspirina, dipyridamol, clopidogrel u otro agente antiplaquetario. El perfil de seguridad de la PXF a nivel cardiovascular es adecuado, a diferencia de otros inhibidores de fosfodiesterasa como el Cilostazol. La Pentoxifilina, no se halla formalmente contraindicada en pacientes afectados de Insuficiencia Cardíaca.

5. Usos clínicos ⁽¹⁻²⁻⁴⁻⁵⁻⁹⁻¹⁰⁻¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷⁾

La PXF ha demostrado su efectividad terapéutica en el tratamiento farmacológico de procesos Isquémicos.

Revisaremos algunos datos referentes al empleo de PXF en el manejo de cuadros caracterizados por un déficit circulatorio periférico de miembros inferiores.

Arteriopatía periférica

La arteriopatía periférica (AP), enfermedad arterial periférica (PAD) o arteriopatía ocluyente (APO); es un trastorno vascular evolutivo, de naturaleza aterosclerótica, que implica un déficit de flujo hemático en miembros inferiores y las consiguientes manifestaciones signo-sintomatológicas. Dadas sus particulares características fisiopatológicas, habitualmente el proceso cursa en forma subclínica durante años y puede debutar sintomatológicamente bajo la forma de claudicación intermitente (CI); sin manifestaciones en reposo, pero con dolor característico -tipo calambre-, que aparece luego de un tiempo de marcha y desaparece con el descanso de las extremidades. La Claudicación IntermitenteI suele afectar a hombres y mujeres a partir de los 45 años de edad. Es difícil estimar la Prevalencia de CI, pero puede asumirse que la misma oscila entre 1-6% en hombres y 1-3% en mujeres.

El manejo médico en los pacientes con CI leve incluye; independientemente del control de los factores de riesgo para aterosclerosis (supresión del tabaco, ejercicio regular, control metabólico, control de cifras tensionales, etc), la utilización de fármacos capaces de mejorar el cuadro vasculotrófico. La Pentoxifilina, administrada vía oral en dosis de 800 a 1200 mg/día, ha mostrado ser efectiva en el manejo de CI leve a moderada con reducción del dolor, incremento de la distancia recorrida, aumento de la distancia recorrida hasta la claudicación inicial (DCI) y aumento de la distancia recorrida hasta la claudicación absoluta (ver Figura 2 y Figura 3). En cuanto a la administración IV, en un ensayo controlado en pacientes afectados de APO estadio II, la infusión de 600 mg/día de PXF durante 14 días indujo aumentos de DCI y DCA del 70 y 60% respectivamente. Los pacientes con APO pueden eventualmente presentar cuadros de isquemia crítica de extremidades (ICE). Este cuadro, en el cual el compromiso hemodinámico es de mayor envergadura, se caracteriza por la presencia de dolor en reposo persistente, acompañado de trastornos tróficos que aparecen bajo la forma de ulceración/gangrena. La incidencia estimada de ICE es de alrededor de 50-100 casos/100.000 habitantes y su frecuencia aumenta en individuos diabéticos. Se estima que alrededor del 25% de los pacientes con ICE deberán recurrir a amputación dentro

de los 12 meses posteriores a la instalación del cuadro.

La PXF fue evaluada satisfactoriamente en el tratamiento de ICE; en un ensayo doble ciego se comparó PXF (600 mg) vs alprostadil 80 ug, ambos por vía intravenosa, en pacientes con APO estadio IV. Ambos fármacos aliviaron en forma significativa el dolor en reposo e incrementaron la cicatrización parcial o completa de las lesiones cutáneas (ulceración, necrosis).

Úlceras Mixtas y venosas

Dada su actividad a nivel de microvasculatura, se valoró la respuesta al tratamiento con PXF de diversos cuadros caracterizados por alteraciones micro vasculares y Micro-circulatorias. Se estudió la actividad de la PXF (1200 mg/día, vía oral), en pacientes diabéticos insulino-dependientes con úlceras en pies de al menos 3 meses de evolución y neuropatía periférica.

A los 6 meses de tratamiento se logró cicatrización completa en el 67% de los pacientes; el 87% de los mismos lograron cicatrización en menos de 2 meses de tratamiento.

En pacientes no diabéticos con ulceración de miembros inferiores, la administración de PXF o placebo (sumado a vendaje elástico durante 6 meses); evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el grupo PXF ($p = 0,03$) respecto de la cicatrización de las úlceras (64 vs 34% respectivamente).

6. Resumen

La PXF es una metilxantina ampliamente utilizada desde hace más de 30 años en el manejo médico de pacientes afectados de trastornos circulatorios de miembros inferiores, fundamentalmente de tipo aterosclerótico (arteriopatía periférica, claudicación intermitente, úlceras venosas, etc). Su perfil farmacodinámico se corresponde básicamente con el de las metilxantinas; sobre todo en lo tocante a su acción a nivel de vasculatura arterial, la que sumada a modificaciones hemorreológicas y de mediadores pro inflamatorios inducidas a través de diferentes mecanismos, determinan un aumento del flujo hemático con mejora de la perfusión y oxigenación tisular. Desde el punto de vista de su seguridad biológica, la PXF (tanto administrada en forma oral o IV), se diferencia favorablemente de otros inhibidores de fosfodiesterasa tipo ciclostazol, ya que puede administrarse en casos de insuficiencia cardíaca. La extensa experiencia clínica mundial de la PXF, ha evidenciado su utilidad cuando se decide recurrir al tratamiento farmacológico de procesos caracterizados por déficit circulatorio periférico y sus consecuencias a nivel de Trofismo tisular.

Gráfico I: Distancia de claudicación inicial PXF vs. Placebo

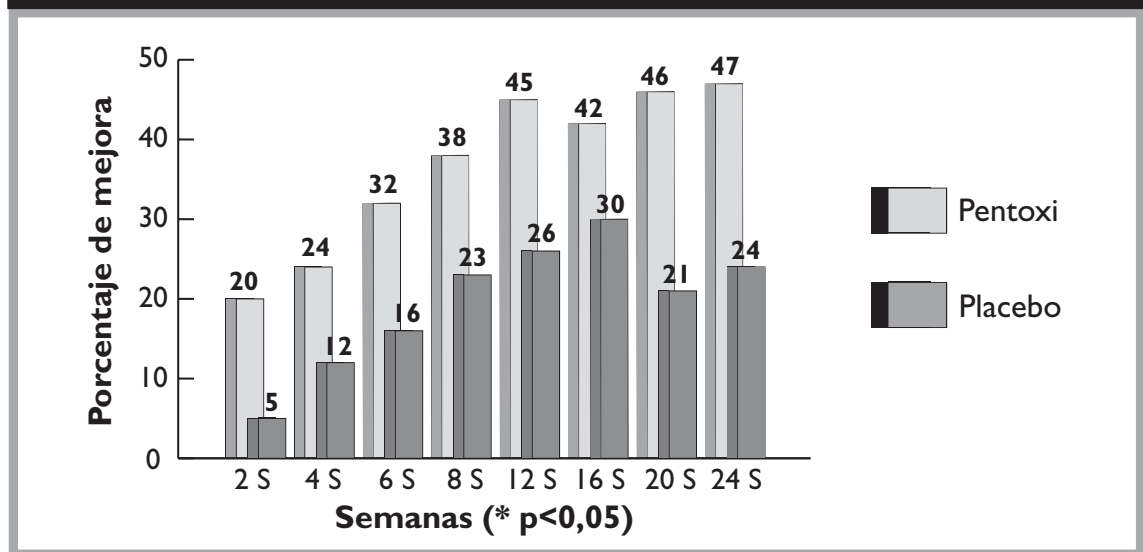
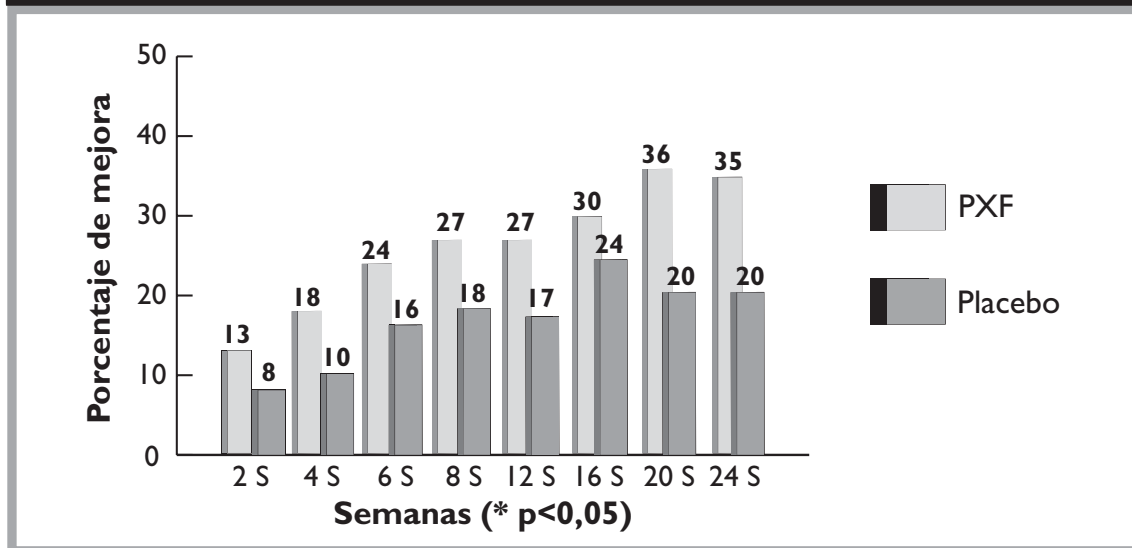


Gráfico 2: Distancia a claudicación absoluta PXF vs. Placebo



BIBLIOGRAFIA

- 1) Frampton, J. E.; Brogden, R. N. *Drugs & Aging*. 1995; 7(6):480-503.
- 2) Hurlle, M. A. Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores. En: *Farmacología humana 4ª edición*. Sección VI. Cap. 42:729-744. Editorial Masson. 2004. Barcelona. España.
- 3) Moler, W.; et al. *Arch Pharm*. 1966; 299:448-456.
- 4) Labs, K. H.; et al. *Atherosclerosis*. 1997 ; 131(Suppl) :S37-S39.
- 5) Campbel, R. K. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1993; 27(9):1099-1105.
- 6) Rall, T. W. Central Nervous System Stimulants. The methylxanthines. En: *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Seventh Edition*. Chapter 25:589-603. Ed. MacMillan Publishing Company. 1985. New York. USA.
- 7) Fredholm, B. B.; et al. *Pharmacol Rev*. 1994 ; 46:143-156.
- 8) Aviado, D. M. ; Dettelbach, H. R. *Angiology*. 1984; 35:407-417.
- 9) Acceto, B. *Am Herat J*. 1982; 103:864-869 / Strano, A.; *Angiology*. 1984; 35:459-466.
- 10) Meskini, N.; et al. *Biochem Pharmacol*. 1994 ; 47(5) :781-788.
- 11) Dorazil-Dudzic, M. ; et al *Anest Analg*. 2004 ; 1566-1573.
- 12) Prospecto Trental® 2006.
- 13) Pentoxifylline Drug monograph. En: www.accessmedicine.com//cp.gsm.com (consultada 29/01/2007).
- 14) Pletal® (Otsuka America). Full prescribing information. PDR® Electronic Library. En: www.thomsonhc.com/pdrel. (consultada 29/01/2007).
- 15) Adler, P. F. *J Foot Surg*. 1991; 30:300-303.
- 16) Colgan, M.; et al. *Br Med J*. 1990; 300:972-974.