

La PGE-1 intravenosa en la enfermedad vascular periférica obstructiva: experiencia de uso en un periodo de 6 meses

J. LLORENTE GUTIÉRREZ, M. A. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, R. FUENTES IRIGOYEN,
E. JIMÉNEZ CABALLERO

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Objetivo: El principal objetivo de este trabajo es la evaluación en el uso de PGE-1, midiendo su efectividad y estratificándola de acuerdo a la patología del paciente mediante parámetros clínicos siendo el tratamiento estándar de 21 días en infusión intravenosa.

Material y métodos: Se ha procedido a la revisión de treinta historias clínicas 28 varones y 2 mujeres con una edad media de 69,71 SD 14,84 años que iniciaron tratamiento con PGE1. Veintiséis pacientes presentaban diagnóstico de isquemia arterial crónica (6 grado I-II, 20 grado III-IV) y 4 de gangrena diabética.

Antes y después del tratamiento se midieron los parámetros clínicos dolor, perfusión distal y lesiones necróticas según el TASC (Consenso Transatlántico *Inter-society*).

Resultados: Previo al inicio del tratamiento, 30 pacientes manifestaban dolor con una disminución de la perfusión distal y 20 presentaban lesiones necróticas.

A 6 pacientes, les fue suspendido la terapia por un empeoramiento de las lesiones. Tras 21 días de tratamiento, 18 permanecían con dolor y la perfusión distal estaba disminuida y 16 continuaban con lesiones necróticas.

Estratificando los resultados en función del diagnóstico, los 6 pacientes diagnosticados con isquemia arterial crónica grado I-II son los que presentaron mejoría de los tres parámetros clínicos, ausencia de dolor y una mejora de la perfusión distal y de las lesiones necróticas.

Conclusiones: La PGE1 es un medicamento beneficioso, obteniéndose resultados clínicos óptimos, cuando se usa en estadios iniciales de la enfermedad vascular periférica obstructiva.

Palabras clave: Prostaglandina E-1. Enfermedad vascular periférica obstructiva. Dolor. Perfusión distal. Lesión necrótica. Isquemia arterial crónica.

Summary

Objective: The main goal of this study is to assess PGE-1 use by measuring and stratifying its effectiveness according to patient condition, using clinical parameters. Standard therapy consists of intravenous infusion for 21 days.

Material and methods: A revision of 30 medical records was carried out on 28 men and 2 women with a mean age of 69.71 – SD 14.84 – years who had been treated with PGE1. Twenty-six patients had a diagnosis of chronic arterial ischemia (6 Grade I-II, 20 Grade III-IV), and 4 of diabetic gangrene. The following clinical parameters were measured both before and after therapy – pain, distal perfusion, and necrotic lesions according to TASC (Transatlantic Inter-Society Consensus).

Results: Before treatment onset, 30 patients had pain and decreased distal perfusion, and 20 patients had necrotic lesions.

Six patients discontinued therapy because of lesion worsening. After 21 days of treatment 18 patients continued to have pain and decreased distal perfusion, and 16 still had necrotic lesions.

Stratifying results by diagnosis, those 6 patients diagnosed with grade I-II chronic arterial ischemia experienced improvement in the three clinical parameters being considered – absence of pain and improved distal perfusion and necrotic lesions.

Conclusions: PGE1 is a beneficial medication, and optimal results are obtained when it is used in early peripheral vascular disease.

Key words: Prostaglandin E-1. Peripheral vascular obstructive disease. Pain. Distal perfusion. Necrotic lesion. Chronic arterial ischemia.

Recibido: 23-06-2003
Aceptado: 08-12-2003

Correspondencia: Jesús Llorente Gutiérrez. C/ Rafael Herrera, 9. Apto. 614. 28033 Madrid. e-mail: jesus_llorente_gutierrez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Prostaglandina E1 es un potente vasodilatador (1-3) e inhibidor de la agregación plaquetaria (4-6) que es usado para el tratamiento de pacientes con enfermedad vascular periférica (EVP).

En 1973, Carlson y Eriksson realizaron los primeros ensayos con PGE-1 en infusión intravenosa sobre pacientes diagnosticados con enfermedad vascular periférica

isquémica, obteniendo efectos beneficiosos. Así, en 1976 (7) realizaron un estudio sobre 8 pacientes (7 mujeres y 1 varón, con una edad media de 72,37 años SD12,2).

Siete pacientes presentaban dolor en miembros inferiores, en tres de ellos el efecto de la PGE-1 fue inmediato desapareciendo el dolor, en otros dos casos fue muy leve la mejoría y en un sólo caso que presentaba dolor no mejoró.

En siete casos se presentaban úlceras en pies, que tras la administración de PGE-1 intravenosa, se consiguió su cicatrización en tres casos.

Los autores creen que el efecto clínico de la administración intravenosa de PGE-1 puede estar relacionado con la vasodilatación específica que produce en las piernas de los pacientes con enfermedad vascular periférica severa.

La enfermedad vascular periférica puede ser arterial (oclusiva o funcional), venosa, arteriovenosa (fístula arteriovenosa) o linfática y se caracteriza por una isquemia arterial/venosa aguda o crónica manifestándose con una prevalencia entre el 1-7% en hombres con edad de 50-75 años, incrementándose con la edad.

Los factores de riesgo principales son el tabaco, la diabetes mellitus, la hipertrigliceridemia, la hipertensión y los factores hemostáticos y hemoreológicos.

Los signos y síntomas principales de isquemia vascular en un miembro son ausencia de pulso, parestesia, dolor, palidez, incapacidad de andar distancias medias y largas y necesitan descansar para que remita el dolor (8).

La función endotelial dañada está considerada como un importante factor de contribución al desarrollo de la aterosclerosis y sus implicaciones. El endotelio dañado no es capaz de proteger a la pared vascular frente a vasoespasmos y trombosis debido a una reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico y prostaciclina, los cuales son potentes vasodilatadores y antiplaquetarios (9).

La enfermedad arterial periférica avanzada (EPVA) está asociada con deterioro de la regulación del flujo microvascular y activación inapropiada de células endoteliales y circulantes debido a un fallo de los prostanoides endógenos (10).

El resultado de la cirugía vascular es todavía poco satisfactorio en pacientes con enfermedad vascular periférica obstructiva avanzada (estado de Fontaine III/IV).

Los niveles elevados de las moléculas solubles de adhesión, generalmente molécula-1 de adhesión vascular (V-CAM-1) y molécula-1 de adhesión intracelular (I-CAM-1), han sido documentados en la enfermedad vascular aterosclerótica (11,12) y especialmente en enfermedad periférica arterial obstructiva (PAOD) (13,14).

El tratamiento con prostaglandina E1 (PGE1) mejora los síntomas periféricos y reduce la necesidad de amputación (15).

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de la base de datos informatizada del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria, se

seleccionaron entre los periodos de junio 2002 y diciembre 2002, aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con PGE-1 (teniendo en cuenta que la terapia estándar es de 21 días).

Se prescribió a dichos pacientes la pauta de Sugiran® (alprostadil alfa-ciclodextrina) 40 µg/12 h que se administraron disueltos en 250 ml de suero fisiológico en vena antecubital, mañana y noche, en 120 minutos de infusión.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados incidiendo en la indicación, la pauta posológica, la forma de administración, los efectos adversos y las contraindicaciones, comprobándose su adecuación con el historial médico del paciente, así como la eficiencia del tratamiento desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

El alprostadilo 20 µg, está indicado su uso para el tratamiento sintomático de la arteriopatía oclusiva arteriosclerótica de miembros inferiores, excluyendo pacientes que son candidatos a la amputación.

Los efectos adversos más frecuentes son a nivel local y ocasionalmente a nivel cardiovascular, pulmonar y digestivo, raramente desórdenes sanguíneos.

En ocasiones se manifiesta flebitis de moderada a severa en el lugar de la inyección (16).

Está contraindicado en caso de alergia al producto, embarazo, lactancia, angor inestable, insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA, insuficiencia respiratoria crónica, infarto miocardio reciente e hipotensión.

Se aconseja vigilancia y precaución en caso de insuficiencia renal (> 2 mg/dl) y monitorización si existe hipertensión arterial.

De acuerdo, con el Consenso Trans-atlántico *Inter-society* (TASC) para el manejo de la enfermedad vascular Periférica (EVP) (17), la eficacia clínica del tratamiento se define como una combinación de mejoría sintomática y hemodinámica.

La efectividad clínica del tratamiento era comprobada recogiendo los siguientes parámetros clínicos a lo largo del periodo del tratamiento: a) ausencia o presencia de dolor; b) ausencia o presencia de lesiones necróticas; y c) mejora o empeoramiento de la perfusión distal a través de estudio arteriográfico.

RESULTADOS

Se revisaron de forma retrospectiva 30 historias clínicas de pacientes que cumplían el requisito de inicio de tratamiento con PGE-1, 28 varones y 2 mujeres con una edad media de 69,71 SD 14,84 años.

Las características demográficas de los pacientes se encuentran recogidas en la tabla I.

El diagnóstico de los 30 pacientes incluidos en el estudio fue el siguiente:

—Veintiséis con isquemia arterial crónica con dos semanas de dolor de evolución; esta se define como un dolor persistente de más de 2 semanas de duración o con ulceración en los pies o gangrena (18):

Tabla I. Características demográficas de pacientes incluidos en estudio

Parámetro	Frecuencia o media ± SD
Sexo (varón versus mujer)	28 versus 2
Edad (años)	69,71 ± 14,84
Fumador actual (sí versus no)	8 versus 22
Diabético (sí versus no)	10 versus 20
HTA (sí versus no)	10 versus 20
Infarto miocárdio reciente (sí versus no)	4 versus 26
Insuficiencia renal (sí versus no)	2 versus 28
Hipercolesterolemia (sí versus no)	4 versus 26
Hiperuricemia (sí versus no)	4 versus 20

- 6 grado I-II
- 20 grado III-IV.
- Cuatro con gangrena diabética.

Los efectos de los 21 días de tratamiento con PGE1 en los parámetros clínicos están expuestos en la tabla II. De la misma forma en la tabla III se presenta un análisis estratificado por diagnóstico.

Tabla II. Efectos de 21 días de tratamiento con PGE-1 sobre los parámetros clínicos

	Pre-tratamiento n=30		Post-tratamiento n=24		Análisis por ITT	
	n	%	n	%	n	%
Dolor	30	100	18	75	18	60
Lesiones necróticas	20	66,66	16	66,66	16	53,33
Perfusión distal	30	100	18	75	18	60

Hubo 6 suspensiones de tratamiento que correspondían con los 4 pacientes diagnosticados de gangrena diabética, otro con isquemia arterial crónica grado III y otro de grado IV, siendo 6 ± 2 días el tiempo en el que fue administrado el medicamento. En todos los casos fue interrumpido por empeoramiento de las lesiones.

De los 30 pacientes a los que se administró la infusión de PGE1, solamente dos de ellos tuvieron problemas relacionados con el sitio de la inyección (flebitis), que no ocasionó la retirada de la infusión.

De acuerdo a las indicaciones autorizadas para su uso,

de los 30 pacientes incluidos en el estudio, 4 pacientes, diagnosticados con gangrena diabética, no debían haber sido tratados con PGE-1, puesto que el beneficio que se podía obtener era muy limitado. Así, ajustándose a la indicación de la ficha técnica, el ahorro económico supuesto sería alrededor de los 3.000 euros.

DISCUSIÓN

En estudios previos (19-21) las variables utilizadas (distancia recorrida por el paciente en ausencia de dolor, niveles de moléculas solubles de adhesión a los endotelios y dilatación arterial distal), no son las mismas que las que se miden en nuestro trabajo, por ello preferimos centrarnos en variables de la práctica clínica diaria enumeradas en el apartado de material y métodos.

Existen diversos estudios precedentes que demuestran la efectividad de la PGE-1 para el tratamiento de la enfermedad vascular arterial obstructiva, en cuanto a la reducción de síntomas periféricos y la capacidad de frenar la progresión de la enfermedad.

En este estudio, se muestra que los pacientes con enfermedad vascular periférica tratados con PGE-1 a dosis, pauta y duración de tratamiento indicados en la ficha técnica, sólo aquellos que presentaban isquemia arterial crónica de grado I y II, se beneficiaron de dicho tratamiento, con un resultado satisfactorio de reducción en la severidad del dolor y por tanto en el consumo de analgésicos, magnitud de las lesiones y mejoró la perfusión distal.

Estudios anteriores han concluido que la desaparición de los parámetros clínicos que se han medido en dicho estudio estaban directamente relacionados con una disminución de las moléculas de adhesión sVCAM-1, sICAM-1 y E-selectin con la consiguiente contribución en la mejoría clínica observada de la enfermedad vascular periférica (17,22,23).

El control de factores de riesgo como consumo de tabaco, diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia es fundamental. Estas medidas por si solas no limitarían la progresión de la enfermedad vascular periférica pero contribuirían a modificar el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Según las contraindicaciones de la ficha técnica, se

Tabla III. Resultados estratificados en función del diagnóstico

	Pre-tratamiento			Post-tratamiento				
	DP	LNP		PDA	DP	LNP		PDA
	n	%	n	%	n	%	n	%
Isq. arterial crónica grado I-II n=6	6	100	6	100	6	100	6	0
Isq. arterial crónica grado III-IV n=20	20	100	20	100	20	100	18	90
Gangrena diabética n=4	4	100	4	100	4	100	Suspensión de tratamiento	

DP: dolor presente; LNP: lesión necrótica presente; PDA: perfusión distal ausente.

Tabla IV. Concordancia estudio-ficha técnica

	Sí	No
Indicación	26	4
Forma de administración	30	—
Efectos adversos	2 (flebitis)	28
Contraindicaciones	4 (l. miocardio)	—

debería haber valorado la administración de la infusión de PGE-1 sobre 4 pacientes con infarto de miocardio en los 6 meses previos, puesto que el riesgo/beneficio que se asumió fue muy elevado.

En cuanto a la posología y forma de administración, fue la indicada por la ficha técnica del producto (Tabla IV).

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio, se situaba sobre los 70 años. Existen muchos estudios que demuestran la baja adherencia al tratamiento por parte de este grupo de la población. Si a esto se suma, que la terapia farmacológica para este grupo de patologías, una vez que ha fracasado el tratamiento primario con vasodilatadores periféricos y antiagregantes plaquetarios se encuentra muy limitada, en cuanto a posibles alternativas, se explica el hecho de que estos pacientes se encuentran en un estadio muy avanzado de la enfermedad cuando acuden a la atención hospitalizada.

Para tratar de preservar el miembro afectado, se recurre al tratamiento con PGE-1, aun sabiendo que la recuperación de la extremidad afectada será muy difícil.

Bibliografía

- Bregstöm S, Carlson LA, Ekelund LG, et al. Cardiovascular and metabolic response to infusion of prostaglandin E1 and to simultaneous infusion of noradrenaline and prostaglandin E1 in man. *Acta Physiol Scand* 1965; 64: 332-9.
- Carlsson LA, Ekelund LG, Öro L. Circulatory and respiratory effects of different doses of prostaglandin E1 in man. *Acta Physiol Scand* 1969; 75: 161-9.
- Carroll MA, Belazy M, Margiotta P, et al. Renal vasodilatory activity of 5,6-epoxyeicosatrienoic acid depends upon conversion by cyclooxygenase and release of prostaglandins. *J Biol Chem* 1993; 268: 12260-5.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-5.
- Sinzinger H, O'Grady J, Fitscha P, et al. Comparable effect of prostaglandin E1 in decreasing in vivo platelet deposition on human lesion sites after intravenous and intrarterial application. *Thromb Res* 1988; 50: 749-55.
- Katenschlager R, Weiss K, Rogatti W. Synergism between PGE-1 metabolites and nitric oxide on platelet aggregation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992; 45: 207-10.
- Carlson LA, Olsson AG. Intravenous prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1976; 2: 810.
- Di Pascualae R. Finding reliable reference sources for pentoxifylline. *Hospital Pharmacy Europe* 2003; 7.
- Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- Dormandy JA, Stock G. Pathophysiology of the CLI. In: Lowe GDO, ed. *Critical leg ischemia: its pathophysiology and management*. Berlin: Springer Verlag, 1990. p. 17-38.
- Peter K, Nawroth P, Conradt C, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 505-12.
- Blann AD, Seigneur M, Steiner M, et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 in peripheral arterial disease and hypercholesterolemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1080-5.
- De Caterina R, Basta G, Lazzarini G, et al. Soluble vascular adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2646-54.
- Rohde LE, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating adhesion molecules are correlated with ultrasound assessment of carotid atherosclerotic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1765-70.
- The ICAI Study Group. Prostanoids for chronic critical leg ischemia: a randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. *Ann Intern Med* 1999; 130: 412-21.
- Takayama K, Nakanishi Y, Takano K, et al. Preventive effect of prostaglandin E1 on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26: 503-8.
- Management of peripheral arterial disease (PAD). Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC), B: Intermittent claudication. *Eur J Endovasc Surg* 2000; 19: S47-114.
- European Working Group on Critical Leg Ischemia. Second European consensus document on chronic critical leg ischaemia. *Circulation* 1991; 84 (Supl. IV): 1-26.
- Gianetti J, De Caterina M, De Cristofaro T, et al. Intravenous prostaglandin E1, reduces soluble vascular cell adhesion molecule-1 in peripheral arterial obstructive disease. *Am Heart J* 2001; 142: 733-9.
- Marchesi S, Pasqualini L, Lombardini R, Vaudo G, Lupattelli G, Pirro M, et al. Prostaglandin E1 improves endothelial function in Critical Limb Ischemia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2003; 41: 249-53.
- Mangrafico RA, Messina R, Attina T, Dell'Arte S, Giuliano L, Malatino LS. Impact of a 4-week treatment with PGE-1 on health related quality of life of patients with intermittent claudication. *Angiology* June 2000; 51: 441-9.
- Prostaglandin E1 Improves Endothelial Function in Critical Limb Ischemia. Marchesi S. et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41 (2): 249-53.
- Palumbo B, Oguogho A, Fitscha P, et al. Prostaglandin E1-therapy reduces circulating adhesion molecules (ICAM-1, E-selectin, VCAM-1) in peripheral vascular disease. *Vasa* 2000; 29: 179-85.

