

11210 6  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

USO DE ALOPURINOL EN TESTICULOS  
CON REPERFUSION SECUNDARIA A  
ISQUEMIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO PEDIATRA

P R E S E N T A :

*Mario*  
HERMILO GOMEZ MARIN *Bo...*

ASESOR DE TESIS: DR. MARIO FRANCO GUTIERREZ.

COLABORADOR: DR. PINITO ALEMAN V.

MEXICO, D.F. 1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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 esta 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.

## **AGRADECIMIENTOS;**

**A Dios:**

*Sin cuya presencia nada hubiese sido posible.*

**“Un hombre puede no creer en Dios  
y a pesar de ello considerarse hinduista,  
pués el hinduismo es una búsqueda incesante  
de la verdad. Y la verdad es Dios.”**

*Mahatma Gandhi*

***A Silvia, mi esposa y compañera***

**Porque siempre me has demostrado tu amor a través de tus acciones y hechos. Gracias por tu paciencia y cariño, pues hoy terminamos una página más en el libro de nuestra vida.**

***A mis hijos: Silvita y Davicho***

**Por su sacrificio durante este período en que nos mantuvimos separados.**

**"Hay cosas en la vida que te motivan a ser grande,  
pero el motivo más grande son tus hijos"**

***Hermilo Gómez Marín***

**A un gran amigo y maestro:**

**Dr. Mario Franco Gutierrez, por su  
paciencia y tenacidad para guiarme por  
una especialidad tan fascinante.**

***“Un verdadero amigo es el que no  
interfiere en nuestro camino, excepto  
cuando vamos en descenso”***

**Al Dr. C. David González Lara,  
por su apoyo incondicional...**

**A mis padres: Sr. Dr. Hermilo Gómez González  
Sra. Hilda Marín de Gómez**

**Sin cuyo amor y trabajo nada sería de mi...**

**Gracias a todos los niños que ví y operé, pues  
fueron libros abiertos al conocimiento.**

**A todas aquellas personas que con su apoyo  
moral contribuyeron a mi formación.**

**A mis compañeros y maestros.**

# INDICE

ANTECEDENTES.....	1
OBJETIVO.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
CONCLUSIONES.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	14

## ANTECEDENTES

El alopurinol es una droga efectiva para la terapia de la hiperuricemia primaria de la gota y de la secundaria a los trastornos hematológicos o a la terapéutica antineoplásica.

El alopurinol inhibe los pasos terminales de la biosíntesis del ácido úrico (1).

Química y efectos farmacológicos: El alopurinol, un análogo de la hipoxantina su metabolito primario, la alloxantina (oxipurinol) son inhibidores de la xantinaoxidasas, la inhibición de esta enzima explica los principales efectos farmacológicos del alopurinol.

En el hombre el ácido úrico se forma principalmente por la oxidación de hipoxantina y xantina, catalizada por la xantinaoxidasas (XO).

En bajas concentraciones, el alopurinol es un sustrato e inhibidor competitivo de la enzima; en concentraciones altas es un inhibidor no competitivo.

El alopurinol se absorbe con relativa rapidez después de su ingestión oral y la concentración plasmática se alcanza en 30 a 60 minutos.

Aproximadamente el 20% se excreta en las heces en 48 a 72 horas.

El alopurinol y su metabolito, la alloxantina se distribuyen en el agua total de los tejidos, excepto el cerebro donde su concentración es tres veces menor que en los demás.



Ninguno de estos dos compuestos se une a las proteínas del plasma.

En cuanto a los efectos de toxicidad se presentan como reacciones de hipersensibilidad que generalmente se presentan después de meses o años de medicación crónica.

La dosis del adulto es de 300 a 600mg diarios. En el niño va de 10 a 50mg/Kg/día o 150 mg diarios.

### *Fisiopatología de la torsión testicular (2).*

Ocurre torsión del testículo cuando la torcedura axial del pedículo testicular produce primero obstrucción del flujo venoso, después trastorno de la circulación arterial, y en ausencia de corrección finalmente gangrena.

La duración y el grado de torsión ejercen influencia decisiva indudable en cuanto al período necesario para producir necrosis testicular.

La torsión verdadera del testículo se denomina intravaginal y ocurre cuando éste órgano experimenta torcedura en el interior de la túnica vaginal debido a suspensión anómala.

En condiciones normales, tan sólo la mitad exterior del testículo está cubierta por la túnica vaginal, quedando la superficie posterior y el epidídimo descubiertos y adheridos a la pared escrotal. Esta base amplia de fijación impide la torsión. El testículo se halla predispuesto a la torsión cuando la túnica vaginal lo cubre casi por completo y queda colgando como el badajo de una campana en el escroto.

Las edades más frecuentes de presentación en la infancia son en el recién nacido y el adolescente.

Ya en estudios previos McCord (3) ha mencionado el mecanismo bioquímico de acción de los radicales libres de tejidos y órganos sometidos a isquemia y reperfusión tisular.

Está ya bien estudiado que un radical libre es una molécula simple, la cual contiene un número impar de electrones y así mediante una unión libre va a producir una reacción química.

El mecanismo mediante el cual se producen la formación de radicales libres de oxígeno secundario a isquemia o incluso a anoxia, es a través de un metabolismo aberrante en el oxígeno y una formación elevada de radicales libres de la siguiente manera:

Durante el período de isquemia el (ATP) trifosfato de adenosina se degrada a (AMP) monofosfato de adenosina y finalmente a hipoxantina, el sustrato de xantina oxidasa (XO) es una enzima que se produce en abundancia bajo condiciones de isquemia.

En la reperfusión con una adecuada cantidad de oxígeno, se liberan a los tejidos una gran cantidad de (XO).

Los productos de la reacción (XO-superóxido, radical hidróxido y peróxido de hidrógeno) son producidos en grandes cantidades que sobrepasan la capacidad endógena de los depuradores capaces de contrarrestar la acción de radicales libres que ocasionan una lesión significativa en los tejidos previamente isquémicos.

En base a estos hallazgos la ciencia se esfuerza día con día en tratar de dar una solución adecuada a este tipo de problemas, ya que tanto para el clínico como para el cirujano

sigue siendo un problema grave para el manejo del paciente en cuanto a su evolución y pronóstico tanto como para la función del órgano, como para la vida misma.

La torsión testicular en el paciente pediátrico es la urgencia más frecuente del escroto durante esta etapa de la vida (2).

El daño secundario a la isquemia es evidente desde las 6 a 8 horas secundarias a este evento, algunos autores como Kaplan reportan necrosis desde las 2 horas en algunos pacientes (4).

El mayor porcentaje de casos son manejados con la destorsión ignorando las condiciones finales del testículo.

Es por tal motivo que nació la inquietud de realizar el presente trabajo.

## OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue el demostrar la disminución del daño tisular secundario a la torsión testicular con el uso de alopurinol, al inhibir la acción citotóxica de los radicales libres de oxígeno.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 20 ratas machos de la raza Long Evans criadas en el bioterio, con un peso promedio de 85 grs., con una edad de 30 días de vida.

Se dividieron en dos grupos de 10 cada uno. Se sometieron a anestesia con droperidol a dosis de 1.5mg/kg y ketamina a 30mg/kg intramuscular.

Se realizó abordaje por vía escrotal y se pinzó con un clamp de microcirugía el cordón espermático durante 30 minutos, exteriorizándose el testículo del escroto. (Este período equivale en la rata a 8 horas en un ser humano), en todas las ratas se pinzó el cordón izquierdo y se cerró en un solo plano.

Al grupo I posterior al procedimiento se les administró alopurinol a 10mg/kg/día durante 7 días por vía oral. El grupo II sirvió de control.

A los siete días de postoperatorio se les realizó orquitectomía a ambos grupos.

El grado de lesión se determinó por un patólogo en moderado y severo.

Siendo moderado cuando reportaba hipercromatismo en las células pegadas a la pared tubular y con regular afinidad a los colorantes.

Severo cuando la afinidad a los colorantes es mucho más pobre en relación a la anterior y se aprecia vacuolización de

las células de Leydig apreciándose mayor congestión que en la anterior.

También se valoró la espermatogénesis.

El cálculo de la muestra se realizó con el programa Epi - Info versión 5 con un error Alfa de 0.05 y un error Beta de 0.20 con una significancia estadística menor de 0.005 .

El patólogo en el momento de hacer la revisión de laminillas desconocía a que grupo se le había administrado atopurinol.

## RESULTADOS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
LABORATORIO DE GENÉTICA Y EVOLUCIÓN

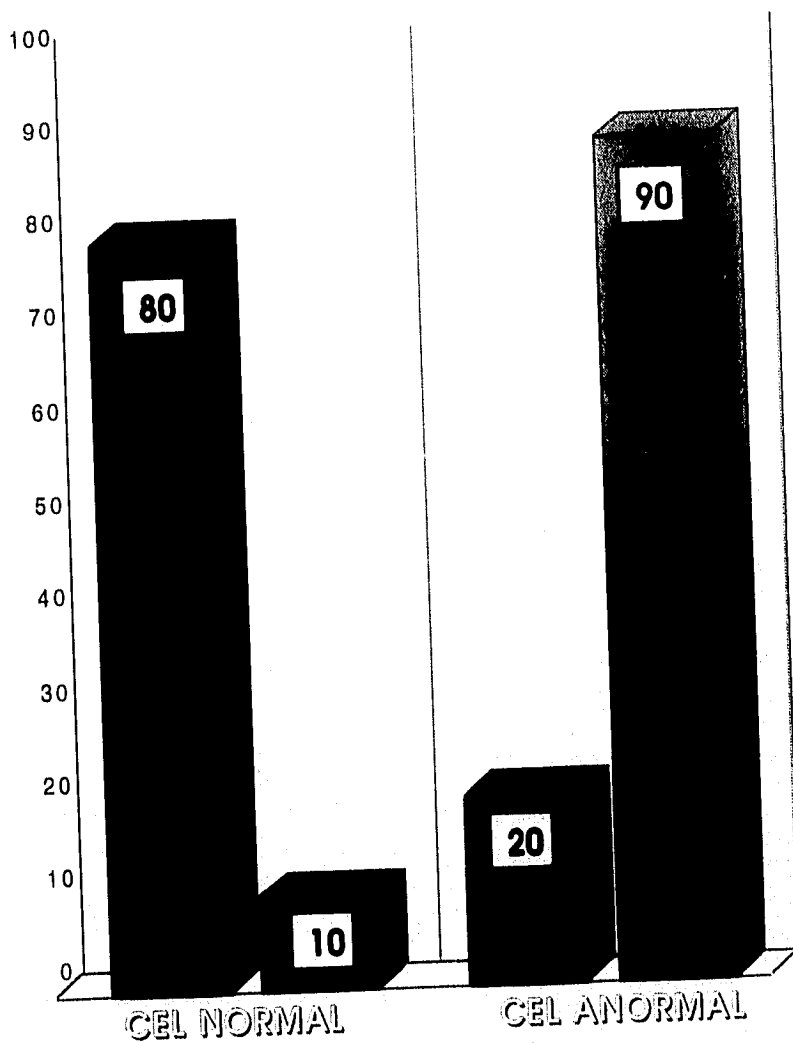
A la revisión, de laminillas, en el grupo I se apreció en un 80% una espermatogénesis adecuada y mitosis en células basales normal. En un 20% la espermatogénesis fué leve así como la mitosis de la células basales, en el 100% la afinidad a los colorantes fue moderado o menor.

En el grupo II en el 90% presentaron mínima o nula espermatogénesis así como mínima o nula mitosis en células basales.

En un 10% la espermatogénesis y la mitosis de células basales fué leve, en cuanto a la afinidad a los colorantes en el 100% se clasificó como severo. (Gráfica I).



# RESULTADOS





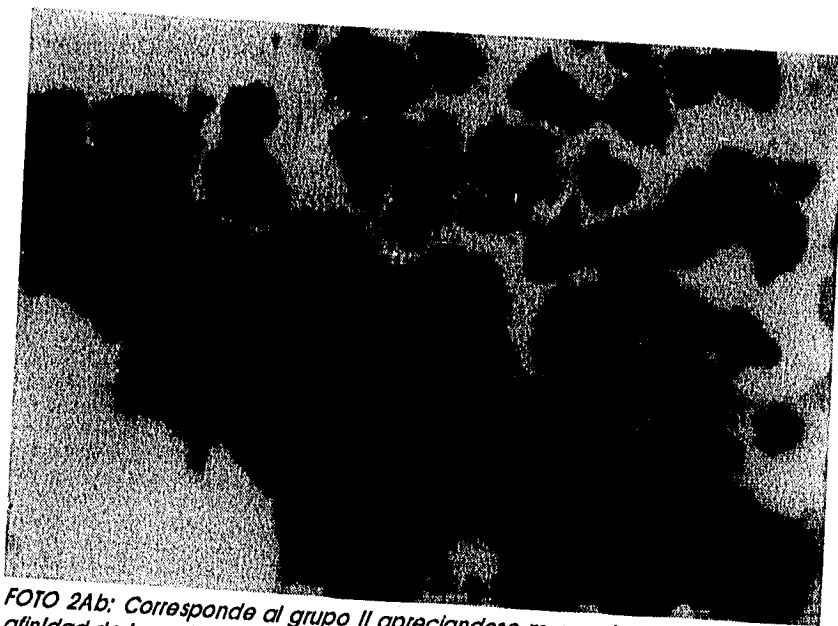
*FOTO 1Aa: Corresponde al Grupo I, apreciándose detalle de las espermatogonias, espermatoцитos mejor conservados en relación a las células de la luz del túbulo HE400x.*



*FOTO 1Ab: Corresponde al Grupo I, se aprecia pérdida de detalle celular más al centro del túbulo. Las células más embrionarias están respetadas HE250x.*



*FOTO 2Aa: Corresponde al Grupo II, en donde la celularidad del túbulo se aprecia con pérdida de la afinidad por los colorantes tanto a nivel citoplasmático como nuclear HE250x.*



*FOTO 2Ab: Corresponde al grupo II apreciándose mayor detalle de la falta de afinidad de los colorantes en las células cercanas a la luz de los túbulos HE400x.*

## CONCLUSIONES

Los radicales libres de oxígeno son sustancias implicadas en reacciones metabólicas propias de diferentes tipos celulares en las que la lesión tisular se produce como consecuencia de una gama amplia de condiciones de enfermedad. Participan en la patogenia de todas las enfermedades y en el envejecimiento.

Los radicales libres de oxígeno participan activamente en diversos procesos patológicos. El control posible en su producción y/o en su eliminación abren una amplia puerta para terapéutica en diversas enfermedades.

Así, nosotros concluimos que el uso de alopurinol en testículos con reperusión secundaria a isquemia es útil, pues disminuye el daño tisular del testículo isquémico, asimismo también disminuye el daño de la célula germinativa en etapa de maduración.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Goodman y Gilman;** Las bases farmacológicas de la terapéutica, México. Editorial Panamericana 7a Edición 1985:675-679.
2. **Holder TM.;** Cirugía Pediátrica, Kansas City Nueva Editorial Interamericana 1984:898.
3. **Mc Cord J.;** Mechanisms of disease. N.Med 1985;312: 159-163
4. **Kaplan GW;** Acute scrotal swelling in children. J Urol 1970;104:219
5. **Megison SM;** Prolonged survival and decreased mucosal injury after low dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. J Ped Surg 1990;25:917-921.
6. **Vaughan WG;** Allopurinol prevents intestinal permeability changes after ischemia-reperfusion injury. J Ped Surg 1992;27:968-973.
7. **O'Dwyer St;** A single dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans. Arch Surg 1988;123: 1459-1464.
8. **Przyklenk, K;** "Reperfusion Injury" by oxygen derived free radicals. Cir Res 1989;64:86-96.
9. **Werns SW;** Reduction of the size infarction by allopurinol in the ischemic-reperfused canine heart. Circulation 1986;73:518-524.
10. **Werns SW;** Effects of allopurinol or oxypurinol on myocardial reperfusion injury (abstrac). Circulation 1987;76 (Suppl IV) IV-97.

11. **Granger DN**; Ischemia-reperfusion injury role of oxygen derived free radicals. Acta Physiol Scand 1986;546:47-63.

12. **Harrison y Coles**; Mechanisms of damage to the contralateral testis in rats with an ischaemic testis. Lancet 1981;3:723-725.