

11210
13

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Facultad de Medicina

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
Hospital de Pediatría

Efectos de Indometacina intrarrectal y uso de Pentoxifilina como protector tisular en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley

Alumno

Dr. José Antonio Ibarra Moreno.
Residente de quinto año de Cirugía Pediátrica.

Tutor.

Dr. Oscar Cuéllar Guerra.
Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Neonatal.

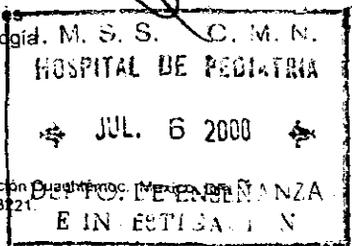
Asesor Metodológico

Dr. Martín J. Penágos Paniagua
Maestro en Medicina
Médico Adscrito al Servicio de Lactantes

Colaboradora

Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes
Médico Adscrito al Servicio de Patología. M. S. S. C. M. N.

281900





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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS
RESUMEN
ANTECEDENTES
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
OBJETIVOS
HIPOTESIS
TIPO DE ESTUDIO
MATERIAL Y METODOS
RESULTADOS
DISCUSION
BIBLIOGRAFIA
ANEXOS

AGRADECIMIENTOS

A Araceli,
por ser mi esposa,
y mi mas bella fuente
de inspiración y superación.

A José Antonio,
mi hijo
por convertirse en un motivo
de orgullo y agradecimiento a Dios

A mis padres,
por la vida
y por ser ejemplo de amor,
y de crecimiento con Dios

A mis maestros,
por ser ejemplo como personas
y como cirujanos

A todos mis amigos
en el Hospital de Pediatría,
por ser parte de mi formación
como cirujano pediatra

A Dios,
por que sencillamente,
sin Él,
nada de esto hubiera sido posible.

Efectos de Indometacina intrarrectal y uso de Pentoxifilina como protector tisular en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley

Rbarra-Moreno JA¹, Cuellar-Guerra O², Penagos-Paniagua MJ³ y Sordida Reyes AG⁴

¹Médico Residente de quinto año de Cirugía Pediátrica, ²Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Neonatal, ³Médico Adscrito al Servicio de Lactantes y ⁴Médico Adscrito al Servicio de Patología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INTRODUCCION

El manejo del recién nacido prematuro es un reto para el médico por la presentación frecuente de complicaciones, como lo es la persistencia del conducto arterioso. El manejo de esta complicación es controversial ante las posibilidades de un manejo médico, con el uso de medicamentos como la indometacina, o la realización de una operación para efectuar el cierre directo del conducto arterioso persistente. Ambos manejos no están exentos de complicaciones y pueden aumentar la probabilidad de complicaciones en el paciente.

El manejo con indometacina se ha asociado a complicaciones secundarias. Dentro de estas complicaciones, unas de las más importantes han sido la necrosis y perforación intestinal, restringiendo el uso de la droga a un reducido número de pacientes prematuros.

La pentoxifilina ha probado tener efectos sistémico y locales que disminuyen la lesión por isquemia y por reperusión, utilizándose en el manejo del choque, manejo de injertos y en trasplantes de órganos. Por sus efectos, consideramos que la pentoxifilina se ofrece como una posibilidad de manejo en el paciente tratado con indometacina y con posibilidad de complicarse con lesiones intestinales secundarias, como lo es el paciente prematuro con persistencia de conducto arterioso.

OBJETIVO

Comparar la frecuencia de lesión intestinal con la administración de indometacina a 0.5mg/kg/dosis, con la frecuencia presentada con la combinación de indometacina a 0.5mg/kg/dosis, más pentoxifilina a 15mg/kg/dosis, en un modelo experimental con isquemia temporal en ratas Sprague-Dawley.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio básico para evaluar la efectividad de un tratamiento, en fase pre-clínica; definiéndose como experimental, analítico, de causa a efecto, individual, prolectivo, con casos prevalentes, y de muestras independientes.

RESULTADOS

Se estudiaron 2 grupos de 35 ratas Sprague-Dawley cada uno, a los cuales se les efectuó laparotomía exploradora con manipulación de la circulación mesentérica y posterior aplicación de indometacina o indometacina/pentoxifilina.

La indometacina se administró vía rectal, cada 24 horas y por 3 dosis; mientras que la pentoxifilina se administró vía subcutánea, cada 12 horas y hasta completar 6 dosis. Finalizado el tratamiento, se realizó nueva exploración abdominal con resección de intestino delgado y grueso para su estudio histopatológico.

En el grupo en general la mayoría de los especímenes presentaron lesión intestinal grado 3 en la clasificación de Chiu. Los cambios macroscópicos no fueron relevantes en los grados de lesión 4 o menos, siendo inespecíficos. Los especímenes con grado de lesión 5 mostraron contenido hemorrágico y de adherencias. Comparando los grupos de tratamiento, dos ratas de cada grupo presentaron lesión grado 5, sin ser estadísticamente significativo y una sola rata del grupo II presentó lesión grado 0.

CONCLUSIONES

No se observó el grado de lesión intestinal esperado por el uso de la indometacina y llamó la atención que la Pentoxifilina no logró una disminución del daño, observándose igual grado de lesión en ambos grupos del estudio, correspondiendo al grado de lesión 3 de la escala de Chiu.

Los resultados del presente estudio permiten no recomendar el empleo de pentoxifilina como protector intestinal en modelos de lesión mediada por isquemia e indometacina. Además, antes de evaluar su efecto en una fase de experimentación clínica, deben agotarse modificaciones en dosis y tiempos de administración.

1. ANTECEDENTES.

El recién nacido enfermo constituye un reto para el manejo médico por los múltiples cambios fisiológicos que ocurren en este período, aunados a las patologías que pueden presentarse producto de malformaciones congénitas o complicaciones. Dentro de las principales enfermedades con las que pueden cursar los neonatos son las cardiopatías congénitas, que se presentan en 8 de cada 1,000 nacidos vivos. De ellas, la persistencia del conducto arterioso (PCA), constituye hasta el 10% de las mismas, convirtiéndose en un problema importante de la patología neonatal.¹

En el paciente neonatal a término, normalmente el conducto arterioso se oblitera en forma secundaria a los cambios fisiológicos ocurridos por la transición de la circulación fetal a la circulación de tipo adulto. Sin embargo, en el paciente prematuro, el conducto arterioso no está listo para cerrarse. Los mecanismos que condicionan el cierre rápido en el paciente de término (sensibilidad al oxígeno, cambios degenerativos anatómicos) son inmaduros en el paciente prematuro, presentando un retardo comúnmente en el cierre del conducto, por lo que la persistencia anormal del conducto arterioso es una condición clínica frecuentemente asociada con prematuridad y el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del recién nacido.^{2,3} Entre más pequeño el paciente, aumenta el riesgo de presentar una Persistencia de Conducto Arterioso sintomática; a las 28 semanas de gestación, el riesgo de PCA sintomático es del 15% al 80%, y de las 34 a las 36 semanas de edad gestacional, el riesgo disminuye del 2% al 21%. De igual forma se ha relacionado el peso al nacer con la presentación de PCA, en donde hasta el 50% de los pacientes menores de 1500g presentan síntomas.^{3,4}

El manejo temprano de los pacientes prematuros que presentan PCA y SDR está ampliamente aceptado. Antes de 1976 se procuraba la corrección quirúrgica temprana de estos pacientes, sin embargo, en ese año, Friedman⁵ y colaboradores reportaron el cierre exitoso del PCA utilizando indometacina. En esa serie se reportó éxito con este fármaco en el 75% a 95% de los casos manejados, reservando el manejo quirúrgico para los pacientes con falta de respuesta al tratamiento médico. Sin embargo, con la experiencia de los años subsecuentes, diversos autores reportaron la presencia de complicaciones con el manejo de la indometacina en el paciente neonatal, así como la falta de respuesta exitosa en el subgrupo de pacientes con muy bajo peso al

nacer. Dentro de las complicaciones asociadas al uso de indometacina, se reportaron aumento en la incidencia de la insuficiencia Renal Aguda, sepsis, alteraciones en coagulación, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y perforaciones intestinales.^{2,6}

Debido a las complicaciones reportadas por el uso de indometacina y a la falta de respuesta exitosa en los pacientes de peso muy bajo al nacer, se han reportado diversas series de estudio donde se opta por el manejo quirúrgico temprano de los pacientes con peso muy bajo al nacer y que cursan con PCA; sin embargo, los resultados en cuanto a la menor morbimortalidad de este manejo quirúrgico, comparando con las series de uso de manejo médico (indometacina), son muy variables. En 1984, Wagner⁷ y colaboradores reportaron una frecuencia de complicaciones intraoperatorias del 26% y un 57% de complicaciones postoperatorias tempranas, en una serie de 268 pacientes incluidos en un estudio de Cooperación Nacional en los Estados Unidos. Posteriormente, en 1996, Robie⁸ confirmó que aunque la indometacina está contraindicada o no es efectiva en algunos casos de PCA, no se debe pensar siempre en la corrección quirúrgica como el manejo inicial de estos pacientes, básicamente aquellos con muy bajo peso al nacer. Este último reporte, refiere hasta un 16% de morbilidad en el manejo quirúrgico del PCA.

Dentro de las complicaciones existentes por el uso de la Indometacina para el manejo del PCA, destaca la presencia de las perforaciones gastrointestinales y una mayor frecuencia de Enterocolitis Necrosante. En 1969, Kent⁹ reportó la presencia de úlceras en el borde antimesentérico de las asas intestinales en ratas alimentadas con indometacina. En 1977, Harinck¹⁰ y colaboradores reportaron un incremento en la frecuencia de enterocolitis y sangrado de tubo digestivo en pacientes prematuros con PCA, aún recibiendo dosis pequeñas de indometacina.¹⁰ Nagaraj⁴ reportó en 1981 la presentación de distensión abdominal, vómito biliar, sangrado rectal y enterocolitis necrosante con perforación. En su serie reportada, encontró la presencia de perforaciones focales localizadas en estómago, yeyuno, ileon y recto: dichas perforaciones y la enteritis hemorrágica existente diferían de las típicas lesiones de necrosis e isquemia de la enterocolitis necrosante.¹¹

Diversos estudios se han realizado para identificar el mecanismo por el cual la indometacina incrementa el riesgo de compromiso gastrointestinal, sin que hasta el momento exista una explicación completa y acertada del porque de los efectos del medicamento.

LESION INTESTINAL POR ISQUEMIA/REPERFUSION

La comprensión de la lesión intestinal secundaria isquemia y a la reperfusión, se torna básica para entender los posibles efectos de la indometacina. La lesión isquémica de la mucosa intestinal se produce cuando el tejido se ve privado de oxígeno y otros nutrientes para conservar el metabolismo y la integridad celular.¹² Diversos factores contribuyen a la lesión isquémica del intestino, entre ellos estado de la circulación general, extensión del flujo sanguíneo colateral, reacción de los vasos mesentéricos a los estímulos vegetativos, sustancias vasoactivas circulantes, factores humorales locales y productos normales y anormales del metabolismo celular antes y después de la reperfusión del segmento isquémico. Si bien el riego sanguíneo del intestino está cargo de la arteria mesentérica superior predominantemente y, de la arteria mesentérica inferior, existen ramas colaterales entre estas arterias y el tronco celiaco, que permiten la redistribución del flujo sanguíneo al presentarse oclusión de algunos de los vasos principales. De igual forma, los arcos mesentéricos primarios, secundarios y terciarios y que culminan en los vasos submucosos comunicantes, los cuales pueden preservar segmentos cortos intestinales cuando se pierde el riego extramural. En general, el flujo sanguíneo intramural de la isquemia regional se redistribuye para favorecer a la mucosa, en especial la porción superficial de ésta. El flujo a través de este sistema redundante se encuentra controlado por una red de vasos de resistencia y capilares, que a su vez se ven afectados por muchas influencias funcionales, humorales, locales y neurales. Existen dos mecanismos primarios para el control de la resistencia vascular esplácnica. El primero es neural, mediado por el sistema nervioso autónomo. El segundo es humoral, y consiste en diversas hormonas circulantes, entre ellas catecolaminas, péptidos vasoactivos y mediadores inflamatorios, como histamina y metabolitos del ácido araquidónico. En lo que se refiere al control autónomo, existe un sistema de autorregulación que permite la conservación del flujo sanguíneo normal en el lecho arterial esplácnico distal, pese a la obstrucción de un segmento proximal. Dicho sistema de autorregulación tiene la capacidad de compensar las necesidades de flujo arterial en forma breve. En lo que respecta a los factores humorales, el sistema renina-angiotensina y vasopresina, afecta de manera selectiva los vasos espláncnicos de resistencia, observándose una vasoconstricción diferencial como reacción a la falta de volumen circulante e hipotensión.^{12,13}

Aunque muchos metabolitos del ácido araquidónico producen vasodilatación esplácnica, generan vasoconstricción las prostagiandinas PGF₂ α , PGB₂ y PGD₂; los leucotrienos C₄ y D₄, y

algunos análogos del tromboxan. El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas con antiinflamatorios no esteroideos, produce disminución de los niveles del flujo esplácnico en reposo, lo que sugiere que desempeña una función para conservar el tono vasodilatador uno o más de los metabolitos del ácido araquidónico.^{12,13,14}

Otras sustancias endógenas, como la histamina, enzimas lisosomales y endotoxinas, se ha implicado en la patogénesis del aumento de la permeabilidad y daño de la mucosa después de la isquemia y la reperfusión. Estas sustancias son liberadas por el intestino isquémico, y aumentan la permeabilidad de la vasculatura intestinal cuando se infunden intraarterialmente en el intestino normal.¹⁵

Cuando un tejido se somete a isquemia, se inician una serie de reacciones químicas que pueden culminar en disfunción y necrosis celulares, por agotamiento de reservas energéticas de la célula y acumulación de metabolitos tóxicos en su interior. Es innegable que se requiere restablecer el flujo sanguíneo para rescatar los tejidos isquémicos puesto que esto permite la regeneración de la carga celular y eliminación de metabolitos tóxicos. Sin embargo, la reperfusión de los tejidos isquémicos produce también una sucesión de reacciones que de manera paradójica los lesionan, poniendo de manifiesto que el daño producido por reperfusión puede ser más grave que el producido por el periodo de isquemia inicial.¹⁶⁻²⁰

En diversos estudios se ha mostrado el fenómeno de lesión por reperfusión, señalándose una lesión relativamente pequeña de mucosa intestinal durante el periodo isquémico, y una lesión de mayor gravedad durante la reperfusión. Esta observación implica cierta reacción iniciada por el retorno de sangre oxigenada hacia el tejido isquémico como causa de la lesión inducida por reperfusión.¹⁸

La reperfusión del intestino isquémico da por resultado lesión a nivel microvascular y de la célula parenquimatosa. La lesión por reperfusión parece ser mediada tanto por metabolitos reactivos del oxígeno como por leucocitos polimorfonucleares activados. Durante el periodo de isquemia inicial, el Trifosfato de Adenosina (ATP) se ve degradado a monofosfato de Adenosina (AMP) e Hipoxantina. En la reperfusión, con la reintroducción del flujo sanguíneo y la presencia de Xantina Oxidasa (XO) la Hipoxantina es convertida a Xantina con producción simultánea de radicales libres, Anión Superóxido, Radical Hidróxido, y Peróxido de Hidrógeno, siendo estos productos extremadamente tóxicos para la membrana celular, citosol y núcleos celulares;

inhibiéndose en forma secundaria la producción y descarga de agentes proinflamatorios, promoviéndose la adherencia y migración de los leucocitos polimorfonucleares, mediando la lesión microvascular de la barrera endotelial por descarga de proteasas.^{19,21,22}

Dado que los depreadores de los radicales de oxígeno ofrecen protección en los modelos de lesión por reperfusión, y que el intestino es una fuente rica de la enzima xantina oxidasa productora de radicales de oxígeno, se ha prestado mucha atención a valorar la función de esta enzima en la lesión intestinal por reperfusión. Se han empleado con amplitud los inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol, oxipurinol y aldehído de la pterina. Todos ellos atenúan de manera impresionante tanto la necrosis celular epitelial como el incremento de la permeabilidad microvascular observados después de la reperfusión del tejido isquémico, lo que sugiere que la xantina oxidasa es una productora importante de oxidantes después de la reperfusión.^{18,20}

Otro productor potencial de metabolitos reactivos de oxígeno en los tejidos postisquémicos, es el leucocito polimorfonuclear (neutrófilo). Los neutrófilos contienen una NADPH oxidasa que reduce el oxígeno molecular hasta el anión superóxido. Los neutrófilos activados secretan también la enzima mieloperoxidasa (MPO) que cataliza la formación de ácido hipocloroso, el cual es un agente oxidante y clorante potente, aproximadamente 100 veces tan reactivo como el H₂O₂.^{23,45,46}

En estudios realizados se ha demostrado que el manejo con alopurinol y dismutasa atenúa de manera importante la actividad de la mieloperoxidasa de la mucosa observada después de la reperfusión. Esta atenuación fue una medición indirecta del grado en que disminuía la cantidad de enzima, es decir el número de neutrófilos. La acumulación de neutrófilos iniciada por la reperfusión se atenúa igual de manera importante mediante tratamiento previo con otros depreadores de radicales de oxígeno, como la catalasa, la dimetilgliourea o la deferoxamina.^{23,24}

La capacidad de los inhibidores de la xantina oxidasa para interferir con la infiltración de neutrófilos inducida por la reperfusión, sugiere que los oxidantes derivados de la xantina oxidasa desempeñan una función en el reclutamiento de los neutrófilos a nivel del intestino postisquémico. Zimmerman^{20,25} ha postulado que los oxidantes derivados de la xantina oxidasa, producidos en las células epiteliales y endoteliales, inician la producción y la descarga de agentes proinflamatorios, que atraen a continuación a los neutrófilos y los activan. Se ha demostrado que los neutrófilos son

los mediadores primarios de los incrementos de la permeabilidad microvascular inducidos por la reperfusión.²³

LESION INTESTINAL SECUNDARIA A USO DE INDOMETACINA

En 1982, Cronen²⁵, tomando en cuenta que la indometacina tiene efectos vasculares por la inhibición de prostaglandinas sobre la persistencia de conducto arterioso, revisó dichos efectos en la circulación mesentérica de perros raza mongrel, utilizando microesferas radioactivas para determinar el flujo arterial en el techo esplácnico. Como resultados de dicho estudio, se reportó una importante reducción en el flujo sanguíneo de las capas mucosa y submucosa de todo el tracto digestivo, siendo dicho efecto estadísticamente significativo en el estómago, yeyuno, ileon y colon. Estas áreas con disminución de flujo arterial corresponden a las áreas de perforación y enterocolitis previamente reportadas por Nagaraj.⁴ Con este estudio se estipuló que no existía relación entre la dosis de indometacina y el efecto producido, atribuyendo este efecto de vasoconstricción al mecanismo de acción de la indometacina como inhibidor enzimático de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, en 1996, mediante un modelo experimental que permite la medición del flujo mesentérico en forma constante en ratas de laboratorio, Battarbee²⁷ y colaboradores, concluyeron que la indometacina no tiene efecto que disminuya el flujo vascular mesentérico en forma directa. En su estudio encontraron que, si bien la presión arterial media disminuía en el techo mesentérico posterior a la administración de indometacina intravenosa, el flujo arterial mesentérico neto no mostraba disminución alguna, por el contrario, se incrementaba en el techo mesentérico. De esta forma descartaron que la lesión intestinal secundaria a uso de indometacina sea por isquemia. Se atribuyó el daño intestinal secundaria a uso de indometacina, al aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal, que se ocasiona por la interrupción de la fosforilación oxidativa en el metabolismo celular. Dicho cambio en la permeabilidad de la mucosa intestinal parece estar afectado por el pH intraluminal de la zona afectada, reportándose una mayor lesión a menor pH. Igualmente se ha observado incremento en la infiltración por neutrófilos secundario a un aumento en la producción de leucotrieno B₄, ocasionando un aumento en la liberación de enzimas lisosomales tales como la mieloperoxidasa, elastasa, colagenasa y proteínas catiónicas, así como de radicales de oxígeno, desencadenando una respuesta inflamatoria severa que culmina con sangrado intestinal, ulceración y perforación de la mucosa intestinal, reportándose una prevalencia del 86% para este tipo de lesiones. Igualmente se ha observado que dichas lesiones son de mayor intensidad en el intestino previamente colonizado

que en el intestino libre de gérmenes, permitiendo a las bacterias el cruzar la mucosa epitelial y activar la respuesta de macrófagos, cayendo en un círculo vicioso que perpetúa e intensifica el daño.²⁸

- Krasna²⁹ y colaboradores especificaron los efectos de la indometacina en el tracto digestivo de ratas Sprague-Dawley. Ellos observaron que la presencia de alteraciones en el tubo digestivo no era constante con la administración de indometacina, sino que éstas se presentaban con mayor incidencia en aquellos individuos que tenían antecedente de isquemia intestinal. Para demostrarlo, diseñaron un modelo experimental en donde se provocaba isquemia intestinal mediante el pinzamiento de la arteria mesentérica superior (AMS) de los ratones. Debido a que el simple hecho de ocluir la irrigación arterial mesentérica puede producir las perforaciones o la enterocolitis per se, efectuaron pinzamientos a diversos tiempos para verificar los efectos producidos. En un primer grupo, pinzaron la AMS durante 20 minutos y, en otro grupo únicamente por 15 minutos. En el primer grupo, el 60% de los casos desarrolló necrosis intestinal, mientras que en el segundo grupo, únicamente el 5% al 10% lo desarrollaron, demostrando que al pinzar la AMS durante 15 minutos, se producía una isquemia leve con una buena recuperación, sin que esto implicara el desarrollo de necrosis intestinal per se. Posteriormente, se administró indometacina a un nuevo grupo con antecedente de isquemia intestinal leve (15 minutos), además de tener un grupo control con indometacina y sin isquemia mecánica. En el grupo que no sufrió de oclusión mecánica pero recibió indometacina, no hubo presencia de daño intestinal, mientras que en el grupo con isquemia intestinal leve e indometacina, se reportó una frecuencia de 61% de necrosis. Con este diseño y extrapolando los datos a neonatos humanos, definieron que es posible utilizar indometacina en el neonato saludable sin antecedente de estrés previo, mientras que en el neonato con estrés previo, la utilización de indometacina implicaba un riesgo alto para el desarrollo de lesión intestinal.

Estos resultados orientan a que las lesiones reportadas en el tracto digestivo secundarias a la utilización de indometacina, son en realidad el resultado de un conjunto de eventos adversos más que un mecanismo único de lesión, sin que hasta el momento esté completamente aclarada la fisiopatología completa de la misma.

MANEJO DE LA LESION INTESTINAL POR ISQUEMIA/REPERFUSION E INDOMETACINA.

Diversos esquemas se han propuesto para el manejo de la lesión por reperfusión en forma secundaria a la isquemia intestinal. Megison²¹ y colaboradores comprobaron en 1990, que el alopurinol administrado vía enteral, a dosis no tóxicas y disponibles para su uso en humanos, es efectivo en reducir las lesiones por isquemia intestinal. Posteriormente, en 1993, Krasna³⁰ desarrolló un modelo experimental en ratas, con aplicación de alopurinol enteral previo a oclusión de la arteria mesentérica superior con administración conjunta de indometacina; los resultados mostraron que el alopurinol disminuyó el porcentaje de presentación de necrosis intestinal secundario al evento isquémico y la administración de indometacina, refiriéndose una prevalencia del 3% contra el 27% en los casos que no recibieron alopurinol. En 1997, O'Donnell y Caty³¹, demostraron que el uso de Oxígeno-Perfluorocarbono intraluminal durante la isquemia intestinal, preserva la funcionalidad e integridad de la mucosa, limitando el daño y disminuyendo la mortalidad secundaria. Posteriormente, en 1998, en un estudio realizado en Turquía, se determinó que tanto la vitamina C y el manitol eran fármacos útiles en el manejo de la lesión por isquemia/reperfusión.³²

Otro de los fármacos que se reporta, utilizados con el propósito de minimizar las lesiones por isquemia intestinal, es la Pentoxifilina (PTX). Dicho medicamento es un derivado de la Metilxantina, introducido para el manejo de la enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, insuficiencia cerebrovascular, enfermedad isquémica miocárdica y, más recientemente y en forma experimental, la preservación de colgajos de piel.³³

Los mecanismos de acción de la PTX son diversos, el originalmente descrito se basa en la inhibición de la acción de la fosfodiesterasa, incrementando los niveles intracelulares de AMP cíclico, con la activación del sistema de proteinkinasa que cataliza la fosforilación de las proteínas de la membrana eritrocitaria; estabilizándola y aumentando la capacidad de filtración y deformación del eritrocito. El potencial de membrana en reposo se ve alterado durante el choque tóxico, choque hemorrágico y durante la sepsis, por alteraciones en la eficacia de la bomba Na/K ATPasa; la pentoxifilina aumenta el AMPcíclico activando el sistema de proteinkinasa y estabilizando el potencial de membrana en reposo, aumentando el contenido de ATP e inhibiendo la producción de FNT. Además, produce relajación sobre el músculo liso vascular, y estimula las terminaciones nerviosas adrenérgicas sobre las células endoteliales, ocasionando con ello

aumento del flujo sanguíneo en la microcirculación tisular.³⁴ Se ha postulado además, la estabilización de la membrana celular eritrocitaria y de polimorfonucleares (PMN), refiriéndose de igual forma, el incremento en la motilidad de éstos últimos. Este aumento en motilidad parece estar dada por la acción directa sobre la Actina-F activada, la cual se encarga de dar la rigidez al citoesqueleto.³⁵

En lo que se refiere a la respuesta al proceso de lesión por isquemia/reperfusión, se ha demostrado que la pentoxifilina actúa básicamente disminuyendo la lesión por la reperfusión más que por la isquemia. Durante un estudio realizado por Savas,⁴⁷ se observó la disminución de productos derivados de la peroxidación de lípidos como malondialdehído, además de la disminución de productos derivados de neutrófilos activados como la mieloperoxidasa, elastasa, proteasa, colagenasa, lactoferrina y proteínas catiónicas. Igualmente, la pentoxifilina ha demostrado inhibir la síntesis de Xantina Oxidasa, disminuyendo la liberación de radicales libres de oxígeno; inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y aumenta la liberación de prostaciclina, disminuyendo la vasoconstricción; todo esto junto con los efectos ya mencionados que disminuyen la infiltración por neutrófilos y su activación. De esta forma, la pentoxifilina minimiza la severidad del daño isquémico.⁴⁸⁻⁴⁹ En 1989, Hill³⁵ y Krause³⁶ demostraron que la quimiotaxis de los PMN neonatales se ve incrementada con la adición de la PTX, además de inhibir la activación granulocítica inducida por citoquinas, y promover un decremento en la síntesis de prostaglandinas y en la agregación plaquetaria.

Con base en los conocimientos anteriores se han desarrollado estudios para monitorizar los efectos de la pentoxifilina en el manejo de la isquemia intestinal. En nuestro hospital, Cuellar y Coronado³⁷, desarrollaron un estudio sobre dichos efectos, demostrando que la pentoxifilina disminuye el grado de lesión de la mucosa intestinal durante la fase inicial de la isquemia habiéndose administrado previo al evento de isquémico, y evita que el grado de lesión de la mucosa se incremente durante la fase de reperfusión, presentando disminución de la infiltración neutrofílica y de la proliferación fibroblástica.

El paciente prematuro, con mayor probabilidad de desarrollar PCA como se ha aclarado previamente, tiene de igual forma mayor probabilidad de sufrir alteraciones en el flujo vascular esplácnico por diversas causas, como procedimientos invasivos por cateterización de arteria umbilical, sepsis, transfusiones, poliglobulia, etc. Tyson³⁹ reportó una frecuencia de más del 50% de necrosis intestinal secundaria a embolias mesentéricas por cateterización de la arteria

umbilical. Las transfusiones realizadas en los pacientes neonatales posiblemente producen fluctuaciones en el volumen sanguíneo durante los procedimientos, ocasionando isquemia intestinal. De igual forma, los pacientes policitémicos tienen una viscosidad sanguínea incrementada, lo que ocasiona estasis dentro de la microvasculatura mesentérica, culminando en isquemia intestinal.³⁹

En procesos sépticos y en presencia de endotoxinas en vía sistémica, se ha demostrado un decremento en la capacidad de deformación de los eritrocitos, resultando en un aumento de la viscosidad de la sangre en la microcirculación. En el neonato, el aumento de la viscosidad de la sangre se traduce en falla cardíaca, aumento de la resistencia pulmonar, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteración en la homeostasis de la glucosa, disminución de filtración glomerular y estancamiento de la circulación esplácnica, esto último causando diversos grados de necrosis intestinal.⁴⁰

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento de la PCA con Indometacina se ha asociado a complicaciones secundarias al medicamento. Dentro de estas complicaciones, la isquemia intestinal con perforación secundaria es una de las más importantes, restringiendo el uso de la droga a un reducido número de pacientes prematuros.

Diversos modelos experimentales con animales se han realizado para evaluar la efectividad de maniobras cuyo propósito es la prevención de la lesión intestinal secundaria a isquemia por indometacina. Se ha demostrado que la pentoxifilina es capaz de disminuir la lesión intestinal por isquemia, pero no se ha evaluado su efectividad en combinación con indometacina.

De allí surge la siguiente interrogante:

¿Cuál es la frecuencia de necrosis y perforación intestinal con la administración de indometacina comparada con la combinación de indometacina/pentoxifilina en un modelo experimental de isquemia intestinal en ratas Sprague-Dawley?

3. OBJETIVOS.

3.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la frecuencia de lesión intestinal con la administración de indometacina a 0.5 mg/Kg/dosis comparada con la combinación de indometacina 0.5 mg/Kg/dosis más pentoxifilina 15 mg/Kg/dosis en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 3.2.1 Comparar la frecuencia de necrosis intestinal con la administración de indometacina a 0.5 mg/Kg/dosis con la frecuencia presentada con la combinación de indometacina 0.5 mg/Kg/dosis más pentoxifilina 15 mg/Kg/dosis en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley.
- 3.2.2 Conocer la frecuencia de perforación intestinal con la administración de indometacina a 0.5 mg/Kg/dosis comparada con la que se presenta con la combinación de indometacina 0.5 mg/Kg/dosis más pentoxifilina 15 mg/Kg/dosis en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley.

4. HIPOTESIS.

4.1 HIPOTESIS GENERAL.

La frecuencia de lesión intestinal con la administración de indometacina sola es mayor, que con la combinación de indometacina más pentoxifilina en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley.

4.2 ESPECIFICOS.

4.2.1 La frecuencia de necrosis intestinal con la administración de indometacina es de 61% comparada con 20% de la combinación de indometacina más pentoxifilina en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley.

4.2.2 La frecuencia de perforación intestinal con la administración de indometacina es del 30% comparada con 5% de la combinación de indometacina más pentoxifilina en un modelo experimental con isquemia intestinal temporal en ratas Sprague-Dawley.

5. TIPO DE ESTUDIO

Tipo de estudio:	Efectividad de tratamiento (Fase pre-clínica). Básico.	
Nivel 1.	Por la intervención:	Experimental.
Nivel 2.	Por el propósito:	Analítico.
Nivel 3	Por el diseño:	Causa a efecto.
Nivel 4.	Por la unidad de análisis:	Individual.
Nivel 5.	Por la colección de datos:	Protectivo.
Nivel 6.	Por la selección de casos:	Incidentes.
Nivel 7.	Por la interrelación de muestras:	Independientes.

6. MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el Bioterio del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS. Se incluyeron ratas de la raza Sprague-Dawley de 2 meses de edad y peso entre 250 a 300g. Se excluyeron a las ratas hembras gestantes. Fueron eliminados aquellos animales que hubieran recibido un número de dosis e intervalos de administración de las drogas incompleto o insuficiente, aquellas con malformación anatómica de tubo digestivo o las que murieron durante el procedimiento quirúrgico.

Se formaron dos grupos de ratas Sprague-Dawley, cada uno con 25 ratas. A todas las ratas de ambos grupos se suspendió la alimentación con sólidos 12 horas antes del procedimiento quirúrgico, y se administró únicamente solución glucosada al 5% por boca. El procedimiento quirúrgico se apegó a la técnica descrita por Megison⁴¹ y consistió mediante una laparotomía media, en la oclusión de la arteria mesentérica superior (AMS) y sus colaterales. La oclusión arterial fue aplicada durante 15 minutos y, posteriormente se liberó nuevamente el flujo vascular.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

Las ratas fueron anestesiadas con droperidol a 1.5mg/kg/IM y ketamina a 30mg/kg/IM. Se realizó asepsia, antisepsia y tricotomía de la región abdominal. Se incidió la pared abdominal por la línea media, se disecó por planos hasta abarcar la cavidad peritoneal, se localizó el intestino medio. Se procedió a viscerar a las ratas y movilizar el intestino hacia la izquierda para visualizar el mesenterio y localizar la arteria mesentérica superior, la arteria ileocólica y las ramas yeyunales. Tanto las ramas yeyunales como la arteria ileocólica, se ligaron con seda 4/0s, mientras que la arteria mesentérica superior se ocluyó con un clamp tipo "Bulldog", en su emergencia de la aorta abdominal, sin pinzar la vena mesentérica superior. La arteria mesentérica superior se mantuvo pinzada durante 15 minutos únicamente, posterior a ello se retiró el clamp vascular. Se colocaron nuevamente las asas dentro de la cavidad peritoneal y se procedió a cerrarla con material de sutura absorbible (ácido poliglicólico 4/0^s y 5/0^s) en dos planos.

GRUPO EXPERIMENTAL (Grupo I).

Las ratas pertenecientes a este grupo recibieron previo a la interrupción flujo mesentérico, una dosis de pentoxifilina (15mg/kg/dosis/SC). Una hora después de haberse liberado el flujo mesentérico, se administró la primera dosis de Indometacina (0.5mg/kg/dosis/VR) a través de una cánula para administración rectal, recibiendo dosis iguales a las 24 y 48 horas, hasta completar 3 dosis. Se aplicaron 6 dosis repetidas de pentoxifilina subcutánea, con intervalos de 12 horas, hasta completar 72 horas de manejo.

GRUPO CONTROL (Grupo II).

Las ratas de este grupo también se sometieron a la interrupción del flujo mesentérico. Recibieron una dosis inicial de Indometacina (0.5mg/kg/dosis/VR) vía rectal mediante una cánula 1 hora después del evento de isquemia, y se continuó con una segunda y tercera dosis con 24 horas de separación entre cada una, hasta completar 3 dosis.

Posterior a la operación, todas las ratas continuaron alimentándose con sólidos y líquidos hasta completar los esquemas de medicamentos correspondientes. Posterior a ello, se sacrificaron y se exploraron nuevamente de la cavidad peritoneal para efectuar registro de los hallazgos macroscópicos y resección de los últimos 5cm de íleon, válvula ileocecal y los primeros 5 cm de colon ascendente incluyendo ciego, para su envío a patología y estudio histopatológico. En los casos en los que se encontró algún otro segmento intestinal con evidencia macroscópica de daño, se resecó dicho segmento y se remitirá al servicio de patología para estudio, señalando su localización. Las piezas quirúrgicas se fijaron en solución de formaldehído al 10% y se incluyeron en parafina, efectuándose cortes de íleon y colon, los cuales se teñirán con Hematoxilina-Eosina para su estudio. Los exámenes anatomopatológicos fueron realizados por un solo médico patólogo, quien reportó los resultados.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable independiente.

a. Pentoxifilina:

Definición: Metilxantina derivada de la teobromina, con una vida media de 0.9 +/- 0.3h. Se metaboliza totalmente y en forma de metabolitos polares solubles en agua sin conjugación a más del 90% y se elimina por riñón. Su biodisponibilidad es del 33%. Su uso principal en los Estados Unidos ha sido para tratar a sujetos con claudicación intermitente por arteriopatía oclusiva crónica; sin embargo no actúa como vasodilatador y las dosis terapéuticas no ocasionan cambios hemodinámicos. Se piensa que las respuestas clínicas son el resultado más bien de la mayor flexibilidad de los eritrocitos y disminución de la viscosidad de la sangre. Quizá también intervengan en este sentido la disminución de la función plaquetaria y de los granulocitos. A pesar de ello no se ha definido con precisión el mecanismo de acción del medicamento. Están en investigación usos nuevos de la pentoxifilina, y se partió del hecho de que ese fármaco posee efectos inhibidores *ex vivo* en diversos mecanismos inflamatorios, como los de la cascada del complemento, la adherencia de neutrófilos y la producción de citocinas.⁴²

Escala: Nominal dicotómica.

Categoría: Sí/No.

b. Indometacina:

Definición: Antiinflamatorio no esteroideo, derivado indólico metilado. Posee notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, que son semejantes a las de los salicilatos. Constituye un potente inhibidor de la ciclooxigenasa que forma prostaglandinas, y también anula la movilidad de los polimorfonucleares. A semejanza de otros antiinflamatorios no esteroideos, desacopla la fosforilación oxidativa a concentraciones supratrapéuticas y deprime la biosíntesis de los mucopolisacáricos. Después de ingerida, la indometacina se absorbe en forma rápida y casi completamente por vías gastrointestinales. La concentración máxima en plasma se alcanza en términos de dos horas en el sujeto en ayuno, pero puede tardar un poco más si el medicamento se ingiere después de las comidas. Las concentraciones en "equilibrio" dinámico en

plasma después de administración durante largo tiempo son de 0.5ug/ml, en promedio. La indometacina se liga 90% a las proteínas plasmáticas y también lo hace en forma extensa a los tejidos. Su concentración en el LCR es pequeña, por la que priva en líquido sinovial es igual a la del plasma en término de 5 horas de administración.

La indometacina es convertida primordialmente en metabolitos inactivos, incluidos aquellos que se forman por O-désmetilación (en promedio, 50%), conjugación con ácido glucurónico (en promedio, 10%) y N-deacilación. Algunos de los metabolitos mencionados son detectables en plasma, y los metabolitos libres y conjugados se elimina por orina, bilis y heces. Hay recirculación enterohepática de los conjugados y quizá de la propia indometacina. Se sabe que 10 a 20% del fármaco se excreta sin modificaciones en orina, y ello se debe en parte a la secreción tubular. La vida media en plasma es variable, quizá por la recirculación enterohepática, pero es de unas tres horas en promedio.⁴³

Escala: Nominal dicotómica.

Categoría: Sí/No.

Variable dependiente.

a. Necrosis intestinal:

Definición: Cambios histológicos secundarios a isquemia intestinal, con vellosidades denudadas, capilares dilatados, e incremento en la celularidad de la lamina propia o desintegración de la lamina propia con ulceración hemorrágica. Dichos cambios son compatibles con los grados 4 y 5 de lesión isquémica intestinal descritos por Chiu.⁴⁴ Los cambios ocurridos dentro de los grados 0, 1, 2 y 3, serán reportados como inflamación intestinal por la presencia de infiltrado neutrofílico en el espesor de la pared intestinal

Escala: Ordinal

Categoría: Grado 0: Vellosidades mucosas normales.

Grado 1: Desarrollo de espacio subepitelial en las puntas de las vellosidades, y congestión capilar.

- Grado 2: Extensión de espacios subepiteliales con moderada separación de la mucosa y la lámina propia.
- Grado 3: Separación extensa epitelial de la lámina propia a lo largo de las vellosidades, y ulceración de las puntas de las vellosidades.
- Grado 4: Vellosidades denudadas, dilatación capilar e incremento en la celularidad de la lámina propia.
- Grado 5: Desintegración de la lámina propia con ulceración hemorrágica.

b. Perforación intestinal:

Definición: Pérdida de la solución de continuidad de la pared intestinal, con salida de material intestinal a la cavidad peritoneal.

Escala: Nominal

Categoría: Presente / Ausente.

El tamaño de la muestra se calculó con el programa Epi info versión 6.0 dado un valor de α de 0.05 y β de 0.20, y considerando una diferencia en la efectividad de las drogas de 41%. Se estimó incluir a 25 ratas en cada grupo, siendo el total a estudiar de 50 ratas.

El análisis estadístico incluyó análisis univariado con cálculo de medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas se calculó sesgo, curtosis y prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para variables nominales se expresaron frecuencias y proporciones. Para variables cuantitativas con distribución normal se calculó media y desviación estándar. Para las variables cuantitativas que no tuvieron distribución normal, se empleó a la mediana y los límites intercuartílicos como medidas de resumen. Los límites intercuartílicos (Liq), son una medida de dispersión que permite conocer al 50% de las observaciones alrededor de la mediana (Liq= percentil 25 – percentil 75). Se empleó la prueba de X^2 para comparar variables cualitativas y la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y ordinales, así como la prueba de t para grupos independientes cuando las variables tuvieron distribución normal. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS versión 9.0 (SPSS, Chicago Inc. USA).

7. RESULTADOS

UNIDADES DE ESTUDIO

Se incluyeron en total 50 ratas de la raza Sprague-Dawley, todas ellas hembras. El peso promedio fue de 277 ± 17 g. La mediana para la edad fue de 2 meses.

GRUPO GENERAL.

Veinticinco ratas fueron aleatoriamente asignadas a cada uno de los dos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso ($p= 0.85$) o en la edad ($p= 0.89$) de las mismas. Los animales del grupo I recibieron, posterior al manejo quirúrgico de isquemia intestinal, indometacina vía rectal, mientras que los del grupo II recibieron indometacina más pentoxifilina.

GRADOS DE LESION.

La mayoría de los especímenes presentaron una lesión grado 3 en la clasificación de Chiu⁴⁴ ($n=19$, 38%), nueve una lesión grado 2 (18%), nueve grado 4 (18%), y cuatro grado 5 (8%). Una rata no presentó lesión intestinal (2%).

HALLAZGOS MACROSCÓPICOS

Los cambios macroscópicos no fueron relevantes en los grados de lesión de 4 o menos, siendo inespecíficos y consistiendo en congestión vascular y aumento de las placas linfoides. Únicamente los especímenes que presentaron grado de lesión 5 (dos en cada grupo), mostraron contenido hemorrágico intestinal y adherencias.

COMPARACION ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO

GRADOS DE LESION

Dos ratas en cada grupo presentaron lesión grado 5; ocho ratas en el grupo I presentaron lesión grado 3, mientras que el grupo 2 once ratas presentaron el mismo grado de lesión; una sola rata presentó lesión grado 0 en el grupo II, cuando ninguna la presentó en el grupo I ($p=0.19$) (Cuadro 1).

HALLAZGOS MACROSCOPICOS

Dos ratas en cada grupo de estudio presentaron lesión grado 5, lo cual no fue estadísticamente significativo. De estas 4 ratas, únicamente 1, perteneciente al grupo manejado con isquemia-indometacina-pentoxifilina, presentó una perforación evidente a la exploración macroscópica, además de evidenciarse contenido hemorrágico y adherencias. Una rata del grupo de isquemia-indometacina, con lesión grado 5 presentó invaginación intestinal de un segmento proximal al íleon resecaado para el estudio. Dicho segmento se resecaó de igual forma pero no fue posible atribuir esta invaginación al manejo recibido.

8.-DISCUSIÓN

De las enfermedades que se presentan en el recién nacido, la persistencia del conducto arterioso constituye un problema de gravedad. Siendo más frecuente en los pacientes prematuros constituye un reto en su manejo.^{1,3,4} Desde 1976 se inició el manejo con indometacina en estos pacientes, con el fin de llevar a cabo un cierre del conducto y controlar las complicaciones hemodinámicas propias de la patología. Aunque se ha reportado un éxito en el manejo médico de estos pacientes, llegando a ser hasta del 95%, los prematuros de muy bajo peso no registran la misma frecuencia de éxito con el manejo de indometacina.⁵ Esto ha llevado a controversia entre la decisión de un manejo médico con indometacina o un cierre quirúrgico del conducto. Desafortunadamente, ambos manejos tienen una morbimortalidad importante que no permite la elección libre de riesgos.⁶

Posterior al inicio del uso de la indometacina comenzaron a reportarse estudios que registraban importantes complicaciones en el manejo.^{7,6} Una de las principales complicaciones era la lesión gastrointestinal con presencia de perforación y necesidad de manejo quirúrgico. Aunque en un inicio se pensó que se trataban de lesiones compatibles con enterocolitis necrosante, se demostró que las perforaciones secundarias al uso de indometacina guardaban características histológicas distintas a las presentadas en la Enterocolitis Necrosante. Estas perforaciones por indometacina eran aisladas y no involucraban un daño isquémico generalizado como el presentado en la Enterocolitis. Diversos estudios experimentales en animales mostraban que estas lesiones se encontraban con mayor frecuencia en ileon, yeyuno y estómago.^{4,11}

Desde la presencia de estos reportes, se han realizado modelos experimentales para identificar el mecanismo de lesión de la indometacina, sin que hasta el momento se haya logrado especificar dicho mecanismo con exactitud. Dentro de los mecanismos propuestos para explicar la lesión secundaria al uso de indometacina, se reportan: 1) vasoconstricción de lecho espláncico secundario a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, 2) pérdida de efecto citoprotector de las prostaglandinas intraluminales, 3) aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal por interrupción de la fosforilación oxidativa en el metabolismo celular, 4) activación de polimorfonucleares y favoreciendo su infiltración y estancamiento en el lecho vascular, 5) inhibición de la ciclooxigenasa y paso del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de lipooxigenasa con aumento en la producción de Leucotrieno B4 (LTB 4), aumentando la respuesta inflamatoria y activación de macrófagos, y 6) daño directo de la mucosa intestinal por la

generación de radicales libres de oxígeno por metabolismo de xantina oxidasa y por liberación directa de los macrófagos, junto con liberación de enzimas lisosomiales como mieloperoxidasa, elastasa, colagenasa y proteínas catiónicas. Estos daños se observan con mayor frecuencia en el intestino previamente colonizado, permitiendo a las bacterias el cruzar la mucosa epitelial y aumentar la respuesta inflamatoria. Así mismo, se ha visto que la circulación enterohepática perpetúa la presencia de la indometacina y sus metabolitos tóxicos, aumentando considerablemente el grado de lesión.^{26,27,28}

Esta lesión a la aplicación de la indometacina no ha sido constante con su aplicación en los diversos modelos experimentales, reportándose la necesidad de un intestino previamente "dañado" por un evento isquémico que favorezca la aparición de lesión secundaria al medicamento. En el modelo experimental desarrollado por Krasna,²⁹ se observó que el pinzamiento de la Arteria Mesentérica Superior durante 15 minutos, no ocasionaba una lesión isquémica significativa, pero que la aplicación de indometacina a este intestino manipulado se aumentaba considerablemente el daño a la mucosa del epitelio.

Varios fármacos se han utilizado con el fin de disminuir la lesión intestinal por isquemia y reperfusión. El allopurinol ha demostrado eficacia en el manejo de dicha lesión, así como en el manejo de la lesión inducida por indometacina en un modelo con isquemia intestinal disminuyendo los efectos de la indometacina, al parecer por inhibición de la liberación de radicales libres de oxígeno.²¹ Otros de los fármacos utilizados han sido el oxígeno-perfluorocarbonado, la vitamina C, el manitol y las prostaglandinas sintéticas, éstas últimas compensando la inhibición secundaria al uso de indometacina.^{31,32}

La pentoxifilina, un derivado de la metilxantina, es reconocido por sus efectos hemorreológicos y ha sido utilizada en el manejo de la enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, etc.³⁴ A la par de los efectos hemorreológicos por su acción en la desestabilización de la membrana eritrocitaria, se han visto otros efectos que la han hecho utilizable experimentalmente en el manejo de la lesión por isquemia/reperfusión. Dichos efectos son: 1) la relajación del músculo liso vascular, 2) estimulación de las terminaciones nerviosas adrenérgicas sobre las células endoteliales aumentando el flujo en la microcirculación tisular, 3) desestabilización de la membrana de los leucocitos polimorfonucleares y el incremento en la motilidad, 4) aumento en la quimiotaxis de los polimorfonucleares e inhibición de la activación granulocítica inducida por citoquinas, 5) disminución de la síntesis de prostaglandinas y

agregación plaquetaria, y 6) la disminución de formación de radicales libres de oxígeno por leucocitos polimorfonucleares y la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral.^{34,35,36,47,48,48}

Debido a que la pentoxifilina es un fármaco de fácil acceso y aplicación, así como libre de efectos deletéreos importantes utilizado a dosis adecuada, el presente estudio propone la utilización de este medicamento en el manejo de la lesión por isquemia/reperfusión y aplicación de indometacina en el intestino, tomando como base que sus efectos mencionados teóricamente contribuirían a la disminución de este tipo de lesión.

El objetivo de la presente investigación fue comparar la frecuencia de lesión intestinal ante la aplicación de isquemia intestinal transitoria más indometacina, contra la aplicación de las mismas variables junto con la administración de pentoxifilina para el manejo de la lesión. Empleamos el modelo experimental de Krasna,²⁹ con pinzamiento de la AMS y ligadura de las colaterales, asegurando con ello una disminución del flujo vascular mesentérico de hasta el 95% según los reportes previos.

Los hallazgos más significativos en este estudio fueron que la indometacina no provocó lesión intestinal con la magnitud que se señala en estudios previos y, que la administración de pentoxifilina no mostró los efectos de protección con disminución de la lesión intestinal por isquemia/reperfusión al aplicarla con indometacina.

Encontramos que todos los animales de experimentación menos uno presentaron algún grado de lesión intestinal. Sin embargo, en general observamos lesiones intestinales leves, grado 3 según la clasificación de Chiu.⁴⁴ Además, la prevalencia de perforación intestinal fue muy baja, reportándose únicamente 4 especímenes en el grupo general con evidencia de perforación en los hallazgos microscópicos (lesión grado 5) y de los cuales únicamente 1 lo hacía evidente a la exploración macroscópica.

Atribuimos estos hallazgos al hecho de que los modelos previos de lesión intestinal secundaria a indometacina, utilizan el medicamento en forma intravenosa, mientras que en nuestro estudio se utilizó indometacina vía rectal. En los estudios que revisamos y que señalaban la relación de uso de indometacina para cierre de PCA, con la presentación de lesión intestinal, se utilizaron esquemas de indometacina mediante administración intravenosa, sin que

encontráramos algún reporte de administración de indometacina vía rectal con el mismo tipo de lesión intestinal. En la actualidad, se utilizan tanto esquemas de administración de indometacina IV y vía rectal para el manejo del PCA, basados en que las concentraciones necesarias del medicamento para inhibir la síntesis de prostaglandinas se alcanzan con ambas vías. De igual forma se ha señalado que los efectos locales de la indometacina en el epitelio intestinal se exageran cuando el medicamento se aplica en forma intraluminal, posiblemente debido a la mayor concentración del medicamento logrado por la circulación enterohepática y a la colonización del intestino.²⁶

Sin embargo, en nuestro estudio pese a haber administrado las dosis de indometacina vía rectal utilizadas en los esquemas terapéuticos para cierre de PCA, no encontramos el mismo grado de lesión que se reporta para la utilización de la indometacina intravenosa, por lo que podemos inferir que, a pesar de que estas dosis intrarrectales son suficientes para alcanzar un efecto terapéutico sobre el cierre del conducto arterioso, parecen ser insuficientes para lograr un efecto de lesión sobre la mucosa intestinal.

Independientemente de que no se observó el grado de lesión intestinal esperado por el uso de indometacina, llama la atención el hecho de que la pentoxifilina no logró una disminución del daño, observando igual grado de lesión en ambos grupos del estudio y que corresponden a grado 3 de Chiu.⁴⁴ Hammerman⁴⁹ demostró una disminución en el daño isquémico intestinal con manejo de Pentoxifilina utilizando 25mg/kg/iV aplicados directamente en la aorta abdominal, previos a la manipulación quirúrgica para lograr la isquemia. De igual forma Savas⁴⁷ logró el mismo efecto utilizando 50mg/kg/dosis por vía subcutánea. Refsum³⁴ señala la aplicación de este medicamento a 20mg/kg/dosis por vía subcutánea e intraperitoneal, logrando una mejoría del potencial de membrana en reposo ante un evento séptico. Todos estos estudios se realizaron en modelos experimentales en ratas. En nuestro estudio utilizamos las dosis recomendadas previamente en el estudio de Cuellar y Coronado³⁷ (15mg/kg/dosis/SC), donde se reportó una limitación del daño isquémico y una protección del epitelio ante la lesión por reperfusión. Si bien este último estudio reportó los resultados comentados, es probable que su muestra no sea significativa estadísticamente para ser concluyente, además de que en dicho estudio únicamente se utilizó la isquemia temporal como factor agresivo, sin utilizar indometacina. Para la realización de nuestro estudio se calculó el tamaño de la muestra para detectar una diferencia de hasta el 41%, de tal forma podemos considerar que la dosis de 15mg/kg/dosis/SC, no es suficiente para lograr los efectos benéficos de la pentoxifilina que se han reportado previamente. Es necesario

reevaluar este modelo incrementan la dosis vía subcutánea y comparándola con otras vías de administración, ya sea intraperitoneal o por vía intraarterial, así como evaluar el efecto que dosis repetidas de pentoxifilina pudiera ejercer sobre la intensidad de la lesión intestinal.

Los resultados del presente estudio permiten no recomendar el empleo de la pentoxifilina como protector intestinal en modelos de lesión mediada por isquemia e indometacina. Además antes de evaluar su efecto en una fase de experimentación clínica, deben agotarse modificaciones en dosis y tiempos de administración.

9.-BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Behrman RE, Vaughan VC y Nelson WE. Nelson: Tratado de Pediatría. 10ª ed. México, D.F.: Nueva Editorial Interamericana; 1989.
- 2.- Pérez CA, Bustorff-Silva JM, Villaseñor E, Fontkalsrud EW y Atkinson JB. Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants: Is it Safe?. *The Amer Surg* 1988; 64:1007-1009.
- 3.- Drummond WH. Ductus Arteriosus, Spitzer: Intensive Care of The Fetus and Neonate. Mosby-Year Book. Inc. 1996.
- 4.- Nagaraj HS, Sandhu AS, Cook LN, Buchino JJ y Groff DB. Gastrointestinal Perforation Following Indomethacin Therapy in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr Surg* 1981; 16. 1003-1007.
- 5.- Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP. Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant. *N Engl J Med* 1976; 295: 526-529.
- 6.- Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW y cols. Increased Risk of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus Treated with Indomethacin. *Ann Surg* 1996; 224: 350-357.
- 7.- Wagner HR, Ellison RC y Zierler S. Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus en 268 preterm infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 870-875.
- 8.- Robie DK, Waltrip T, García-Prats JA, Pokorny J y Jaksic T. Is Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus the Preferred Initial Approach for the Neonate With Extremely Low Birth Weight?. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1134-1137.
- 9.- Kent TH, Cardelli RM, Stamler FW. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. *Am J Pathol* 1969; 54: 237-249.

- 10.- Harinck E, Van Erbruggen I, Senders RC, y Moolaert AJ. Problems with indomethacin for ductus closure. *Lancet* 1997; 2: 245.
- 11.- Alpan G, Eyal F, Vinograd I, Udassin R, Amir G, Mogle P y Glick B. Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants. *J Pediatr* 1985; 106: 277-281.
- 12.- Patel A, Kaleya R y Sammartano R, Fisiopatología de la isquemia mesentérica. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Interamericana-McGraw Hill*; 1992, 1: 29-38.
- 13.- Bulkley GB, Womack WA, Downey JM. Collateral blood flow in segmental intestinal ischemia: Effects of vasoactive agents. *Surgery* 1986;100: 157-165.
- 14.- Gerkens JF y Shand DG. Effect of indomethacin and aspirin on gastric blood flow and acid secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 646-652.
- 15.- Schoenberg MH y Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21(9): 1376-86.
- 16.- Parks DA, Shah AK y Granger DN. Oxygen Radicals: Effects on Intestinal Vascular Permeability. *Am J Physiol* 1979; 247: G167.
- 17.- Korthuis RJ, Smith JK y Carden DL. Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. *Am J Physiol* 1989; 256: H315.
- 18.- Parks DA y Ganger DN. Contributions of ischemic and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986, 250: G749.
- 19.- Schoenberg MH y Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21: 1376-1386.
- 20.- Zimmerman BJ y Granger DN. Lesión por reperusión. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Interamericana-McGraw Hill* 1992; 1: 61-76.

- 21.- Megison S, Horton JW, Chao H y Walker PB. Prolonged survival and decrease mucosal injury after low-dose enteral Allopurinol prophylaxis en mesenteric ischemia. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 917-921.
- 22.- Blikslager AT, Roberts MC, Rhoads JM y Argenzio RA. Is reperfusion injury an important cause of mucosal damage after porcine intestinal ischemia?. *Surgery* 1997, 121: 526-534.
- 23.- Grisham MB, Hernández LA y Granger DN. Xantine oxidasa and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986; 251: G567.
- 24.- Zimmerman BJ, Grisham MB y Granger DN. Role of oxidants in ischemia/reperfusion induced granulocyte infiltration. *Am J Physiol* 1990; 258: G185.
- 25.- Hernández LA, Grisham MB, Twohig B. Role of neutrophils in ischemia/reperfusion/induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987; 253: H699.
- 26.- Cronen PW, Nagaraj HS, Janik JS, Groff DB, Passmore JC y Hock CE. Effect of Indomethacin on Mesenteric Circulation in Mongrel Dogs. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 474-476.
- 27.- Battarbee HD, Grisham MB, Johnson GG y Zavec JH. Superior mesenteric artery blood flow and indomethacin-induced intestinal injury and inflammation. *Am J Physiol* 1996; 34: G605-612.
- 28.- Chmisse HM, Antoon JS, Kvietys PR, Grisham MB y Perry MA. Role of Leukocytes in indomethacin-induced small bowel injury in the rat. *Am J Physiol* 1994; 29: G239-G243
- 29.- Krasna IH y Kim H. Indomethacin Administration After Temporary Ischemia Causes Bowel Necrosis in Mice. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 805-807.
- 30.- Krasna IH y Lee RT. Allopurinol Protects the Bowel From Necrosis Caused by Indomethacin and Temporary Intestinal Ischemic in Mice. *J Pediatr Surg* 1993; 28:1175-1177.
- 31.- O'Donnell KA, Caty MG, Zheng S, Rossman JE y Azizkhan RG. Oxygenated Intraluminal Perfluorocarbon Protects Intestinal Mucosa From Ischemia/Reperfusion Injury. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 361-365.

- 32.- Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Dilsiz A, Duman S y Aktan M. Treatment of Intestinal Reperfusion Injury Using Antioxidative Agents. *J Pediatr Surg* 1988; 33: 1536-1539.
- 33.- Ganser V y Boksay I. Effect of Pentoxifylline on cerebral oedema in cats. *Neurology* 1974; 24: 487-493.
- 34.- Refsum SE, Norwood W, Rowlands BJ y Boston VE. Pentoxifylline improves resting membrane potential in sepsis. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1144-1146.
- 35.- Krause PJ, Maderazo EG, Contrino J, Eisenfeld L, Herson VC, Greca N y cols. Modulation of neonatal neutrophil function by Pentoxifylline. *Pediatr Res* 1991; 29: 123-127.
- 36.- Hill HR, Augustine NH, Newton JA, Shigeoka AO, Morris E y Sacchi F. Correction of a developmental defect in neutrophil activation and movement. *Am J Pathol* 1987; 128: 123-127.
- 37.- Coronado-Aguirre S. Y Cuellar-Guerra O. Uso de Pentoxifilina en el manejo de lesión isquémica intestinal. Tesis para obtención de título de Cirujano Pediatra; Universidad Autónoma de México, 1996.
- 38.- Tyson JE y Desa DJ. Tromboatheromatous complications of umbilical arterial catheterization in the newborn period. *Clinicopathological study. Arch Dis Child* 1976; 51: 744-754.
- 39.- Touloukian RJ y Kadar A. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion: A clinical and experimental study. *Pediatrics* 1973; 51: 30-43.
- 40.- Mollitt DL y Poulos ND. The Role of Pentoxifylline in Endotoxin-Induced Alterations of Red Cell Deformability and Whole Blood Viscosity in the Neonate. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 572-574.
- 41.- Megison SM y Horton JW. A New Model for Intestinal Ischemia in the Rat. *J Surg Res* 1990; 49: 168-173.
- 42.- Serafin WE. Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York.: The McGraw Hill Companies Inc., 1996.

- 43.- Insel PA. Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York.: The McGraw Hill Companies Inc.; 1996.
- 44.- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ y Gurd FN. Intestinal Mucosal Lesion in Low-Flow States. Arch Surg 1970; 101: 478-483.
- 45.- Brown MF, Ross AJ, Dasher J, Turley DL, Ziegler DL y O'Neill JA. The Role of Leukocytes in Mediating Mucosal Injury of Intestinal Ischemia/Reperfusion. J Pediatr Surg 1990; 25: 214-217.
- 46.- Kurtel H, Fujimoto K, Zimmerman BJ, Granger DN y Tso P. Ischemia-Reperfusion-Induced mucosal dysfunction: role of neutrophils. Am J Physiol 1991; 261: G490-G495.
- 47.- Savas C, Aras T, Çakmak M, Bilgehan A, Ataoglu O, Türközkan N y cols. Pentoxifylline Inhibits Overflow and Reduces Intestinal Reperfusion Injury. J Pediatr Surg 1997; 32: 905-910.
- 48.- Kishi M, Tanaka H, Seiyama A, Takaoka M, Matsuoka T, Yoshioaka T y Sugimoto H. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia. Am J Physiol 1998; 274: H1435-H1442.
- 49.- Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, Kaplan M, Schimmel M, Eidelman AI y cols. Amelioration of Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Intestine by Pentoxifylline-Mediated Inhibition of Xantine Oxidase. JPGN 1999; 29: 69-74.

Hoja de Recolección de datos

No de Rata: _____

Peso: _____

Sexo: () hembra () macho

No. de jaula: _____

GRUPO DE ESTUDIO: _____

Fecha	No. dosis indometacina	No. dosis pentoxifilina

Hallazgos macroscópicos: Perforación (si) (no)

Grado de lesión intestinal por Clasif. De Chiu.: _____

Observaciones médico patólogo:

CUADRO 1

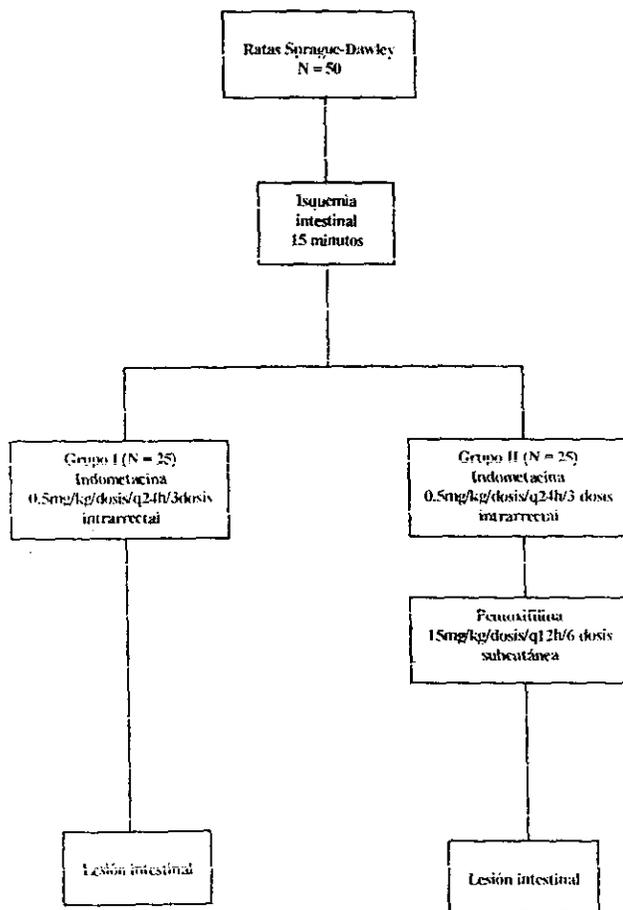
Grados de lesión intestinal en ambos grupos.

Grado de lesión	Grupo		n
	1	2	
0	0	1	1
1	5	3	8
1	5	3	8
2	7	2	9
2	7	2	9
3	8	11	19
3	8	11	19
4	3	6	9
4	3	6	9
5	2	2	4
5	2	2	4
Total	25	25	50
Total	25	25	50

p = 0.19

FIGURA 1

Descripción General del Estudio





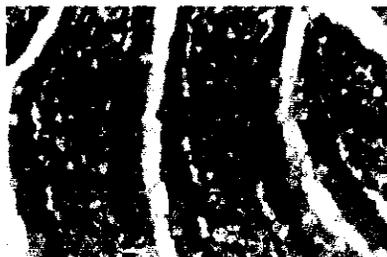
Lesión grado 0



Lesión grado 0



Lesión grado I



Lesión grado I



Lesión grado II



Lesión grado II



Lesión grado III



Lesión grado III



Lesión grado IV



Lesión grado IV



Lesión grado V



Lesión grado V