

11209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

30



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER IAP.  
CATEDRA DE CIRUGIA "CARLOS PERALTA"

PAPEL PROTECTOR DE LA PENTOXIFILINA EN LA  
LESION INDUCIDA POR ISQUEMIA-REPERFUSION  
EN HIGADO DE RATA. MODELO EXPERIMENTAL

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN: CIRUGIA GENERAL**

P R E S E N T A :

**DR. CARLOS FLOREZ ZORRILLA**



*A. Chousleb*

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALBERTO CHOUSLEB K.  
PROFESOR TITULAR DE CURSO: DR. JORGE CERVANTES C.

*[Signature]*

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE DEL 2000

285499



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

1. AGRADECIMIENTOS .....	3
2. CREDITOS.....	5
3. INTRODUCCION .....	6
4. MARCO TEORICO.....	10
5. JUSTIFICACION.....	16
6. MATERIAL Y METODO .....	17
7. RESULTADOS.....	20
8. DISCUSION .....	23
9. CONCLUSION.....	27
10. BIBLIOGRAFIA.....	28

## AGRADECIMIENTOS:

A Dios por sobre todas las cosas .

A mis padres, Carlos Alberto y Matilde, quienes gracias a su esfuerzo y sacrificio constante ha sido posible una vez más dar éste paso adelante en mi formación profesional.

A mis hermanos Pietro y Karla quienes con gran paciencia también soportaron los momentos difíciles

A mi tío Lorenzo a quien debo su importante apoyo y sin el cual no hubiera sido posible seguir adelante.

A mi abuelo Wenche quien con su ejemplo sembró en mi la pasión por la Medicina.

A mis profesores y maestros de curso, Dr. Jorge Cervantes Castro, Guillermo Rojas Reyna y Felipe Cervantes Monteil les agradezco sus enseñanzas, paciencia, apoyo y sobretodo su amistad.

A los doctores Alberto Chousleb y Maria del Carmén Hernandez Varo, asesores de ésta tesis y coordinadores del Laboratorio de Cirugía Experimental “ Karl Storz ”

A los doctores y maestros Leopoldo Guzman Navarro, Elías Dergal Badue, Miguel Benbassat Palacci , Samuel Schuchleib Chaba , Jorge Ortiz de la Peña , César Decanini Terán y Rafael Padilla Longoria, todo mi aprecio por los conocimientos y la amistad que me brindaron.

A todos los cirujanos del Hospital ABC quienes participaron en mi formación profesional y que por ser numerosos omití mencionar.

A mis compañeros residentes y ex residentes con quienes compartí momentos alegres y también los difíciles.

A la Cátedra de Cirugía “ Carlos Peralta ” que llegó para impulsar el desarrollo de nuestra residencia quirúrgica y sin cuyo apoyo no hubiera sido posible culminar ésta tesis.

**CREDITOS:**

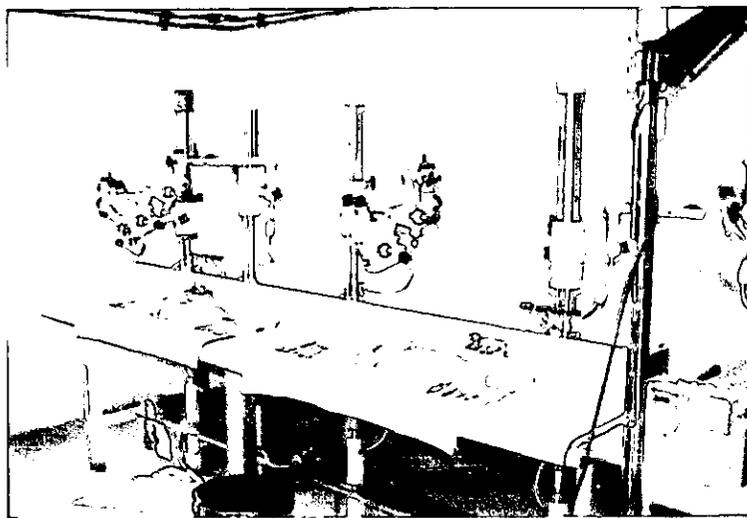
Al Laboratorio de Cirugía Experimental “ Karl Storz ” en cuyas instalaciones se llevó a cabo éste estudio experimental.

Al Bioterio Central de la Universidad Nacional Autónoma de México por facilitar la adquisición de los modelos animales.

De manera especial a Ramiro y Gerardo compañeros residentes y coautores de éste trabajo.

Al Departamento de Patología Clínica del Hospital ABC quienes fueron los encargados del procesamiento y diagnóstico histopatológico.

Al Departamento de Enseñanza e Investigación Médica del Hospital ABC por su financiamiento.



Laboratorio de microcirugía. Centro de Cirugía Experimental  
Brimex II "Karl Storz". Hospital ABC.

52

## INTRODUCCION

La reducción del aporte sanguíneo (isquemia) y su restitución a niveles normales (reperusión) ocurren con frecuencia en una gran cantidad de situaciones clínicas. Así ejemplos relacionados a isquemia-reperusión (I/R) incluyen trasplante, pinzamiento aórtico, choque hipovolémico, isquemia intestinal, isquemia miocárdica etc <sup>1,4</sup>.

En los últimos 20 años se ha desarrollado un gran interés especialmente debido a las complicaciones posteriores a I/R , como falla multiorgánica (FOM), al impacto de la cardiopatía isquémica en países occidentales y finalmente al auge de la cirugía de trasplantes <sup>4</sup>.

La fuente de energía de muchos mecanismos biosintéticos celulares es el adenosin trifosfato (ATP), mientras la glucólisis puede producir ATP aún en ausencia de oxígeno, la más eficiente fuente de ATP proviene del metabolismo aeróbico a través del ciclo del ácido cítrico y posteriormente de la fosforilación

oxidativa. Cuando hay isquemia la fuente de energía proviene del metabolismo anaeróbico, el cual es incapaz de satisfacer las necesidades energéticas de los tejidos, produciéndose acidosis láctica y pérdida del gradiente iónico a través de las membranas. La capacidad de las células de sobrevivir éstos cambios varían dependiendo del tipo de tejido, tiempo de exposición y temperatura <sup>1,4,8</sup>.

Los tejidos sometidos a isquemia necesitan urgentemente la restauración del aporte sanguíneo, sin embargo de manera paradójica ésta reperfusión puede contribuir al desarrollo de lesión tisular <sup>5,8,9</sup>. Muchos mecanismos se han propuesto para explicar éste fenómeno, así se han mencionado la hipoxia-acidosis, formación de radicales libres de oxígeno, citoquinas, degranulación lisosomal, etc <sup>9,10,11,12,13,14</sup>.

En estudios experimentales Grisham <sup>4</sup> en 1986 encontró una infiltración de neutrófilos importante en intestino de gatos posterior a 3 horas de isquemia y 1 hora de reperfusión. Esto mismo se pudo corroborar en hígado y riñón de rata, pulmón de conejo y músculo sartorio en perros.

Se ha postulado que el mecanismo principal en el daño hepático inducido por I/R lo constituye la conversión de la enzima xantino deshidrogenasa (XDH) a su forma productora de radicales libres, la xantino oxidasa (XO)<sup>1,3,5,17</sup>, sin embargo ésta teoría ha sido cuestionada debido al desconocimiento de la distribución celular de la XDH y XO y la velocidad de conversión a XO en células viables. Existen otros factores relacionados incluyendo la apoptosis de las células de Küpffer, depósito de selectinas, integrinas e inmunoglobulinas<sup>14,15</sup>.

El pinzamiento de la triada portal (Maniobra de Pringle)<sup>4</sup> es generalmente utilizada en cirugía hepática para minimizar el sangrado, sin embargo sus efectos secundarios a I/R han sido valorados a través del aumento de las transaminasas y bilirrubina séricas. Una estrategia dirigida a contrarrestar lo anterior sería precondicionar el hígado a la isquemia a través de la utilización de pentoxifilina intravenosa preoperatoria<sup>3,17,26</sup>.

La pentoxifilina, un derivado de la metilxantina ha mostrado en algunos estudios experimentales en perros, cerdos y ratas efectos biológicos benéficos en sepsis, hemorragia e isquemia <sup>3,5,17,18,19</sup>. Su principal acción es la de inhibir a la XDH sin embargo se le han propuesto múltiples efectos en la cascada de la inflamación como inhibidor de granulación de lisosomas y del aumento intracelular de calcio, además de su capacidad de incrementar el AMPc y disminuir el factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucina 6 (IL-6) <sup>3,5</sup>.

## MARCO TEORICO

El daño inducido por isquemia/reperfusión (I/R) ha sido motivo de una intensa investigación en modelos experimentales siendo escasos los estudios en humanos, sin embargo se conocen múltiples mecanismos responsables de éste daño, considerándose el principal mecanismo de ellos el producido por los radicales libres de oxígeno que son metabolitos de la enzima xantino oxidasa <sup>1,2</sup>, así ante un evento isquémico las moléculas de ATP se degradan hasta hipoxantina y ésta al momento de la reperfusión sufre cambios enzimáticos a través de la xantino deshidrogenasa <sup>1,2,3,4,5,6</sup>. ( Tabla 1 ).

Se han propuesto sin embargo otros mecanismos responsables del daño por I/R como son : Hipoxia-acidosis, moléculas de adhesión como las selectinas e integrinas, factor de necrosis tumoral (FNT), apoptosis y caspasas <sup>7,8,9,10,11,15</sup> entre otros .

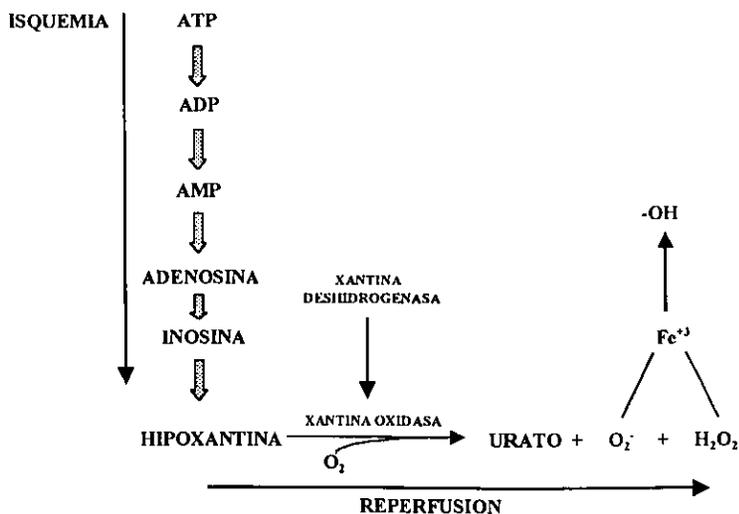


Tabla 1. Formación de radicales libres ( OH,  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  ) posterior a la degradación del ATP en modelos de Isquemia/Reperusión.

Se dice que los chinos e hindúes en el siglo II a.c ya realizaban transplante de órganos, sin embargo éstos se han considerado como leyendas y tradiciones orales de esas culturas.

Gaspare Tagliacozzi, en Bolonia ( 1547-1599 ) describió en su libro " De Curtorum Chirugia per Insitionem " técnicas refinadas para la toma de injertos y

rinoplastías. Más tarde personajes como John Hunter, Jacques Riverton y Charles Brown-Sequard, sugirieron la posibilidad de realizar trasplantes de órganos y extremidades amputadas <sup>1,4</sup>.

El mejor conocimiento de la bioquímica, la evolución tecnológica de la medicina y la cirugía han hecho posible que se revolucionara la cirugía de trasplantes, así Alexis Carrel y Lindbergh en 1938 preservaron (sin reimplantar) órganos como tiroides, riñón y ovario. Entre 1936 y 1949 Vorony, un cirujano ruso realizó 5 trasplantes renales sin éxito, hasta que en 1954 Murray trasplantó con éxito un riñón de un gemelo sano a otro enfermo <sup>1,4</sup>. Starzl a finales de los años 50 y principios de los 60 estudió la posibilidad del trasplante hepático, realizando en 1963 el primer trasplante hepático aunque con resultados poco satisfactorios, siendo hasta 1967 cuando se pudo lograr resultados favorables y sobrevida prolongada <sup>1,4,16</sup>.

Inicialmente fue la hipotermia el método utilizado para la preservación de órganos, llevando los órganos a temperaturas entre 6 a 10 °C lo cual reducía

significativamente el metabolismo basal, sin embargo éste se mantenía en al menos un 10%. Los efectos de la hipotermia no eran inocuos inactivando a su vez la glicólisis por bloqueo de enzimas como la glucógeno fosforilasa y el gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa, así como el metabolismo de los ácidos grasos por bloqueo de la enzima piruvato carboxilasa <sup>1,4,15</sup>. (Tabla 2)

Un problema básico en la preservación fría es que la bomba de sodio se detiene y las células progresivamente pierden potasio y magnesio, ganando agua y sodio (edema), esto llevó a la formulación de soluciones preservantes ricas en potasio como la Collins, Euro-Collins y Wisconsin <sup>1</sup>. (Tabla 3) A pesar de éstos adelantos la solución no se conseguía aún, ya que las altas concentraciones de potasio conducían a alteraciones cardíacas al momento de la reperfusión, no habiéndose resuelto hasta el momento la concentración ideal de éstas soluciones.

Tabla 2. Posible rol del complejo calcio-calmodulina en hipotermia.

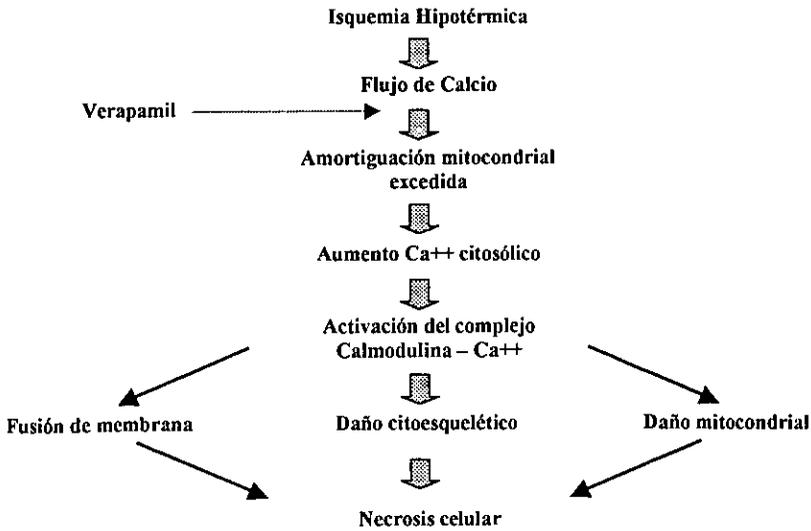
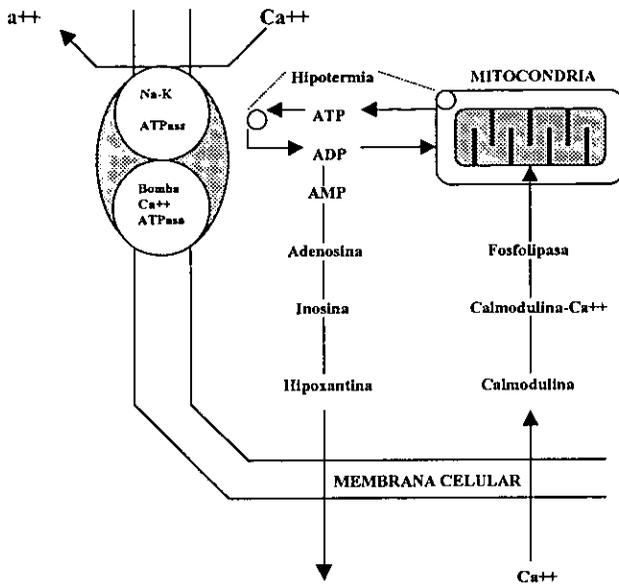


Tabla 3. Composición de tres soluciones de preservación hipotérmica

	Collins	Euro-Collins	UW
K <sup>+</sup> (mmol/l)	115	115	125
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	10	10	30
Mg <sup>++</sup> (mmol/l)	30		5
Ca <sup>++</sup> (mmol/l)			
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	57.5	57.5	25
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	15	15	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	10	10	
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (mmol/l)	30		5
Lactobionato (mmol/l)			100
Glucosa (mmol/l)	126	194	
Rafinosa (mmol/l)			30
Osmolaridad (mOsm/kg)	320	355	320
Hidroxietil almidón (g/l)			50
Glutación (mmol/l)			3
Adenosina (mmol/l)			5
Alopurinol (mmol/l)			1
Insulina (U/l)			40
Dexametasona (g/l)			16
Penicilina (U/l)			200,000
PH (a 25°C)	7.0 - 7.3	7.0 - 7.3	7.4

Se pensó a continuación en la posibilidad de “preacondicionar” los órganos con medicamentos que de alguna manera previnieran o delimitaran el daño posterior a la isquemia/reperfusión normotérmica <sup>3,5,17,19</sup>, así se diseñaron estudios experimentales en modelos animales utilizando bloqueadores de los canales de calcio <sup>21,22,23,24,25</sup>, y más recientemente óxido nítrico e inhibidores de la enzima xantino deshidrogenasa <sup>17,26</sup>.

Se ha encontrado que el daño es limitado en los grupos tratados con verapamil, nifedipina, pentoxifilina, lisofilina, y óxido nítrico <sup>23,24,25</sup>. Se ha podido determinar que la rata no tolera un pinzamiento hepático total por más de 75 minutos, y que los daños inducidos por I/R se autolimitan entre las 6 y 8 horas post reperfusión <sup>17</sup>. Los estudios son alentadores faltando en muchos casos valoración a las 24 horas post reperfusión.

Se han tomado en consideración como marcadores del daño por I/R, la producción de bilis, los niveles séricos de transaminasas y la actividad de la caspasa 3 y 8, así como la evidencia histológica de lesión <sup>9,15,20,27</sup>.

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina que tiene efectos biológicos benéficos en sepsis, hemorragia e isquemia normotérmica en varios órganos. Se han propuesto mecanismos de protección entre los que se incluyen sus propiedades hemorreológicas, vasodilatadoras, prevención de formación de radicales libres y activación de células de Kúpffer así como inhibición de citoquinas y neutrófilos<sup>3,17,18</sup>.

En el hígado la pentoxifilina ha mostrado incrementar la superficie de oxigenación y restablecer la función hepatocelular posterior a la hemorragia y/o Isquemia<sup>3</sup>. La mayoría de estudios han utilizado animales pequeños, especialmente roedores en donde el medicamento fue utilizado como solución de “lavado”.

Recientemente se realizó el primer estudio con pentoxifilina IV en humanos, Clavien y cols<sup>26</sup> incluyeron a 24 pacientes a los que se les realizó hepatectomía recibiendo “preacondicionamiento” con pentoxifilina concluyendo que fue efectivo en la limitación del daño y reducción de la apoptosis.

## JUSTIFICACION.

Con el auge de la cirugía de trasplantes y el mejor conocimiento de los mecanismos responsables del daño producido por isquemia/reperfusión, se han propuesto múltiples teorías destinadas a poder inhibir o limitar éste daño.

Como es ya conocido uno de los principales mecanismos propuestos es el daño secundario a metabolitos de la enzima xantino oxidasa. En el caso particular del hígado se cree que la inhibición de la enzima xantino deshidrogenasa y de elementos de la cascada de la inflamación podría ser benéfico en situaciones de isquemia caliente y reperfusión, como por ejemplo la hepatectomía lobar y/o segmentaria, trauma y trasplante hepático.

La hipótesis es que la administración de pentoxifilina IV antes de producirse la isquemia limitará la magnitud del daño inducido por reperfusión y que siendo un método sencillo de realizar podría tener un lugar en la cirugía hepática donde se somete a isquemia a éste órgano.

## MATERIAL Y METODO

En el laboratorio de cirugía experimental "Karl Storz" del Hospital ABC, se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorio, en ratas Wistar macho de 280-300 gramos de peso .

Se obtuvo pentoxifilina IV ( Trental; Laboratorios Hoescht-Marion-Roussel, México DF ). La pentoxifilina se aplicó en bolo a una dosis de 50 mg/kg (20mgs/ml). La anestesia se indujo con pentobarbital 25 mg/kg intraperitoneal. Se canalizó la vena dorsal del pene para la administración de la pentoxifilina.

### Protocolo de tratamiento

Se formó 2 grupos. Grupo I ( n=10 ) recibió 50 mg/kg IV de pentoxifilina, el grupo II ( n=10 ) no se le administró medicamento. Al grupo I se le realizó el aislamiento vascular y pinzamiento 5 minutos posterior a la administración de la

pentoxifilina mientras que al grupo II les fue realizado el pinzamiento una vez aislado el paquete arterial y venoso.

#### Procedimiento quirúrgico

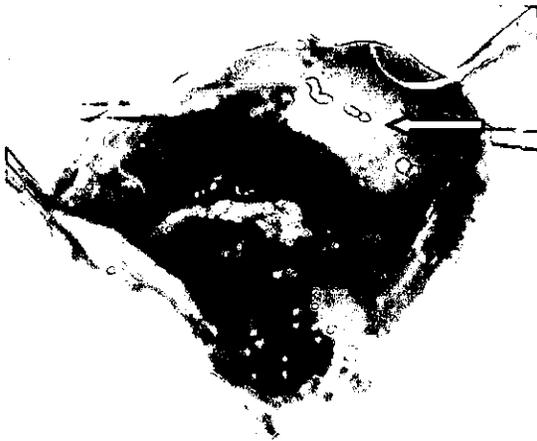
Se colocó a las ratas en decúbito dorsal y se les practicó una laparotomía por línea media abdominal y se administró pentoxifilina IV al grupo estudio.

Se identificó la rama arterial y venosa de un lóbulo hepático aislado realizando pinzamiento total durante 10 minutos, restituyendo el flujo sanguíneo a continuación (Fig 1). A todas las ratas se les cerró el abdomen y se les permitió alimentarse con solución glucosada al 5% ad libitum.

Se reoperaron a todas las ratas 24 horas después y se realizó lobectomía hepática, realizando valoración macroscópica (Fig 2), preservando las muestras en formalina y enviándolas al laboratorio de patología.



**Fig. 1.** Aislamiento vascular selectivo del lóbulo hepático superior.



**Fig. 2.** Nótese los cambios isquémicos macroscópicos en el lóbulo hepático superior

### Estudio histopatológico

Se realizó tinción con hematoxilina/eosina (H/E) y se reportó como infiltrado neutrofílico, dilatación sinusoidal y linfática, disociación de cordones hepáticos, hemorragia y necrosis.

### Análisis estadístico

Se realizó análisis comparativo con respecto al desarrollo de isquemia hepática tanto macroscópica como microscópicamente.

Se calculó el riesgo absoluto en el grupo expuesto y no expuesto, riesgo relativo, y el riesgo atribuible.

## RESULTADOS

En ambos grupos ( estudio y control ) falleció una rata en el perioperatorio inmediato, atribuyéndose a complicación anestésica .

En el grupo I el tiempo operatorio fue en promedio de 30 minutos , mientras que en el grupo II (control) el tiempo operatorio promedio fue de 35 minutos.

No se encontró lesión hepática previo a la realización de isquemia en ambos grupos, así como no se demostró cambios macroscópicos durante ésta.

Se realizó valoración macroscópica del lóbulo hepático sometido a isquemia a las 24 horas del postoperatorio, encontrando hígado normal en el 50% del Grupo I (estudio) y en el 25% del Grupo control. Con respecto a cambios isquémicos significativos se encontró solo en el 12.5% del grupo estudio vs. 50 % del grupo control. (Tabla 4)

Se realizó un corte de los primeros 8 casos (Grupo estudio, n=4; Grupo control ,n=4) para valorar los cambios histológicos : Infiltrado neutrofilico, dilatación de

sinusoides y linfáticos, disociación de cordones, hemorragia y necrosis. (Fig.3 y 4)

Se encontró diferencia significativa con respecto a la hemorragia y necrosis,

mismas que se presentaron predominantemente en el grupo control.(Tabla 5)

Tabla 4. Evaluación macroscópica del lóbulo hepático sometido a isquemia a las 24 horas post-reperfusión.

Características	Grupo I (estudio)	Grupo II (control)
Normal	4 (50%)	2 (25%)
Isquemia focal	3 (37.5%)	2 (25%)
Isquemia generalizada	1 (12.5%)	3 (37.5%)
Areas de necrosis	0	1 (12.5%)

Tabla 5. Hallazgos histológicos.

Parámetros	Grupo I (estudio)	Grupo II (control)
Infiltrado neutrofílico	2 (50%)	3 (75%)
Dilatación sinusoidal y linfática	4 (100%)	4 (100%)
Disociación de cordones hepáticos	3 (75%)	3 (75%)
Hemorragia	1 (25%)	3 (75%)
Necrosis	0	3 (75%)

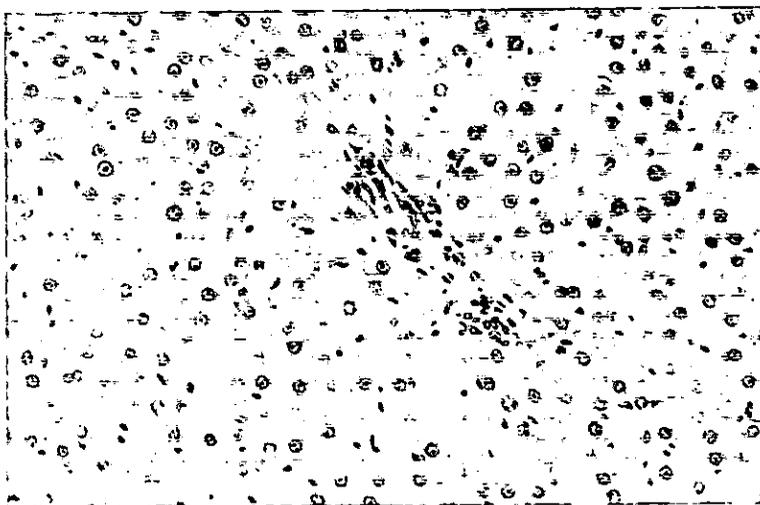


Fig. 3. Caso estudio. Se observa ligera dilatación sinusoidal y linfática.

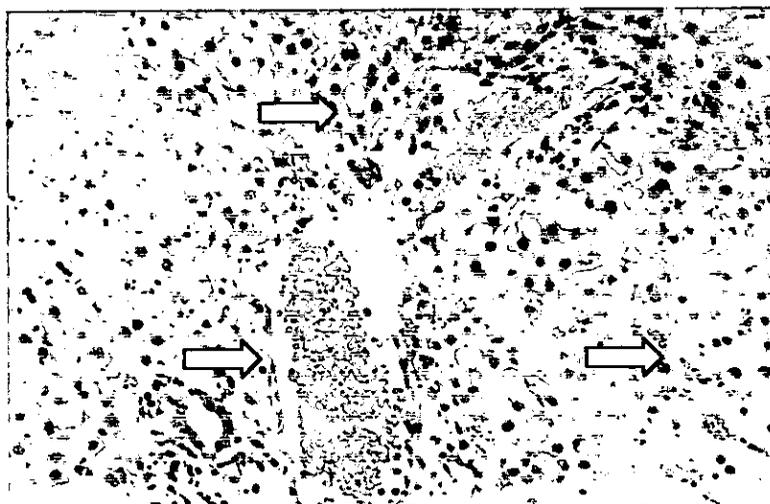


Fig. 4. Caso control. Obsérvese la vacuolización, congestión y áreas de necrosis

Se calculó el riesgo absoluto en el grupo estudio y control, siendo de 0% y 0.75% respectivamente. La tasa de exposición entre casos (estudio) fue de 0 y en el grupo control de 0.8.

El riesgo relativo fue de 0 y el riesgo atribuible de - 0.75

Se consideró que existió una diferencia significativa a favor del grupo estudio vs. grupo control a pesar del tamaño de la muestra.

## DISCUSION

El daño inducido por isquemia / reperfusión es una causa significativa de fracasos tanto en la cirugía de transplantes, trauma y resección hepática <sup>1</sup>.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de éste daño así como de la preservación de órganos ha motivado una serie de estudios experimentales en porcinos, perros, y roedores <sup>3</sup>. En los modelos de isquemia normotérmica no se sabe a ciencia cierta cual es el tiempo requerido de isquemia que produzca cambios histológicos importantes, en algunas series <sup>17</sup> se ha mencionado que el hígado de rata no tolera aislamiento vascular por más de 75 minutos, mientras otros <sup>26</sup> sostienen que bastan 10 minutos para encontrar cambios significativos histológicos y bioquímicos .

En el ser humano Feliciano <sup>28</sup> sostiene que la maniobra de Pringle puede llevarse sin problema a un máximo de minutos, sin embargo otros prefieren el pinzamiento intermitente a pesar de que esto último ha demostrado menores complicaciones por I/R pero mayor sangrado operatorio<sup>26</sup>.

La pentoxifilina ha demostrado ser efectiva en revertir el daño causado por isquemia hemorrágica e I/R en ratas <sup>3,17,18</sup>. Otros estudios han utilizado la pentoxifilina intraperitoneal y/o como solución de lavado como agente preservante <sup>1,4</sup>.

En nuestro estudio planteamos valorar el daño inducido por isquemia reperfusión a 24 horas postoperatorio, ya que se ha reportado limitación del daño a las 6 a 8 horas post-reperfusión <sup>17</sup>, sin conocerse con exactitud en muchos casos la repercusión histológica.

Los vida media de la pentoxifilina IV es de 20 a 25 minutos, alcanzando sus metabolitos concentraciones plasmáticas entre 5 y 8 veces mayores que la pentoxifilina, y vida media de 60 a 90 minutos <sup>17,26</sup>. La pentoxifilina es metabolizada principalmente por 3 vías: reducción, eritrocitaria y oxidación / desmetilación, ésta última en el hígado <sup>1</sup>.

Se han descrito marcadores de daño hepático para determinar el grado de lesión por I/R. En el porcino se ha descrito a la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) como muy sensible, mientras que en ratas se han utilizado TGO, TGP y hallazgos

histológicos<sup>1,3,5</sup>. No se tomaron biopsias en el postoperatorio inmediato donde se hubieran podido demostrar la intensa infiltración neutrofílica<sup>9,12</sup>, sin embargo el propósito del estudio fue encontrar cambios macrocÓpicos e histolÓgicos a las 24 horas post-reperfusiÓn.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son comparables a los de otras series<sup>6,7,17,18,19</sup>, sin embargo no ha sido posible determinar con exactitud el nÚmero de casos necesarios a tratar, ya que se carece aÚn del conocimiento completo de la fisiopatología d modelos animales. Otros estudios realizaron experimentos similares utilizando como modelo al porcino, gatos, perros, aunque nosotros consideramos a la rata wistar como el modelo experimental ideal ya que su anatomía permite una fÁcil disecciÓn vascular hepática y por otro lado es relativamente fÁcil tratar volÚmenes mayores de casos en un laboratorio.

Con respecto a los hallazgos histopatolÓgicos, si bien encontramos una marcada diferencia en el desarrollo de hemorragia y necrosis en el grupo estudio, tambiÓn encontramos menor intensidad de la respuesta inflamatoria mediada por neutrÓfilos

así como y así como en el grado de dilatación sinusoidal y linfática.

Creemos que será necesario evaluar en un posterior estudio, los cambios histológicos a largo plazo, ya que no sabemos el impacto en la sobrevida ni sus secuelas. Hasta la fecha solo existe un estudio que llevó a un máximo de 3 días el período de reperfusión<sup>17</sup>.

Clavien y cols <sup>26</sup> realizaron el primer estudio en humanos utilizando pentoxifilina intravenosa con buenos resultados, sin embargo faltan aún muchos estudios prospectivos y aleatorios para validar estos resultados.

## CONCLUSIONES

La administración intravenosa de pentoxifilina preoperatoria mostró de manera significativa disminuir el riesgo de desarrollar necrosis hepática posterior a un período de isquemia reperfusión en la rata.

Los parámetros como: Infiltrado neutrofilico, dilatación sinusoidal y disociación de cordones hepáticos aunque presentes sin diferencia significativa en ambos grupos, fue en menor intensidad de severidad en el grupo estudio.

Se necesitan estudios a largo plazo y con mayor número de casos para poder validar nuestros hallazgos, sin embargo estos fueron similares a otros estudios realizados con igual y mayor número de casos e inclusive en humanos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Toledo-Pereyra LH. Organ procurement and preservation for transplantation. Chapman & Hall 1997. 2<sup>nd</sup> edition, pages 1-138.
2. Metzger J., Lauterburg BH. Effect of allopurinol on oxidant stress and hepatic function following ischemia and reperfusion in the rat. *Liver* 1988;8:344-9.
3. Hotchkiss R., Karl I. Pentoxifylline and modulation of the inflammatory response. *Crit Care Med* 1998;26:427-8.
4. Santiago-Delpín EA., Ruiz Speare JO. Transplante de órganos. JGH editores, 1999;3-13.
5. Wiezorek J., Brown D., Kupperman D., Brass C. Rapid conversion to high xantine oxidase activity in viable Küpffer cells during hypoxia. *J Clin Invest* 1994;94:2224-30.
6. Karwinsky W., Soreide O. Allopurinol improves scavenging ability of the liver after ischemia reperfusion injury. *Liver* 1997;17:139-43.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

7. Barie P. Schemes against ischemia; solutions for reperfusion injury. *Crit Care Med* 1999;27:684-5.
8. Zwacka R., Zhang Y., Halldorson J., Schlossberg H., Dudus L., Engelhardt J. CD4 sup + T-lymphocytes mediate ischemia/reperfusion-induced inflammatory responses in mouse liver. *J Clin Invest* 1997;100:279-89.
9. Kushimoto S., Okajima K., Uchiba M., Murakami K., Harada N., Okabe H., Takatsuki K. Role of granulocyte elastase in ischemia/reperfusion injury of rat liver. *Crit Care Med* 1996;24:1908-12.
10. Yoshimura N., Kabayashi Y., Nakamura K., Yamagishi H., Oka T. The effect of tissue factor pathway inhibitor on hepatic ischemic reperfusion injury of the rat. *Transplantation* 1999;67:45-53.
11. Kobayashi Y., Yoshimura N., Nakamura K., Yamagisho H., Oka T. Expression of tissue factor in hepatic ischemic reperfusion injury of the rat. *Transplantation* 1998;66:708-16.

12. Jaeschke H., Farhood A., Smith CW. Neutrophils contribute to ischemia reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J* 1990;4:3355-9.
13. Jaeschke H., Smith CW., Mitchell JR. Reactive oxygen species during ischemia-reflow injury in isolated perfused rat liver. *J Clin Invest* 1988;81:1240-6.
14. Jaeschke H. Cellular adhesion molecules: regulation and functional significance in the pathogenesis of liver diseases. *Am J Physiol* 1997;273:G602-11.
15. Jaeschke H. Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:402-8.
16. Starzl TE. Historic landmarks in clinical transplantation. *World J Surg* 2000;24:834-43.
17. Fabia R., Travis D., Levy M., Husberg B., Goldstein R., Klintmalm G. Effect of pentoxifylline on hepatic ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 1997;121:520-5.

18. Portakal O., Inal-Erden M. Effects of pentoxifylline and coenzyme Q10 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Biochem* 1999;32:461-6.
19. Wattanasirichaigoon S. Lisofylline ameliorates intestinal and hepatic injury induced by hemorrhage and resuscitation in rats. *Crit Care Med* 2000;28:1540-9.
20. Rodriguez AA., LaMorte WW., Hanrahan LM., Hopkins SR., O'Keane JC., Cachecho R., Hirsch EF. Liver viability after ischemia-reperfusion. *Arch Surg* 1991;126:767-72.
21. Nauta RJ., Tsimoyiannis E., Uribe M., Walsch DB., Miller D., Butterfield A. The role of calcium ions and calcium channel entry blockers in experimental ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Ann Surg* 1991;213:137-42.
22. Karwinsky W., García R., Helton WS. Protective effects of the calcium channel blocker verapamil on hepatic function following warm ischemia. *J Surg Res* 1996;64:150-5.

23. Chávez-Cartaya RE., Pino DeSola G., Ramírez-Romero P., Calne RY., Jamieson NV. Ischemia and reperfusion injury of the rat liver: the role of nimodipine. *J Surg Res* 1996;60:199-206.
24. Stein HJ., Oosthuizen MM., Hinder RA., Lamprechts H. Effect of verapamil on hepatic ischemia/reperfusion injury. *Am J Surg* 1993;165:96-100.
25. Isozaki H., Fujii K., Nomura E., Hara H. Calcium concentration in hepatocytes during liver ischemia-reperfusion injury and the effects of diltiazem and citrate on perfused rat liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:291-7.
26. Clavien PA., Yadav S., Sindram D., Bentley R. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000;232:xxxxxx
27. Bowers BA., Branum GD., Rotolo FS., Watters CR., Meyers WC. Bile flow-an index of ischemic injury. *J Surg Res* 1987;42:565-9.
28. Feliciano DW, Pachter HL. Complex hepatic injuries . *Surg Clin North Am* 1996;76:763-82.