



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

EVALUACIÓN DEL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO  
Y ÁCIDOS GRASOS  $\Omega$ 3-POLIINSATURADOS, COMO  
ESTRATEGIA PARA EL CIERRE DE FÍSTULAS  
PERSISTENTES DEL TRACTO DIGESTIVO

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. ALEXANDER MAURICE SEGOVIA MOLINAS



ASESOR:  
DR. EDUARDO FERAT OSORIO

MÉXICO, D.F.

2010



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.

---

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

**DR ROBERTO BLANCO BENAVIDES**  
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROCIRUGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

**DR EDUARDO ANTONIO FERAT OSORIO**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

*Agradezco a Stella, Enrique y Onix  
su infinito apoyo en estos cuatro años de especialidad.*

*A mis maestros, compañeros y pacientes,  
de quienes sigo aprendiendo.*

*Dedico esta tesis a mi padre  
quien hubiese querido verme andar sus pasos  
y a quien llevo en todo momento en mi corazón.*

## 1. DATOS DEL ALUMNO

Segovia Molinas Alexander Maurice  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
Cirugía General  
No. Cuenta 099606372  
Tel. 56823597

## 2. DATOS DEL ASESOR

Ferat Osorio Eduardo Antonio  
Médico Adscrito  
Servicio Gastrocirugía  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI I

## 3. DATOS DE LA TESIS

Título: Evaluación del uso de ácido acetilsalicílico y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados, como estrategia para el cierre de fístulas persistentes del tracto digestivo

No. de páginas: 22

Año: 2009

Número de folio: 2009-3601-146



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 06/08/2009

Estimado Eduardo Ferat Osorio

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

**Evaluación del uso de ácido acetilsalicílico y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados, como estrategia para el cierre de fistulas persistentes del tracto digestivo**

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3601-146

Atentamente

**Dr(a). Mario Madrazo Navarro**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## **INDICE**

I. Resumen.....	1
II. Antecedentes .....	2
A. Inflamación y reparación de heridas.....	2
B. Las fístulas como resultado de una alteración en el proceso de reparación de heridas.....	5
C. Tratamientos actuales para las fístulas persistentes del tracto digestivo...	6
D. Mediadores que favorecen la resolución de la inflamación en el tratamiento de las fístulas persistentes del tracto digestivo. - Ácidos grasos $\omega$ 3-poli-insaturados (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico).....	9
- Acido acetilsalicílico.....	11
III. Justificación.....	13
IV. Planteamiento del problema.....	15
V. Hipótesis.....	16
VI. Objetivos.....	18
VII. Material pacientes y métodos.....	20
VIII. Aspectos éticos.....	30
IX. Recursos y factibilidad.....	31
X. Cronograma de actividades.....	32
XI. Resultados.....	33
XII. Discusión.....	40
XIII. Conclusiones .....	42
XIV. Bibliografía .....	43
XV. Anexos .....	49

## I. RESUMEN

**Título:** Evaluación del uso de ácido acetilsalicílico y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados como estrategia para el cierre de fístulas persistentes del tracto digestivo

**Antecedentes:** El proceso de reparación de heridas se puede dividir en tres etapas: 1) inflamación, 2) formación de tejido y 3) remodelación de tejido. Numerosas moléculas participan en la regulación de la respuesta inflamatoria, como las quimiocinas, las citocinas proinflamatorias, los leucotrienos, las prostaglandinas y las citocinas anti-inflamatorias. Para que la inflamación se resuelva y puedan proceder las fases de formación de tejido y remodelación de tejido, se necesita la participación de moléculas como las lipoxinas (que derivan del ácido araquidónico), las resolvinas y las protectinas (que derivan de los ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados, eicosapentaenoico y docosahexaenoico). La síntesis de estos mediadores se favorece en presencia de ácido acetilsalicílico. Las fístulas persistentes del tracto digestivo constituyen una patología en la cual hay, por un lado, una extensa fibrosis del tejido, y por otro, una herida abierta que no logra cicatrizar de manera apropiada. Hay evidencias de que la administración de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y de ácido acetilsalicílico disminuye la producción de citocinas proinflamatorias e incrementa la producción de lipoxinas, resolvinas y protectinas; estos mediadores favorecen la resolución de la inflamación y la transición hacia las etapas posteriores de reparación de tejido.

**Objetivo:** comparar la evolución clínica, el patrón histológico y la expresión molecular de los pacientes portadores de fístulas persistentes del tracto digestivo que reciban tratamiento con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, con los pacientes portadores de fístulas del tracto gastrointestinal que reciban el tratamiento médico convencional.

**Material y métodos:** El estudio tiene un diseño de cohorte prospectivo, longitudinal, comparativo, con diseño factorial. El universo de trabajo quedará constituido por pacientes portadores de fístula(s) gastrointestinal(es) internados en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI). Se incluirán mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos todos los pacientes que reúnan los criterios de inclusión y se asignarán a uno de cuatro grupos: grupo A (control con tratamiento convencional), grupo B (ácido acetilsalicílico), grupo C (ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados) o grupo D (ácido acetilsalicílico y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados). Se medirá el gasto diario de la fístula, el tiempo de cierre de la fístula, el tamaño del defecto de la pared abdominal, el diámetro de la fístula, el patrón histológico del tejido de la fístula (por microscopía de luz), la concentración sérica de IL-6 e IL-8 (por ELISA), la expresión de los marcadores de macrófagos M2 CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa (por inmunohistoquímica), FIZZ1, YM1, fibronectina y  $\beta$ IG-H3 (por RT-PCR), y la presencia de infección, falla orgánica múltiple y muerte. Los pacientes se observarán durante cinco semanas o hasta el cierre de la fístula, si este ocurre antes de cinco semanas. Se les tomará una muestra de sangre por semana, una biopsia del tejido fistular al momento del ingreso y una segunda biopsia, si después de cinco semanas aún presentan la fístula.

**Recursos e infraestructura:** El servicio de Gastrocirugía del HE CMN SXXI cuenta con los recursos e infraestructura para el manejo de los pacientes portadores de fístulas gastrointestinales. Por otro lado, la Unidad de Investigación Médica en Inmunología (UIMI) cuenta con la infraestructura necesaria para poder llevar a cabo el trabajo experimental propuesto en el presente trabajo. Los recursos para la adquisición del material y reactivos procederán, en parte, del presupuesto de la UIMI y de los recursos solicitados en convocatorias del CONACyT.

**Experiencia del grupo:** El servicio de Gastrocirugía del HE CMN SXXI tiene probada experiencia en el manejo de pacientes con fístulas gastrointestinales. En los últimos años se han publicado varios artículos en relación al tema y recientemente el servicio ha propuesto alternativas al manejo de los pacientes con fístulas gastrointestinales. Con el presente proyecto proponemos una forma complementaria de tratamiento que contribuya a mejorar la evolución de los pacientes. La UIMI tiene experiencia en investigación básica y básica aplicada a la clínica. En los últimos años se ha tenido una estrecha colaboración entre la UIMI y el área clínica del hospital.

**\*Objetivo particular de tesis:** formar parte del estudio troncal al sentar las bases comparativas enfocándonos en el grupo control y los hallazgos histopatológicos.



### A. Inflamación y reparación de heridas.

La reparación de heridas es un proceso muy importante para la homeostasis y está altamente conservado en la filogenia. En humanos, el proceso de reparación de heridas se puede dividir en tres etapas: 1) inflamación, 2) formación de tejido y 3) remodelación de tejido<sup>1</sup>. Inmediatamente después de que ocurre una herida, se activan la cascada de coagulación y las plaquetas para lograr la hemostasia. De manera simultánea, la lesión de tejidos da lugar a una inflamación, que es una respuesta celular a través de múltiples y diferentes moléculas encaminadas a lograr la homeostasis.

Parte de esta respuesta inflamatoria la inicia el sistema inmune innato a través de receptores que le permiten detectar patrones moleculares asociadas a microorganismos (MAMP) (anteriormente se conocían como patrones moleculares asociados a patógenos, PAMP), que son moléculas conservadas y ampliamente distribuidas entre grupos de microorganismos, y factores de virulencia, que son moléculas asociadas sólo a los patógenos<sup>2</sup>. Los MAMP incluyen componentes de la pared celular de bacterias Gram negativas (lipopolisacárido o endotoxina), bacterias Gram positivas, micobacterias y levaduras, componentes del flagelo bacteriano y proteínas de protozoarios; los factores de virulencia incluyen exotoxinas de bacterias Gram positivas. El sistema inmune innato también reconoce moléculas endógenas asociadas a daño tisular (DAMP), constituidos por componentes de la matriz extracelular y moléculas liberadas durante la necrosis celular (HMGB1), y proteínas de la cascada de coagulación<sup>2</sup>.

Los receptores del sistema inmune innato, que se conocen como receptores de reconocimiento de patrones (PRR), se encuentran en células endoteliales y epiteliales, en fibroblastos y en los distintos tipos de macrófagos residentes de los tejidos. Cuando dichos receptores reconocen la presencia de microorganismos y de daño tisular, dos condiciones que se observan comúnmente en las heridas, activan vías de señalización que inducen la producción de quimiocinas (ej. IL-8), citocinas proinflamatorias (ej. TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6), prostaglandinas y leucotrienos<sup>3</sup>. La IL-8 es quimiotáctica para neutrófilos y el TNF- $\alpha$  y la IL-1 incrementan la

adhesividad del endotelio y la permeabilidad vascular, de modo que estas células infiltran el sitio de la herida. Los neutrófilos son células con alta capacidad para fagocitar microorganismos, y cuentan con varios mecanismos microbicidas, como radicales libres de oxígeno y de nitrógeno, enzimas líticas y péptidos y proteínas antimicrobianas. Los neutrófilos también fagocitan células muertas y restos de tejidos dañados.

Las prostaglandinas y los leucotrienos se producen a partir del ácido araquidónico por las vías de la cicloxigenasa-2 y la 5-lipoxigenasa, respectivamente. La prostaglandina E2 causa vasodilatación e incrementa la permeabilidad vascular, lo que favorece el reclutamiento de células al sitio de la lesión; el leucotrieno B4 es un potente quimiotáctico de neutrófilos y también incrementa la permeabilidad vascular. La IL-6 actúa sobre los hepatocitos e induce la síntesis de las proteínas de fase aguda (lectina que une manosa –MBL– y proteína C reactiva –PCR–), que fijan complemento y opsonizan a las bacterias para favorecer su fagocitosis. Esta citocina se produce de manera más tardía que IL-1 y TNF- $\alpha$ ; bloquea la liberación de IL-8 y promueve la apoptosis de neutrófilos, lo que favorece la transición de un infiltrado de neutrófilos a un infiltrado de mononucleares (monocitos, macrófagos, linfocitos, células NK y NKT). Las células NK y NKT producen IFN- $\gamma$ , el cual activa las funciones fagocíticas y antimicrobianas de los macrófagos. Es decir, los macrófagos, principalmente los que se diferencian a partir de monocitos en el sitio de la inflamación, también pueden participar de manera activa en la destrucción de los microorganismos invasores. Los mecanismos microbicidas de los neutrófilos y macrófagos, cuando no están adecuadamente regulados, pueden lesionar los tejidos propios. Las dos citocinas anti-inflamatorias más importantes son la IL-10 y el TGF- $\beta$ , las cuales regulan negativamente los efectos de las citocinas proinflamatorias antes mencionadas<sup>4</sup>.

Cuando el proceso inflamatorio se ha mantenido durante cierto tiempo (los modelos experimentales sugieren un lapso de 24 a 48 h), se induce la producción de enzimas que sintetizan lipoxinas a partir del ácido araquidónico y resolvinas y protectinas a partir de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico). Las lipoxinas se producen a través de una vía metabólica que inicia con la 15-lipoxigenasa y que se completa cuando los

neutrófilos se asocian con plaquetas o con células endoteliales. Las lipoxinas A4 y B4 reducen la infiltración de neutrófilos, inhiben la producción de IL-8 y TNF- $\alpha$ , estimulan la producción de TGF- $\beta$  y favorecen la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos por macrófagos; la lipoxina A4 también inhibe la permeabilidad vascular y la vasodilatación. Recientemente se describió que, en presencia de ácido acetilsalicílico, la ciclooxigenasa-2 no sólo deja de producir los precursores de las prostaglandinas, sino que inicia una vía metabólica distinta, que lleva a la producción de dos epímeros de las lipoxinas, 15-epi-lipoxina A4 y 15-epi-lipoxina B4. Estas “lipoxinas inducidas por aspirina” (ALT) disminuyen la adhesividad del endotelio, la permeabilidad vascular y la producción de citocinas proinflamatorias; además, promueven la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos por macrófagos y tienen efectos antifibróticos<sup>5,6</sup>.

Las resolvinas y las protectinas son dos familias de mediadores lipídicos recientemente descritas, que se encuentran en modelos experimentales *in vivo* en la etapa de resolución de la inflamación (cuando la infiltración de neutrófilos declina). La resolvina E1 se sintetiza a partir del ácido eicosapentaenoico por una vía que inicia con la acetilación de la ciclooxigenasa-2 por ácido acetilsalicílico. Las cuatro resolvinas D se sintetizan a partir del ácido docosahexaenoico a través de 5-lipoxigenasas, o bien, a través de ciclooxigenasa-2 acetilada por ácido acetilsalicílico. La protectina D1 se sintetiza a partir de ácido docosahexaenoico a través de 15-lipoxigenasa, y también tiene efectos antifibróticos. Las resolvinas y las protectinas reducen la permeabilidad vascular, favorecen la apoptosis de neutrófilos y estimulan a los macrófagos a ingerir y eliminar células apoptóticas (principalmente neutrófilos). Los macrófagos que participan en esta etapa de resolución de la inflamación son una población distinta a los macrófagos “inflamatorios” que fagocitan microorganismos y producen citocinas proinflamatorias; se piensa que pudieran ser los macrófagos residentes del tejido o bien, una población distinta de macrófagos “no inflamatorios” que se recluta desde la sangre. Estos macrófagos “no inflamatorios” (también se les ha llamado macrófagos M2 o macrófagos alternativamente activados) se han identificado por la expresión de marcadores característicos (FIZZ1, Ym1,  $\beta$ IG-H3, arginasa, fibronectina, CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa)<sup>7</sup>, por la producción de altas cantidades de fibronectina (un componente de la

matriz extracelular), poliaminas (que promueven la división celular) y prolina (un componente del colágeno). Además, producen factor de crecimiento vascular-endotelial, que es necesario para la angiogénesis y la proliferación de células endoteliales y epiteliales. La lipoxina A4 incrementa la producción de TGF- $\beta$ , el cual estimula la producción de colágeno por los fibroblastos. Todos estos mediadores dan inicio a la segunda etapa en la reparación de heridas, la formación de tejido nuevo, que ocurre, aproximadamente, entre los dos días y las dos semanas posteriores a la herida. Durante esta etapa, la zona lesionada se encuentra infiltrada por macrófagos y fibroblastos, y presenta abundantes vasos sanguíneos de reciente formación. Los fibroblastos producen grandes cantidades de matriz extracelular, principalmente colágeno, y algunos de ellos se diferencian a miofibroblastos, unas células contráctiles que tienden a acercar los bordes de la herida<sup>2,3,4,5,6,7,8</sup>

La tercera etapa en la reparación de heridas, la remodelación del tejido, comienza aproximadamente después de dos o tres semanas, y se puede prolongar durante años. Durante esta etapa, la mayor parte de las células que se encuentran en la zona lesionada mueren por apoptosis, y solo queda la cicatriz, que es una estructura rica en matriz extracelular desorganizada (principalmente colágeno) con escasas células (fibroblastos), que no realiza las funciones normales del tejido y que presenta menor resistencia que el tejido intacto<sup>3</sup>. El proceso que se describió es el que se presenta en la mayor parte de las heridas, y conduce a una cicatrización.

## **B. Las fístulas como resultado de una alteración en el proceso de reparación de heridas.**

La inflamación se ha relacionado con un gran número de patologías, tanto agudas como crónicas. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis son dos ejemplos en los cuales la inflamación aguda pasa del ámbito local al sistémico, y son los propios mediadores de la inflamación los responsables de las manifestaciones clínicas de estas patologías. La inflamación crónica está asociada con distintas patologías, tanto infecciosas como autoinmunes. En estos casos, la inflamación se mantiene activa por periodos prolongados y no resuelve, ya sea porque el

agente infeccioso persiste o porque la respuesta autoinmune no se controla. Existe otra categoría de patologías que se pueden atribuir a un fallo en la regulación de las etapas tardías de la reparación de heridas: aquellas donde se desarrolla una fibrosis excesiva que interfiere con la función normal del tejido, como ocurre en los infartos al miocardio, la fibrosis hepática y las cicatrices hipertróficas y queloides en la piel. Dentro de esta categoría también se pueden incluir a las fístulas persistentes del tracto digestivo, donde se observa, por un lado, una extensa fibrosis del tejido, y por otro, una herida abierta que no logra cicatrizar de manera apropiada.

Una fístula es la comunicación anormal entre dos superficies epitelizadas. En el caso de la fístula intestinal existe una comunicación anormal entre la luz intestinal y otra estructura epitelizada o la piel. Las fístulas se clasifican de acuerdo a las estructuras anatómicas que involucran, a la cantidad y composición de su drenaje y a la etiología responsable de su formación. Desde el punto de vista anatómico las fístulas pueden ser externas (si hay comunicación con la piel), o internas (si comunican estructuras intraperitoneales). En relación con la cantidad de su drenaje se pueden clasificar como de bajo gasto (<250 ml/día), de gasto moderado (entre 250 y 500 ml/día) y de alto gasto (>500 ml/día). La composición del drenaje depende del sitio en donde se encuentre la fístula; así, existen fístulas con gasto salival del esófago, con líquido gástrico, con líquido del intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon) y con materia fecal, de colon. En relación con la etiología, las fístulas pueden resultar de alteraciones en el intestino que involucran estructuras adyacentes, traumatismos en el tracto gastrointestinal, lesiones incidentales durante procedimientos quirúrgicos e intervencionistas, o como consecuencia de la dehiscencia de una anastomosis intestinal. Aproximadamente tres cuartas partes de las fístulas tienen relación con procedimientos quirúrgicos y la mayoría de ellas involucran el intestino delgado. La parte restante de las fístulas se asocian a perforaciones intestinales relacionadas con procesos inflamatorios (enfermedad inflamatoria intestinal), úlcera péptica, pancreatitis aguda, neoplasias y radiaciones<sup>9,10,11,12</sup>

### **C. Tratamientos actuales para las fístulas persistentes del tracto digestivo.**

El tratamiento de las fístulas comienza con la reanimación y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico. En muchos pacientes hay procesos infecciosos (locales o sistémicos –sepsis)

asociados y problemas nutricionales, y el control de estos problemas es prioritario. El manejo puede ser médico y/o quirúrgico; el primero comprende la administración de nutrición artificial y de agentes que reducen el volumen de la secreción de líquidos gastrointestinales a través de la fístula, en especial la somatostatina o su análogo sintético, el octreótide. La nutrición parenteral constituye un pilar fundamental en el manejo del paciente con fístulas del tracto digestivo que puede lograr el cierre de la fístula entre 60% y 75% de los casos. Aunque la disminución del gasto de la fístula no mejora los índices del cierre espontáneo, sí reduce el tiempo para su cierre<sup>13</sup>. La somatostatina tiene su eficacia comprobada en el caso de las fístulas pancreáticas, pero en el caso de las fístulas gastrointestinales está menos claro.

La somatostatina acelera el vaciamiento gástrico e inhibe la motilidad del resto del tracto gastrointestinal, además disminuye la secreción e incrementa la absorción de agua y electrolitos, efectos que podrían explicar el resultado terapéutico del producto en el caso de las fístulas gastrointestinales. La somatostatina es un producto que requiere de infusión intravenosa continua, de ahí la ventaja del octreótide, que tiene un efecto de acción más prolongado y su administración es subcutánea. La somatostatina y el octreótide tienen un porcentaje de éxito variable. Leandros y colaboradores con la somatostatina reportaron un índice de cierre del 84%<sup>14</sup>. Nubiola y Jamil por separado, reportaron que el octreótide (Sandostatina), tuvo un índice de cierre de 77% y 65% respectivamente<sup>15,16</sup>. En estudios en los que se utilizó nutrición parenteral total y octreótido el índice de cierre fue de 60% a 92%, similar al encontrado con nutrición parenteral total sola, sin embargo, el tiempo de cierre para la nutrición parenteral fue de 50 días contra 5 a 10 días para el análogo de la somatostatina más la nutrición parenteral<sup>17</sup>. Por otro lado, Sancho y colaboradores, en un estudio aleatorizado doble ciego en el que se administró octreótide a 14 pacientes con fístula, no observaron diferencia significativa en comparación con el grupo placebo<sup>18</sup>. Draus y colaboradores administraron octreótide a 24 pacientes y observaron una tasa de cierre del 30%, lo que contrasta con los resultados antes citados<sup>19</sup>.

Dentro del manejo médico también se encuentran la aplicación de un sistema de vacío sobre el sitio de la fístula (Vacuum-assisted closure --VAC) y la aplicación de geles de fibrina. El VAC ha mostrado diferentes resultados, por ejemplo, Weinstein y colaboradores reportaron su

efectividad en el cierre de fístulas de alto gasto con un porcentaje de éxito del 40.7% en un lapso de 1 a 7 días de tratamiento<sup>20</sup>. Draus y colaboradores refieren haber utilizado este sistema en 13 pacientes, en los que sin duda contribuyó al manejo de la herida, pero su efectividad en el cierre de la fístula solo se observó en un paciente<sup>19</sup>. Es probable que el uso del VAC se encuentre indicado para el cuidado del abdomen abierto previo al tratamiento definitivo a través de cirugía<sup>21</sup>. Otros grupos reportan la eficacia del VAC de manera anecdótica, o incluso su uso lo asocian con el incremento de la incidencia de las fístulas en pacientes con abdomen abierto y asas intestinales expuestas<sup>19, 20, 22,23</sup>. Los geles de fibrina (Tissucol) tienen resultados que no permiten su recomendación hasta el momento y aunque estas terapias pueden ser de ayuda en algunos casos, las características particulares de la población en que funcionan aún no está definida claramente y el problema continúa sin resolverse en una cantidad importante de pacientes<sup>24, 25</sup>.

El tratamiento quirúrgico de las fístulas se reserva para aquellos pacientes que no responden al tratamiento conservador por presentar algunas de las condiciones siguientes: a) presencia de alto gasto (>500 ml /24 hrs), b) tracto fistular corto (<2 cm), c) presencia de abscesos perifistulares, d) obstrucción distal a la fístula, e) malignidad, f) radiaciones, g) uso de esteroides y h) epitelización crónica. Las fístulas del intestino delgado son las que más frecuentemente se presentan y las que habitualmente reúnen las características que impiden el cierre espontáneo. Por esto menos del 25% de las fístulas tratadas en forma conservadora cierran espontáneamente y, en estos casos, el cierre puede tardar entre 8 y 12 semanas, otras persisten incluso por meses o años<sup>19, 26, 27, 28, 29</sup>. El índice de curación con la cirugía se encuentra entre 75% y 85%, y se indica en aquellos pacientes en los que su estado nutricional se ha mejorado, se encuentran sin sepsis y han tenido un tiempo de vigilancia de cuatro a cinco semanas para valorar un cierre espontáneo que no se ha logrado. Martínez Ordaz y colaboradores publicaron la experiencia en el manejo de las fístulas entero-cutáneas en 174 pacientes, 90 de ellos con fístulas de intestino delgado y 50 con fístulas de colon. Cerraron de forma espontánea 37% de los pacientes y 49% de forma quirúrgica. Los factores asociados a la incapacidad del cierre fueron: el sitio de la fístula (yeyuno), la presencia de múltiples fístulas o la presencia de sepsis, fístulas de gasto alto y alteraciones

hidroelectrolíticas, en especial la fístula yeyunal persistente con alto gasto fue la indicación quirúrgica más frecuente<sup>28</sup>.

#### **D. Mediadores que favorecen la resolución de la inflamación en el tratamiento de las fístulas persistentes del tracto digestivo.**

De acuerdo a los antecedentes, nosotros proponemos que las fístulas representan un caso en el que, entre otros fenómenos, la etapa de resolución de la inflamación y las etapas subsecuentes de la reparación de tejido no inician de manera apropiada. Por lo tanto, la administración de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y ácido acetilsalicílico podría favorecer la transición hacia estas etapas, lo cual contribuiría a la disminución del gasto de la fístula y del tiempo requerido para el cierre de la misma.

##### **- Ácidos grasos $\omega$ 3-poli-insaturados (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico).**

Se considera que los ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados tienen efectos anti-inflamatorios porque son precursores de las resolvinas y protectinas, pero también porque pueden reemplazar al ácido araquidónico en las vías de síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y las moléculas que se sintetizan a partir de estos ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados son menos activas que las que se sintetizan a partir del ácido araquidónico<sup>30</sup>. Existe evidencia de que el consumo de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados en altas cantidades puede disminuir la producción de prostaglandinas, leucotrienos y de citocinas proinflamatorias. En modelos de ratones transgénicos que sintetizan ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados se observó una mayor concentración de resolvinas y protectinas, y un menor daño intestinal ante la inducción de colitis por dextrán sulfato de sodio<sup>31</sup>.

La administración de ácido docosahexaenoico en la dieta (6 g/día) durante 90 días incrementó la concentración de este ácido graso en células mononucleares de sangre periférica de 2.3% a 7.4%, y la concentración de ácido araquidónico disminuyó de 19.8% a 10.7%. Además, la secreción de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  se redujo un 40% a 45%, y cuando estas células fueron estimuladas con lipopolisacárido, la producción de prostaglandina E2 disminuyó de 17 a 5 ng/10<sup>6</sup> células y la de



leucotrieno B<sub>4</sub>, de 92 a 34 pg/10<sup>6</sup> células. En el mismo estudio, se observó una disminución de 20% en la actividad de células NK, medida como la capacidad de lisis de células K-562 marcadas con <sup>51</sup>Cr<sup>32</sup>. Se ha reportado que cantidades relativamente bajas (0.03 a 0.15 g/día) de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en la dieta, inhiben la proliferación de linfocitos estimulados con concanavalina A y fitohemaglutinina *ex vivo*<sup>33</sup>, y disminuyen la producción de citocinas (IL-1β en 50%; TNF-α entre 49% y 66%, IL-6 en 84%) por monocitos humanos<sup>34</sup>.

La capacidad anti-inflamatoria de estos ácidos grasos se ha tratado de utilizar en el tratamiento de distintas patologías, agudas y crónicas, donde participa la inflamación, tal es el caso de la sepsis, la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias intestinales, la enfermedad coronaria isquémica y el asma. Un estudio aleatorizado, doble ciego y con control placebo, en que el que se sometió a pacientes con antecedente de infarto a una prueba de esfuerzo, se observó que la administración oral de 585 mg de ácido docosahexaenoico y 225 mg de ácido eicosapentaenoico mejoró el balance simpátovagal y la recuperación de la frecuencia cardíaca posterior a la prueba, lo que está relacionado con un mejor pronóstico, dado que disminuye la susceptibilidad a desarrollar arritmias letales<sup>35</sup>. Otro efecto anti-inflamatorio se muestra en pacientes con cáncer de esófago a los que se les administró ácido eicosapentaenoico (1.8 g /día) y aceite de soya 7 días previos a la cirugía, y se encontró que el tratamiento disminuyó las concentraciones de IL-6 y de proteína C reactiva<sup>36</sup>. También se ha visto que la adición de ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico (1.23 g/día combinados) en la dieta disminuye la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> por células mononucleares en respuesta a fitohemaglutinina hasta en 67%, así como reducciones importantes de IL-1β, TNF-α, GM-CSF e IL-6 (40%, 7%, 28%, 34%, respectivamente) en respuesta a otros estímulos, comparados con las concentraciones previas al tratamiento.

Cuando se administran por vía oral, los ácidos grasos ω<sub>3</sub>-poli-insaturados se emulsifican y se absorben de manera pasiva y, en menor medida, a través de proteínas transportadoras. El ácido eicosapentaenoico alcanza una meseta en plasma después de 6 semanas de administración por vía oral, y el ácido docosahexaenoico lo hace después de 18 semanas. En una extensa

búsqueda bibliográfica no se encontraron reportados efectos adversos imputables a estos ácidos grasos.

- **Ácido acetilsalicílico.**

El ácido acetilsalicílico induce moléculas promotoras de la resolución de la inflamación, como lipoxinas, resolvinas y protectinas. La resolvina E1 es capaz de regenerar los tejidos perdidos por el daño inflamatorio, incluyendo tejido óseo, en un modelo animal de enfermedad periodontal<sup>37</sup>. También se ha visto que el ácido acetilsalicílico limita la inflamación y previene la fibrosis en la inflamación renal. En un modelo *in vivo* de isquemia-reperfusión se observó que tanto la producción de protectinas y resolvinas endógenas como la administración exógena de estas moléculas redujo considerablemente la necrosis tubular, mejoró la función renal en términos de creatinina sérica, la infiltración de polimorfonucleares al tejido y la actividad de mieloperoxidasa<sup>38</sup>. Hay también evidencia que sugiere que en el tracto gastrointestinal el ácido acetilsalicílico y los mediadores lipídicos de la resolución de la inflamación tienen efectos benéficos. En un modelo *in vivo* de inflamación intestinal crónica por dextrán sulfato de sodio se observó que la administración oral de lipoxina A4 reduce la pérdida de peso y el sangrado, y aumenta la supervivencia significativamente<sup>39</sup>. Existen estudios en los que se ha visto eficacia clínica atribuible a este mecanismo de acción, y otros en los que se muestra que la deficiencia en la actividad de los mediadores lipídicos de la resolución de la inflamación se relaciona estrechamente con la fisiopatología de varias enfermedades. Se ha observado en humanos que la administración de bajas dosis (81 mg) de ácido acetilsalicílico, además de inhibir la producción de tromboxano A2, induce la producción de 15-epi-lipoxina A4, que reduce la infiltración de leucocitos al sitio inflamatorio, el edema y además bloquea las señales de dolor<sup>40</sup>. Distintos estudios en los que se administran dosis de entre 75 mg y 500 mg de ácido acetilsalicílico diarios, muestran reducciones en el riesgo de morir por infarto cardíaco<sup>41</sup>. Se observó también, en una cohorte de 94 hombres sin patología cardiovascular seguida durante de 8.7 años, que la concentración inicial de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados se relacionó inversamente con el riesgo de muerte súbita por causas cardiovasculares<sup>42</sup>.

Se sugiere que la administración de ácido acetilsalicílico a bajas dosis por tiempos largos puede tener un papel en la prevención secundaria del desarrollo de adenomas colorectales. Sandler y colaboradores, en un estudio aleatorizado doble ciego con 635 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o recto, encontraron que la incidencia de adenomas fue menor (17%) en aquellos pacientes a los que se les administraron 325 mg de ácido acetilsalicílico, que en aquellos pacientes a los que se les administró placebo (27%)<sup>43</sup>. Este hallazgo entra en consonancia con múltiples estudios, básicos y clínicos, que evidencian la relación entre inflamación y cáncer, y la utilidad del ácido acetilsalicílico en su prevención.

Las lipoxinas inducidas por ácido acetilsalicílico también tienen un papel fundamental en la resolución de la inflamación cutánea, particularmente en la reducción de la actividad de neutrófilos y linfocitos T, y en la inhibición de la hiperproliferación epidérmica, un elemento común en dermatitis por contacto irritativa y psoriasis<sup>44</sup>. El ácido acetilsalicílico es uno de los fármacos de uso más común y más extensamente estudiados, y aunque su administración se relaciona con mayor incidencia de eventos hemorrágicos y úlcera péptica, existen recomendaciones que ayudan a reducir el riesgo de estas complicaciones, como usar la dosis mínima efectiva, administrar concomitantemente inhibidores de la bomba de protones y evitar su uso en pacientes con diátesis hemorrágica o úlcera conocida<sup>45</sup>. El ácido acetilsalicílico es un ácido orgánico que se absorbe rápidamente en el estómago y en la parte proximal del intestino delgado; su concentración máxima en sangre se alcanza entre una y dos horas después, y se hidroliza en sangre y en tejidos a ácido acético y salicilato. En el plasma, se une a la albúmina de manera saturable y se excreta sin cambios fácilmente en cantidades menores a 600 mg. El fármaco tiene una vida media de 20 minutos, pero sus efectos pueden durar mucho más, como su función antiplaquetaria, que dura hasta 10 días. Sus efectos tóxicos se conocen bien: inhibe la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> en el tracto digestivo, favorece el desarrollo de úlcera péptica y el sangrado del tubo digestivo, aunque se ha visto que en dosis bajas (<300 mg) la incidencia de estas complicaciones es menor. En dosis altas también puede precipitar insuficiencia renal, pero en dosis bajas (<100 mg) no interfiere con la actividad de la enzima convertidora de angiotensina. Es prudente evitar la administración en los pacientes que presenten diátesis hemorrágica y alergia conocida al medicamento<sup>45, 46, 47</sup>.

### III. JUSTIFICACIÓN

Las fístulas persistentes del tracto digestivo constituyen un problema de gran magnitud por dos situaciones; en primer lugar, la mortalidad es significativa, con tasas que van del 5% al 25%, pero que pueden llegar hasta 50% ó 60% en los casos de fístulas de alto gasto en presencia de sepsis y desnutrición. En segundo lugar, las fístulas se pueden presentar en paredes abdominales que presentan lesiones importantes, lo que condiciona la exposición de las asas intestinales al medio ambiente, y contribuye al incremento en la mortalidad. Esto conlleva mayor tiempo de estancia hospitalaria e incremento en los costos<sup>19, 20, 27, 28, 48, 49</sup>. En un buen porcentaje de los casos, las fístulas no cierran espontáneamente y los pacientes generalmente requieren de hospitalización prolongada. Los tratamientos actuales no han mostrado eficacia constante. Además, el manejo conservador con nutrición parenteral y análogos de la somatostatina (octreótide) tiene un costo muy elevado, por el tipo de productos que requiere y por su larga duración. Para el tratamiento quirúrgico, que tiene buen índice de éxito, hay que esperar por lo menos cinco semanas, en la mayoría de los casos, para poder llevar a cabo la intervención. Este tipo de pacientes tienen especial importancia para el HE CMN SXXI, ya que la mayoría son referidos de otros centros hospitalarios y han sido sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos abdominales, por lo que el riesgo que implica la cirugía es muy alto y la morbilidad y mortalidad tienden a ser elevadas. La morbilidad se refiere, entre otras cosas, a la posibilidad de generar otras fístulas intestinales, a la predisposición al desarrollo de sepsis, a la necesidad de manejar un abdomen abierto y al desarrollo de intestino corto.

Por estos antecedentes, se justifica la búsqueda de nuevos enfoques en el tratamiento de las fístulas persistentes del tracto digestivo. Nosotros proponemos que las fístulas representan un caso en el que, entre otros fenómenos, la etapa de resolución de la inflamación y las etapas subsecuentes de la reparación de tejido no proceden de manera apropiada. Por lo tanto, la administración de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y ácido acetilsalicílico podría favorecer la transición hacia estas etapas (a través de la síntesis de lipoxinas, resolvinas y protectinas), lo cual contribuiría a la disminución del gasto de la fístula y del tiempo requerido para el cierre de la misma. La administración de ácido acetilsalicílico y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados ha mostrado

efectos benéficos en otras patologías asociadas con la inflamación; no se han reportado efectos adversos asociados a la administración de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados en humanos, y los riesgos asociados con la administración de ácido acetilsalicílico son bien conocidos y se pueden prevenir.

Por lo tanto, en este proyecto queremos comparar la evolución clínica de los pacientes con fístulas persistentes del tracto digestivo que reciban ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y ácido acetilsalicílico, con la evolución de los pacientes con fístulas que reciban sólo el tratamiento médico convencional. Actualmente, no hay en el mercado anticuerpos que permitan la detección directa de lipoxinas, resolvinas y protectinas; su cuantificación se ha hecho por cromatografía líquida, pero el costo de los estándares que se requieren para este procedimiento hace poco factible su utilización. Nosotros proponemos, entonces, la medición de los efectos de las lipoxinas, resolvinas y protectinas en el sitio de la lesión. En presencia de estas moléculas, el patrón histológico muestra un infiltrado de macrófagos, que expresan marcadores característicos (FIZZ1, Ym1,  $\beta$ IG-H3, CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa), y producen fibronectina. Además, en presencia de lipoxinas, resolvinas y protectinas, la concentración de citocinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-8, disminuye.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Podrán la administración de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y de ácido acetilsalicílico ser útiles en el tratamiento de las fístulas enterocutáneas basados en su capacidad para la resolución de la inflamación y la transición hacia las etapas posteriores de reparación de tejido?

### **Hipótesis General.**

La evolución clínica, el patrón histológico y la expresión molecular de los pacientes portadores de fístulas del tracto digestivo que reciban tratamiento médico con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, tendrán mejor evolución que los pacientes portadores de fístulas del tracto gastrointestinal que reciban el tratamiento médico convencional.

### **Hipótesis particulares.**

- El gasto diario de la(s) fístula(s) de los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico tratados durante cinco semanas, será menor que el gasto diario de aquellos sometidos a tratamiento médico convencional.
- El tiempo de cierre de la(s) fístula(s) entre los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico durante cinco semanas, será menor que el tiempo de cierre en aquellos pacientes tratados convencionalmente.
- El tamaño del defecto de la pared abdominal en los pacientes con fístula(s) gastrointestinal(es), tratados durante cinco semanas con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, será menor que el tamaño del defecto de pared de los pacientes con tratamiento convencional.
- El diámetro de la(s) fístula(s) de los pacientes tratados durante cinco semanas con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, será menor que el diámetro de los pacientes sometidos a tratamiento convencional.
- Los pacientes portadores de fístulas gastrointestinales tratados en forma convencional, presentarán concentraciones séricas de IL-6 superiores a las que presentan los pacientes sometidos a tratamiento con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico.
- Los pacientes portadores de fístulas gastrointestinales tratados en forma convencional, presentarán concentraciones séricas de IL-8 superiores a las que presentan los pacientes

sometidos a tratamiento con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico.

- El patrón histológico del tejido de la fístula de los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico será diferente que el de los pacientes que reciban tratamiento convencional, predominando en los primeros el infiltrado de macrófagos.
- La expresión de los marcadores de macrófagos M2 o activados alternativamente (CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa) será mayor en los macrófagos de los tejidos de la fístula en los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, que en los macrófagos de los pacientes que reciban tratamiento convencional.
- La expresión (por RT-PCR) de los genes de FIZZ1, Ym1, fibronectina y  $\beta$ IG-H3 en el tejido de la fístula de los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, será mayor que en los pacientes que reciban tratamiento convencional.



### **Objetivo general.**

Comparar la evolución clínica, el patrón histológico y la expresión molecular de los pacientes portadores de fístulas persistentes del tracto digestivo que reciban tratamiento con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, con los pacientes portadores de fístulas del tracto gastrointestinal que reciban el tratamiento médico convencional.

### **Objetivos particulares.**

- Comparar el gasto diario de la(s) fístula(s) de los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, con el gasto de aquellos sometidos a tratamiento médico convencional, durante cinco semanas.
- Comparar el tiempo de cierre de la(s) fístula(s) entre los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, con el tiempo de cierre en aquellos pacientes tratados convencionalmente, durante cinco semanas.
- Comparar el tamaño del defecto de la pared abdominal en los pacientes con fístula(s) gastrointestinal(es), tratados durante cinco semanas con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, con el tamaño del defecto de pared de los pacientes con tratamiento convencional.
- Comparar el diámetro de la(s) fístula(s) entre los pacientes tratados durante cinco semanas con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, con el diámetro de los pacientes sometidos a tratamiento convencional.
- Comparar el patrón histológico del tejido de la fístula de los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, con el de los pacientes que reciban tratamiento convencional.
- Determinar las concentraciones séricas de IL-6 e IL-8 en los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o con ácido acetilsalicílico, y compararlos con los niveles de los pacientes que reciben tratamiento convencional.

- Medir y comparar la expresión de los marcadores de macrófagos M2 o activados alternativamente (CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa) en los macrófagos del tejido de la fístula de los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, con la expresión de estas moléculas en los macrófagos de los pacientes que reciban tratamiento convencional.
- Medir y comparar por RT-PCR la expresión de los genes de FIZZ1, Ym1, fibronectina y  $\beta$ IG-H3 de biopsias del tejido de la fístula de los pacientes tratados con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, con la expresión de estos genes en pacientes que reciban tratamiento convencional.

**\*Objetivo específico de esta Tesis**

Sentar las bases para este estudio prospectivo a dos años determinando la evolución clínica y características histopatológicas del grupo control (pacientes con fístula enterocutánea que recibieron tratamiento convencional).

## VII. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. Diseño del estudio.

Estudio de cohorte (prospectivo, longitudinal, comparativo, con diseño factorial).

### 2. Universo de trabajo.

Quedará constituido por pacientes portadores de fístula(s) gastrointestinal(es) internados en el servicio de Gastrocirugía del HE CMN SXXI. Los pacientes portadores de fístula(s) gastrointestinal(es) se dividirán en cuatro grupos:

- **Grupo A** (control con tratamiento convencional) recibirá el tratamiento estándar con nutrición parenteral total más somatostatina
- **Grupo B** recibirá tratamiento estándar con nutrición parenteral total más somatostatina y ácido acetilsalicílico
- **Grupo C** recibirá tratamiento estándar con nutrición parenteral total más somatostatina y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados
- **Grupo D** recibirá tratamiento estándar con nutrición parenteral total más somatostatina, ácido acetilsalicílico y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados.

De esta manera, se podrá discernir el posible efecto aditivo o sinérgico del ácido acetilsalicílico y los ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados; así mismo, por ética, no se puede tener un grupo placebo.

### 3. Descripción de las variables según la metodología.

Las variables serán medidas por dos observadores que no conocerán el tratamiento de cada paciente.

#### a. Variables dependientes:

- Gasto diario de la(s) fístula(s)
- Tiempo de cierre de la(s) fístula(s)
- Tamaño del defecto de la pared abdominal en los pacientes con fístula(s) gastrointestinal(es)
- Diámetro de la(s) fístula(s)
- Patrón histológico del tejido de la fístula

- Concentraciones séricas de IL-6 e IL-8
- Expresión de los marcadores de macrófagos M2 o activados alternativamente: CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa
- Expresión por RT-PCR la de los genes de FIZZ1, Ym1, fibronectina y  $\beta$ IG-H3
- Infección (Sepsis)
- Falla Orgánica múltiple
- Muerte

**b. Variables independientes:**

- Tratamiento con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados
- Tratamiento con ácido acetilsalicílico

**c. Variables demográficas:**

- Edad
- Sexo
- Índice de Masa Corporal
- Co-morbilidad previa

**+ Definición operacional de variables.**

**Variables Dependientes:**

- Gasto diario de la(s) fístula(s). Se entiende por gasto a la cantidad de líquido gastrointestinal que sale por el orificio intestinal en un lapso de 24 h. Se divide en tres tipos: Gasto bajo (menos de 250 ml por día), Gasto medio (entre 250 ml y 500 ml por día), y Gasto alto (mayor de 500 ml por día). Se medirá diariamente durante el periodo de observación (cinco semanas después del ingreso) o hasta el cierre de la fístula, si ocurre antes de cinco semanas.
- Tiempo de cierre de la(s) fístula(s). Período comprendido entre el momento de la formación de la fístula, demostrado clínicamente por la salida del líquido gastrointestinal (y por estudios radiológicos en su caso), hasta el cierre de la misma (momento en el que deja de gastar líquido gastrointestinal).

- Tamaño del defecto de la pared abdominal en los pacientes con fístula(s) gastrointestinal(es). En los pacientes con múltiples intervenciones quirúrgicas en los que se deja abierta la piel, puede presentarse retracción del tejido y por tanto la formación de un defecto que se medirá en centímetros. Se medirá diariamente durante el periodo de observación (cinco semanas después del ingreso) o hasta el cierre de la fístula, si ocurre antes de cinco semanas.
- Diámetro de la(s) fístula(s). En algunos pacientes en los que es posible la observación de la mucosa intestinal, también es factible medir el diámetro del defecto de pared gastrointestinal, expresado en milímetros. Se medirá diariamente durante el periodo de observación (cinco semanas después del ingreso) o hasta el cierre de la fístula, si ocurre antes de cinco semanas.
- Patrón histológico del tejido de la fístula. Los cortes histológicos obtenidos a partir de las biopsias del tejido fistular se estudiarán por microscopía de luz, y el patrón histológico se determinará de acuerdo a la clasificación propuesta por los médicos anatomopatólogos del servicio de Patología del HE CMN SXXI (Anexo 1). Se tomará una biopsia del tejido fistular al ingreso del paciente, y una segunda biopsia a las cinco semanas, si la fístula está todavía presente.
- Concentraciones séricas de IL-6 e IL-8. Son proteínas que se liberan tras la estimulación de receptores del sistema inmune innato, y son de las principales orquestadoras de la respuesta inflamatoria a nivel local y sistémico. Se determinan en suero por el método de ELISA y se miden en picogramos por mililitro. Se tomará una muestra de sangre al ingreso del paciente, y después se tomará una muestra cada ocho días, hasta completar las cinco semanas.
- Expresión de los marcadores de macrófagos M2 o activados alternativamente (CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa). Son moléculas expresadas en la membrana celular de macrófagos que participan en la reparación del tejido, y su nivel de expresión se determinará por inmunohistoquímica en los cortes histológicos de las biopsias del tejido

fistular. Se tomará una biopsia del tejido fistular al ingreso del paciente, y una segunda biopsia a las cinco semanas, si la fístula está todavía presente.

- Expresión por RT-PCR la de los genes de FIZZ1, Ym1, fibronectina y  $\beta$ IG-H3. Son moléculas expresadas por macrófagos que participan en la reparación del tejido, y su nivel de expresión se determinará por reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR) a partir del RNA extraído de las biopsias del tejido fistular. Se tomará una biopsia del tejido fistular al ingreso del paciente, y una segunda biopsia a las cinco semanas, si la fístula está todavía presente.
- Sepsis. Se define como el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica más la demostración de la presencia de algún agente infeccioso, de acuerdo a las definiciones proporcionadas por el último consenso. Según el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine*, el SIRS se diagnostica cuando se reúnen dos o más de las siguientes criterios: temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ; frecuencia cardiaca  $>90$  latidos/min; frecuencia respiratoria  $>20$ /min y valores de leucocitos  $>12000/\text{mm}^3$ ,  $<4000/\text{mm}^3$  o  $>10\%$  de bandas. Se documentará la presencia de sepsis durante el periodo de observación (cinco semanas después del ingreso).
- Falla orgánica múltiple. es la presencia de dos o más órganos que presentan alteración en su función de acuerdo a los criterios establecidos (Anexo 2). Se documentará la presencia de falla orgánica múltiple durante el periodo de observación (cinco semanas después del ingreso).
- Muerte. Se documentará si la muerte del paciente ocurre durante el periodo de observación (cinco semanas después del ingreso).

#### **Variables independientes.**

- Tratamiento con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados. Se refiere a la administración de una cápsula de Mega Epa 1000/Omega 3 180 Gels (GNC), que contiene ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados eicosapentaenoico (1080 mg) y docosahexaenoico (720 mg), por vía oral una vez cada 8 h, durante cinco semanas.

- Tratamiento con ácido acetilsalicílico. Se refiere a la administración de 300 mg de ácido acetilsalicílico (Producto genérico intercambiable del IMSS) por vía oral, una vez al día, durante cinco semanas. .

#### **Variables demográficas.**

- Edad. Se expresa en años en una escala cuantitativa discreta.
- Sexo. Se expresa en una escala cualitativa nominal (masculino, femenino).
- Índice de Masa Corporal (IMC). Es el índice que resulta de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado en cada paciente.
- Co-morbilidad previa. Se refiere a la presencia de alguna patología previa al momento de la inclusión del paciente: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía, etc.

#### **4. Selección de la muestra**

Se incluirán mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos todos los pacientes con diagnóstico de fístula(s) gastrointestinal(es) que reúnan los criterios de inclusión.

##### **a. Tamaño de la muestra.**

Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, que ingresen al servicio de Gastrocirugía del HE CMN SXXI durante el periodo de duración del estudio (dos años). El poder estadístico del estudio se calculará al final del mismo, en base al número de pacientes incluidos y a la magnitud de las diferencias en la proporción de pacientes que cierran la fístula, y en los tiempos promedio de cierre de fístula, de cada grupo (B, C, D) contra el grupo control (A).

##### **b. Criterios de selección:**

**I. Criterios de inclusión:** se incluirán los pacientes que cumplan las siguientes características:

- Pacientes portadores de fístula(s) gastrointestinal(es).
- Pacientes que firmen la carta de consentimiento informado (Anexo 3), en la que se especifica que la inclusión al protocolo es de forma voluntaria y que el tratamiento que se ofrece podría incrementar la probabilidad de éxito en la resolución de su problema.

## **II. Criterios de no-inclusión:**

- Pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), o con el virus de la hepatitis B o C.
- Tratamiento con inmunosupresores.
- Patología autoinmune subyacente (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa crónica idiopática, diátesis hemorrágica, úlceras gástricas o intestinales, evidencia de sangrado de tubo digestivo o enteritis por anti-inflamatorios no esteroideos o radiación)
- Quimioterapia en curso por enfermedad neoplásica subyacente.
- Pacientes que rehúsen a participar en el estudio.
- Menores de 18 años, mujeres embarazadas y mayores de 90 años de edad.
- Pacientes que no puedan ingerir los medicamentos propuestos

## **III. Criterios de exclusión:**

- Pacientes que desean ser egresados del proyecto.
- Pacientes cuyos datos clínicos se encuentren incompletos.
- Muestras de sangre no óptimas para su procesamiento.
- Muestras de sangre que tengan problemas técnicos para su procesamiento.
- Pacientes que presenten un efecto adverso asociado a la administración de ácido acetilsalicílico.

## **5. Procedimiento General.**

A los pacientes portadores de fístula(s) gastrointestinal(es) que ingresen al servicio Gastrocirugía, que acepten participar en el estudio y cumplan con los criterios de inclusión, se les realizará el siguiente protocolo: estabilización del paciente e hidratación en los casos que así se requiera. Se evaluará el estado nutricional por estudios de laboratorio y el sitio de la fístula a través de radiología. Además de lo anterior, a todos los pacientes se les tomará una biopsia con pinza endoscópica del tejido fistular. El fragmento será enviado al servicio de Patología para su análisis a través de microscopia de luz e inmunohistoquímica; parte de la biopsia será procesada por la



UIMlq para la realización de la RT-PCR. Una vez estabilizado el paciente, estudiado nutricionalmente y establecido el tipo de fístula, se asignará al grupo (A, B, C o D) que le corresponde según el muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

El manejo general de los pacientes, independientemente del grupo que se trate, consiste en el aporte hídrico correspondiente, la administración de somatostatina subcutánea y de la nutrición parenteral total a través de la instalación de un catéter central. Esta última se ajustará de acuerdo a los requerimientos de cada paciente y será formulada por los médicos adscritos al servicio de Nutrición Parenteral. La intervención terapéutica se realizará con 300 mg de ácido acetilsalicílico por vía oral cada 24 horas y/o una cápsula de ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados de la casa comercial GNC, que contiene ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, por vía oral cada 8 h, durante cinco semanas.

El manejo inicial y subsecuente de cada paciente estará a cargo del propio servicio de Gastrocirugía. Se seguirá la evolución de cada paciente, desde su ingreso hasta su egreso. La toma de muestras sanguíneas para la cuantificación de citocinas séricas se hará en el momento del ingreso y posteriormente cada 8 días hasta que se completen cinco semanas. La toma de biopsias será al ingreso y a la quinta semana, en caso de que la fístula no haya cerrado en ese lapso de tiempo. El seguimiento clínico se registrará en las hojas de recolección de datos (Ver Anexo 4, Hoja de Recolección de datos), que serán llenadas por los residentes de Gastrocirugía. Cada hoja tendrá el registro de los datos demográficos, los antecedentes patológicos, los diagnósticos, los datos de laboratorio y de gabinete, y los procedimientos quirúrgicos e intervencionistas. Los pacientes se clasificarán con la escala de APACHEII y SOFA para evaluar severidad y falla multiorgánica, respectivamente (Ver Anexo 2 y 5, Escalas de APACHEII y SOFA), cuando así lo ameriten. Las cirugías serán registradas en las hojas de recolección de datos, con los hallazgos correspondientes a cada uno de los procedimientos, sus indicaciones y procedimientos realizados. Así mismo, procedimientos como la instalación de catéteres para vía central, determinaciones hemodinámicas, hemodiálisis, transfusiones, tomas de cultivos, etc., también serán registrados en las hojas de recolección de datos, con las fechas correspondientes de todos ellos. Como el punto final del estudio es el cierre de la fístula, si esto sucede antes de las

cinco semanas, el estudio de ese paciente finalizará en ese momento. Sin embargo, en aquellos pacientes que todavía presenten la fístula al cabo de las cinco semanas, se tomará una segunda biopsia del tejido fistular.

**- Toma de muestras de sangre.**

Para la obtención de la muestra de sangre de pacientes que no cuenten con catéter central, se tomará la muestra por punción bajo el siguiente protocolo: asepsia de la región con torundas alcoholadas, aplicación de un torniquete con tubo de látex en el tercio distal del brazo seleccionado, punción con aguja Vacutainer 0.8 x 38 mm en la vena mediana preferentemente y obtención de 6 ml de sangre por presión negativa, en un tubo sin anticoagulante (6 ml). Para aquellos que cuenten con catéter central, se hará asepsia del conector del catéter, extracción de 6 ml de sangre y posteriormente lavado de catéter con 10 ml de solución salina. En los casos en los que el catéter central se encuentre cerrado, se heparinizará con 0.5 ml de heparina de 1000 unidades en una dilución 1:10 con solución fisiológica.

**- Determinación de citocinas séricas.**

Tres mililitros de sangre del tubo sin anticoagulante serán centrifugados a 2500 rpm durante 10 minutos a 8 grados centígrados. Se extraerá el suero con pipetas de precisión y puntas desechables. Se harán alícuotas de 250 µl en tubos Eppendorf de 0.5 ml y posteriormente se congelarán a -20°C para su posterior análisis.

Se llevará a cabo el método de ELISA para la detección IL-6 e IL-8, con los sistemas de OptEIA™ (Pharmingen). El procedimiento en general se explica a continuación. Se utilizarán placas de 96 pozos y se cubrirán con 50µl de anticuerpo de captura diluido en solución reguladora (la concentración dependerá de la citocina, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante). Se incubarán toda la noche a 4°C y al día siguiente se lavarán 3 veces con solución reguladora de lavado. Los pozos serán cubiertos con 200 µl de solución reguladora de bloqueo, permanecerán una hora a temperatura ambiente y se lavarán 3 veces con solución reguladora de lavado. Se prepararán diluciones seriadas del estándar de acuerdo al inserto de la citocina correspondiente y por duplicado se colocarán 100 µl de cada concentración estándar y 100 µl por duplicado de cada

muestra y controles. Las placas permanecerán dos horas a temperatura ambiente y se lavarán cinco veces con solución reguladora de lavado. Se añadirán 100 µl de solución de detección a cada pozo y se dejará durante una hora a temperatura ambiente. Se lavará siete veces con solución reguladora de lavado, se añadirán 100 µl de solución sustrato (tetrametilbenzidina más peróxido de hidrógeno) a cada pozo y se incubará por 30 minutos a temperatura ambiente, protegido de la luz. Se añadirán 50 µl de solución de paro (ácido sulfúrico 2 N) y 30 minutos después se leerá la absorbancia a 450 nm.

- **Toma de la biopsia.**

Se tomará la biopsia antes del tratamiento y cinco semanas después, en caso de que la biopsia no haya cerrado durante este lapso de tiempo. El tejido se colocará en un contenedor estándar para tejidos, se insertará en un contenedor con *PAXgene Tissue Fix* durante 2 a 4 horas para fijar el tejido, se incubará durante dos horas en *PAXgene Tissue Stabilizer*, se fijará en parafina y se procesará para inmunohistoquímica o RT-PCR. Los reactivos utilizados serán de la marca *PreAnalytiX*, (Hombrechtikon, Suiza) de QIAGEN.

- **Inmunohistoquímica.**

Con el apoyo del servicio de Patología, se realizará el análisis histopatológico y la inmunohistoquímica de los cortes histológicos obtenidos de las biopsias. Se realizará tinción con hematoxilina-eosina para determinar el patrón histológico, y para la inmunohistoquímica se utilizarán los anticuerpos anti-CD163 (Cat. 556017), anti-IL4R (cadena α, Cat. 552472), ambos de BD Pharmingen, y anti-CD206 (receptor de manosa, Cat. HPA004114), de Atlas Antibodies.

- **RT-PCR.**

Se aislará el RNA del tejido de biopsia mediante el kit *PAXgene Tissue RNA*. La solución de RNA se guardará a -70°C hasta que se realice la síntesis del cDNA. El cDNA se sintetizará con la RNasa-transcriptasa inversa *SuperScript II* (Promega). Para cada muestra, se mezclará 1 µg de RNA con 1 µl de iniciador oligo-dT<sub>(12-18)</sub> 500 µl/ml (Invitro Gen), 1 µl de desoxirribonucleótidos trifosfato 10 mM (Promega) y el volumen de agua nanopura requerido para completar 12 µl. Se incubará a 65°C durante 5 min y se adicionarán 5 µl de solución reguladora 5x (Promega), 2 µl de ditiotreitol 0.1 M (Promega) y 1 µl de agua nanopura. Se incubarán a 42°C durante 2 min y se

adicionarán 200 U de la transcriptasa inversa *SuperScript II* (Promega). Finalmente, se incubará a 42°C durante 50 min y a 70°C durante 15 min, y el cDNA se cuantificará por su absorbencia a 260 nm en un espectrofotómetro DU 640 (Beckman Coulter). Para la amplificación del gen constitutivo  $\beta$ -actina, la mezcla de reacción incluirá 2.5  $\mu$ l de solución reguladora libre de magnesio 10X (Promega), 0.16 mM de desoxirribonucleótidos trifosfato, 0.4 mM de  $MgCl_2$ , 0.4  $\mu$ M de cada iniciador (5'-GTG GGG CGC CCC AGG CAC CA-3' y 5'-CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT TTC-3'<sup>82</sup>), 5  $\mu$ g de cDNA y 1.25 U de *Taq* polimerasa (Promega), en un volumen total de 30  $\mu$ l. La reacción se llevará a cabo en 32 ciclos de 94°C/75 seg, 55°C/75 seg y 72°C/2 min; en el primer ciclo la desnaturalización durará 5 min, y en el último ciclo, la polimerización será de 10 min. Para amplificar las secuencias de interés se utilizarán los siguientes iniciadores: FIZZ1 (5'-TCC CAG TGA ATA CTG ATG AGA-3' y 5'-CCA CTC TGG ATC TCC CAA GA-3'); Ym1 (5'-GGG CAT ACC TTT ATC CTG AG-3' y 5'-CCA CTG AAG TCA TCC ATG TC-3'), que ya se encuentran reportados en la literatura (Raes et al., 2002). Para amplificar las secuencias de  $\beta$ IG-H3 y fibronectina, se realizará el diseño de los iniciadores correspondientes. En todos los casos, se estandarizarán las condiciones óptimas de reacción. El nivel de expresión de los genes se determinará en relación al nivel de expresión de  $\beta$ -actina.

## 6. Análisis estadístico

Se diseñará y elaborará una base de datos específica para este estudio en el programa estadístico SPSS v. 11.0. Se realizará la descripción de las variables mediante medidas de resumen; posteriormente se realizará análisis de homogeneidad entre grupos respecto a las variables demográficas, posteriormente se realizará análisis inferencial mediante Ji Cuadrada para más de dos grupos independientes y ANOVA, así como pruebas post hoc. También se valorará la utilidad de realizar un análisis actuarial acorde al desenlace de días que transcurran para el cierre de la fístula o a los días que transcurran para estar en condiciones de cirugía de cierre.

## **VIII. ASPECTOS ÉTICOS.**

Para la realización del presente protocolo se solicitará la aprobación por el Comité Nacional y Local de Investigación Científica del IMSS. Se considera que los sujetos sometidos a este estudio tendrán un riesgo mayor al mínimo, por lo que se solicitará la firma de una carta de consentimiento informado antes de iniciar el estudio (Anexo 3, Carta de Consentimiento informado).

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

## **IX. RECURSOS Y FACTIBILIDAD.**

**Recursos humanos:** el investigador responsable, los investigadores asociados, los colaboradores y los estudiantes que participan en este proyecto tienen experiencia con las estrategias experimentales que se emplearán, así como con el manejo de muestras de pacientes y con la coordinación y colaboración que se requiere con el personal médico de este hospital.

**Recursos físicos y materiales:** la UIMIq y el servicio de Patología cuentan con los equipos que se requieren para la realización de este proyecto. Se solicitará financiamiento al CONACYT para la compra de los reactivos y consumibles que se necesitan.

**Factibilidad:** este proyecto es factible de realizar debido a los recursos humanos, físicos y materiales con que se cuentan, a la experiencia en investigación de este grupo y al acceso que se tiene a los pacientes que ingresan a este hospital.

## X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año Trimestre	2009				2010				2011			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Estandarización de técnicas				X	X	X	X					
Captura de pacientes, administración de ácidos grasos $\omega$ 3-poli-insaturados y ácido acetilsalicílico o tratamiento médico convencional, seguimiento clínico y toma de muestras.			X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis de los cortes histológicos		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Medición de citocinas en suero												X
Medición de expresión genética por RT-PCR												X
Análisis de datos y escritura de artículo												X

## XI. RESULTADOS PRELIMINARES

Con el objetivo de instaurar el grupo control, se recabaron datos desde enero de 1995 hasta julio del 2009 de los registros clínicos de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México, obteniendo el registro de 273 pacientes con fístula enterocutánea, de los cuales 160 fueron sometidos a tratamiento quirúrgico a lo largo de casi 15 años, con una tasa de éxito del 84.4% (135 pacientes), siendo estos últimos nuestro grupo base, Presentaban una edad promedio de 45 años (en un rango entre 16 y 83 años). La patología y cirugía inicial que propiciaron las fístulas se describen a continuación (Tabla 1):

**Tabla 1.** Patología y Cirugía precedentes

<b>Patología inicial</b>	<b>Núm</b>	<b>Cirugía inicial</b>	<b>Núm</b>
Apendicitis complicada	21	Resección de intestino delgado	28
Obstrucción de intestino delgado	19	Laparatomía exploradora	26
Trauma	18	Hemicolectomía	22
Enfermedad diverticular complicada	11	Cierre primario de perforación	12
Colelitiasis	9	Apendicectomía	9
Herida por arma de fuego	8	Plastía de pared	8
Herida contusa	8	Gastrectomía	5
Úlcera péptica perforada	8	Colecistectomía	5
Hernia Incisional	8	Otros (<4 procedimientos)	20
Otros (<4 casos)	25		

Las características de estos pacientes se desglosan a continuación (Tabla 2):



**Tabla 2.** Variables dependientes 1995-2009

Variable	Núm	%	Variable	Núm	%
<b>Género</b>			<b>Operación Inicial</b>		
Masculino	81	60	Urgente	81	60
Femenino	54	40	Electiva	54	40
<b>Gasto</b>			<b>Procedencia</b>		
Alto	47	34.9	Otro hospital	103	76.3
Bajo	88	65.1	H. Especialidades	32	23.7
<b>Origen</b>			<b>Sépsis</b>		
Esófago	1	0.74	Si	60	44.5
Estómago	6	4.4	No	75	55.5
Duodeno	14	10.37			
Yeyuno	41	30.3			
Ileon	35	25.9			
Colon	38	28.1			
<b>Tracto fistuloso</b>			<b>Desnutrición</b>		
Simple	122	90.4	Si	68	50.4
Complejo	13	9.6	No	67	49.6
<b>Número de fístulas</b>			<b>Desequilibrio electrolítico</b>		
Simples	112	82.9	Si	53	39.2
Múltiples	23	17.1	No	82	60.8

El manejo inicial de todos los pacientes se basó en el esquema de 4 fases propuesto por Chapman y Sheldon. Un total de 121 pacientes (89.6%) recibió apoyo nutricional por una media de 30 días (rango entre 1 y 350 días), incluyendo nutrición enteral en 23 pacientes (17%), nutrición parenteral total NPT en 70 pacientes (51.8%) y combinada en 28 pacientes (20.7%). Con excepción de los casos de fístulas de bajo gasto o distales, todos iniciaron con NPT. Las indicaciones de este manejo fueron el alto gasto, fístulas proximales y la intolerancia a la dieta enteral.

En casos selectos como fístulas múltiples o en heridas dehiscentes con drenaje fistuloso (33 pacientes, 24.4%) se empleó el sistema de succión, que consiste en colocar un anillo de karaya protector de la herida y sellarla con plástico permitiendo la entrada de dos tubos de neylon, uno que se conecta a la succión para aspirar el fluido de la fístula, y otro que permite la entrada de aire para evitar que se colapse el sistema. Se utilizó el sistema especializado vacuum-assisted-closure VAC que funciona de manera similar al anterior, en 10 pacientes (7.4%) En el resto de los

pacientes se emplearon medidas de protección de la herida y recolección del fluido de la fístula con bolsas para estomas.

El uso de antibióticos en estos pacientes fue variado, el esquema inicial fue usualmente una cefalosporina de tercera generación o una quinolona junto a un agente anaerobio como metronidazol o clindamicina. De acuerdo a la evolución clínica o el resultado de los cultivos el tratamiento fue modificado. El empleo de un carbapenem como el Imipenem fue reservado como agente de segunda línea. Los antimicóticos fueron agregados cuando fueron requeridos.

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de estos pacientes fueron: persistencia de la fístula en ausencia de sepsis en 56 (34.8%), control del sitio de origen 45 (27.9%), mucosa evertida en 37 (22.9%), obstrucción distal en 15 (9.3%) y otras causas en 7 (4.3%), logrando el cierre exitoso en 135 pacientes (84.4%) de los 160 totales.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el manejo quirúrgico de la fístula es variable, dependiendo del estado clínico, en la tabla 3 se expone el tiempo transcurrido de acuerdo a su localización en esta serie de casos.

**Tabla 3.** Tiempo promedio entre diagnóstico y cirugía

<b>SITIO DE ORIGEN</b>	<b>Diagnóstico-Cirugía (días)</b>
Esofago	20
Estómago	25 (10-40)
Duodeno	22 (2-60)
Yeyuno	27 (1-150)
Ileon	25 (1-180)
Colon	38 (1-730)

En el análisis univariable resultan la localización yeyunal, el alto gasto y su característica múltiple, como factores indicativos del manejo quirúrgico. En el análisis multivariable solamente el alto gasto y su característica múltiple demuestran diferencia estadística, con una odds ratio de 2.5 y 3 veces a su contraparte de bajo gasto y simples respectivamente (tabla 4).

**Tabla 4.** Análisis univariable y multivariable

Factor	# px que requieren cirugía/Total	Análisis univariable Valor de p	Análisis multivariable	
			OR (95 IC)	Valor de p
Alto gasto				
Si	69/89 (77%)	0.001	2.630 (1.232–5.613)	0.012
No	91/184 (49%)			
Fístula yeyunal				
Si	56/75 (75%)	0.007	1.902 (0.858–4.216)	0.114
No	104/198 (52%)			
Múltiples fístulas				
Si	41/51 (81%)	0.004	3.116 (1.171–8.290)	0.023
No	119/222 (54%)			

El plan quirúrgico consistió en resección de la fístula y anastomosis intestinal, se realizó resección intestinal o colónica de la fístula y anastomosis primaria en 99 pacientes (61.8%), fistulectomía con enterostomía proximal o colostomía en 26 pacientes (16%), drenaje de absceso en 19 pacientes (11.8%), y cierre primario en 16 pacientes (10%).

Se logró el cierre exitoso en 91 de los 99 pacientes con fistulectomía y anastomosis primaria (92%), en 22 de los 26 con fistulectomía con enterostomía o colostomía (84.6%), en 11 de los 16 de cierre primario (68.7%), y en 11 de los 19 de drenaje de absceso (57.8%)

Por políticas hospitalarias solamente se contó con las muestras histopatológicas de los últimos 5 años, desde enero del 2005 hasta julio del 2009 ya que las previas se depuraron. En este período se incluyeron 49 pacientes del grupo base, quienes serán nuestro grupo control, el Grupo A, los cuales presentan el siguiente patrón de distribución (Tabla 5):

**Tabla 5.** Variables dependientes 2005-2009

<b>Variable</b>	<b>Núm</b>	<b>%</b>	<b>Variable</b>	<b>Núm</b>	<b>%</b>
<b>Género</b>			<b>Operación Inicial</b>		
Masculino	28	57.1	Urgente	24	49
Femenino	21	42.9	Electiva	25	51
<b>Gasto</b>			<b>Procedencia</b>		
Alto	16	32.7	Otro hospital	37	75.5
Bajo	33	67.3	H. Especialidades	12	24.5
<b>Origen</b>			<b>Sépsis</b>		
Esófago	0	0	Si	21	42.9
Estómago	2	4.08	No	28	57.1
Duodeno	5	10.2			
Yeyuno	14	28.5			
Ileon	13	26.5			
Colon	15	30.6			
<b>Tracto fistuloso</b>			<b>Desnutrición</b>		
Simple	45	91.8	Si	22	44.9
Complejo	4	8.2	No	27	55.1
<b>Número de fístulas</b>			<b>Desequilibrio electrolítico</b>		
Simples	40	81.6	Si	19	38.7
Múltiples	9	18.4	No	30	61.3

En estos 49 pacientes, la prevalencia del patrón histológico es la siguiente (Tabla 6):

**Tabla 6.** Reporte histopatológico 2005-2009

<b>Variable</b>	<b># (%)</b>	<b>Modo</b>	<b>Variable</b>	<b># (%)</b>	<b>Modo</b>
<b>Infiltrado</b>			<b>Edema</b>	20 (40.8)	Sin
Neutrófilos	29 (59.2)	Leve		15 (30.6)	Submuc leve
	10 (20.4)	Intenso		14 (28.6)	Submuc mderada
	5 (10.2)	Moderado			
	5 (10.2)	Sin	<b>Fibrosis</b>		
Macrófagos	24 (48.9)	Leve	Bibroblastos	34 (69.4)	Leve
	15 (30.6)	Sin	Activos	15 (30.6)	Moderado
	10 (20.4)	Moderado	Colagena	34 (69.4)	Moderada
				10 (20.4)	Leve
				5 (10.2)	Sin
Linfocitos	39 (79.5)	Leve	<b>Proliferación</b>	25 (51)	Leve
	10 (20.4)	Moderado	<b>Vascular</b>	15 (30.6)	Moderad
			<b>sistémica</b>	9 (18.4)	Intensa
Cels plasmáticas	29 (59.2)	Moderado	<b>Cambios en la</b>		
	10( 20.4)	Leve	<b>pared,</b>	40 (81.6)	Sin
	10 (20.4)	Sin	Hipertrofia	5 (10.2)	Moderad
Eosinófilos	25 (51)	Leve		4 (8.2)	Intenso
	15 (30.6)	Sin	Hialinización	49 (100)	Sin
	9 (18.4)	Moderado	<b>Necrosis</b>	34 (69.4)	Sin
Granulomas	49 (100)	Sin		15 (30.6)	Leve
<b>Extensión</b>	24 (49)	Leve en	<b>Cambios</b>		
<b>inflamación</b>		todas	<b>epitelios</b>		
	15 (30.6)	Leve en	Regeneración	15 (30.6)	Moderad
	5 (10.2)	mucosa	Atrofia	10 (20.4)	Leve
	5 (10.2)	Moderado	Cronicidad	10 (20.4)	Leve
		en todas		14 (28.6)	Sin
		Leve			
		submucosa			

Finalmente un total de 12 pacientes sometidos a cirugía fallecieron (7.5%), estando relacionadas a sepsis, desnutrición, desequilibrio hidroelectrolítico, origen yeyunal, alto gasto, tracto fistuloso complejo y múltiples fístulas en el análisis univariable,

En el análisis multivariable solamente la localización yeyunal ( $p$  0.029), las fístulas múltiples ( $p$  0.012) y sepsis ( $p$  0.012) muestran diferencias estadísticas.

## XII. DISCUSION

La incidencia, prevalencia y tipos de casos y localización de las fístulas que se presentan en nuestra Unidad no difieren a los reportados en la Literatura Mundial, por lo que nuestros resultados son reproducibles en cualquier parte.

No es de sorprender que las principales etiologías de las fístulas en nuestro país, la apendicitis complicada ocupa el primer lugar como causa no postoperatoria, sin embargo no se le puede llamar no iatrógena, pues en nuestro medio la adquisición de analgésicos y antibióticos es de suma facilidad, permitiendo así a los enfermos automedicarse ,ya que no es solamente un padecimiento físico, sino económica por sus consecuencias inmediatas, agudizado por la globalización y la crisis que se ha mantenido.

Por otro lado se encuentran las causas postoperatorias, en donde la resección intestinal con su consecuente enteroanastomosis sigue siendo un tema de sumo interés del cirujano, pues no solamente debe cuidar su técnica, sino conocer todos los factores que pudiesen propiciar un fracaso a su procedimiento.

El género masculino sigue siendo el más afectado, dada su actividad física es más proclive a padecimientos del orden quirúrgico.

La localización de las fístulas no ha variado con los años, siendo principalmente afectados el colon, yeyuno e ileon, y siendo más comunes las de bajo gasto, de trayecto simple y únicas, por lo que el tratamiento conservador ayudado por el desarrollo tecnológico con la creación de nuevas fórmulas parenterales, el acucioso cuidados de los electrolitos séricos y la profilaxis y tratamiento antibióticos, han permitido que el porcentaje de cierre espontáneo sea elevado.

El momento ha realizar la cirugía en los casos seleccionados es un tema que ha ido evolucionando en los últimos años, y se ve reflejada en nuestras estadísticas, antes se realizaban mas cirugías de urgencia que en los últimos 5 años, esto debido al conocimiento de la actividad inflamatoria intraabdominal y los estudios que demuestran la elevada tasa de fracaso en los procedimientos realizados posterior a las dos semanas iniciales y antes de 6 meses, hay autores que incluso indican la espera de hasta un año. En cuanto a las técnicas quirúrgicas no ha habido gran cambio con respecto a lo hecho en el pasado.

El uso de los sistemas de succión es otro punto que ha ido dando nuevos datos, así como en un inicio se postuló que el sistema VAC disminuía el tiempo para poder realizar tratamiento quirúrgico o incluso el cierre espontáneo, actualmente hay datos que confirman su poca utilidad en las fístulas gastrointestinales e incluso su poder deletéreo al preservar o crear nuevas fístulas.

El patrón histológico que presentan nuestros pacientes no difieren a lo descrito en la literatura y ya expuesto en la introducción de este trabajo, por lo que sigue siendo inquietante el que el tratamiento a desarrollar logre cumplir sus objetivos.



Nuestro centro de referencia cada día se encuentra más a la vanguardia en el tratamiento de las fístulas gastrointestinales, esto impulsado por la exigencia que nuestros pacientes nos demandan. Existen estudios previos que determinan los factores de riesgo relacionados a morbilidad y mortalidad identificando plenamente a la localización yeyunal, fístulas múltiples y sepsis como factores de riesgo. Pero la propuesta de nuevas modalidades terapéuticas en este rubro no son numerosas.

La presente Tesis cumple con el objetivo de identificar al grupo control, Grupo A, para el ambicioso estudio que será la determinación de la utilidad del ácido acetilsalicílico y los ácidos grasos poliinsaturados en el manejo de fístulas gastrointestinales.

Quedan asentados el tipo de pacientes que maneja nuestra unidad, las patologías y cirugías más comunes de las cuales derivan, la prevalencia de las fístulas de bajo gasto y su localización, siendo el colon, yeyuno e ileon sus sitios principales de afección. La prevalencia de las fístulas únicas y las de tracto sencillo, el patrón histológico de las fistulectomías y su relevancia clínica. El tipo de cirugía que se realiza en el hospital, así como su tasa de éxito y morbilidad/mortalidad.

Se dan las armas para comparar la evolución de los pacientes tras la administración de nuevas estrategias terapéuticas, como son las variables independientes del ácido acetilsalicílico y los ácidos grasos poliinsaturados, con los obtenidos al recolectar la información del tratamiento estándar administrado en nuestro hospital .

Se da el primer paso para la realización de un estudio prospectivo a largo plazo para obtener el número suficiente de casos para conseguir la validez estadística necesaria, pues a pesar de ser un centro de referencia, el número de nuevos casos por año oscila entre 15 y 18.

1. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, and Longaker MT. 2008. Wound repair and regeneration. *Nature* 453: 314-321.
2. Serhan CN. 2007. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol.* 25: 101-137.
3. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, Perretti M, Rossi AG, and Wallace JL. 2007. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.* 21: 325-332.
4. Serhan CN and Chiang N. 2008. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br. J. Pharmacol.* 153 Suppl 1: S200-S215.
5. Serhan CN, Chiang N, and Van Dyke TE. 2008a. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 8: 349-361.
6. Serhan CN, Yacoubian S, and Yang R. 2008b. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu. Rev. Pathol.* 3: 279-312.
7. Raes G, De BP, Noel W, Beschin A, Brombacher F, and Hassanzadeh GG. 2002. Differential expression of FIZZ1 and Ym1 in alternatively versus classically activated macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 71: 597-602.
8. Yacoubian S and Serhan CN. 2007. New endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators: implications for rheumatic diseases. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3: 570-579.
9. Edmunds LH, Williams GM, Welch CE. External fistulas arising from the gastro-intestinal tract. *Ann Surg* 1960;152:445

10. Kuvshinoff BW, Brodish RJ, McFadden DW, and Fischer JE. 1993. Serum transferrin as a prognostic indicator of spontaneous closure and mortality in gastrointestinal cutaneous fistulas. *Ann. Surg.* 217: 615-622.
11. Reber HA, Roberts C, Way LW, and Dunphy JE. 1978. Management of external gastrointestinal fistulas. *Ann. Surg.* 188: 460-467.
12. Soeters PB, Ebeid AM, and Fischer JE. 1979. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. *Ann. Surg.* 190: 189-202.
13. Fazio VW, Coutsoftides T, Steiger E. Factors influencing the outcome of treatment of small bowel cutaneous fistula. *World J Surg* 1983;7:481
14. Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Dervenis C, and Konstadoulakis MM. 2004. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can. J. Gastroenterol.* 18: 303-306.
15. Nubiola P, Badia JM, Martinez-Rodenas F, Gil MJ, Segura M, Sancho J, and Sitges-Serra A. 1989. Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann. Surg.* 210: 56-58.
16. Jamil M, Ahmed U, and Sobia H. 2004. Role of somatostatin analogues in the management of enterocutaneous fistulae. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 14: 237-240.
17. Zinner MJ, Asley SW.. *Maingot's Abdominal Operations*. Chap 7 Abdominal fistulas. 11 Ed. Mc Graw Hill, 2008, pp. 604.
18. Sancho JJ, di CJ, Nubiola P, Larrad A, Beguiristain A, Roqueta F, Franch G, Oliva A, Gubern JM, and Sitges-Serra A. 1995. Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br. J. Surg.* 82: 638-641.

19. Draus JM, Jr., Huss SA, Harty NJ, Cheadle WG, and Larson GM. 2006. Enterocutaneous fistula: are treatments improving? *Surgery* 140: 570-576.
20. Wainstein DE, Fernandez E, Gonzalez D, Chara O, and Berkowski D. 2008. Treatment of high-output enterocutaneous fistulas with a vacuum-compaction device. A ten-year experience. *World J. Surg.* 32: 430-435.
21. Dionigi G, Dionigi R, Rovera F, Boni L, Padalino P, Minoja G, Cuffari S, and Carrafiello G. 2008. Treatment of high output entero-cutaneous fistulae associated with large abdominal wall defects: single center experience. *Int. J. Surg.* 6: 51-56.
22. Erdmann D, Drye C, Heller L, Wong MS, and Levin SL. 2001. Abdominal wall defect and enterocutaneous fistula treatment with the Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) system. *Plast. Reconstr. Surg.* 108: 2066-2068.
23. Fischer JE. 2008. A cautionary note: the use of vacuum-assisted closure systems in the treatment of gastrointestinal cutaneous fistula may be associated with higher mortality from subsequent fistula development. *Am. J. Surg.* 196: 1-2.
24. Rabago LR, Castro JL, Joya D, Herrera N, Gea F, Mora P, and Blesa C. 2000. [Esophageal perforation and postoperative fistulae of the upper digestive tract treated endoscopically with the application of Tissucol]. *Gastroenterol. Hepatol.* 23: 82-86.
25. Witte ME, Klaase JM, Gerritsen JJ, and Kummer EW. 2007. Fibrin glue treatment for simple and complex anal fistulas. *Hepatogastroenterology* 54: 1071-1073.
26. Berry SM and Fischer JE. 1996. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg. Clin. North Am.* 76: 1009-1018.

27. Hollington P, Mawdsley J, Lim W, Gabe SM, Forbes A, and Windsor AJ. 2004. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br. J. Surg.* 91: 1646-1651.
28. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, Blanco-Benavides R, and Robledo F. 2008. Systematic management of postoperative enterocutaneous fistulas: factors related to outcomes. *World J. Surg.* 32: 436-443.
29. Fisher J. 2001a. Gastrointestinal cutaneous fistulae. In: Baker and Ficher (ed). *Mastery of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1435-1441.
30. Calder PC. 2006. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 83: 1505S-1519S.
31. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, Wang J, Hong S, Dignass A, Serhan CN, and Kang JX. 2006. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 103: 11276-11281.
32. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Schmidt PC, Ferretti A, Erickson KL, Yu R, Chandra RK, and Mackey BE. 1999. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. *Lipids* 34: 317-324.
33. Sijben JW and Calder PC. 2007. Differential immunomodulation with long-chain n-3 PUFA in health and chronic disease. *Proc. Nutr. Soc.* 66: 237-259.
34. Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S, Meydani M, Goldin BR, Rasmussen H, Dinarello CA, and Schaefer EJ. 1993. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived N-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Invest* 92: 105-113.

35. O'Keefe JH, Jr., Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, and Harris WS. 2006. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am. J. Cardiol.* 97: 1127-1130.
36. Furukawa K, Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, Sugiura T, Otsubo Y, Hayashi N, Itabashi T, Sano W, Toyoda Y, Nitta H, and Nakajima N. 1999. Effects of soybean oil emulsion and eicosapentaenoic acid on stress response and immune function after a severely stressful operation. *Ann. Surg.* 229: 255-261.
37. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, and Van Dyke TE. 2007. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J. Immunol.* 179: 7021-7029.
38. Duffield JS, Hong S, Vaidya VS, Lu Y, Fredman G, Serhan CN, and Bonventre JV. 2006. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J. Immunol.* 177: 5902-5911.
39. Gewirtz AT, Collier-Hyams LS, Young AN, Kucharzik T, Guilford WJ, Parkinson JF, Williams IR, Neish AS, and Madara JL. 2002. Lipoxin a4 analogs attenuate induction of intestinal epithelial proinflammatory gene expression and reduce the severity of dextran sodium sulfate-induced colitis. *J. Immunol.* 168: 5260-5267.
40. Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, Hurwitz S, and Serhan CN. 2004. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101: 15178-15183.
41. Lauer MS. 2002. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N. Engl. J. Med.* 346: 1468-1474.
42. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, and Ma J. 2002. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 346: 1113-1118.

43. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, and Schilsky R. 2003. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 348: 883-890.
44. Schottelius AJ, Giesen C, Asadullah K, Fierro IM, Colgan SP, Bauman J, Guilford W, Perez HD, and Parkinson JF. 2002. An aspirin-triggered lipoxin A4 stable analog displays a unique topical anti-inflammatory profile. *J. Immunol.* 169: 7063-7070.
45. Cryer B. 2005. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N. Engl. J. Med.* 352: 287-289.
46. Awtry EH and Loscalzo J. 2000. Aspirin. *Circulation* 101: 1206-1218.
47. Wagner, W. 2009. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying anti-rheumatic drugs, nonopioid analgesics, and drugs used in gout. In: Katzung B (ed). *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill, pp. 580.
48. Schein M and Decker GA. 1991. Postoperative external alimentary tract fistulas. *Am. J. Surg.* 161: 435-438.
49. Fisher J. 2001b. Gastrointestinal cutaneous fistulae. In: Baker and Ficher (ed). *Mastery of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1435-1441.

ANEXO 1.

No. Estudio \_\_\_\_\_

PROTOCOLO FISTULAS

CRITERIOS	GRADOS			
	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
<b>Inflamación</b>				
Neutrófilos				
Macrófagos				
Linfocitos				
Células plasmáticas				
Eosinófilos				
Granulomas				
<b>Extensión de la inflamación</b>				
Mucosa				
Muscular de la Mucosa				
Submucosa				
Capas musculares				
<b>Edema</b>				
En lámina propia				
En submucosa				
<b>Fibrosis</b>				
Fibroblastos activos				
Colágena				
<b>Proliferación vascular</b>				
<b>Cambios en la pared vascular</b>				
Hipertrofia/hiperplasia				
Hialinización				
<b>Necrosis</b>				
<b>Cambios en el epitelio</b>				
Datos de cronicidad				
Atrofia				
Regeneración				
Displasia				
Otros hallazgos				



## ANEXO 2. ESCALA DE APACHE II

Variable fisiológica	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal °C	> 41	39-40.9		38.5-38	36-38.4	34-35.9	32-33	30-31	<29.9
Presión arterial media mmHg	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Frecuencia cardíaca	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Frecuencia respiratoria	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oxigenación: A-aDO <sub>2</sub> ó PaO <sub>2</sub> (mmHg) a FiO <sub>2</sub> >0.5 con A-aDO <sub>2</sub>	>500	350-499	200-349		<200				
b FiO <sub>2</sub> <0.5 con PaO <sub>2</sub>					PO <sub>2</sub> >70	PO <sub>2</sub> 61-70		PO <sub>2</sub> 55-60	PO <sub>2</sub> <55
pH arterial	> 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33- 7.49		7.25- 7.32	7.15-7.24	< 7.15
Sodio sérico mMol/L	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potasio sérico mMol/L	> 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica (mg/100ml) Doble puntuación con (IRA)*	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito	> 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Escala Glasgow: 15-valor actual									
APS= suma de las 12 variables									
HCO <sub>3</sub> sérico	> 52	41-51.9		32-40.9	22-31		18-21.9	15-17	<15

\*IRA= Insuficiencia renal aguda.

B: Asignación de la puntuación por edad: <44-0 puntos, 45 a 54-2 puntos, 55 a 64-3 puntos, 65 a 74-5 puntos, > 75-6 puntos.

C: Asignación de la puntuación por enfermedad crónica: Paciente con antecedentes de falla orgánica sistémica severa o inmunocomprometido:

a) para pacientes no operados o bien operados de emergencia 5 puntos.

b) para pacientes postoperados de forma electiva 2 puntos.

Definiciones: Antecedentes previos hospitalarios de insuficiencia orgánica o inmunosupresión, adecuarse a los siguientes criterios.

Hígado: cirrosis corroborada por biopsia e hipertensión portal documentada (antecedentes de sangrado gastrointestinal, falla hepática o encefalopatía hepática).

Cardiovasculares: De acuerdo a la NYHA Clase IV. Respiratorio: Enfermedad obstructiva crónica, restrictiva o enfermedad vascular, que condicionan restricción estricta de ejercicio. Renal: diálisis crónica. Inmunocompromiso: Antecedente de haber recibido terapia supresiva o enfermedad con disminución en la resistencia a la infección.

APACHE SCORE II es la sumatoria de A + B + C (A= APS; B= edad; C= enfermedad crónica)

### ANEXO 3.

México, D. F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200 \_\_\_\_.

Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica.  
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Hospital General de México, SSA.

#### Carta de consentimiento informado

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

**“Evaluación del uso de ácido acetilsalicílico y ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados, como estrategia para el cierre de fístulas persistentes del tracto digestivo.”.**

El objetivo es comparar la evolución clínica, el patrón histológico y la expresión molecular de los pacientes portadores de fístulas persistentes del tracto digestivo que reciban tratamiento con ácidos grasos  $\omega$ 3-poli-insaturados y/o ácido acetilsalicílico, con los pacientes portadores de fístulas del tracto gastrointestinal que reciban el tratamiento médico convencional.

Mi participación, de forma voluntaria, consiste en que se me medirá el gasto diario de la fístula, el tiempo de cierre de la fístula, el tamaño del defecto de la pared abdominal, el diámetro de la fístula, el patrón histológico del tejido de la fístula (por microscopía de luz), la concentración sérica de IL-6 e IL-8 (por ELISA), la expresión de los marcadores de macrófagos M2 CD163, receptor de IL-4 y receptor de manosa (por inmunohistoquímica), FIZZ1, YM1, fibronectina y  $\beta$ IG-H3 (por RT-PCR).

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, y molestias; que se reducen a la incomodidad derivada de la punción en venas periféricas, pero se podrán hacer tomas de los catéteres intravenosos que me han sido puestos para el manejo rutinario de mi enfermedad. Yo no obtendré beneficio al participar en este protocolo.

**El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.**

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo de la Institución. Así mismo, podré ser retirado del estudio en caso de que cumpla con alguno de los criterios de exclusión.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Podré contactar al investigador responsable en el teléfono 56-27-69-15 (Dr. Eduardo Ferat).

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Dr. Armando Isibasi Araujo

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

Hospital de Especialidades  
 Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS  
 Servicio de Gastrocirugía  
 Protocolo: Manejo de Fístulas Intestinales con AGPIΩ-3 + ASA

**ANEXO 4. HOJA RECOLECCION DATOS**

Nombre						
Filiación			Edad		Sexo	
Hospital de Procedencia			Clave (iniciales)			

**Datos generales a su ingreso**

Hospitalización Previa	Si	No	Tiempo de estancia		Fecha ingreso	
Peso actual			Peso habitual		Pérdida >10%	Si No

**Antecedentes Personales No Patológicos**

1 Tabaquismo	Si	No	2 Obesidad	Si	No
3 Alergias	Si	No	4 Otros *	Si	No

\* Especifique:

**Antecedentes Personales Patológicos No Quirúrgicos**

1 Diabetes	Si	No	2 Hipertensión	Si	No
3 Cáncer *	Si	No	4 Cardiopatía isquémica	Si	No
5 Dislipidemia	Si	No	6 Otros *	Si	No

\* Especifique:

**Antecedentes Personales Patológicos Quirúrgicos**

Tipo de cirugía	Fecha de cirugía	Complicaciones	Comentario

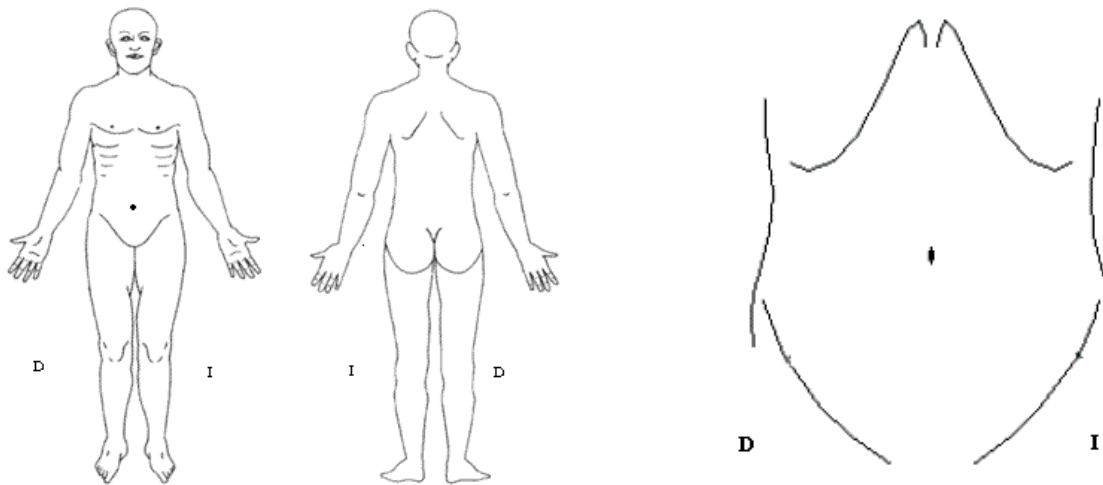
**Padecimiento Actual (Diagnósticos de ingreso)**

Fecha	Motivo	Comentario

**Localización de la fístula**

1 Esófago	Si	No	2 Estómago	Si	No
3 Duodeno	Si	No	4 Yeyuno	Si	No
5 Ileon	Si	No	6 Colon	Si	No

Especifique distancia:



**Tipo de Fístula (Señale con una "x" y especifique en comentarios)**

Características				Comentario	
Gasto bajo		Gasto alto			
Terminal		Lateral			
Controlada		Descontrolada			
Simple		Compuesto			
Drenaje de la fístula	A través de herida abierta			A través de orificio de piel	
Desnutrido	Si	No	A Pérdida > 10% de peso; B IMC <18; C albúmina < 3.2 g/dl		
Desequilibrio H-E	Si	No	Fecha		
Tamaño de fístula		Tamaño orificio		Tamaño herida	

**Causa de la fístula**

Postoperatoria \_\_\_\_\_ Espontánea \_\_\_\_\_

**Sepsis (Infección + dos o más de los siguientes criterios: FC > 90 x', FR > 20 x' o PaCO2 < 32, Temp < 36°C ó > 38°C, Leucos < 4000 ó > 12 000 ó > 10 bandas)**

Fecha de Inicio	Antes de la fístula		Después de la fístula		Tiempo de evolución
	Si	No	Si	No	

**Diagnóstico**

Técnica	Si	No	Observación
Fistulografía			
Contraste			
Azul de metileno			
Otro			

### Factores que perpetúan la fistula

Característica	Si	No	Comentario
Oclusión intestinal			
Eversión de la mucosa			
Epitelización del tracto			
Fístula terminal			

### Tratamiento

Tratamiento	Si	No	Tipo	Fecha inicio	F. finalización	Motivo
1 Quirúrgico						
2 ASA						
* Suspensión ASA						
3 Omega-3						
Nutrición enteral						
NPT						
Octreótide						

### Gasto de la fístula por día (en mililitros)

Día	Gasto	Día	Gasto	Día	Gasto	Día	Gasto	Día	Gasto

### Complicaciones

Tipo de complicación	Fecha de inicio	Comentario

### Evolución Final

Fecha de Egreso		Curación Total	Si	No
Cierre Espontáneo	Si	No	Fecha de cierre E	
Cierre Quirúrgico	Si	No	Fecha de cierre Qx	
Causa de Egreso			Defunción	Si No

Laboratorio

Fecha semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hb									
Hto									
Leucocitos									
% PMN									
%Linfocitos									
% Bandas									
% Monocitos									
Plaquetas									
Glucosa									
Urea									
Creatinina									
ALT									
AST									
Bil Total									
Bil Directa									
Bil Indirecta									
Fos Alcalina									
Albúmina									
Prot Totales									
DHL									
GGTP									
P C Reactiva									

## ANEXO 5. Disfunción orgánica (SOFA)

Disfunción orgánica	0	1	2	3	4
Respiratoria PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (torr)	> 400	< 400	< 300	< 200 más ventilación mecánica	< 100 más ventilación mecánica
Coagulación Plaquetas (10 <sup>3</sup> dl)	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepática Bilirrubina total (mg/ dl) mmol/ L	< 1.2 < 20	1.2 - 1.9 20- 32	2.0 - 5.9 33 - 101	6.0 - 11.9 102 - 204	12.0 o más > 204
Cardiovascular Hipotensión o drogas vasoactivas	Sin hipotensión	TAM > 70 mmHg	Dopamina < 5 o Dobutamina en cualquier dosis *	Dopamina > 5 Epinefrina < 0.1 Norepi < 0.1	Dopamina > 15 Epinefrina > 0.1 Norepi > 0.1
Neurológica Escala de Glasgow	15	13- 14	10- 12	6- 9	< 6
Renal Creatinina sérica (mg/dl) Flujo urinario (ml/día)	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0- 3.4	3.5 - 4.9 < 500	< 5.0 < 200