

11210



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

112es.

EFFECTO DE LA PENTOXIFILINA
EN LA ISQUEMIA TESTICULAR
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
CIRUGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. GERARDO LOPEZ CRUZ

TUTOR:

DR. HERMILO DE LA CRUZ YANEZ

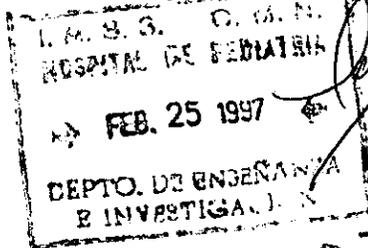
COLABORADOR:

DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES

[Handwritten signature]



IMSS MEXICO, D. F.



1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

258358



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 está 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

EFFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN LA ISQUEMIA TESTICULAR ESTUDIO
EXPERIMENTAL EN RATAS

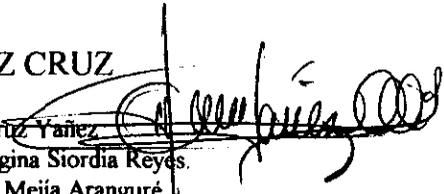
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIZACION EN
CIRUGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. GERARDO LOPEZ CRUZ

TUTOR : Dr. Hermilo de la Cruz Yañez
COLABORADORES: Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes.
Dr. Juan Manuel Mejia Aranguré.
Dr. Javier Quiroz Guerrero.



MEXICO, D.F.

1997

A DIOS :
PORQUE LA VERDAD NOS HARA LIBRES.

A MIS PADRES Y HERMANOS
POR SU APOYO INCONDICIONAL.

A JOSELINE E IVONNE
COMO TESTIMONIO DEL
PUENTE Y NO EL FIN DE LA SUPERACION DEL HOMBRE.

CON ESTIMACION PARA BONY
MAS ALLA DEL TIEMPO Y LA DISTANCIA.

PARA EL HOMBRE DE PAPEL DEL SIGLO XXI.

AL DR. HERMILO DE LA CRUZ YAÑEZ POR SU APOYO
INCONDICIONAL EN LA TUTORIA DE ESTE TRABAJO.

A LA DRA. GEORGINA ALICIA SIORDIA REYES.
POR SU APOYO INCONDICIONAL EN LA BUSQUEDA
DE NUEVOS SENDEROS.

INDICE.....	3
ANTECEDENTES.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS.....	9
JUSTIFICACION.....	10
HIPOTESIS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	18
CONCLUSIONES.....	21

ANTECEDENTES

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina relacionada con la cafeína y la teofilina, su aplicación clínica se realizó en 1984 en la enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, insuficiencia cerebrovascular y enfermedad isquémica miocárdica.(1) Su mecanismo de acción se basa en inhibir la acción de la fosfodiesterasa, incrementar los niveles intracelulares de AMP cíclico con la activación del sistema proteinkinasa que cataliza la fosforilación de las proteínas de membrana, desestabilizando la membrana celular, aumentando las capacidades de filtración y deformación del eritrocito. Además de producir efectos vasodilatadores ampliamente conocidos sobre el músculo liso vascular, estimula terminaciones nerviosas adrenergicas y células endoteliales produciendo ambos mecanismos aumento del flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación tisular(2). La pentoxifilina incrementa la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares , sugiriendo que el fármaco es un inmunoregulador(3). Inhibe la activación granulocítica inducida por citoquinas y promueve un decremento en la síntesis de prostanglandinas y de la agregación plaquetaria (4). La producción de radicales libres (Anión Superóxido) por activación leucocitaria, se ve disminuida ante la presencia de pentoxifilina, de igual manera se presenta inhibición del factor de necrosis tumoral producido por macrófagos (3). Participa en la modulación del proceso de reparación a través de múltiples efectos en la cascada de granulación, incluyendo un decremento en la respuesta granulocítica mediada por el daño tisular durante la fase aguda postraumática, mejorando la perfusión de las estructuras dañadas y aumentando la producción del factor plasminógeno, resultando en un incremento en la fibrinólisis (5).

Los efectos farmacológicos descritos han sido documentados en estudios experimentales en animales de laboratorio y en estudios *in vitro*. No se tiene antecedente de su uso en la isquemia testicular ocasionada por entidades nosológicas como la torsión testicular. La dosis y la vía de administración de la pentoxifilina implementada en estudios experimentales con animales de laboratorio a variado en cada uno de ellos. Waxman y Holness en un estudio en ratas para valorar el efecto de la pentoxifilina sobre la oxigenación tisular posterior a choque hipovolemico, utilizaron una dosis de 25 mg/Kg. por vía intravenosa en infusión continua durante el evento de choque, alcanzando una concentración serica de 25-30 mcgr/ml (6). Steinleitner y Lambert utilizaron en un estudio en conejos la prevención de adherencias postquirúrgicas con el uso de pentoxifilina a dosis de 2.5 mg/kg./día. cada 12 hrs por vía subcutánea, alcanzando una concentración serica de 2.5-3 mcg/ml (5) Krause y Maderazo en un estudio de la modulación de la función de los neutrófilos en ratones neonatales con pentoxifilina con una dosis de 15 mg/kg./día. por vía subcutánea alcanzo una concentración serica de 15-20 mcg/ml.(2) Berkenboom y Unger en su estudio para prevenir el daño vascular inducido por ciclosporina utilizó una dosis de pentoxifilina de 80 mg/Kg., administrada intraperitonealmente, alcanzando una concentración de 80-100 mcg/ml (7). Coronado-Aguirre en un estudio experimental en ratas sobre el uso de pentoxifilina en el manejo de la lesión isquémica intestinal; utilizo una dosis de 15 mg/kg./dosis por vía subcutánea cada 12 hrs. con buenos resultados (19).

La torsión del testículo o del cordón espermático es indudablemente la urgencia más frecuente del aparato genitourinario del niño. La isquemia arterial producida mecánicamente es el evento fisiopatológico subyacente y la destorsión quirúrgica y fijación testicular son la

parte principal del tratamiento. Cuando el diagnóstico se realiza en un periodo de menos de 6 horas el porcentaje de conservación testicular alcanza índices de 85-97%; sin embargo cuando el diagnóstico se retrasa, el porcentaje de conservación testicular disminuye de manera directa en relación al tiempo de isquemia testicular; por ejemplo con una duración de la torsión testicular de 6-12 hrs. la conservación es de 55-85%, de 12-24 hrs. 20-80%, más de 24 hrs. menos del 10%. Si no se establece la viabilidad clara mediante destorsión se duda de la conservación a largo plazo del testículo. Así, surgen dos preocupaciones esenciales: Primero, ¿se puede salvar al testículo para proporcionar una gónada con aspecto cosmético o función aceptables?; segundo, ¿habrá efectos perjudiciales a largo plazo a partir de la retención del testículo isquémico?. La duración de la torsión testicular parece tener un efecto perjudicial sobre la tasa de salvación inmediata así como el crecimiento a largo plazo del testículo (12). En perros, la lesión de las células de Sertoli fué grave después de 4 hrs. de isquemia, mientras que las células de Leydig parecían más resistentes, aunque incluso estas últimas se destruyen completamente después de 10-12 hrs. de isquemia.(13). En un estudio previo de isquemia testicular en ratas para evaluar el daño testicular provocado por la isquemia se valoro: la espermatogenesis, mitosis de células basales, y afinidad a los colores.(14)

El uso de la pentoxifilina a nivel testicular se ha estudiado ampliamente, principalmente a nivel de la crioconservación de espermatozoides humanos(15), estimulación artificial de los movimientos (16), longevidad (17), incremento en la penetrabilidad de los óvulos de hámster (18). Su utilidad en disminuir el daño por reperusión en la lesión isquemica también a sido

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El porcentaje de daño testicular irreversible secundario a isquemia en la torsión de testículo ocurre entre 6 a 12 hrs. previas al manejo quirúrgico, es de aproximadamente 15-45%; hecho, y en base a los efectos farmacológicos de la pentoxifilina referidos previamente, se pretende demostrar la utilidad de la misma en un modelo experimental de isquemia testicular en ratas bajo la siguiente consideración:

¿Es útil la pentoxifilina para disminuir el daño tisular secundario a la isquemia testicular en ratas que se les ocluyó el cordón testicular.?

OBJETIVO GENERAL

- 1.-Determinar la utilidad de la pentoxifilina en el daño tisular testicular por isquemia en un modelo experimental en ratas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Evaluar el daño tisular secundario a la torsión en testículos sometidos a isquemia con pentoxifilina.
- 2.- Evaluar el daño tisular secundario a la torsión en testículos sometidos a isquemia sin tratamiento con pentoxifilina.

JUSTIFICACION

Se puede especular que la administración de pentoxifilina a pacientes con torsión testicular de 6- 12 hrs de evolución con un porcentaje de conservación testicular de 55-85% mejorará el pronóstico de conservación testicular, en base a los efectos de la droga, por lo que se propone un modelo experimental para evaluar su utilidad.

HIPOTESIS

La pentoxifilina administrada en animales de experimentación, después de un episodio de isquemia testicular disminuye el daño tisular al compararlos con animales que no recibieron la droga.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO

- Bioterio de la División de Cirugía Experimental de la Unidad de Investigación, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Departamento de Patología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

RECURSOS MATERIALES

- Sala de operaciones
- Ratas adultas macho cepa Sprague Dawley, 3-4 meses de edad, con peso de 300-400 gr.
(30 ratas)
- Pentoxifilina solución inyectable (TRENTAL Sol. inyectable, ampollitas 300 mg. en 5ml)
- Instrumental quirúrgico, Material de sutura.
- Material de curación, insumos varios
- Formol al 10%

RECURSOS HUMANOS

- Cirujano Pediatra responsable de la investigación
- Médico residente tesista
- Médico Patólogo
- Médico Veterinario y Técnico auxiliar.

ANALISIS ESTADISTICO

- U Mann-Whitney
- Chi cuadrada

METODOS

•Se asignaron a 30 ratas macho de 3-4 meses de edad cepa Sprague Dawley con peso de 300- 400 gr., formándose aleatoriamente dos grupos, control y el de estudio. Previa anestesia con Xilacina a dosis de 1.5 mg/kg., y Ketamina de 90 mg/kg., intramuscular, se realizó abordaje quirúrgico por vía escrotal pinzándose con un clamp de microcirugía el cordón espermático izquierdo durante 30 minutos, exteriorizándose el testículo del escroto (este periodo de tiempo de isquemia en la rata equivale a 8 hrs en el ser humano.) y se cerró la herida quirúrgica en un solo plano.

•Al grupo de estudio posterior, al procedimiento se les administró pentoxifilina a 15 mg/kg/día, cada 12 hrs; durante 24 hrs. por vía subcutánea (se prefiere esta vía de administración por su accesibilidad y reproductibilidad, además de alcanzar concentraciones séricas óptimas). A los del grupo control, no se les administró ningún medicamento.

•A las 24 hrs. de postoperatorio se les realizó orquiectomía a ambos grupos, enviándose a estudio histopatológico los testículos.

•Los especímenes se fijaron en formol amortiguado al 10% y se incluyeron para su procesamiento de rutina realizandose un corte longitudinal incluyendo epidídimo y cordón espermático. Los cortes se realizaron a 4 micrómetros y se tiñieron con hematoxilina y eosina, PAS (ácido peryodico de Schiff) y Masson.

•Se evaluó el daño parenquimatoso testicular de acuerdo a sus cambios citomorfologicos y tintoriales.

•El patólogo que estudió los testículos no conocia a que grupo pertenecían cada uno de los especímenes.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó un error tipo I de 0.01, el tipo beta de 0.2 con una diferencia entre los grupos de más de 50%, con lo que se requiere de 12 animales para cada grupo, y por las posibles pérdidas se utilizó 15 elementos para cada grupo (estudio y control).

DEFINICION DE VARIABLES

A.-VARIABLES INDEPENDIENTES

ISQUEMIA: Suspensión del aporte arterial mediante pinzamiento del cordón testicular por espacio de 30 minutos.

TRATAMIENTO: Administración de pentoxifilina al grupo de experimentación a dosis de 15 mgrs/kg./día inmediatamente después de someter a isquemia al testículo.

B.-VARIABLES DEPENDIENTES

CONCEPTUAL	OPERACIONAL	MEDICIÓN
CONGESTIÓN: Afluencia excesiva de sangre en algún órgano.	CONGESTIÓN: Dilatación de los vasos por volumen sanguíneo	ESCALA ORDINAL GRADUADA EN CRUCES: + Congestión menor de 25% ++ Congestión de 25- 50% +++ Congestión de más de 50%
NECROSIS: Muerte o gangrena de un tejido o célula.	NECROSIS: Lisis de las células y pérdida de la afinidad a los colorantes y de la distribución anatómica normal de las estructuras.	PORCENTAJE:
INFILTRACIÓN INFLAMATORIA PERITESTICULAR Y TESTICULAR: Paso de líquido, seroso en los tejidos que rodean al testículo.	INFILTRACIÓN INFLAMATORIA PERITESTICULAR Y TESTICULAR: Paso de células inflamatorias preferentemente polimorfonucleares neutrofilos en los tejidos que rodean al testículo.	POR INTERVALOS EN BASE A CAMPOS A 16X: + MENOS DE 5 CAMPOS A 16X ++ DE 5 A 10 CAMPOS A 16X +++ DE MAS DE 10 CAMPOS A 16X

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

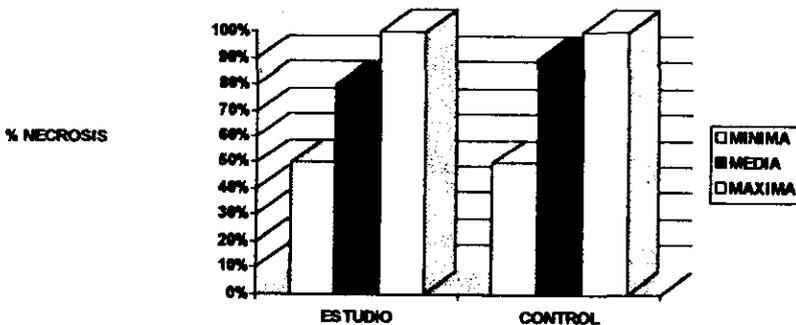
El estudio es factible de llevarse en virtud de que existen los recursos humanos, materiles, y animales para la realización del estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron los testículos de 30 ratas, 15 de cada grupo. Se evaluó la presencia de, necrosis, congestión e infiltrado peritesticular, por el patólogo en forma cegada.

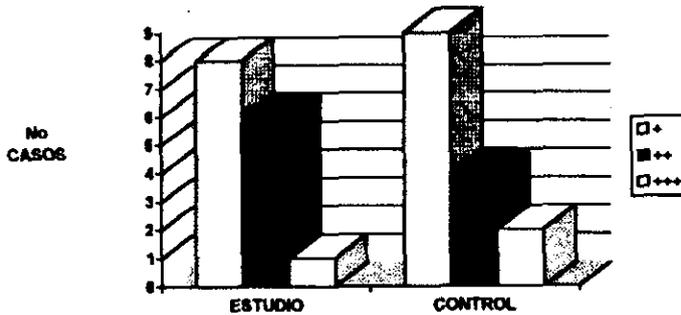
Encontrándose los siguientes datos:

NECROSIS: Para este parámetro, valorado en porcentajes de necrosis tisular para el grupo de estudio fue en un rango de 50% como mínimo y una media de 80%, un máximo de 100%. De los cuales correspondieron: 50% (1 caso), 60% (2), 65% (1), 70% (1), 80% (5), 85% (1), 90% (3) y 100% (1). El grupo control mostró un porcentaje de necrosis tisular de 50% como mínimo una media de 90% y 100% como máximo De los cuales correspondieron 50% (1 caso), 70% (1), 80% (4), 85% (1), 90% (4), 95% (1) y 100% (1). Al análisis de con la prueba de U Mann-Whitney mostró una P de 0.0860.

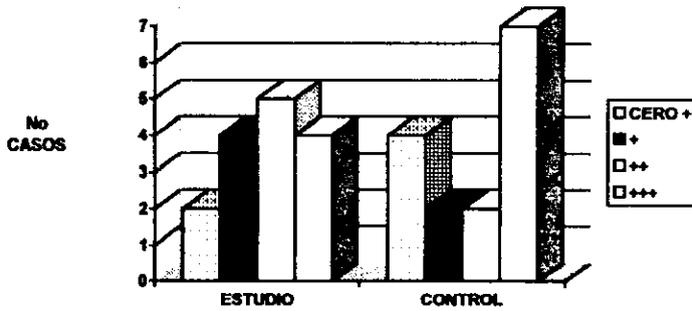


*Un caso en el grupo de estudio presento orquiectomia espontanea.

CONGESTIÓN: En base a la escala ordinal graduada en cruces previamente referida valorada de (+ a +++), se encontró para el grupo de estudio una moda de (+) en 8 , (++) en 6 y (+++) en 1 casos respectivamente. En el grupo control se encontraron una moda de (+) en 9, (++) en 4, y (+++) en 2 casos. (fig.2) Analizados mediante Chi cuadrada se encontró una P de 0.672.



INFILTRADO PERITESTICULAR: En base a la escala por intervalos de campos a 16X valorada en (+ a +++), se encontró para el grupo de estudio una moda de (cero +) en 2 , (+) en 4 , (++) en 5 y (+++) en 4 casos respectivamente. En el grupo control se encontró una moda de (cero +) en 4, (+) en 2, (++) en 2, (+++) en 7 casos (fig.3). Analizados mediante Chi cuadrada se encontró una P de 0.328.



DISCUSION:

El presente estudio fue diseñado para evaluar el efecto protector de la pentoxifilina sobre la hipoxia tisular secundaria a torsión testicular en un modelo experimental en ratas. En virtud de que el efecto de la pentoxifilina en la isquemia testicular no había sido evaluada. Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que no se encontró al examen microscópico una diferencia significativa en cuanto al porcentaje de necrosis tisular, congestión e infiltración inflamatoria aguda peritesticular, entre el grupo de estudio y el grupo control.

CONCLUSIONES:

- 1.-La pentoxifilina no disminuye el daño isquémico secundario a torsión testicular.
- 2.-El porcentaje de necrosis tisular es similar en los grupos de estudio y control.
- 3.-El grado de congestión tisular es semejante en ambos grupos.
- 4.-El infiltrado agudo peritesticular y testicular no se modifica con el uso de pentoxifilina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Ganser V Effect of pentoxifylline on cerebral oedema in cats. *Neurology*. 24:487-493, 1974.
- 2.-Peter J. Krause. Eufronio G. Maderazo. Modulation of neonatal neutrophil function by pentoxifylline. *Pediatr. Res.* 29: 123-127, 1991.
- 3.-Refsum S.E. Norwood BJ. Pentoxifylline improves resting Membrane potential in sepsis. *J. Pediatr. SURg.* 28: 1144-1146, 1993.
- 4.-Peter J. Krause. Eufronio G. Maderazo. Modulation of neonatal neutrophil activation and movement. *Am. J. Pathol.* 128:307-314, 1987
- 5.-Steinleitner A. Lambert H Pentoxifylline, a Methylxantine derivative prevents postquirurgical adhesion reformation in rabbits. *Obstet Gynecol.* 6: 926-928, 1990
- 6.-Waxman K. Holness R. Pentoxifylline improves tissue oxigenation after hemorrhagic shock. *Surgery* 2:358-360, 1987
- 7.-Berkenboom G. Unger P. Prevention of cyclosporine A-induced vascular toxicity by pentoxifylline. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:761-768, 1991.
- 8.-Vadiel K, Brunner LJ, Luke DR. Effects of pentoxifylline in experimental acute renal failure. *Kidney Int.* 36: 466-470, 1989
- 9.-Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J. Phase I-II Trial of Pentoxifylline for the prevention of transplant-Related Toxicities Following Bone Marrow Transplantation. *Blood* ; 78: 1205-1211, 1991.
- 10.-Alegre ML, Gastaldello K Abramowicz D. Evidence that Pentoxifylline Reduces Anti-CD3 Monoclonal Antibody-Induced Cytokine Release Syndrome. *Transplantation.* 52:674-679, 1991.
- 11.-Berens KL, Luke DR. Pentoxifylline in the isolatedperfused rat kidney. *Trasplantation.* 49:876-879, 1990.
- 12.-Ashcraft y Holder. *Cirugia Pediatrica.* Segunda edición. Cap. 50, pag.612-618. 1995.
- 13.-Smith GI: Cellular changes from graded testicular ischemia. *J. Urol.* 73:355-362, 1955.
- 14.-Gomez-Hermilo. *Uso de alupurinal en isquemia testicular.* (tesis) 1995.
- 15.-Sharma-RK; Tolentino-MV Jr. Thomas-AJ Jr, Agarwal-A. Optimal dose and duration of exposure to artificial stimulants in cryopreserved human spermatozoa. *J. Urol.* 155 (2): 568-573, 1996.
- 16.-Sharma-RK; Tolentino-MV Jr. Agarwal-A. Sperm kinematics of cryopreserved normozoospermic specimens after artificial stimulation. *Urology*, 47(1): 77-81, 1996
- 17.-Aribarg-A; Sukcharoen-N; Jetsawangsi-U; Chanprasit-Y, Ngeamvijawat-J. *J-Med- Assoc-Thai*; 77(2): 71-75, 1994
- 18.-Ford-WC; Rees-JM; McLaughlin-EA; Ling-L, Hull-MG. Pentoxifylline acts synergically with A23187 to increase the penetration of zona-free hamster oocytes by cryopreserved human spermatozoa. *Int-J-Androl*; 17 (4): 199-204; 1994.
- 19.-Coronado-Aguirre Salvador. *Uso de la pentoxifilina en el manejo de la lesión isquemica intestinal.* Estudio experimental en ratas. (tesis) 1996
- 20.-Guzman-Gomez F. Salvador. *Efecto de la pentoxifilina en la isquemia renal experimental en ratas.*(tesis), 1995