



11210
6925

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI

**EFFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN LA
ISQUEMIA RENAL EXPERIMENTAL
EN RATAS**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
CIRUGIA PEDIATRICA**

P R E S E N T A

DR. FLORENCIO SALVADOR GUZMAN GOMEZ

TUTOR: DR. JOSE TREJO BELLIDO
ASESOR: DR. RAUL VILLEGAS SILVA

MEXICO, D. F.

269494
1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social

EFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN LA ISQUEMIA RENAL EXPERIMENTAL EN RATAS

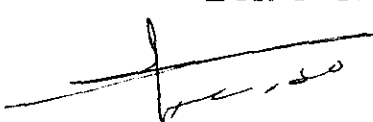
TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener la especialidad en

CIRUGIA PEDIATRICA

PRESENTA

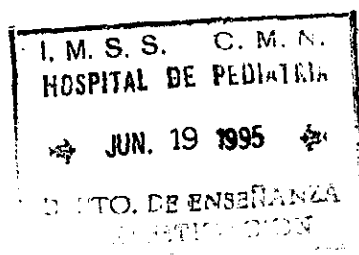
DR. F SALVADOR GUZMAN GOMEZ



TUTOR: DR. JOSE TREJO BELLIDO
ASESOR: DR RAUL VILLEGAS SILVA



HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI



**EFFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN LA ISQUEMIA
RENAL
EXPERIMENTAL EN RATAS**

TESISTA : DR F. SALVADOR GUZMAN GOMEZ

TUTOR: DR JOSE TREJO BELLIDO
Jefe del Departamento de Trasplantes
Hospital de Pediatría Centro Médico
Nacional Siglo XXI

COLABORADORES:
DR ALFONSO YAMAMOTO NAGANO
Médico Adscrito al Servicio de Trasplantes
DR GUILLERMO RAMON GARCIA.
Departamento de Anatomía Patológica
DRA. LOURDES CABRERA MUÑOZ
Departamento de Anatomía Patológica
MVZ. RAFAEL PEREZ
Bioterio del Centro Médico Nacional Siglo XXI

ASESOR: DR. RAUL VILLEGAS SILVA
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Pediatría

SITIO DE REALIZACION :
BIOTERIO DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

AGRADECIMIENTOS :

Como siempre, al finalizar una ardua jornada de trabajo, al finalizar el recorrido de un duro camino, volvemos la vista atrás y a nuestra mente llega un sinfin de recuerdos- amargos unos, dulces otros- de lo sucedido durante ese trayecto, sabemos que no se repetirán, que fueron únicos, que han quedado sepultados en el pasado, y habremos darles su justo valor, y sobretodo, agradecer por la ventura de haber visto el fin de tal jornada, agradecer por poder disfrutar nuevamente de un nuevo mañana, agradecer a todos aquellos que en nuestro camino mitigaron la sed durante el caminar, a todos aquellos que ofrecieron su mano durante la fatiga y fueron tranquilidad en la inquietud...

Y es así, que al término de esta etapa, vuelvo la vista atrás y quisiera encontrar palabras para plasmar mi reconocimiento para todos aquellos que fueron siempre estímulo para impulsarme en el logro de las metas...

**A los pacientes, porque con su sufrimiento,
y esperanza de alivio,
son el principal instrumento de conocimiento,
a ellos les debo la mayor parte de lo
que ahora soy...**

**A mis padres, por su estar callado tras de
mí, empujándome silenciosamente hacia
el lograr mis metas...**

**A mi esposa e hija, porque sus noches fueron
largas en la espera, esperando que el futuro
nos sea propicio...**

**A mis hermanos, esperando ser mas estímulo
que ejemplo para su crecer...**

**A mis maestros, no quisiera omitir a alguno de ellos,
siempre serán presentes en mi pensamiento
a la hora de actuar...**

**Mención especial al Dr. Raúl Villegas
su gentileza, interés y paciencia son Invaluables,
vaya hacia él mi agradecimiento...**

**Finalmente, agradezco a todas aquellas personas,
que en algún momento tuvieron un detalle desinteresado
para conmigo...**

I N D I C E

INDICE	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
OBJETIVOS	6
JUSTIFICACION	7
HIPOTESIS	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	12
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16
TABLAS Y GRAFICAS	17

RESUMEN

TITULO : Efecto de la PENTOXIFILINA en la isquemia renal experimental en ratas.

OBJETIVO : Determinar la utilidad de la pentoxifilina en la prevención del daño tisular renal por isquemia en ratas valorando las alteraciones histológicas.

MATERIAL Y METODOS .

DISEÑO . El estudio fue experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y cegado.

SITIO : Bioterio del Centro Médico Nacional Siglo XXI y departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

MATERIALES : Fueron utilizadas 30 ratas macho, cepa Sprague-Dawley, con peso promedio de 300 grs. mantenidas en condiciones habituales de bioterio con acceso a libre demanda de agua y alimento.

Los animales fueron distribuidos en dos grupos al azar, al de experimentación se le administró PENTOXIFILINA a 40 mg/kg por 3 días por vía intraperitoneal en una sola inyección. Al grupo control no le fue administrada droga alguna.

PROCEDIMIENTOS : Bajo anestesia general se realizó un abordaje transperitoneal en todas las ratas, identificándose el hilio renal izquierdo, donde se ocluyó por espacio de 15 minutos la arteria. Al término de 24 hrs. de recuperación in vivo, se procedió al sacrificio de las ratas con una sobredosis de pentobarbital sódico y los riñones de experimentación recuperados, fijados en una solución de formol buffer al 10%, incluidos en parafina y procesados y teñidos con hematoxilina y eosina para ser estudiados al microscopio de luz para determinar la intensidad de la reacción inflamatoria así como de la extensión de la lesión tubular (Necrosis Tubular Aguda)

RESULTADOS : Se evaluó la intensidad de la respuesta inflamatoria en una escala de 1-3 cruces y se encontró para el grupo de PENTOXIFILINA una moda de (+) con 9 casos representando el 60% del total y para el grupo control una moda de (++) en 10 casos (66%) con una

$p < 0.01$. Para la extensión, se encontró para el grupo de PENTOXIFILINA una moda de 10% o menos de lesión en 10 casos representando el 66% y en el grupo control la moda fue de 30% en 8 casos (53%) obteniéndose una $p < 0.01$ al análisis con la t de student.

CONCLUSIONES :

a) Se demostró en el estudio la utilidad de la PENTOXIFILINA al disminuir el daño tisular condicionado por la isquemia (Necrosis Tubular Aguda)

b) Se requieren de estudios controlados realizados en humanos para determinar su utilidad en el manejo de órganos destinados al trasplante.

ABSTRACT

TITLE. Effects of PENTOXIFYLLINE in experimental acute renal ischemia in rats.

OBJECTIVE : To determinate the utility of PENTOXIFYLLINE in the ischemic insult to protect the renal tissue of the Acute Tubular Necrosis.

METHODS :

DESIGN : Experimental, prospective, longitudinal, comparative and blind study.

SETTING : National Medical Center XXIII C, bioterium and Departmente of Patology of Childrens Hospital.

MATERIALS : The sample size consisted of 30 male rats stump Sprague-Dawley, with mean weigth of 300 grs. All them with free access to food and water. They were randomized in two groups, the experimental group (n=15) recibed PENTOXIFYLLINE to 40 mg/kg for 3 days in a single intraperitoneal injection. For the control group (n=15) there was not administred any drug.

EXPERIMENTAL PROTOCOL : Under general anaesthesia, an transperitoneal access was performed, in allthe animals, and the left renal hillium was identified, and the renal artery occluded for 15 minutes. 24 hrs. later the rats were sacrificed with a pentobarbital overdosis, and the kidneys were obteneid and fixed in a 10% formol solution. The samples were stain with hematoxilyn and eosin and observed under lighth microscope to determine the intensity of the inflamatory reaction and the acute tubular necrosis extensi3n.

RESULTS . For the intensity of the inflamatory response, one to three (+) was use. For the study group, nine cases with (+) (60%) was observed, in the control group 10 cases of (++) inflamatory response was observed, with a statitical $p < 0.01$. For the extension of ATN (0-100% scale) in the study group in 10 cases the extensi3n of ATN was 10% or less (66%) vs 8 cases in the control group with 30% of affection (53%) with $p < 0.01$.

CONCLUTIONS :

a) The utility of PENTOXIFILLYNE was demostrated in this experiment ameliorating the tisular hypoxic injury.

a) Controled studies is required in human to stablsh its utility in the management of organs destined for trasplant.

ANTECEDENTES

La PENTOXIFILINA es un compuesto derivado de las metilxantinas con propiedades hemorreológicas, y que fue utilizado inicialmente en las enfermedades oclusivas arteriales crónicas, al observarse que mejoraba el flujo sanguíneo a través de los capilares debido al efecto principal de permitir una mayor deformabilidad del eritrocito, por un fenómeno de membrana así como un aumento del ATP intraglobular, disminuyendo también la agregación de estos.

La absorción por vía oral alcanza nivel pico a las 2-3 h con niveles de 100 ng/mL. Es convertida rápidamente a sus metabolitos activos (I,II,III,IV,V,VI,VII) siendo el más activo de ellos el I, semejante a su estructura a la droga, y el efecto del compuesto se perpetúa por estos metabolitos hasta que son excretados por el riñón^{1,2}.

Recientes investigaciones experimentales han puesto en evidencia algunas otras propiedades del compuesto, tales como el permitir una mejor oxigenación de los tejidos en estados de choque hemorrágico^{3,6}, también el intercambio gaseoso a nivel pulmonar⁷, así como el gasto cardiaco por regulación de los niveles del Factor de Necrosis Tumoral e Interleucina-6⁸, tiene propiedades vasodilatadoras a expensas de la disminución de los tromboxanos o de su respuesta a ellos^{9,10} disminuye el edema en tejidos expuestos a acción enzimática¹¹ disminuye la toxicidad renal de la ciclosporina^{12,13,14} disminuye la agregación plaquetaria y por ello los riesgos de trombosis de las anastomosis vasculares^{15,16} reduce la liberación de citoquinas durante la administración de anticuerpos monoclonales¹⁷ mejora el potencial de membrana en la sepsis¹⁸. En el neonato ha sido utilizado en los estados de sepsis observándose que mejora la capacidad de deformabilidad de los eritrocitos¹⁹ y en los trasplantes de médula ósea disminuye los efectos tóxicos colaterales²⁰.

En base a tales efectos, su uso en el área de trasplantes renales pudiese ser de beneficio en la búsqueda de alternativas de preservación del injerto, ya que este se encuentra sujeto a eventos lesionantes, tales como la isquemia, la que conlleva a la aparición de Necrosis Tubular Aguda y que puede ser el evento desencadenante de falla del órgano trasplantado^{21,22}.

Existen algunos reportes de su utilidad a nivel renal en modelos experimentales en rata, en los que la administración de PENTOXIFILINA disminuye los efectos nocivos de la isquemia valorado por la medición de aspectos fisiológicos y la recuperación e la función después de ser administradas drogas nefrotóxicas^{23,24}.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La frecuencia de presentación de la NTA es alta, siendo del 30% en los trasplantes realizados en lo que va del año, según los registros del área, por lo que, 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 renal en ratas bajo la siguiente cuestión:

¿ Es útil la PENTOXIFILINA para disminuir las alteraciones histológicas consecuencia de la isquemia, en riñones de rata a los que se les ocluye el aporte sanguíneo?.

Existen algunos reportes de su utilidad a nivel renal en modelos experimentales en rata, en los que la administración de PENTOXIFILINA disminuye los efectos nocivos de la isquemia valorado por la medición de aspectos fisiológicos y la recuperación e la función después de ser administradas drogas nefrotóxicas^{23,24}.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La frecuencia de presentación de la NTA es alta, siendo del 30% en los trasplantes realizados en lo que va del año, según los registros del área, por lo que, 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 renal en ratas bajo la siguiente cuestión:

¿ Es útil la PENTOXIFILINA para disminuir las alteraciones histológicas consecuencia de la isquemia, en riñones de rata a los que se les ocluye el aporte sanguíneo?.

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la utilidad de la PENTOXIFILINA en la prevención del daño tisular renal por isquemia en un modelo experimental en ratas.

OBJETIVOS INTERMEDIOS :

a) Cuantificar la extensión de la Necrosis Tubular aguda en riñones sometidos a isquemia, con o sin tratamiento previo con PENTOXIFILINA.

b) Determinar la utilidad de la PENTOXIFILINA en un modelo experimental de isquemia renal, al disminuir el daño tubular.

III. JUSTIFICACION.

Se podría especular que la administración de PENTOXIFILINA a donadores renales especialmente a los cadavéricos, así como a los receptores, mejoraría las perspectivas de funcionamiento del injerto, en base a los efectos de la droga, por lo que se propone un modelo experimental para evaluar su utilidad.

IV. HIPOTESIS

La pentoxifilina administrada en animales de experimentación, previa a un episodio de isquemia renal disminuye la presentación de la necrosis tubular aguda al , compararlos con animales que no recibieron dicha droga.

III. JUSTIFICACION.

Se podría especular que la administración de PENTOXIFILINA a donadores renales especialmente a los cadavéricos, así como a los receptores, mejoraría las perspectivas de funcionamiento del injerto, en base a los efectos de la droga, por lo que se propone un modelo experimental para evaluar su utilidad.

IV. HIPOTESIS

La pentoxifilina administrada en animales de experimentación, previa a un episodio de isquemia renal disminuye la presentación de la necrosis tubular aguda al , compararlos con animales que no recibieron dicha droga.

V. MATERIAL Y METODOS.

1. Se realizó el estudio en el área del bioterio del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se escogieron al azar los animales de experimentación, dividiéndolos en dos grupos de 15 animales cada uno.

Se utilizaron ratas macho. Cepa Sprague-Dawley, peso promedio 300 grs. las cuáles se mantuvieron en condiciones habituales del bioterio con acceso a libre demanda de líquidos y alimento, y que se asignaron a dos grupos al azar, para la administración del compuesto y el grupo control.

A los animales del grupo experimental se les administró la pentoxifilina a razón de 40 mg/kg/día durante un periodo de 3 días. Se realizó entonces el procedimiento quirúrgico para provocar isquemia en los riñones como se describe posteriormente. Después de un periodo de 24 hrs. de recuperación se sacrificaron los animales, para recuperar los órganos de experimentación y fueron enviados al departamento de Anatomía Patológica para su procesamiento, corte, tinciones y estudio al microscopio de luz.

Los animales del grupo control fueron sometidos a isquemia en la misma forma que los del experimental sacrificándolos 24 horas después, enviándose a estudio histopatológico los riñones.

El patólogo que estudio los riñones, no conocía a que grupo pertenecían cada uno de los animales

DISEÑO 2:1 TIPO DE ESTUDIO

- *** Experimental.
- *** Prospectivo.
- *** Longitudinal.
- *** Comparativo.
- *** Cegado. El patólogo no conoce la asignación de los grupos para la administración del medicamento.

2.3 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 requieren de 12 animales para cada grupo, para cubrir las posibles pérdidas se usaron 15 elementos para cada uno, experimental y control.

2.4. DEFINICION DE VARIABLES

A .VARIABLES INDEPENDIENTES

ISQUEMIA : Suspensión del aporte arterial mediante el pinzamiento de la arteria renal izquierda por espacio de 15 minutos.

TRATAMIENTO. Administración de PENTOXIFILINA al grupo de experimentación a dosis de 40 mg/kg/día por 3 días previos a someter a isquemia al riñón.

B .VARIABLES DEPENDIENTES :

NECROSIS TUBULAR AGUDA. Es la lesión de las células epiteliales tubulares, con desprendimiento de estas y obstrucción tubular, y que será cuantificada en su extensión de acuerdo al porcentaje de túbulos afectados y a la intensidad de la lesión mediante estudio microscópico, de acuerdo a las siguientes escalas:

AUSENTE: NO existe evidencia histológica de daño por isquemia.

DAÑO LEVE: Menos del 25% de túbulos afectados.

DAÑO MODERADO. Lesión del 25%-50% de los túbulos.

DAÑO SEVERO. Más del 50% de afección a túbulos.

INTENSIDAD LEVE	+
MODERADA .	++
SEVERA .	+++

2.5 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Después de ser asignado el lote de animales para el trabajo, se iniciaron actividades en las instalaciones del Bioterio del Centro Médico Nacional. Se distribuyeron las ratas en dos grupos al azar, a uno de ellos el de experimentación, se le administró PENTOXIFILINA a dosis de 40 mg/kg por 3 días previos intraperitonealmente previo al acto quirúrgico, al grupo control solamente se le intervino para provocar isquemia renal. Al cumplirse la impregnación del medicamento, se realizó previa asepsia y antisepsia de la región abdominal, con anestesia a base de droperidol a 2.5 mg/kg, ketamina a 50 mg/kg, abordaje mediante incisión en la línea media de la cavidad peritoneal, se rechazaron asas intestinales e

Identificamos el hilio renal izquierdo, disecamos la arteria del retroperitoneo y pinzamos por espacio de 15 minutos al término de los cuáles se permitió la reperfusión del órgano. Procedimos al cierre de cavidad por planos y después de un periodo de 24 hrs, se sacrificaron los animales mediante una sobredosis de pentobarbital. Se recuperaron los órganos de experimentación tanto en el grupo de PENTOXIFILINA como en el control. Los riñones fueron colocados en formol buffer al 10% e incluidos en parafina, posteriormente se realizaron cortes a 4 micras de espesor para finalmente realizar tinciones de hematoxilina y eosina para su examen al microscopio de luz convencional para valorar la extensión de la presencia de NECROSIS TUBULAR AGUDA. Los registros se harán en base a las escalas previamente mencionadas vaciando los datos en las hojas diseñadas para ello.

VI. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

El estudio es factible de realizarse toda vez que solamente participarán investigadores del Centro Médico Nacional Siglo XXI en sus instalaciones, habiendo sido aceptado por el Comité responsable y por el Titular del Bioterio.

VII. RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

Los investigadores responsables, se encargaran del trabajo con los animales de experimentación, su cuidado, la cirugía, sacrificio y procesamiento de los órganos. El estudio histopatológico como se mencionó previamente estará a cargo de dos de los investigadores.

RECURSOS FISICOS :

Bioterio del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FINANCIEROS :

El medicamento se proporcionó por los laboratorios Hoescht. El trabajo con los animales y órganos se llevo a cabo con los recursos de la Unidad.

RESULTADOS.

Se estudiaron los riñones de los 15 animales de cada uno de los grupos de estudio, como se mencionó en el diseño, se llevo a cabo en forma cegada por parte del Patólogo.

Se encontró los siguientes datos:

No hubo diferencias significativa en cuanto al peso de los animales, promedio 300 grs. Todos ellos mantenidos en las condiciones habituales del bioterio con alimentación a libre demanda, en el grupo de experimentación se complementaron los 3 días de impregnación del medicamento, para ambos grupos el tiempo de cirugía no tuvo variación, 30 minutos en total, hubo 3 casos de variación anatómica de la arteria renal completamente posterior que sin embargo no alteraron el plan quirúrgico, asimismo no hubo pérdidas por defunción de los animales, tanto en el periodo pre, trans o posoperatorio, sobreviviendo el total de ellas a las 24 hrs. previo a su sacrificio. El periodo de isquemia fue el calculado para ambos grupos.

Para la validación del resultado del estudio histopatológico, se realizó una prueba de concordancia intraobservador, en la cuál se obtuvo un nivel Kappa 40, que se consideró adecuada. Los resultados obtenidos en cuanto a intensidad y extensión fueron los siguientes :

RECURSOS FISICOS :

Bioterio del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FINANCIEROS :

El medicamento se proporcionó por los laboratorios Hoescht. El trabajo con los animales y órganos se llevo a cabo con los recursos de la Unidad.

RESULTADOS.

Se estudiaron los riñones de los 15 animales de cada uno de los grupos de estudio, como se mencionó en el diseño, se llevo a cabo en forma cegada por parte del Patólogo.

Se encontró los siguientes datos:

No hubo diferencias significativa en cuanto al peso de los animales, promedio 300 grs. Todos ellos mantenidos en las condiciones habituales del bioterio con alimentación a libre demanda, en el grupo de experimentación se complementaron los 3 días de impregnación del medicamento, para ambos grupos el tiempo de cirugía no tuvo variación, 30 minutos en total, hubo 3 casos de variación anatómica de la arteria renal completamente posterior que sin embargo no alteraron el plan quirúrgico, asimismo no hubo pérdidas por defunción de los animales, tanto en el periodo pre, trans o posoperatorio, sobreviviendo el total de ellas a las 24 hrs. previo a su sacrificio. El periodo de isquemia fue el calculado para ambos grupos.

Para la validación del resultado del estudio histopatológico, se realizó una prueba de concordancia intraobservador, en la cuál se obtuvo un nivel Kappa 40, que se consideró adecuada. Los resultados obtenidos en cuanto a intensidad y extensión fueron los siguientes :

INTENSIDAD : En base a la escala de intensidad referida previamente valorada de una a 3 cruces, se encontró para el grupo de pentoxifilina una moda de (+) en 9 casos, que representan el 60% del total, comparado con el grupo control en que se encontró una moda de (++) en 10 casos, representando el 66.7% , analizados mediante la T de student, encontrándose un valor de $p= 0.0001$. (*Tabla y figura 1*)

EXTENSION : Para este parámetro, valorado en porcentajes de lesión tubular se encontró con una moda de 10% para 4 casos representando el 26.7% del total, mientras que para el grupo control, se encontró una moda del 30% para 7 casos, representando el 46% del total, dentro del grupo control, hubo 5 determinaciones del 40% de lesión, para un 33% del total, y analizados los resultados mediante la T de "student" se encontró un valor de $p= 0.0006$. (*tabla y figura 2*)

DISCUSION

El presente estudio fue diseñado para evaluar el efecto protector de la PENTOXIFILINA (PTN) sobre la hipoxia tisular en un modelo experimental en riñón de rata.

Los resultados obtenidos concuerdan con lo referido en la literatura mundial sobre el compuesto. Se encontró al examen microscópico una diferencia significativa en cuanto a la intensidad de la reacción inflamatoria, así como a la extensión de la Necrosis Tubular Aguda entre el grupo control y el de experimentación, siendo notoriamente más prominentes en el primero que en el grupo de administración del compuesto.

En la Unidad de Trasplantes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el rango de presentación de la NTA se ha calculado en un 30%, siendo uno de los factores, que concordando con lo referido en reportes similares, condicionan pobre pronóstico para los riñones trasplantados por su potencial efecto nocivo ²⁰.

Esto ha llevado la búsqueda de alternativas para garantizar la viabilidad del injerto, y entre ellos se han mencionado a drogas del tipo de los bloqueadores del calcio - así como soluciones para perfusión durante el tiempo de isquemia, sin embargo a pesar de ello no se ha logrado abatir la tasa de presentación de la NTA.

En base al efecto que sobre la microcirculación posee la PTN ^{2,3} se han conducido diferentes investigaciones que han demostrado nuevas cualidades de la droga, como son el mejorar la oxigenación en estados de hipoxia ^{4,5} y recientemente se ha enfocado hacia el área de trasplantes, al encontrarse además de su efecto protector sobre la isquemia, utilidad al prevenir la liberación de citoquinas durante la administración de anticuerpos monoclonales ¹⁷, así como el reporte por Bennet sobre los efectos del compuesto sobre la nefrotoxicidad de la ciclosporina, medicamento de primera línea para el control del rechazo ¹³.

Existen otros efectos reportados del compuesto, que le hacen ser atractivo en el manejo de los órganos trasplantados y ya han sido realizados diferentes estudios en modelos experimentales en riñón de rata, uno de los más acequibles para el estudio de la fisiología renal, en los que se induce isquemia por pinzamiento por 10 minutos de la arteria renal, y midiendo la tasa de filtración glomerular se llegó a la conclusión que al grupo al que se le administró PTN presentó mayor tolerancia al evento isquémico que el grupo control ²⁰. En otro estudio se provocó insuficiencia renal, administrando algunas sustancias nefrotóxicas y nuevamente, mediante la medición de parámetros fisiológicos, se concluyó

En que la PTN aumentaba la tolerancia hacia estos eventos lesionantes²².

El mecanismo exacto por el cuál el medicamento ejerce sus efectos, hasta el momento permanecen desconocidos, postulándose como probabilidades, inhibición de la actividad de la adenilciclasa, así como una estimulación en la liberación de las prostaciclina, disminuyendo la liberación del Factor de Necrosis Tumoral y algunas otras citoquinas¹⁹ entre otras.

A la luz de estos resultados y de los reportados previamente, se puede inferir la posible aplicabilidad práctica del medicamento en el área de trasplantes, en el manejo de los órganos, tanto en el periodo pre, como trans y posoperatorio, requiriéndose sin embargo de estudios controlados en seres humanos para determinar con exactitud dicha posibilidad.

CONCLUSIONES

En resumen, podemos concluir, basados en los resultados obtenidos, lo siguiente :

- 1) La PENTOXIFILINA fue útil para disminuir la lesión tisular renal secundaria a isquemia en el modelo utilizado.
- 2) Los resultados del estudio concuerdan con lo reportado en la literatura mundial, acerca de las propiedades del compuesto.
- 3) Se requieren de más estudios controlados en seres humanos para determinar su aplicabilidad en el área de trasplante de órganos como alternativa para protección de la isquemia-.

en que la PTN aumentaba la tolerancia hacia estos eventos lesionantes".

El mecanismo exacto por el cuál el medicamento ejerce sus efectos, hasta el momento permanecen desconocidos, postulándose como probabilidades, inhibición de la actividad de la adenilciclasa, así como una estimulación en la liberación de las prostaciclina, disminuyendo la liberación del Factor de Necrosis Tumoral y algunas otras citoquinas¹⁹ entre otras.

A la luz de estos resultados y de los reportados previamente, se puede inferir la posible aplicabilidad práctica del medicamento en el área de trasplantes, en el manejo de los órganos, tanto en el periodo pre, como trans y posoperatorio, requiriéndose sin embargo de estudios controlados en seres humanos para determinar con exactitud dicha posibilidad.

CONCLUSIONES

En resumen, podemos concluir, basados en los resultados obtenidos, lo siguiente :

- 1) La PENTOXIFILINA fue útil para disminuir la lesión tisular renal secundaria a isquemia en el modelo utilizado.
- 2) Los resultados del estudio concuerdan con lo reportado en la literatura mundial, acerca de las propiedades del compuesto.
- 3) Se requieren de más estudios controlados en seres humanos para determinar su aplicabilidad en el área de trasplante de órganos como alternativa para protección de la isquemia-.

FALTA
PAGINA
16

Cyclosporine, Results of a Pilot Study. *Transplantation* 1991;51:925-927.

13. Bennet WM, Elzinga LW, Porter GA. The Effects of Pentoxifylline on Experimental Chronic Cyclosporine Nephrotoxicity. *Transplantation* 1992;54:1118-1120.

14. Berkenboom G, Unger P, Goldman M, Prevention of Cyclosporine A-induced Vascular Toxicity by Pentoxifylline. *J Cardiovascular Pharmacol* 1991;18:761-768.

15. Radmilović A, Borić Z, Naumović T. Shunt Thrombosis Prevention in Hemodialysis Patient-A Double Blind, Randomized Study: Pentoxifylline Vs. Placebo. *Angiology* 1987;38:499-506.

16. Manrique RV, Manrique V. Platelet Resistance to Prostacyclin, Enhancement of the Antiaggregatory Effect of Prostacyclin by Pentoxifylline. *Angiology* 1987;38:101-108.

17. Alegre ML, Gastaldello K, Abramowicz D. Evidence that Pentoxifylline Reduces Anti-CD3 Monoclonal Antibody-Induced Cytokine Release Syndrome. *Transplantation* 1991;52:674-679.

18. Refsum SE, Norwood W, Rowlands BJ. Pentoxifylline Improves Resting Membrane Potential in Sepsis. *J Pediatr Surg* 1993;28:1144-1146.

19. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J. Phase I-II Trial of Pentoxifylline for the Prevention of Transplant-Related Toxicities Following Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1991;78:1205-1211.

20. Berens KL, Luke DR. Pentoxifylline in the isolated perfused rat kidney. *Transplantation* 1990; 49:876-879.

21. Shapiro JL, Cheung C, Itabashi A, Chan I, Schrier RW. The effect of verapamil on renal function after warm and cold ischemia in the isolated perfused rat kidney. *Transplantation* 1985;40:596.

22. Vadieli K, Brunner LJ, Luke DR. Effects of Pentoxifylline in experimental acute renal failure. *Kidney Int* 1989;36:466-470.

Tabla 1.

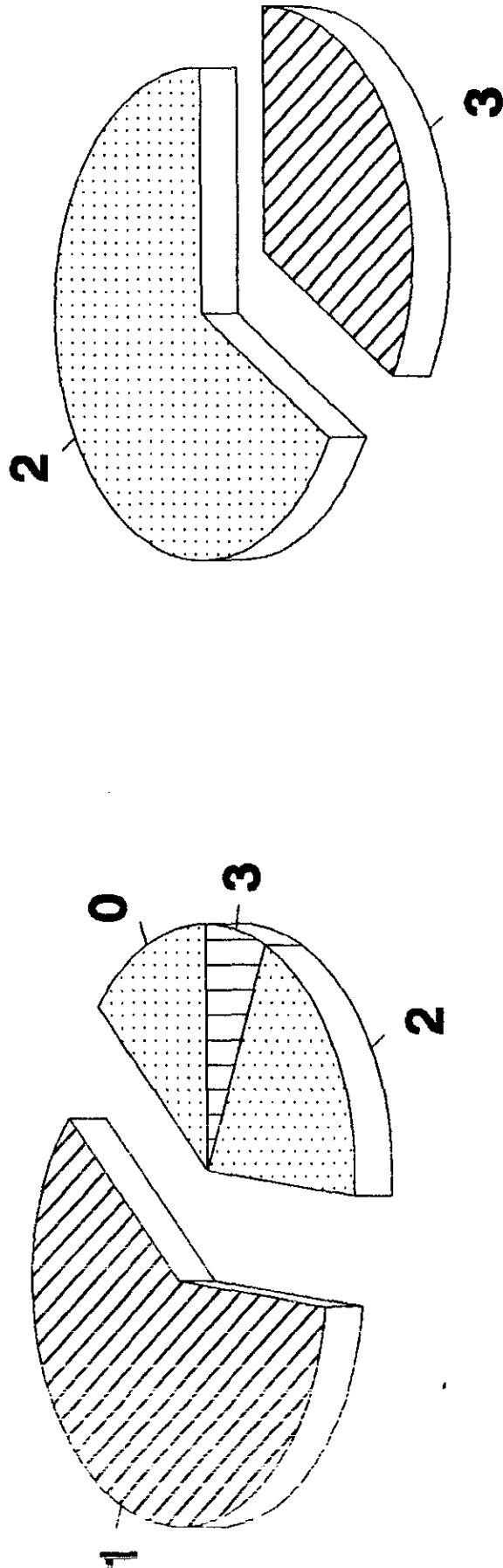
UTILIDAD DE LA PENTOXIFILINA INTENSIDAD DE LA INFLAMACION

INTENSIDAD (+)	PENTOXIFILINA n	CONTROL n
0	2	0
1	9	0
2	3	10
3	1	5

p < 0.01
n = 15

UTILIDAD DE LA PENTOXIFILINA INTENSIDAD DE LA INFLAMACION

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



PENTOXIFILINA

CONTROL

$p < 0.01$
 $n = 15$

Tabla 2.

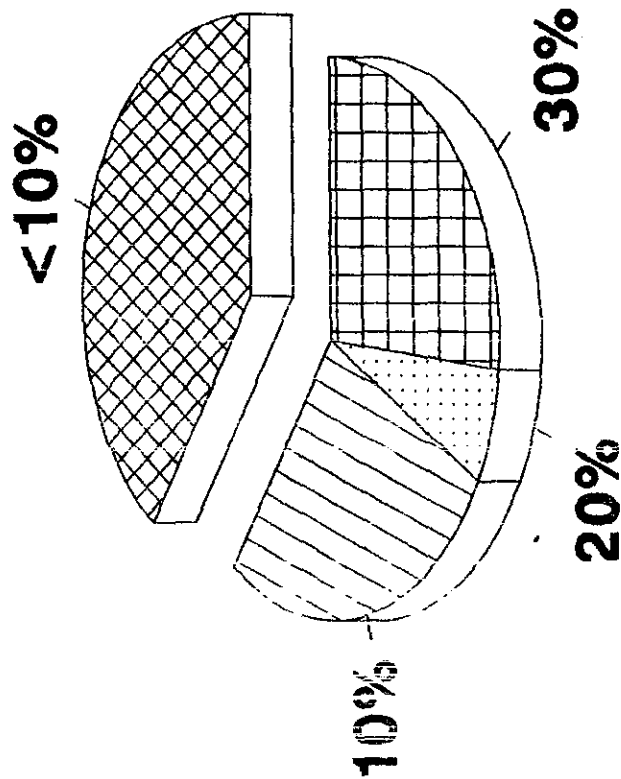
**UTILIDAD DE LA PENTOXIFILINA
EXTENSION DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA**

EXTENSION (%)	PENTOXIFILINA n	CONTROL n
0	2	0
<10	4	0
10	4	0
20	1	2
30	4	8
40	0	5

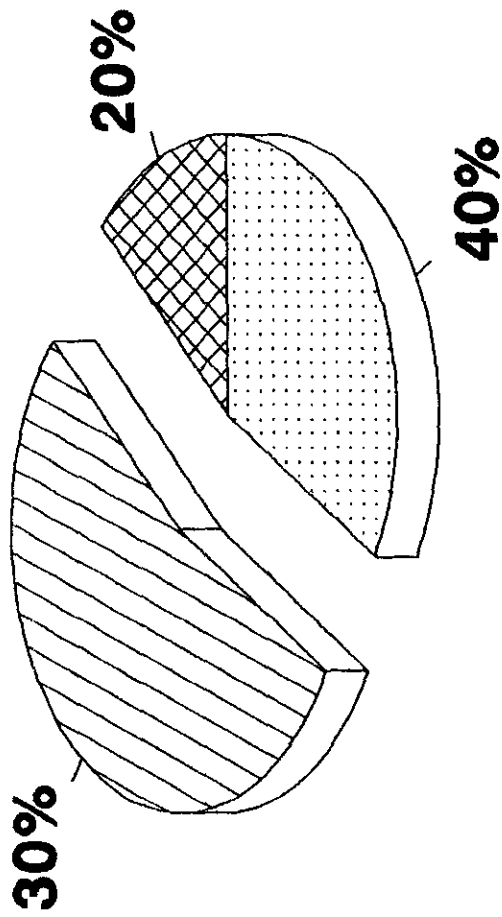
p < 0.01

n= 15

UTILIDAD DE LA PENTOXIFILINA EXTENSION DE LA NECROSIS TUBULAR



PENTOXIFILINA



CONTROL