



11211

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

*COMPARACIÓN DE LA L-ARGININA Y UN PLACEBO EN
LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES POR ISQUEMIA
DEL COLGAJO MIOCUTÁNEO DE RECTO ABDOMINAL
PEDICULADO EN RECONSTRUCCIÓN MAMARIA*

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

PRESENTA:
DR. ARY ÁNGEL PAPANÓPULOS CANALES

ASESOR DE TESIS:
DR. J. EDUARDO GUTIÉRREZ SALGADO

MÉXICO D. F.

2005.

m347942



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POST GRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**COMPARACIÓN DE LA L-ARGININA Y UN PLACEBO EN LA
PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES POR ISQUEMIA DEL
COLGAJO MIOCUTÁNEO DE RECTO ABDOMINAL PEDICULADO
EN RECONSTRUCCIÓN MAMARIA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

PRESENTA

DR. ARY ÁNGEL PAPADÓPULOS CANALES

ASESOR

DR. EDUARDO GUTIERREZ SALGADO

MÉXICO D.F.

2005

**COMPARACIÓN DE LA L-ARGININA Y UN PLACEBO EN LA
PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES POR ISQUEMIA DEL
COLGAJO MIOCUTÁNEO DE RECTO ABDOMINAL PEDICULADO
EN RECONSTRUCCIÓN MAMARIA**

AUTORIZACIONES



Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda

Director



Dra. Judith López Zepeda

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación



Dr. Francisco Javier Carrera Gómez

Jefe del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva

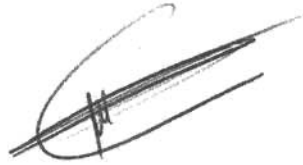
Profesor Titular del Curso de Postgrado



Presenta

Dr. Ary Ángel Papadopulos Canales

Residente de Cirugía Plástica y Reconstructiva

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping, fluid strokes that form a stylized, somewhat abstract shape.

Asesor de Tesis e Investigador responsable

Dr. Eduardo Gutiérrez Salgado

Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva

Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Petróleos Mexicanos

A mis padres con todo mi amor. Simplemente Gracias.

**A mi Hermana Claudia que aún en la distancia, me brindó su
apoyo en todo momento.**

A ti Mariana, por tu valor, paciencia, fuerza y solidaridad que de forma incondicional me brindas, permitiéndome hoy terminar esta etapa.

A Ángel mi hijo, que aunque no lo sabes aun, con tu sola presencia eres fundamental para este logro.

A Blanca y Gerardo, gracias por todo lo compartido y por su ayuda. Coincidir me deja lleno.

Al Dr. Gutiérrez, asesor de esta tesis y maestro.

**A los Doctores Carrera y Ramos que con su enseñanza
contribuyeron a mi formación**

ÍNDICE

Resumen	2
Marco Teórico	4
Objetivos	12
Material y Métodos	16
Resultados	22
Discusión	28
Conclusiones	33
Bibliografía	34

RESUMEN

Uno de los procedimientos mas comunes en la Cirugía Plástica, es la reconstrucción con colgajos, los colgajos deben tener una base vascular para asegurar su sobrevida y evitar que se pierdan por necrosis isquémica.

La reconstrucción mamaria con colgajo transverso de músculo recto abdominal (TRAM) puede presentar pérdidas de diversa magnitud por necrosis, El objetivo del presente trabajo es evaluar la utilidad de la administración de L-arginina para disminuir la isquemia y mejorar la sobrevida del colgajo músculo cutáneo de recto abdominal para reconstrucción mamaria inmediata y tardía.

Se estudiaron a 14 pacientes, 7 incluidos al grupo A y 7 al grupo B. : En el grupo A, el 42.8% de las muestras (n=3) presentó edema intracelular, En ninguna de las muestras del grupo A se observaron neutrófilos, aún cuando en el 28.5% (n=2) existían datos de necrosis. En el grupo B se observaron neutrófilos en el 85.7% (n=6) y presencia de necrosis en 57.1% (n=4).

Clínicamente solo 2 pacientes del grupo A presentaron disminución de la temperatura y palidez a las 24 horas, agregándose aumento progresivo en la consistencia del colgajo hasta los 28 días.

En 5 pacientes del grupo B fueron evidentes cambios isquémicos a las 24 horas, de igual forma el aumento en la consistencia del colgajo fue progresivo hasta los 28 días.

Este estudio clínico es la primera demostración y corroboración de datos previamente reportados experimentalmente. La administración de L-arginina permitió disminuir la necrosis del colgajo y los efectos deletéreos de la adhesión neutrófilo-endotelio.

MARCO TEÓRICO

Uno de los procedimientos mas comunes en la Cirugía Plástica, es la reconstrucción con colgajos, los cuales pueden clasificarse de acuerdo a su composición con diversos tejidos, ej. fasciocutaneos, musculares, mio cutáneos, etc. Son utilizados de acuerdo a la necesidad del sitio receptor. Por otro lado, los colgajos deben tener una base vascular para asegurar su sobrevivencia y evitar que se pierdan por necrosis isquémica. Esta base vascular puede ser de tipo aleatorizada o mediante pedículos vasculares conocidos. El concepto de angiosoma, que se define como un territorio anatómico irrigado por una zona vascular precisa, ha contribuido al desarrollo de diversos colgajos.

La reconstrucción mamaria moderna, se basa en los conceptos mencionados previamente, particularmente la reconstrucción con tejidos autólogos. En este grupo, la reconstrucción con colgajo transversal de músculo recto abdominal (TRAM), es el más realizado universalmente. El colgajo TRAM tiene entre sus desventajas, pérdidas de diversa magnitud por necrosis según se reporta en diversos estudios [1]. Se han propuesto varios métodos para limitar estas pérdidas parciales que van desde retardos quirúrgicos y la aplicación tanto local como sistémica de diversas sustancias [2, 3, 4, 5, 6].

Al realizarse un colgajo miocutáneo, el músculo esquelético es sometido a isquemia caliente de manera rutinaria, sin embargo, en ocasiones la isquemia ocurre de manera imprevista y prolongada como resultado de complicaciones transoperatorias, como vaso espasmo, compresión del pedículo vascular o trombosis. Existen también condiciones preoperatorias que aumentan el riesgo de isquemia del colgajo como el antecedente de cirugía en la zona donadora, en la que se interrumpe la circulación aleatoria al realizar incisiones cutáneas o zonas angiosómicas por el corte de arterias perforantes musculocutáneas y axiales. Así mismo, la macro y microcirculación se afectan con el tabaquismo y padecimientos relacionados con microangiopatía como diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión arterial, etc. Se han desarrollado numerosas líneas de investigación con el fin de prevenir la isquemia, así como el daño por reperfusión secundario.

En la década de los 80, se inició el estudio de los efectos fisiológicos del óxido nítrico (NO), y su potencial en la prevención del fenómeno de isquemia-reperfusión [7]. Furchgott y Zawadzki, observaron que los vasos desnudos de endotelio carecen de la respuesta de relajación ante la acetilcolina (ACH) [8], lo cual sugirió que ésta actúa sobre el músculo liso vascular utilizando el endotelio como intermediario, presuntamente vía un

segundo mensajero. Acuñaron el término "Factor relajante derivado del endotelio" (EDRF).

Ignarro y otros, a su vez determinaron que los vasodilatadores de acción directa (ej. Nitroglicerina), actúan mediante la liberación de NO.

Moncada y Palmer finalmente identificaron en 1988 al NO como EDRF y determinaron que el óxido nítrico se sintetiza en la célula endotelial a partir de la L-arginina [9].

El NO se genera a partir del oxígeno y nitrógeno durante la combustión en presencia de calor y presión. Se ha encontrado que el óxido nítrico desempeña una función en gran variedad de sistemas aparentemente no relacionados, dentro de las que se encuentran: Relajación del músculo liso vascular en los circuitos pulmonar y sistémico, lisis de células tumorales y acción bactericida mediada por macrófagos, efecto neurotransmisor en el cerebro y el pulmón, relajación del músculo liso bronquial, inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria, inhibición de la migración y adhesión leucocitaria. Su ausencia se asocia a algunas entidades patológicas como, hipertensión, hipertensión pulmonar y vaso espasmo coronario. Tradicionalmente se pensaba que el tono normal de los vasos en reposo, era en relajación sin embargo en la actualidad se sabe que la regulación del tono

vascular es mucho mas compleja. La célula endotelial elabora múltiples factores para conseguir dicho equilibrio entre los que se encuentran: el óxido nítrico, factor hiperpolarizante derivado del endotelio y prostaciclina [10].

La célula endotelial responde a factores físicos y moleculares, liberando los elementos arriba mencionados para regular el tono vascular. Una amplia gama de procesos puede causar disfunción endotelial incluyendo, dieta, hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes mellitus. Las estrategias tradicionales dirigidas a mejorar la función vascular tales como la terapia con nitratos para el espasmo coronario, han sido empleadas empíricamente. Mediante una mejor comprensión de los mecanismos celulares subyacentes en las enfermedades vasculares, se están diseñando estrategias farmacológicas mas precisas.

En estudios de pacientes con aterosclerosis coronaria, la secreción basal de oxido nítrico esta disminuida y las relajaciones dependientes del endotelio mediadas por oxido nítrico no se presentan. Como consecuencia, los factores dependientes de oxido nítrico (serotonina, plaquetas activadas, acetilcolina) que causan vaso dilatación en las arterias coronarias normales pueden causar vasoconstricción en los vasos ateroscleroticos. Este efecto paradójico es dependiente del endotelio y se piensa que es causado por la incapacidad

del endotelio de sintetizar cantidades adecuadas de óxido nítrico, dejando así de contrarrestar la vasoconstricción. Además, después de sufrir isquemia y reperfusión, las arterias coronarias pierden la capacidad de dilatarse en respuesta a los factores dependientes de óxido nítrico (prostaglandina F₂ alfa y plaquetas). La L-arginina, precursor del óxido nítrico, aumenta los niveles del óxido nítrico y causa vaso dilatación.

Las infusiones de L-arginina han demostrado mejorar la función endotelial en los pacientes con coronariopatía y ha reducido la vasoconstricción coronaria en el periodo post operatorio inmediato de una revascularización ó "by pass" [11].

Otros estudios han demostrado que la administración vía oral de L-arginina (3 g tres veces al día) por seis meses, mejora la sintomatología isquémica coronaria y mejora la tolerancia al ejercicio de paciente con angina estable e infarto previo a través de la mejoría de la función endotelial, disminución de las concentraciones plasmáticas de endotelina. Otros estudios demostraron que la L-arginina revierte la vasoconstricción producida por acetilcolina en las arterias coronarias humanas. En la presencia de daño o disfunción endotelial, la acetilcolina en vez de producir vasodilatación produce vasoconstricción, debido a la falla en la producción de ERDF en el endotelio [10]. Estudios de células endoteliales cultivadas han demostrado que la producción de ERDF en

el endotelio se efectúa por el óxido nítrico a partir del nitrógeno guanidino terminal de la L-arginina; por lo tanto la L-arginina es considerada precursor fisiológico de ERDF. Otros afirman que la L-arginina restaura la producción endotelial de ERDF. Por otra parte, se ha descrito que el óxido nítrico es trascendental en la inhibición de procesos de la aterogénesis como la adhesión de monocitos, agregación plaquetaria y crecimiento de células de músculo liso [10].

La administración exógena de L-arginina estimula la producción de óxido nítrico sistémico [12] y es transportado a otros sitios por S-nitroso hemoglobina, que extiende la vida media y disponibilidad en el tejido reperfundido [13, 14, 15].

La implicación de los neutrófilos como un importante mediador de la respuesta inflamatoria destructiva asociada con la reperfusión a sido motivo de diversas investigaciones. El secuestro y la activación de neutrófilos contribuye a la pérdida de colgajos posterior a una isquemia, mientras que se ha demostrado una mejor supervivencia de los colgajos sometidos a isquemia reperfusión en animales neutropénicos [16, 17, 18].

En estudios experimentales se ha demostrado el efecto protector del ácido nítrico y la L-arginina ya que atenúan el porcentaje de necrosis muscular

causada por el efecto deletéreo de la adhesión de los neutrófilos al endotelio en modelos experimentales [1, 19]. También se ha visto que la L-arginina produce una disminución significativa de la necrosis muscular y el daño por reperfusión comparado con controles sin tratamiento en modelos experimentales con colgajos musculares [16, 17]. Así mismo la administración de L-arginina en colgajos cutáneos isquémicos en ratas antes y durante la primera hora de reperfusión, resultó en una disminución de la necrosis en los colgajos, la cuenta de neutrófilos y del edema causado por el efecto isquemia-reperfusión. [5, 6, 20]

JUSTIFICACIÓN

La reconstrucción mamaria con tejidos autólogos, particularmente el colgajo TRAM ha tenido éxito de manera general, sin embargo, la necrosis en diversas magnitudes, particularmente en pacientes con factores de riesgo como tabaquismo, cirugías abdominales previas, obesidad, diabetes mellitus e hipertensión, sigue siendo una complicación persistente según reportes en la literatura mundial.

De acuerdo con los estudios realizados con la L- arginina en la mejoría de la circulación e isquemia, aplicaremos la L-arginina con el fin de obtener el

beneficio farmacológico en los colgajos tipo TRAM para reconstrucción mamaria y evitar así la complicación más común.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la realización de un colgajo músculo-cutáneo para reconstrucción mamaria, se ha recomendado la administración de diversos fármacos en el trans y postoperatorio para incrementar la sobrevida de los mismos[9], sin embargo, con frecuencia los colgajos en estos pacientes, presentan isquemia y necrosis parcial o total. Lo cual representa mayor estancia intrahospitalaria, necesidad de reoperación y por lo tanto elevación de costos importante.

HIPÓTESIS

Si se administra L-arginina, durante el trans y postoperatorio inmediato en la reconstrucción mamaria mediante el colgajo miocutáneo de recto abdominal, se disminuirá el riesgo de isquemia-necrosis y aumentará la sobrevida del colgajo. Las pacientes tendrán una mejor evolución clínica

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad de la administración de L-arginina para disminuir la isquemia y mejorar la sobrevida del colgajo músculo cutáneo de recto abdominal para reconstrucción mamaria inmediata y tardía.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Administrar L-arginina en pacientes previamente seleccionadas para reconstrucción mamaria con colgajo TRAM.
2. Observar los cambios circulatorios en los colgajos TRAM de la reconstrucción mamaria de forma clínica y mediante biopsia.
3. Comparar la evolución de colgajos TRAM tratados con L-arginina y con placebo.
4. Determinar los beneficios de la L-arginina en la protección de colgajos TRAM con posibilidad de complicación por isquemia.

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, doble ciego, controlado, aleatorizado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Esperando que cuando menos en el 95% de los colgajos se observe una disminución del daño por isquemia, con un nivel de confianza bilateral (1-alfa) de 99%, una potencia de prueba (1-beta) de 90% y una precisión absoluta del 10%. Se calculó un tamaño muestra de 15 pacientes por grupo.

UNIVERSO

En el periodo comprendido de Enero a Agosto de 2005, participaron en el estudio 15 pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, adscritas al servicio de Oncología y Cirugía Plástica.

Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a dos grupos: Grupo A o grupo experimental (7 pacientes) y Grupo B o grupo control (7 pacientes).

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

Se utilizó aleatorización en bloques balanceados, ensamblando una serie de bloques formados por un número determinado de celdas en las cuales se

incluyen los dos tipos de tratamiento (A y B). El número de bloques estuvo determinado por las quince pacientes incluidas en el estudio y el número de celdas decidido en cada bloque. Cada bloque contuvo en cada celda una de las alternativas de tratamiento con un número balanceado de los mismos.

No. de paciente	A	B	A	B	A	B
	8	9	11	29	30	10
	19	14	26	15	27	25
	3	21	1	5	23	28
	12	20	13	6	16	2
	4	22	17	24	7	18

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio a pacientes que fueron sometidas a mastectomía con reconstrucción inmediata o tardía y con uno o más de los siguientes antecedentes: Cirugía abdominal, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidas del estudio pacientes que no firmaron el consentimiento informado así como pacientes que fueron sometidas a reconstrucción mamaria con un método distinto al colgajo de músculo recto abdominal.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Fueron eliminadas del estudio a pacientes que durante el trans o el postoperatorio, presentaron alteraciones hemodinámicas que ameritaron el uso de aminas vasoactivas o vasodilatadores.

VARIABLES

Variables independientes

1. Edad: Número de años de vida desde el nacimiento.
2. Antecedentes de inclusión al estudio:
 - a. Cirugía abdominal: Paciente sometido a cualquier cirugía abdominal previamente.

- b. Tabaquismo: Consumo de tabaco de al menos un cigarrillo al día por un año.
- c. Obesidad: Índice de masa corporal (IMC) mayor a 30.
- d. Diabetes mellitus: Paciente portador de Diabetes Mellitus tipo I y II.

Variables dependientes

1. Presencia de neutrófilos: Neutrófilos observados a la microscopia de la biopsia de espesor total del colgajo.
2. Presencia de necrosis: Presencia de citoplasma vacuolado, picnosis y/o cariólisis nuclear así como eosinofilia celular en la microscopia.
3. Determinación del contenido hídrico en biopsia: Valoración del edema intracelular en la microscopia.
4. Congestión vascular: Dilatación arteriolar acompañada de estasis eritrocitaria.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Las pacientes incluidas en el estudio llenaron la hoja de recolección de datos generales un día previo al procedimiento quirúrgico.

Todas las pacientes fueron sometidas al mismo protocolo anestésico:

1. Administración de 0.15 mg/kg de diazepam vía oral, 60 minutos previo al procedimiento quirúrgico, como premedicación y con el fin de evitar obtener cifras de tensión arterial elevadas en pacientes hiperreactoras.
2. Colocación de dos líneas vasculares periféricas, una de la cuales fue utilizada en forma exclusiva para la administración de L-arginina, evitando así alterar el ritmo de infusión.
3. Monitoreo cardiaco con tres derivaciones.
4. Oximetría de pulso.
5. Medición de la tensión arterial preoperatoria y transoperatoria cada 5 minutos, evitando variaciones bruscas que pudieran alterar la perfusión del colgajo.
6. Colocación de sonda transuretral para monitorizar gasto urinario.
7. Ventilación controlada con oxígeno al 100%.
8. Se evitó el uso de: Vasodilatadores inhalados, nitroglicerina o nitroprusiato, así como aminas vasoactivas en el pre, trans y postoperatorio inmediato. Las pacientes que requirieron de alguno de éstos medicamentos fueron eliminadas del estudio, ya que modifican la perfusión del colgajo, impactando en la evaluación del estudio.

Durante el transoperatorio, previa antisepsia de tórax y abdomen, se disecó un colgajo miocutáneo transversal de recto abdominal pediculado. Se ligó y

seccionó el pedículo inferior del colgajo (vasos epigástricos inferiores profundos).

Posterior a la ligadura y antes de iniciar el levantamiento del colgajo hacia el área receptora, se administraron 300 ml de hidrocloreuro de arginina al 10% (30 gr. en 300 mL) al grupo A y 300 ml de solución salina por vía intravenosa al grupo B en una modalidad de doble ciego.

Para su administración como placebo, los frascos de solución fisiológica al 0.9% fueron preparados de la siguiente manera: Se retiró la etiqueta del frasco de 500ml y se extrajeron 200ml. Con la finalidad de que contuvieran los mismos 300ml que los frascos en los que es comercializada la L- arginina. Tras retirar la etiqueta de los frascos de ambas sustancias, éstas fueron almacenadas a temperatura ambiente en dos contenedores en el servicio de cirugía plástica y según la hoja de aleatorización, el investigador tomó un frasco del contenedor A o B y lo trasladó a la sala de operaciones.

En las pacientes que de manera aleatoria recibieron el fármaco en estudio, los 30 gr. de L-arginina fueron infundidos en un periodo de cuatro horas; mismo tiempo que se empleó para administrar la solución fisiológica al 0.9%

a las pacientes del grupo placebo, siendo el resto de los procedimientos idénticos para los dos grupos.

En el postoperatorio ambos grupos fueron manejados de la siguiente manera:

1. Control de líquidos, utilizando el gasto urinario como indicador de adecuada perfusión, (la hipovolemia afecta la perfusión del colgajo).
2. Administración intravenosa de 1 gr de Cefalotina cada 8 horas.
3. Manejo analgésico, administrando 30 mg de Ketorolaco intravenoso cada 6 horas.
4. Protección de la mucosa gástrica aplicando 40 mg de pantozol intravenoso cada 24 horas.
5. Administración de 8 mg de Ondansetrón intravenoso cada 8 horas por razón necesaria. (Debido a que el único efecto secundario reportado del hidrocloreuro de L-arginina al 10% es la náusea).
6. No fueron administrados agentes hemorreológicos, vasodilatadores, anticoagulantes, aminas vasoactivas ni esteroides.
7. Reposo absoluto en posición semiflexionada durante 24 horas, con el fin de evitar tracción y tensión del colgajo.

8. Monitorización clínica horaria del colgajo, registrando: Color, temperatura, y llenado capilar, durante las primeras 24 horas.
9. Determinación de la hemoglobina a las 24 horas. Aquellas pacientes con cifras menores a 10 mg/dl fueron hemotransfundidas.
10. En el segundo día del postoperatorio se tomó una biopsia de espesor total, con técnica estéril, con un diámetro de 2X2 mm, a nivel del cuadrante superior externo del colgajo (correspondiente a la zona más alejada del pedículo vascular), el procedimiento se realizó en la cama del paciente.
11. El espécimen fue fijado en formaldehído, incluido en parafina, seccionado y teñido con hematoxilina y eosina. Las laminillas fueron revisadas por un solo patólogo en forma ciega.

Se evaluaron las siguientes variables:

1. Presencia de necrosis.
2. Presencia de neutrófilos.
3. Edema intracelular.
4. Congestión vascular.

Durante la estancia intra hospitalaria, se registraron diariamente las siguientes variables:

1. Color
2. Temperatura

Al egreso, todas las pacientes fueron evaluadas una vez a la semana durante un periodo de cuatro semanas, en donde se registrarán las mismas variables incluyendo la consistencia del colgajo (el aumento en la consistencia del tejido traduce la presencia de necrosis grasa) que se registró por cada cuadrante del colgajo. Todos los datos fueron vaciados en la hoja de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar) para la presentación de los datos. La prueba exacta de Fisher fue empleada para el análisis de los datos considerando un valor de p menor a 0.05 como significativo para rechazar la hipótesis de nulidad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo se apegó a las normas y recomendaciones de la Comisión Nacional de Bioética y a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El protocolo de estudio fue sometido a valoración por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Se obtuvo autorización de todos los pacientes mediante un formato de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se estudiaron a 14 pacientes, 7 incluidos al grupo A y 7 al grupo B. La edad promedio en el grupo A fue de 45 ± 7.5 , mientras que la del grupo B fue de 43.7 ± 5.7 .

En el grupo A, 3 pacientes (42.8%) fueron diagnosticadas con obesidad (IMC mayor de 30), en el grupo B, 4 pacientes (57.1%). En cuanto al tabaquismo 3 pacientes de cada grupo (42.8%) presentaban un índice tabaquico mayor a 10. Solo una paciente de cada grupo (14.28) contaba con el diagnóstico de

diabetes mellitus (ambas manejadas con hipoglucemiantes orales). (Figura 1).

Todas las pacientes habían sido sometidas a cirugía abdominal previa, los distintos procedimientos realizados se muestran en la figura 2.

Todas las pacientes fueron sometidas a mastectomía radical modificada. En el grupo A, 5 de los 7 procedimientos reconstructivos fueron inmediatos, en tanto que en el grupo B todos fueron inmediatos.

Los hallazgos histológicos de las biopsias tomadas a las 24 horas posteriores a la cirugía fueron los siguientes: En el grupo A, el 42.8% de las muestras (n=3) presentó edema intracelular, mientras que en el grupo B 85.7% (n=6), con un valor de p menor a 0.05. En el grupo A el 42.8% (n=3) mostró congestión vascular Vs. 71.4% (n=5) del grupo B, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En ninguna de las muestras del grupo A se observaron neutrófilos, aún cuando en el 28.5% (n=2) existían datos de necrosis (fig 3), el resto 71.4% (n=5) fueron reportadas como normales (fig 4). En el grupo B se observaron neutrófilos en el 85.7% (n=6) y presencia de necrosis en 57.1% (n=4) (fig 5).

Clínicamente solo 2 pacientes (28.5%) del grupo A presentaron disminución de la temperatura y palidez a las 24 horas, agregándose aumento progresivo en la consistencia, ambos a nivel del cuadrante superior interno del colgajo, en las evaluaciones subsecuentes hasta los 28 días. Estos datos se correlacionaron histológicamente con la presencia de necrosis.

En 5 pacientes del grupo B (71.4%) fueron evidentes cambios isquémicos (disminución de la temperatura y palidez) a las 24 horas, de igual forma el aumento en la consistencia del colgajo fue progresivo hasta los 28 días; en estos pacientes la muestra histológica evidenciaba necrosis.

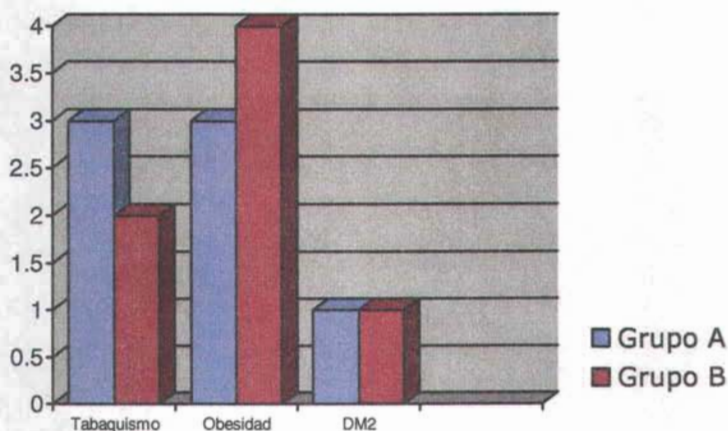


Figura 1

Antecedentes pre-operatorios

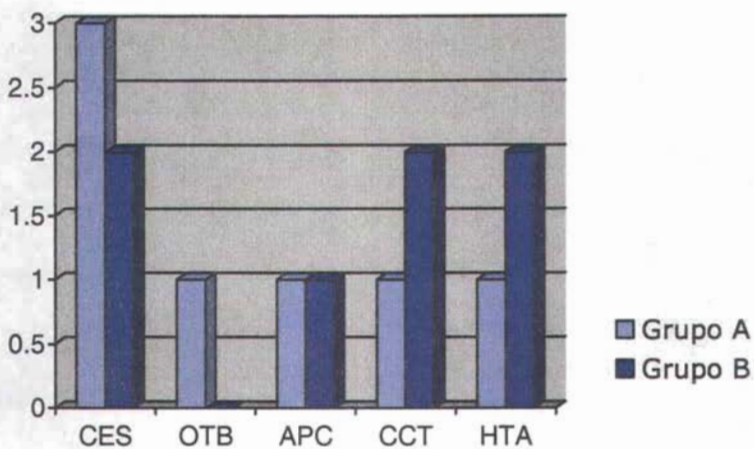


Figura 2

Cirugía abdominal previa

CES: Cesárea, OTB: Salpingoclasia, APC: Apendicectomía, CCT: Colectomía, HTA: Histerectomía Total Abdominal.

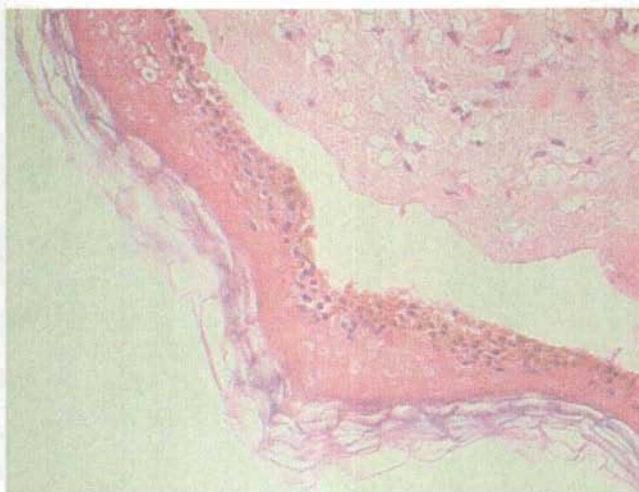


Figura 3
Necrosis sin Neutrofilos

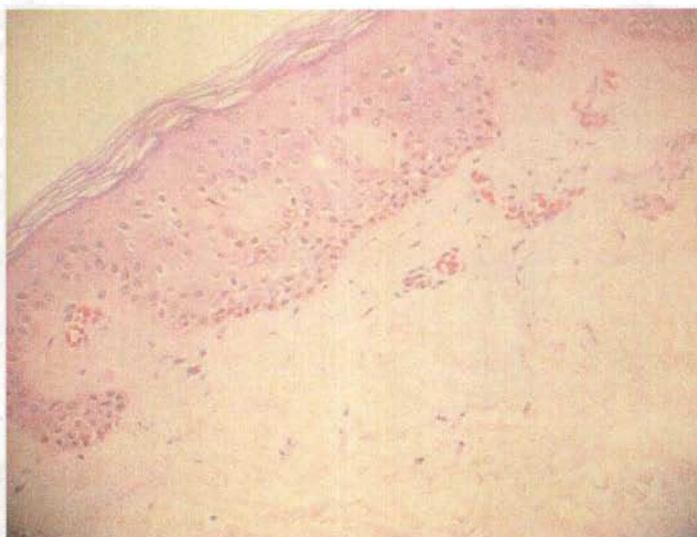


Figura 4
Tejido sin alteraciones

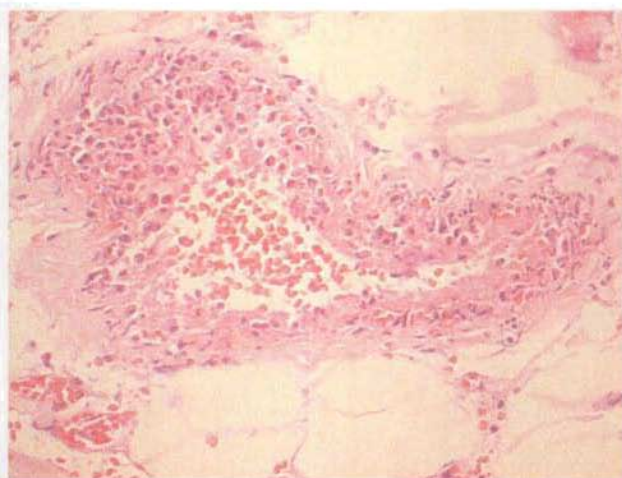


Figura 5
Necrosis con Neutrofilos en la pared vascular

DISCUSIÓN

La adhesión de los neutrófilos al endotelio ha sido implicada en la disfunción vascular asociada al daño por isquemia reperfundida. Estudios in vivo de tejidos isquémicos reperfundidos han revelado una respuesta inflamatoria aguda con incremento de la migración y la adherencia de neutrófilos en las vénulas post capilares [21,22]. Aunque los mecanismos subyacentes responsables de la respuesta inflamatoria han sido ampliamente estudiados aun no se comprenden por completo. Los metabolitos del oxígeno reactivo, el factor activador de plaquetas y el óxido nítrico, han sido implicados en la adherencia de los neutrófilos al endotelio y en el flujo elevado de proteínas asociado a isquemia reperfundida.

La idea de que la inactivación del óxido nítrico contribuye a la respuesta inflamatoria aguda provocada por la isquemia reperfundida, dio paso a la hipótesis de que los precursores del óxido nítrico, podrían ser útiles en la prevención o disminución del daño por reperfundida al disminuir la adherencia de los neutrófilos al endotelio. Esta observación fue corroborada en estudios in Vitro e in Vivo en los que con la administración de L-arginina se disminuye significativamente el daño por isquemia reperfundida, la cuenta de neutrófilos y la necrosis [19, 23].

Los resultados del presente estudio son similares a los reportados en modelos animales [2, 3, 19]. Pudo demostrarse que la administración del precursor de óxido nítrico (L-arginina), atenuó efectivamente la necrosis, la acumulación de neutrófilos y la acumulación de edema. Este efecto protector está probablemente ligado al aumento en la producción de óxido nítrico. Se cree que la administración exógena de L-arginina actúa incrementando la producción de ácido nítrico e inactivando el ión superóxido, que se conoce como promotor de la adhesión leucocitaria en modelos de músculo esquelético sometidos a isquemia. El hecho de que la administración de L-arginina disminuya la formación de edema, posiblemente se deba a que las sustancias derivadas de las células cebadas y de las plaquetas activadas, contribuyen a la fuga vascular, lo cual es impedido por los precursores del óxido nítrico al estabilizar la membrana de las células cebadas.

Otros estudios han mostrado que el óxido nítrico puede prevenir la agregación plaquetaria-leucocitaria en condiciones fisiológicas normales, por lo que los precursores del óxido nítrico podrían prevenir la formación de éstos agregados durante el daño por isquemia-reperfusión.

Así mismo se ha comprobado el efecto vasodilatador de la L-arginina en las coronarias en pacientes sometidos a revascularización [11].

Por otro lado, ha demostrado disminuir la reestenosis en pacientes sometidos a angioplastia, posiblemente relacionado a la menor formación de neoíntima ligado a un aumento en la formación de óxido nítrico, del cual la L-arginina es sustrato como ya hemos mencionado, aunado al hecho de que en pacientes con enfermedad vascular o riesgo vascular elevado, se encuentran niveles plasmáticos elevados de un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa llamado dimetilarginina asimétrico, lo cual es revertido con la administración exógena de L-arginina [12].

La implicación de los neutrófilos como importantes mediadores de la respuesta inflamatoria destructiva asociada con la reperfusión, ha dado origen a múltiples investigaciones. El secuestro y activación de neutrófilos, contribuyen a la falla del colgajo postisquémico, mientras que se ha comprobado una mejor supervivencia de los colgajos en animales neutropénicos expuestos a isquemia-reperfusión [17-18].

Estudios experimentales con óxido nítrico, han definido el papel que desempeña en el daño por isquemia-reperfusión. Se ha propuesto varios mecanismos de acción mediante los cuales la administración exógena de L-arginina es benéfica. Clancy et al. [27] han demostrado que el óxido nítrico inhibe la producción de oxígeno de los neutrófilos por efectos directos en los

componentes de la membrana del sistema NADPH oxidasa. Otros ha demostrado disminución en la quimiotaxis y la adhesión intracelular de moléculas en respuesta al óxido nítrico.

Huk et al. [26] encontraron una disminución en la generación de ión superóxido con la acumulación de óxido nítrico, conduciendo a una protección contra la vasoconstricción y a la reducción del edema tras la reperfusión. Demostraron al mismo tiempo que al disminuir la concentración de óxido nítrico se eleva la del ión superóxido.

Incrementar de forma exógena el sustrato para producir óxido nítrico, puede incrementar la acumulación sistémica de óxido nítrico, que al iniciar la reperfusión, este disponible para el músculo y así limitar la respuesta inflamatoria. Las acciones directas de la L-arginina que incluyen vasodilatación, reducción del edema y de la producción de ión superóxido, inhibición de la adherencia leucocitaria, contribuyen en forma benéfica.

El óxido nítrico puede producirse de forma sistémica y ser transportado con mediante la S-nitrosohemoglobina [13,14]. La concentración de L-arginina, considerablemente menor durante la isquemia-reperfusión, es un factor limitante en la producción del óxido nítrico. La administración exógena del sustrato del óxido nítrico, hace posible que el músculo en reperfusión pueda

mantener la producción hasta que el ciclo normal de óxido nítrico-citrulina se restituye.

CONCLUSIONES

Este estudio clínico es la primera demostración y corroboración de datos previamente reportados experimentalmente. La administración de L-arginina permitió disminuir la necrosis del colgajo TRAM pediculado utilizado para la reconstrucción mamaria y los efectos deletéreos de la adhesión neutrófilo-endotelio en nuestro grupo de pacientes seleccionados por presentar factores de riesgo para posible isquemia del colgajo mencionado. Lo anterior, abre un horizonte para mejorar la sobrevida del colgajo TRAM de los pacientes sometidos a reconstrucción mamaria post-mastectomía.

BIBLIOGRAFIA

1. Gabriel, A., Porrino, M.L., Stephenson, L.L., et al. Effect of L-Arginine on leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury. *Plas. Recon. Surg.* 113 (6): 1698, 2004.
2. Ozaki, M., Kawashima, S., Hirase, T., et al. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cell is protective against ischemia-reperfusion injury in mouse skeletal muscle. *Am. J. Pathol.* 160: 1335, 2002.
3. Khiabani, K.T., Kerrigan, C.L. Presence and activity of nitric oxide synthase isoforms in ischemia-reperfusion injured flaps. *Plas. Recon. Surg.* 109 (5): 1638, 2002.
4. Kuntscher, M.V., Schirmbeck, E.U., Menke, H., et al. Ischemic preconditioning by brief extremity ischemia before flap ischemia in a rat model. *Plas. Recon. Surg.* 109 (7): 2398, 2002.
5. Morrissey, W.M., Hallock, G.G. The increase in TRAM flap survival after delay does not diminish long term. *Ann. Plas. Surg.* 44 (5): 486, 2000.
6. Koracaoglu, E., Yuksel, F., Turan, S.O., et al. Chemical delay: An alternative to surgical delay experimental study. *Ann. Plas. Surg.* 49 (1): 7380, 2002.
7. Ercocen, A.R., The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. 1998. 32(1): p. 19-25.
8. Otsuji, S., Attenuation of acetylcholine-induced vasoconstriction by L-arginin is related to the progression of atherosclerosis. *American Heart Journal*, 1995. 129(6).
9. Kane, A.J., Inducible Nitric oxide synthase (iNOS) activity promotes ischemic skin flap survival. *Br J Pharmacol*, 2001. 132(8): p. 1631-1638.

10. Walls, C., Effects of growth factors and L-Arginine on ischemic skin flaps in rats. *Vet Surg*, 1995. 24(6): p. 484-491.
11. Wallace, A., L-Arginine infusion dilates coronary vasculature in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1999. 90(6).
12. Suzuki, T., Effect of local delivery of L-arginine on in-stent restenosis in humans. *The American Journal of cardiology*, 2002. 89(4).
13. Wolzt, M., MacAllister, R.J., Davis, D., et al. Biochemical characterization of S-nitroso hemoglobin: mechanism underlying synthesis, NO release, and biological activity. *J. Biol. Chem.* 274: 28983, 1999.
14. Hallstrom, S., Gasser, H., Neumayer, C., et al. S-nitroso human serum albumin treatment reduces ischemic-reperfusion injury in skeletal muscle via NO release. *Circulation*. 105: 3032, 2002.
15. Weitzberg, E., Lundberg, J.O. Nonenzymatic nitric oxide production in humans. *Nitric Oxide*. 2:1, 1998.
16. Knox, L.K., Stewart, A.G., Hayward, P.G., et al. Nitric oxide synthase inhibitors improve skin flaps survival in the rat. *Microsurg*. 15: 708, 1994.
17. Lee, C., Kerrigan, C.L., Picard-Ami, L.A. Cyclophosphamide-induced neutropenia: Effect on postischemic skin-flap survival. *Plas Recons Surg*. 89: 1092, 1992.
18. Lee, C., Kerrigan, C.L. Neutrophil localization following reperfusion of ischemic skin flaps. *Plas Recons Surg*. 89: 910, 1992.
19. Cordeiro, P., Use of a nitric oxid precursor to protect pig myocutaneous flaps from ischemia-reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg*, 1998. 102(6): p. 2040-2048.

20. Labbe, R., Lindsay, T., Gatley, R., et al. Quantitation of post ischemic skeletal muscle necrosis: Histochemical and radioisotopic techniques. *J. Surg. Res.* 44: 45, 1988.
21. Granger, D.N., Benoit J.N., Susuki M., et al. Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol.* 257: 683, 1989.
22. Garden, D.L., Smith J.K., Korthuis, R.J. Neutrophil-mediated microvascular dysfunction in postischemic canine skeletal muscle: Role of granulocyte adherence. *Circ. Res.* 66: 1436, 1990.
23. Kurose, I., Anderson, D.C., Miyasaka, M., et al. Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ. Res.* 74: 336, 1994.
24. Zamboni, W.A., Roth, A.C., Russell, R.C. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast. Reconstr. Surg.* 91: 1110, 1993.
25. Kubes, P., Ibbotson, G., Russell, J.B., et. al. Role of platelet activating factor in reperfusion induced leukocyte adherence. *Am. J. Physiol.* 258: G300, 1990.
26. Huk, I., Nanobashvili, J., Neumayer C., et al. L- arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Circulation* 96:667, 1997.
27. Clancy, R.M., Leszczynska-Pziak, J., Abramson S.B. Nitric oxide, and endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 90: 1116, 1991.