



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO
CIRUGIA GENERAL

TEMA:
**TRATAMIENTO CON PIRFENIDONA EN EL CUIDADO DE
HERIDAS CLÍNICAMENTE INFECTADAS**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA
DRA. CLAUDIA YASMÍN DÍAZ AGUILAR

DIRECTOR DE CURSO
DR. JAVIER GARCÍA ÁLVAREZ

ASESOR DE TESIS
DR. RAÚL PARDO CASTRO



MEXICO D.F

MAYO 2016



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Carlos Viveros Contreras
Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dr. Javier García Álvarez
Profesor Titular del Curso Universitario
Hospital Juárez de México

Dr. Raúl Pardo Castro
Asesor De Tesis
Servicio de Cirugía General
Hospital Juárez De México

DEDICATORIA

Quiero dedicar principalmente este trabajo a mi tía Lucía, quien siempre ha representado una parte muy importante de mi formación profesional; gracias a ella conocí el verdadero significado de la medicina, del amor al prójimo y de la vocación de ayudar. Estando a mi lado siempre me alentó a seguir adelante a pesar de las adversidades, cumplir mis objetivos contra todos los obstáculos; mostrando en todo momento apoyo incondicional. Y aún estando lejos, nunca ha dejado de inspirarme a seguir adelante y luchar por mis sueños.

Se lo dedico a mis padres, a quienes agradezco su enorme apoyo en todo momento, porque nunca me han permitido darme por vencida, por la gran confianza que tienen en mi, su amor incondicional y sobre todo el gran ejemplo que han sido para mí a lo largo de mi vida.

A mis hermanos, por sus consejos y regaños en los momentos difíciles, por

siempre estar dispuestos a escucharme y brindarme palabras de aliento y nunca apartarse de mi lado.

A mis tíos y primos que me han impulsado a seguir adelante y me han hecho crecer como persona a lo largo de la vida, muchas gracias por todo su apoyo, sobre todo en los momentos difíciles.

A mis amigos, quienes sin importar el tiempo o la distancia han permanecido a mi lado compartiendo enojos, alegrías y tristezas; gracias por enseñarme el significado de la amistad.

A Daniel, gracias por haber sido amigo, compañero, confidente y sobre todo un excelente novio; gracias por todo tu apoyo en las buenas y en las malas, y por confiar en que siempre podía salir adelante. Este año, y este logro, no hubiera sido lo mismo sin ti a mi lado.

A mis profesores por compartir conmigo su sabiduría y formar parte fundamental de mi formación profesional.

Este trabajo representa un sueño realizado.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
CIRUGÍA GENERAL

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL :
“TRATAMIENTO CON PIRFENIDONA EN EL CUIDADO DE HERIDAS CLÍNICAMENTE
INFECTADAS”

AUTORA: DRA. CLAUDIA YASMÍN DÍAZ AGUILAR¹
ASESOR: DR. RAÚL PARDO CASTRO²

- 1) MEDICO RESIDENTE EN CIRUGÍA GENERAL, HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
- 2) ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL, HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“TRATAMIENTO CON PIRFENIDONA EN EL CUIDADO DE HERIDAS CLÍNICAMENTE
INFECTADAS”**

ÍNDICE

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

| | |
|---------------------------------------------------|---|
| Título | 7 |
| Autores y Grados | 7 |
| Línea de Investigación | 7 |
| Fecha de Inicio y Terminación de la Investigación | 7 |

II. MARCO TEORICO

| | |
|----------------------------|----|
| Síntesis del Proyecto | 8 |
| Planteamiento del Problema | 10 |
| Justificación | 12 |
| Antecedentes | 13 |
| Objetivos e Hipótesis | 15 |

III. DISEÑO DEL ESTUDIO

17

IV. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

| | |
|----------------------------------------------------|----|
| Universo, muestra y tamaño de la muestra | 18 |
| Criterios de inclusión, no inclusión y eliminación | 18 |
| Variables del Estudio | 19 |
| Operacionalización de las Variables | 20 |
| Materiales | 22 |
| Metodología | 23 |

V. ORGANIZACIÓN

| | |
|------------------|----|
| Recursos Humanos | 25 |
|------------------|----|

VI. CRONOGRAMA

26

VII. RESULTADOS

27

VIII. DISCUSION

33

IX. CONCLUSIONES

44

X. BIBLIOGRAFIA

45

I. DATOS DE IDENTIFICACION

Título

Tratamiento con Pirfenidona en el Cuidado de Heridas Clínicamente Infeccionadas

Autores y Grados

- **Dra. Claudia Yasmín Díaz Aguilar.** Autor. Residente de Cirugía General del Hospital Juárez de México.
- **Dr. Raúl Pardo Castro.** Coautor. Profesor de Posgrado y Médico Adscrito del Servicio de Cirugía General del Hospital Juárez de México.
- **Dr. en C. Mario Adán Moreno Eutimio.** Coautor. Jefe de la División de Investigación Básica.

Línea de Investigación

Tratamiento de Heridas Clínicamente Infeccionadas

Fecha de Inicio y Terminación de la Investigación

Septiembre 2014 - Septiembre 2015.

II. MARCO TEORICO

Síntesis del Proyecto

El manejo de las heridas infectadas ha sido un problema importante de salud a lo largo de la historia; se han creado varios métodos de manejo e implementado un gran número de tratamientos; sin embargo, aún no es posible establecer el tratamiento ideal o el más efectivo para el manejo de las mismas.

A pesar de los avances en la medicina y las nuevas tecnologías disponibles, el manejo de las heridas infectadas no ha alcanzado un consenso universal; esto debido a que no se ha logrado encontrar la terapéutica ideal que sea efectiva con todas las heridas infectadas, y que además haya demostrado ser costo-efectiva.

De la misma forma, el manejo de las heridas infectadas no solamente implica en la mayoría de los casos el manejo tópico; sino que va acompañado del manejo sistémico; esto, normalmente guiado por la existencia de cultivos que guíen la terapéutica antimicrobiana; lo que puede retrasar el tratamiento y entorpecer la recuperación del paciente; sin basar el manejo únicamente en las características clínicas de la herida, los antecedentes del paciente y las comorbilidades del mismo; lo cual se facilitaría de existir un consenso para el manejo de las mismas.

La elección del tratamiento de heridas infectadas la mayoría de las veces se encuentra influenciada por los recursos disponibles, la comodidad y conocimiento del médico sobre la terapia en cuestión, la facilidad de su uso tanto para el médico como el paciente, el costo del manejo y la experiencia con el mismo; lo que conlleva a elegir en la mayoría de los casos una terapia que no será eficaz para el manejo de todos los pacientes.

La mayoría de los tratamientos y tecnologías innovadoras, como la terapia con presión negativa continua o intermitente; no se encuentran ampliamente disponible en el ámbito público de nuestro sistema de salud y los precios no son costeables para la mayoría de los pacientes, limitando así su uso en una gran parte de la población.

Así mismo se ha demostrado que el tratamiento de heridas quirúrgicas que se utilizan con mayor frecuencia en nuestro ámbito: las curaciones a base de alcohol isopropílico, cloruro de benzalconio, plata argéntica, miel de abeja, yodovinilpirrolidona, entre otros; no

solamente dañan las células infectadas, sino que al mismo tiempo causan daño a las células sanas, lo que retrasa la cicatrización y cierre de herida y entorpece la evolución del paciente.

Existe un gran número de apósitos disponibles en el mercado; no siempre se cuenta con el personal capacitado para utilizarlos, no todos son fáciles de usar como terapia ambulatoria, no son útiles para todo tipo de heridas ni en todas las etapas de evolución de una herida infectada y la mayoría de las veces, a falta de conocimiento, el personal de salud no se siente cómodo al utilizarlos.

Es por esto que las heridas infectadas representan un problema importante en el sector salud, ya que, si bien los tratamientos descritos para su manejo son muchos, de los cuales existen estudios para probar su eficacia; no es posible aún establecer el manejo ideal para las heridas infectadas y crear un consenso al respecto, ya que aún no se encuentra el medicamento, apósito o terapia que demuestre ser 100% eficaz, ser costo-efectiva, tener disponibilidad y atacar únicamente las células enfermas sin dañar las células sanas que rodean la herida.

La búsqueda de nuevas terapias para el manejo de heridas infectadas debe continuar hasta lograr encontrar la terapia ideal, que se adapte y se encuentre disponible al mayor número de pacientes y demuestre ser efectiva en la mayoría de los casos.

Así mismo es de suma importancia capacitar al personal de salud sobre las terapias disponibles, las indicaciones y contraindicaciones de las mismas, el manejo y aplicación de éstas para el uso correcto, los riesgos y beneficios de su uso; lo cual, podría simplificarse de lograr encontrar un único tratamiento eficaz en todos los casos.

Planteamiento del Problema

Las infecciones intrahospitalarias y sus aspectos epidemiológicos, son un importante problema para muchas instituciones hospitalarias por el enorme costo económico y en salud que estas ocasionan. Esto se debe en gran medida a la falta de tratamientos eficaces y económicos, que pueden servir de referencia, para mejorar la práctica asistencial. Las infecciones de tejidos blandos suelen tener una evolución tórpida y pueden tener un origen bacteriano, fúngico, parasitario o viral, esto se suma a las alteraciones fisiológicas y metabólicas del paciente que podrían favorecer el desarrollo de infección, teniendo presente que no siempre se puede administrar antibióticos de terapia múltiple sumado a la multirresistencia antibiótica que se presenta en muchas unidades hospitalarias dando lugar a una nueva vía en el tratamiento de heridas infectadas.

Si bien, el diagnóstico certero de la infección de una herida se realiza al comprobar el crecimiento de microorganismos patógenos en el tejido de la herida, esto puede llevar días y retrasar el tratamiento del paciente; por lo que existen datos clínicos que pueden ser utilizados para determinar la infección de una herida y poder iniciar el tratamiento desde el momento en que estos se detectan y poder evitar el desarrollo de complicaciones. Es por esto que este trabajo se enfoca en identificar esos datos clínicos y dar tratamiento oportuno a las heridas clínicamente infectadas. Dichos datos son: edema, eritema y presencia de secreción purulenta.

La estrategia terapéutica más comúnmente realizada en cuidado de heridas incluye tratamiento farmacológico tópico y/o sistémico pero esto ha tenido tasas de éxito variables, que ha llevado a desarrollar posibles riesgos de resistencia o bien efectos adversos indeseables en cualquier unidad intrahospitalaria como alergia o toxicidad sin mencionar fármaco resistencia. Esto ha llevado a la investigación biomédica a la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas de las cuales evite o disminuye dichos riesgos como disminuir los costos para la institución sobre todo si es de asistencia pública.

Teniendo como antecedente que las terapias de cuidado de heridas quirúrgicas están basadas en alcohol isopropílico, jabón quirúrgico a base cloruro de benzalconio, plata argéntica, miel de abeja, yodovinilpirrolidona en espuma los cuales se ha demostrado ser citotóxicos para las células sanas y tejido de granulación así como deshidratar y provocar una irritación local en el borde de la herida. El apósito ideal es aquel que mantiene la herida

húmeda con exudado pero no macerado, exenta de infección clínica y de esfacelación excesiva, exenta de sustancias químicas tóxicas, partículas y fibras con la temperatura óptima para la cicatrización sin alteraciones por la necesidad de cambios frecuentes, y con el valor óptimo de pH.

Justificación

Es importante conocer terapéuticas nuevas para el manejo de heridas infectadas para así lograr encontrar el tratamiento eficaz, con mayor tasa de éxito, menor riesgo para el paciente y que represente una disminución en costos a nivel institucional para el manejo de heridas clínicamente infectadas; teniendo en cuenta de que se trata de un importante problema de salud en instituciones tanto públicas como privadas.

Antecedentes

La descripción de heridas infectadas tiene su primera aparición en los papiros egipcios, quienes describen el cuidado de estas heridas con la aplicación de pociones y grasa; posteriormente, Hipócrates describió el uso de vinagre y vendajes, enseñanzas que se siguieron por siglos.

Años después Galeno introdujo el concepto de pus; sin embargo, no fue hasta la Guerra Civil que la infección de heridas se volvió un problema de salud impulsando al estudio del factor causal de dichas infecciones y fue Koch quien describió el crecimiento bacteriano como causal de dicha infección.

Lister y Pasteur revolucionaron el manejo de las heridas al introducir las técnicas de asepsia, disminuyendo así las tasas de infecciones de heridas; sin embargo las técnicas de esterilización y el concepto de cirugía estéril comenzó a aplicarse hasta el siglo XIX.

Actualmente, la infección de heridas, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas representa un problema importante de salud; siendo aún de mayor importancia ya que en la actualidad no se cuenta con un tratamiento que haya demostrado eficacia para el manejo de las mismas.

Con el paso del tiempo, el advenimiento de nuevos medicamentos, tecnologías y materiales de curación se han realizado estudios para valorar la eficacia de los mismos; si bien, existen aquellos que han logrado demostrar su utilidad en el manejo de heridas infectadas, no existe aún algún tratamiento que demuestre ser efectivo en todo tipo de heridas ni para todo tipo de pacientes, mucho menos estar disponible en todas las instituciones o ser accesible a todos los pacientes.

Si bien la pirfenidona no ha sido utilizada para el manejo de heridas infectadas, se ha demostrado no solo su seguridad en el uso en humanos, tanto de manera intravenosa, oral y tópica. Así mismo, se ha demostrado que el uso de pirfenidona disminuye las citocinas proinflamatorias, el infiltrado inflamatorio y tiene propiedades antifibrosas; lo cual conlleva a pensar que puede ser útil no solamente en el manejo de heridas hipertróficas o queloides, sino también en el manejo de heridas infectadas y que su uso favorecería el cierre y cicatrización de las heridas.

Si bien, se ha demostrado su eficacia en dermatitis, heridas hipertróficas y queloides, no existen estudios en los que se haya empleado en heridas infectadas; aún así, su eficacia en otros padecimientos hace suponer que su uso aceleraría de manera significativa la curación en este tipo de padecimiento y el cierre de la herida.

Objetivos e Hipótesis

Objetivo Primario

Evaluar el efecto de la aplicación de Pirfenidona (Kitoscell-Q®) en heridas clínicamente infectadas sobre la evolución de la cicatrización, el infiltrado de células inmunitarias.

Objetivo Secundario

- Evaluar las dimensiones de la lesión con la aplicación de Pirfenidona mediante imágenes digitales
- Evaluar macroscópicamente la evolución de la cicatrización de la lesión mediante la retracción del borde de la herida con la aplicación de Pirfenidona
- Evaluar la evolución de la cicatrización de la lesión mediante el porcentaje de células endoteliales (CD-31+) en biopsia de la herida clínicamente infectada tratadas con Pirfenidona.
- Determinar el porcentaje de infiltrado de células inflamatorias (células CD45+) en biopsia de la herida clínicamente infectada tratadas con Pirfenidona.
- Determinar el porcentaje de linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, macrófagos en biopsia de la herida clínicamente infectada tratadas con Pirfenidona
- Determinar la eficacia clínica de Pirfenidona -Kitoscell-Q®- como coadyuvante en la cicatrización.

Hipótesis de Investigación

Hipótesis Nula

Los pacientes que presenten una lesión infectada y sean tratados con Pirfenidona no presentarán una mejoría clínica, asociado a un menor numero de infiltrado inflamatorio.

Hipótesis Alterna

Los pacientes que presenten una lesión infectada y sean tratados con Pirfenidona presentarán una mejoría clínica, asociado a un menor numero de infiltrado inflamatorio

III. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio es un ensayo clínico piloto aleatorio, prospectivo, abierto, longitudinal, comparativo en dos brazos en pacientes con heridas clínicamente infectadas.

La aleatorización se llevará a cabo generando una base de datos y posteriormente a través del programa de EXCEL (función aleatoria).

IV. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

Universo, muestra y tamaño de la muestra

Se estudiará una muestra de 18 pacientes con heridas clínicamente infectadas reclutados durante los meses de X, 2015 al mes de 2015.

Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo indistinto, mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de heridas clínicamente infectadas (presencia de edema, eritema y secreción purulenta).
- Que firmen el consentimiento informado.
- Sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, de la colágena, IMC ≥ 35 m/kg², con alteraciones de la coagulación y/o en tratamiento con esteroides.

Criterios de No Inclusión

- Pacientes que presenten Infección activa (VIH, hepatitis, cáncer).
- Población vulnerable (menores de edad, mujeres embarazadas, pacientes sin capacidad de decisión).

Criterios de Eliminación

- Pacientes que presenten manifestaciones patológicas cutáneas no relacionadas con el sitio de la lesión.
- Pacientes que por alguna razón decidan abandonar el estudio.
- Pacientes con enfermedad orgánica o psiquiátrica concomitante, desarrollada en el transcurso del estudio y que pueda modificar el curso clínico de la enfermedad, o modificar la respuesta al tratamiento.
- Desarrollo de cualquier evento clínico grave aunque no esté relacionado con la lesión y el tratamiento.
- Falta de adherencia al tratamiento y seguimiento.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Independientes

- Uso de Pirefenidona (Kitoscell-Q®) como tratamiento de heridas clínicamente infectadas.

Dependientes

- Tamaño de la herida.
- Cicatrización de la lesión.
- % de infiltrado inflamatorio (células CD45+) en biopsia.
- % de linfocitos T cooperadores (células T CD4+) en biopsia.
- % de linfocitos T citotóxicos (células T CD8+) en biopsia.
- % de monocitos/macrófagos en biopsia.
- % de células endoteliales (células CD31+) en biopsia.

Operacionalización de las Variables

| Variable | Definición | Operacionalización |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Células CD45 positivas | <p>Células de la suspensión celular provenientes de la biopsia que presentan fluorescencia cuando se procesan para citometría de flujo con un anticuerpo anti-CD45 marcado con fluorescencia.</p> <p>Células de origen hematopoyético (inmunológico) que infiltran tejidos.</p> | En porcentaje 0-100% |
| Células CD31 positivas | <p>Células endoteliales de la suspensión celular provenientes de la biopsia que presentan fluorescencia cuando se procesan para citometría de flujo con un anticuerpo anti-CD31 marcado con fluorescencia. Células responsables de la vascularización.</p> | En porcentaje 0-100% |
| Células T CD4 positivas | <p>Células de la suspensión celular provenientes de la biopsia que presentan fluorescencia cuando se procesan para citometría de flujo con un anticuerpo anti-CD4 y anti-CD3 marcado con fluorescencia.</p> <p>Linfocitos T cooperadores participantes de la respuesta inmunológica e inflamatoria.</p> | En porcentaje 0-100% |
| Células T CD8 positivas | <p>Células de la suspensión celular provenientes de la biopsia que presentan fluorescencia cuando se procesan para citometría de flujo con un anticuerpo anti-CD8 y anti-CD3 marcado con fluorescencia.</p> <p>Linfocitos T citotóxicos participantes de la respuesta inmunológica e inflamatoria</p> | En porcentaje 0-100% |

| | | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Monocitos/ macrófago s | Células de la suspensión celular provenientes de la biopsia que presentan fluorescencia cuando se procesan para citometría de flujo con un anticuerpo anti-HLA-DR y anti-CD14 marcado con fluorescencia. Monocitos/macrófagos participantes de la respuesta inmunológica e inflamatoria | En porcentaje 0-100% |
| IL-1 β | Interleucina 1 beta: Citocina producidas por diversos tipos de células inmunitarias y no inmunitarias responsable del proceso pro-inflamatorio. | En concentración pg/mL |
| IL-6 | Interleucina 6: Citocina producidas por diversos tipos de células inmunitarias responsable del proceso pro-inflamatorio. | En concentración pg/mL |
| IL-12 | Interleucina 12: Citocina producidas por diversos tipos de células inmunitarias responsable del proceso pro-inflamatorio. | En concentración pg/mL |
| IL-10 | Interleucina 10: Citocina producidas por diversos tipos de células inmunitarias responsable del proceso anti-inflamatorio. | En concentración pg/mL |
| TNF | Factor de necrosis tumoral: Citocina producidas por diversos tipos de células inmunitarias responsable del proceso pro-inflamatorio. | En concentración pg/mL |

Materiales

- Cucharillas PUNCH para toma de biopsia 4mm.
- Gasas.
- Kitoscell Q.
- Gel de agua.
- Jabón quirúrgico.
- CD3/CD8/CD45/CD4.
- CD31 Alexa Fluor® 488.
- HLA-DR PerCP.
- CD68 Alexa Fluor® 647.
- CD11c PE.
- Medicon, Non-sterile (Pkg of 10).
- Filcon, Non-sterile, Syringe-Type.
- Cytometric Bead Array (CBA) Human Inflammatory Cytokine Kit.
- Caja Falcon® 5mL Round Bottom Polystyrene Test Tube, with Snap Cap, Sterile, 25/Pack, 500/Case.

Metodología

Este es un estudio descriptivo conducido bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y de la Secretaría de Salud donde se pretende demostrar que Pirfenidona favorece la cicatrización de la herida y permite el recambio de la matriz extracelular y favorecer la epitelización.

En todos los casos se deberá contar con el consentimiento por escrito, para realizar los procedimientos que a continuación se describen:

Grupo 1

- Bajo medidas de asepsia y antisepsia se realizará un lavado de la lesión.
- Se tomará una muestra de tejido, se colocará en una solución buffer, se transportará al laboratorio de inmunohistoquímica donde se procesará la muestra. Al inicio, a los 7 y a los 14 días.
- Se aplicará una capa de aproximadamente 3mm de grosor de pirfenidona en el sitio de la lesión cada 12 horas durante la estancia hospitalaria y/o hasta los 14 días.
- Se cubrirá la lesión con gasas estériles.

Grupo 2

- Bajo medidas de asepsia y antisepsia se realizará un lavado de la lesión.
- Se tomará una muestra de tejido, se colocará en una solución buffer, se transportará al laboratorio de inmunohistoquímica dónde se procesará la muestra. Al inicio, a los 7 y a los 14 días.
- Se realizará un lavado de la lesión con jabón quirúrgico y aplicación de gel de agua como placebo cada 12 horas durante su estancia hospitalaria y/o hasta los 14 días.
- Se cubrirá la lesión con gasas estériles.

Obtención de la suspensión celular a partir de la biopsia

Después de aplicar anestesia local con lidocaína en aerosol a 10% en la herida, se obtuvo la biopsia a partir de la periferia del borde de cada lesión utilizando un sacabocado desechable estéril de 4mm² (Biopsy Punches, HealthLink). El total de la biopsia (4mm²) se dividió en cuatro fragmentos de aproximadamente 1mm² cada uno. Las cuatro porciones del

tejido se colocaron en 1mL de solución amortiguadora de fosfatos (PBS) con pH=7.4, en un sistema de navajas (Medicons, 35 µm, BD Biosciences, San José, CA, Estados Unidos) y se procesaron durante un minuto en el sistema Medimachine (Becton Dickinson, CA, Estados Unidos), que permite la disgregación del tejido para obtener una suspensión celular. La suspensión celular fue filtrada (Filcons de 30 µm, BD Biosciences, San Jose, CA, Estados Unidos) y posteriormente centrifugada en dos ocasiones a 1,500 rpm durante cinco minutos.

Determinación del porcentaje de células inflamatorias (CD45+) y endoteliales (CD31+) a partir de las biopsias

La suspensión celular se centrifugó a 1,500 rpm por diez minutos para proceder a la tinción de citometría de flujo, utilizando un anticuerpo anti-CD45, anti CD3, anti-CD4, anti-CD8 y un anticuerpo anti-CD31, para la determinación de células inflamatorias y endoteliales, respectivamente, las muestras se adquirieron en el citómetro de flujo (BD Accuri™ C6 Flow Cytometer) y se analizaron con el programa de FlowJo v10.

Análisis estadístico

Los datos de porcentajes de células CD45+ y células CD31+ se analizaron mediante el programa informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, Estados Unidos) y se compararon con la prueba no paramétrica de Wilcoxon pareada; se consideraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de p menor de 0.05.

V. ORGANIZACIÓN

Recursos Humanos

- **Dra. Claudia Yasmín Díaz Aguilar.** Autor. Residente de Cirugía General del Hospital Juárez de México.
- **Dr. Raúl Pardo Castro.** Coautor. Profesor de Posgrado y Médico Adscrito del Servicio de Cirugía General del Hospital Juárez de México.
- **Dr. en C. Mario Adán Moreno Eutimio.** Coautor. Jefe de la División de Investigación Básica.

VI. CRONOGRAMA

| | Diciembre 2013 | Marzo 2014 | Abril 2014 | Septiembre 2014 | Octubre 2015 |
|--------------------------------------------------------|----------------|------------|------------|-----------------|--------------|
| Elaboración de documento y recolección de bibliografía | ■ | | | | |
| Sometimiento y aprobación | | ■ | | | |
| Planeación | | | ■ | | |
| Fase experimental y análisis de datos | | | | ■ | |
| Presentación de resultados | | | | | ■ |

VII. RESULTADOS

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Se contó con un total de 18 pacientes; 11 en el grupo de estudio y 7 en el grupo control, 9 hombres y 9 mujeres con una edad promedio de 39.2 ± 15.52 para los hombres y 48.3 ± 12.87 para las mujeres. Dentro de las comorbilidades en el total de la población, 3 pacientes padecían diabetes mellitus tipo 2 y un paciente lesión medular a nivel de C4. De los diagnósticos encontrados en el total de la población, el 77.8% de los pacientes fueron tratados por infección del sitio quirúrgico, 11.1% por pie diabético, 5.6% por absceso perianal y 5.6% por úlcera sacra.

| Característica | Estudio n=11 Total/% | Control n=7 Total/% |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 5/39.2% | 4/43.4% |
| Femenino | 6/48.3% | 3/44.2% |
| Comorbilidades | | |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 3/27.3% | 0 |
| Lesión Medular | 1/9.1% | 0 |
| Diagnóstico | | |
| Infección de sitio quirúrgico | 7/63.6% | 7/100% |
| Pie diabético | 2/18.2% | |
| Absceso perianal | 1/9.1% | |
| Úlcera sacra | 1/9.1% | |

Tabla 1. Características generales de la población

En la Tabla 2 se muestra la progresión del tamaño de la herida, tanto del grupo de estudio como del grupo control en los días 0, 7 y 14 de tratamiento. 2 pacientes en el grupo

de estudio (18.2%) presentaron evisceración a los 7 días de tratamiento por lo que se suspendió el mismo. Se encontró que en el grupo de estudio presentaban heridas de $7.1\pm 5.9\text{cm}$ en el día cero con una disminución de $2.1\pm 2.2\text{cm}$ a los 7 días, con cierre del 27.3% de las heridas, y una disminución de $1\pm 0.7\text{cm}$ a los 14 días con un cierre del 50% de las heridas aún bajo tratamiento. En cuanto al grupo control los pacientes presentaban heridas de $8\pm 3.5\text{cm}$ en el día cero, con una disminución de $2.8\pm 1.2\text{cm}$ a los 7 días con un cierre del 16.7% de las heridas, y una disminución de $3.5\pm 1.5\text{cm}$ a los 14 días con cierre del 20% de las heridas aún bajo tratamiento.

| Tamaño de Herida | Estudio | Control |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Día 0 | $7.1\pm 5.9\text{cm}$ | $8\pm 3.5\text{cm}$ |
| Día 7 | $3.9\pm 3.6\text{cm}$ | $5.4\pm 2.7\text{cm}$ |
| Evisceración (Total/%) | 2/18.2% | 0 |
| Cierre (Total/%) | 3/27.3% | 1/16.7% |
| Día 14 | $4.5\pm 0.5\text{cm}$ | $4\pm 2.3\text{cm}$ |
| Cierre | 3/50% | 1/20% |

Tabla 2. Evolución de la lesión

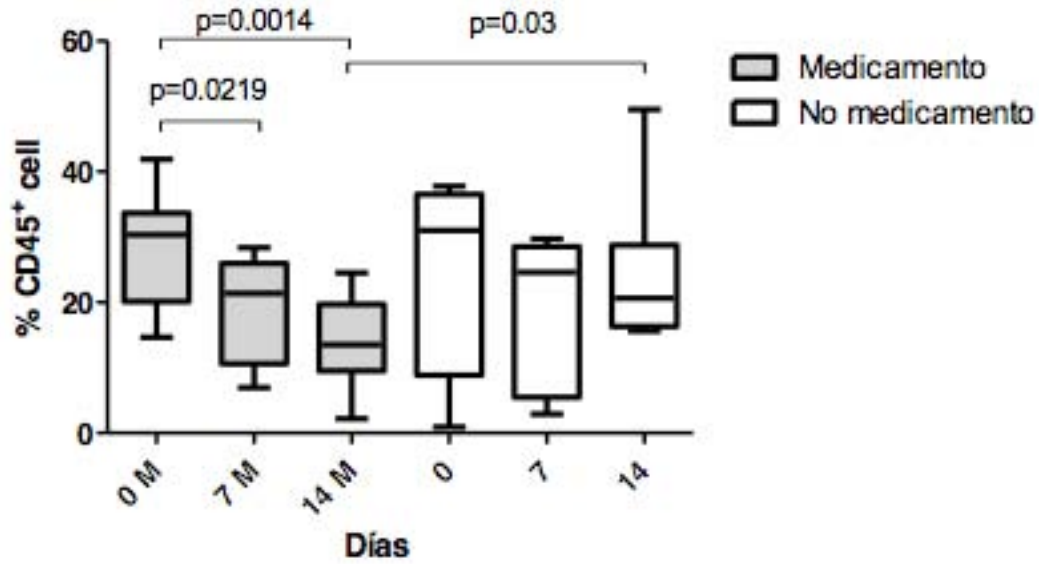
Se realizó el análisis de las muestras en base al porcentaje de infiltrado inflamatorio (CD45+), porcentaje de linfocitos T cooperadores (T CD4+), porcentaje de linfocitos T citotóxicos (T CD8+), porcentaje de monocitos/macrófagos y el porcentaje de células endoteliales (CD31+); cuyos resultados se presentan en la tabla 3.

Al realizar el análisis estadístico se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grupo de estudio al comparar el porcentaje de infiltrado CD45+ a los 0 y 7 días ($p=0.0219$), así como a los 0 y 14 días ($p=0.0014$), y al comparar el grupo de estudio con el grupo control a los 14 días ($p=0.03$). En cuanto al porcentaje de T CD4+ únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grupo control al comparar el día 0 y el 14 ($p=0.034$). Y en el porcentaje de CD31+ se encontró diferencia al comparar el grupo de estudio a los 0 y 14 días ($p=0.0015$) y el grupo de estudio con el grupo control a los 7 días

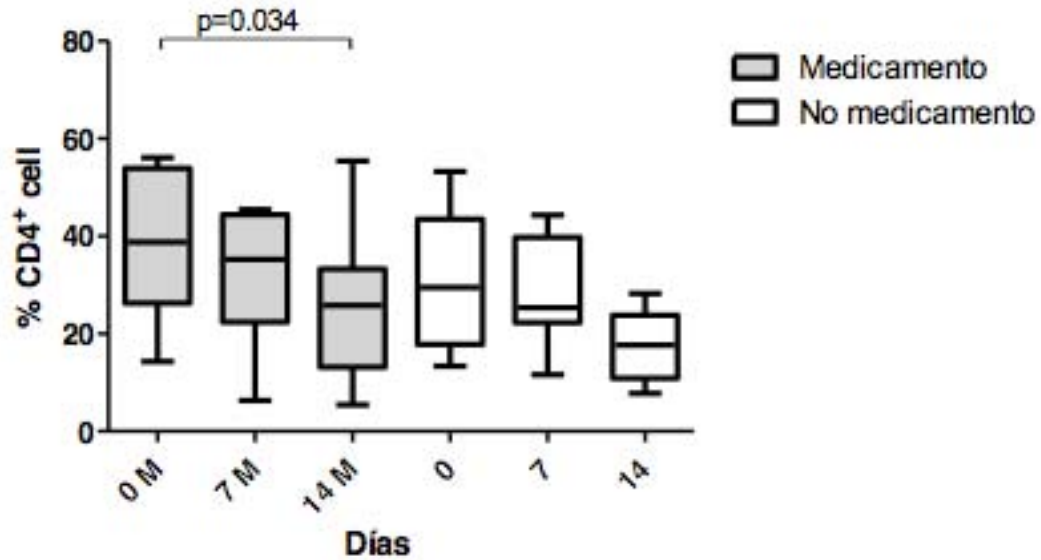
(p=0.0278). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en el porcentaje de T CD8+ ni en el porcentaje de monocitos/macrófagos. Como se muestra en las gráficas 1 a la 5.

| | Día 0 (Promedio) | Día 7 (Promedio) | Día 14 (Promedio) |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| CD45+ | | | |
| Estudio | 27.2±8.3% | 18.3±7.6% | 14.2±7.2% |
| Control | 23.6±13.5% | 19.8±10.2% | 25±10.9% |
| T CD4+ | | | |
| Estudio | 39.4±13.1% | 33.1±11.4% | 25.6±14.1% |
| Control | 30.2±13.7% | 28±10.2% | 18.5±6.8% |
| T CD8+ | | | |
| Estudio | 6.6±7.4% | 6.7±6.7% | 4.6±3.2% |
| Control | 7.7±4.6% | 8.4±3.5% | 3.5±1.8% |
| Monocitos/ macrófagos | | | |
| Estudio | 18.2±18.3% | 12.6±13.2% | 10.2±10.6% |
| Control | 16.1±10.6% | 9.2±5.6% | 6.9±7.7% |
| CD31+ | | | |
| Estudio | 4.7±2.4% | 6.2±1.9% | 8.6±2.4% |
| Control | 6.7±5% | 8.9±2.7% | 11.3±5.6% |

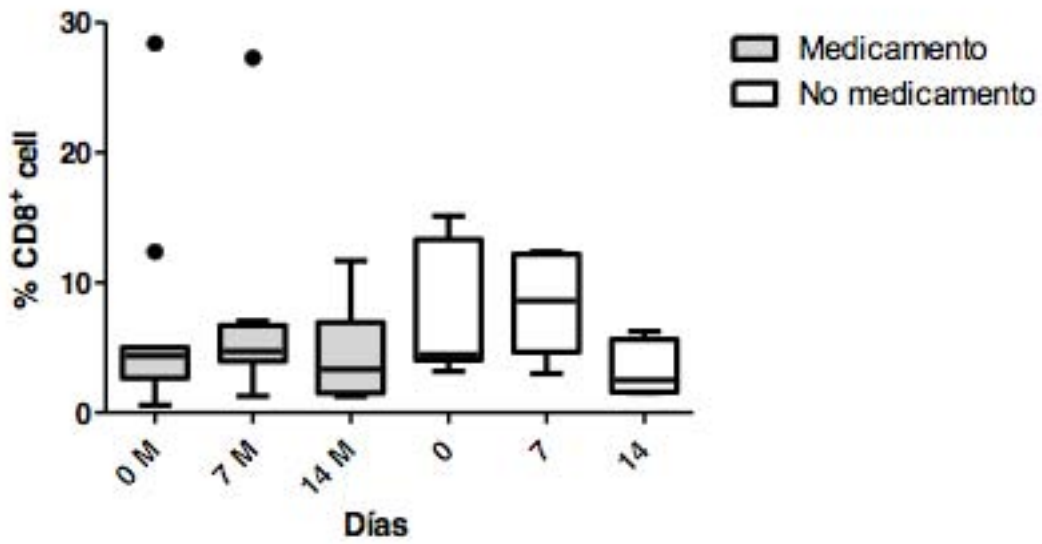
Tabla 3. Análisis de la muestra



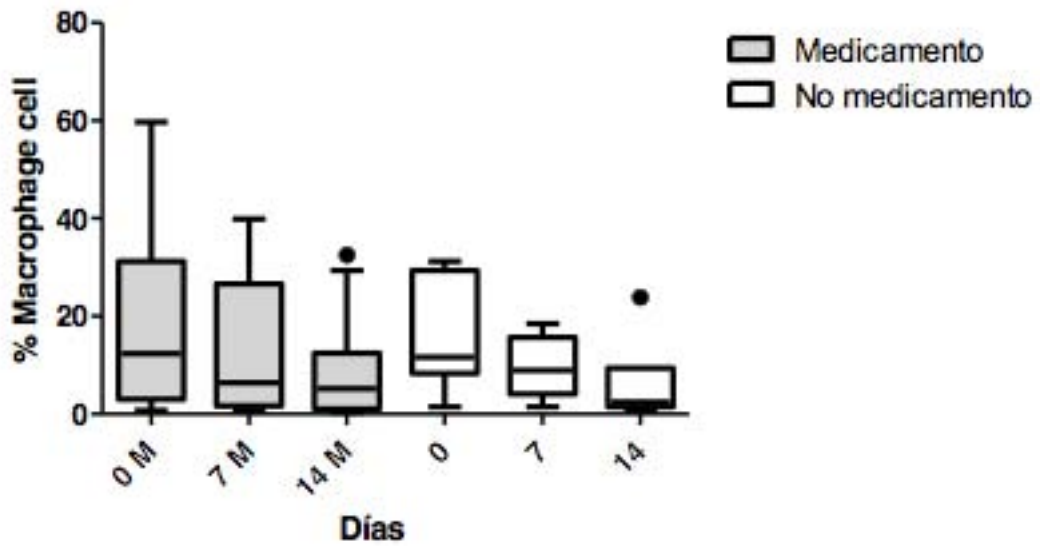
Gráfica 1. Porcentaje de Infiltrado Inflamatorio



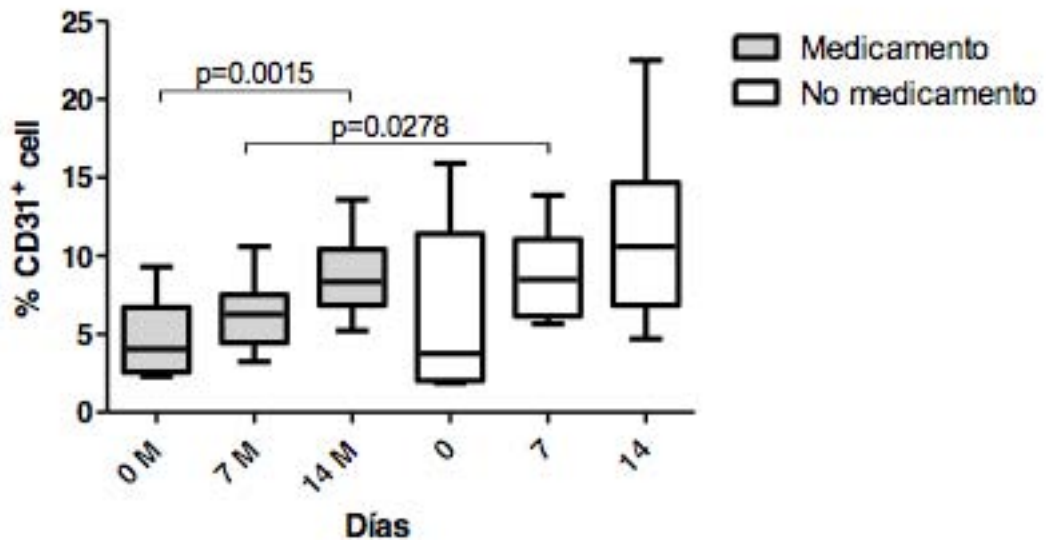
Gráfica 2. Porcentaje de Linfocitos T Cooperadores



Gráfica 3. Porcentaje de Linfocitos T Citotóxico



Gráfica 4. Porcentaje de Monocitos/Macrófagos



Gráfica 5. Porcentaje de Células Endoteliales

VIII. DISCUSIÓN

El proceso de cicatrización de heridas representa un continuo complejo de procesos biológicos interrelacionados, los cuales deben llevarse a cabo y sin alteraciones para poder lograr un completo cierre de la herida.

Se considera que todas las heridas se encuentran colonizadas por microorganismos, los cuales son atacados por el sistema inmune de cada individuo y evitan las infecciones; sin embargo, cuando estos sistemas de defensa no resultan suficientes o fallan ya sea por condiciones inherentes al paciente o características propias del microorganismo colonizador, el paciente queda susceptible a desarrollar infección de la herida.

Se ha demostrado que las técnicas de asepsia y antisepsia no resultan efectivas en todos los casos para prevenir la infección de heridas quirúrgicas y que las técnicas empleadas en la curación de heridas no quirúrgicas no resultan efectivas para prevenir la infección de las mismas; haciendo así que las heridas infectadas representen un importante problema de salud, lo cual aumenta la morbilidad y la mortalidad del paciente. Por lo que es necesario encontrar un tratamiento eficaz para este padecimiento.

PIRFENIDONA

La pirfenidona es un fármaco utilizado recientemente como antifibrótico. Su fórmula es 1-fenil-5-metil-2-[1H]-piridona ^(1,2,3,4,5,6). Se desarrolló inicialmente como antihelmíntico y antipirético ^(2,4). Es muy soluble en alcohol y cloroformo, en soluciones acuosas su concentración máxima es de 2%. Es capaz de atravesar membranas sin requerir un receptor; cuando se administra oralmente es fácilmente absorbida vía gastrointestinal, alcanzando la mayoría de los tejidos y atravesando la barrera hematoencefálica. Su nivel máximo en sangre después de su administración oral es de 1 a 2 horas y se elimina casi totalmente por la orina a las 6 horas ⁽²⁾.

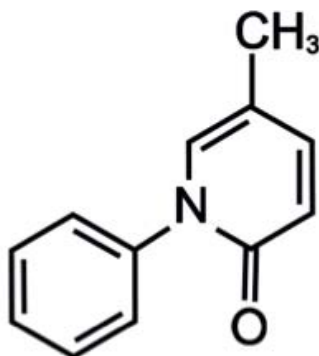
En lo referente a su seguridad, la mayoría de estudios reportan mínima toxicidad atribuible al fármaco a una dosis de 2403mg al día ^(1,2). Los efectos secundarios descritos han sido náusea, dispepsia, rash, mareo, vómito, fotosensibilidad, y anorexia ^(1,2,3).

A continuación se muestra su estructura además de sus características moleculares.

(1,2)

Molécula

| |
|-------------------------------------------------------|
| Nombre: 5 mtil-1 penilpiridin-2-uno |
| Peso molecular: 185.22184 |
| Fórmula molecular: C ₁₂ H ₁₁ NO |
| XlogP3AA: 1.9 |
| Enlace donador de H: 0 |
| Enlace captador de H:1 |
| Masa exacta: 185.084064 |
| Masa mono isotópica: 185.084064 |
| Área de superficie polar topológica: 20.3 |
| Cuenta de átomos pesados: 14 |
| Carga formal: 0 |
| Complejidad: 285 |
| Cuenta de unidad de enlaces covalentes: 1 |



FARMACOCINÉTICA

Existen diversos estudios preclínicos y clínicos sobre la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del fármaco.

Se han realizado estudios en humanos con dosis orales de pirfenidona que van de 200-600mg, con una dosis de mantenimiento de 801mg; encontrando concentraciones máximas en plasma a las 3.5horas; con excreción de aproximadamente el 80% de la dosis en orina, principalmente con 5-carboxy-pirfenidona (>95%), <1% de la dosis se recuperó sin cambios en la molécula, y <0.1% como otros metabolitos ⁽¹⁾. Lo cual también fue observado por Bruss y colaboradores en su estudio realizado en ovejas, encontrando una vida media de 24 minutos, y un volumen de distribución de 0.71l/kg ⁽²⁾.

La pirfenidona administrada de manera oral ha demostrado absorberse dentro de 20-60minutos ⁽⁴⁾. Se metaboliza principalmente por el citocromo P450, encima CYP1A2, y en menor grado por CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1; teniendo como principal metabolito el 5-carboxy-pirfenidona ^(1,2,4). Siendo alterada su absorción por vía

gastrointestinal por la ingesta de alimentos; sin embargo, la ingesta con alimentos ha demostrado disminuir los efectos adversos gastrointestinales ^(1,3).

Cho y colaboradores, observaron en ratones, que los niveles de pirfenidona en plasma caen rápidamente, con una permanencia media de 6.3 minutos, lo que coincide con la rápida desaparición del fármaco. El volumen de distribución en estado quieto fue de 0.71ml/gramo, alcanzando los siguientes órganos en orden decreciente: riñón, hígado, ventrículo derecho, pulmón, bazo, páncreas, testículos, sistema gastrointestinal, cerebro, músculo esquelético, glándulas adrenales y grasa epididimal ⁽²⁾.

Para demostrar la seguridad de este fármaco, se realizaron pruebas de seguridad y toxicidad en animales, los estudios examinaron si la molécula de Pirfenidona ejercía algún tipo de acción farmacodinámica que pudiera relacionarse con algún dato de toxicidad, efectos colaterales clínicos y/o sobre la seguridad en pacientes. Los reportes de estos estudios de laboratorio experimentales agudos, subcrónicos y crónicos, han sido cuidadosamente evaluados y están incorporados en los INDs (del inglés Investigators New Drugs) y protocolos que han sido aceptados por la FDA (del inglés Food and Drug Administration) y la EMEA (del inglés European Medicines Agency) para estudios clínicos de Pirfenidona oral en pacientes.

La toxicidad aguda se estudió en varias especies, las cuales fueron expuestas a dosificación sistémica fatal o muy alta de Pirfenidona y se encontraron los siguientes efectos en el Sistema Nervioso Central (SNC): pérdida del tono muscular esquelético, ataxia, pérdida del reflejo de enderezamiento, reducción de la tasa y amplitud respiratoria. La muerte fue causada por falla respiratoria aguda⁽⁸⁾.

Toxicidad oral aguda fue estudiada ampliamente encontrando:

- En roedores (ratones albinos, ratas albinas, hámsteres), la dosis letal cincuenta oral (DL50) para Pirfenidona estuvo en el rango de entre 600 a 900 mg/kg/peso corporal
- En perros, la DL50 de pirfenidona excedió los 300 mg/kg de peso
- En gatos, la DL50 de pirfenidona fue mayor de 500 mg/kg de peso
- En un experimento efectuado en 1995 de toxicidad aguda de pirfenidona con ratas albinas en ayuno, la DL50 encontrada se presento entre 1,000 y 2,000

mg/kg. Para su ingesta, la pirfenidona fue suspendida al 0.5 % en solución acuosa de carbometil celulosa sódica y dada por sonda ^(7,8).

Toxicidad intravenosa aguda:

- En roedores la DL50 intravenosa para ratones albinos, fue de 285 ± 5 mg/kg; para conejos albino 280 ± 32 mg/kg de peso corporal
- En animales no roedores la dosis intravenosa aguda (DL50),
 - En perros excedió 100 mg/kg;
 - En gatos fue mayor a 40 mg/kg,
 - En monos se presentó aproximadamente en 100 mg/kg de peso corporal ⁽⁸⁾.

Braim y colaboradores observaron efectos medios y temporales durante la administración de pirfenidona en caballos, los cuales incluyen taquicardia y fasciculaciones musculares, que cesaban al terminar la infusión. Después de 5 minutos de haber terminado la infusión, la pirfenidona y sus dos metabolitos principales (hidroxipirfenidona y carboxipirfenidona), fueron detectados y su concentración pico en plasma de la pirfenidona fue de 182.5 micromoles por litro. Cuarenta minutos después de la administración, las concentraciones de hidroxipirfenidona y carboxipirfenidona fueron de 1.07 y 3.4 micromoles por litro, respectivamente. No se encontraron niveles detectables del fármaco y sus metabolitos a las 24 horas ⁽²⁾.

Para evaluar la toxicidad crónica, se realizó un estudio con sonda oral en 270 ratas albinas (mitad machos y mitad hembras), con cuatro dosis graduadas de pirfenidona (20, 100, 500 y 1,000 mg/kg/día, por nivel de dosis más un grupo control placebo), completando 6 meses con pirfenidona, se practicó autopsia a los animales al fin de este período ⁽⁸⁾.

En el sexto mes de estudios de toxicidad en ratas con dosis orales repetidas, se hizo un examen microscópico del cerebro y espina dorsal (cervical, torácica y lumbar) de todas las ratas machos y hembras del grupo de dosis de 1,000 mg/kg al final del período de la administración y también al final del período de recuperación. No se encontraron anormalidades derivadas del uso de pirfenidona. Debido a que el examen microscópico para el grupo de dosis de 1,000 mg/kg no reveló anormalidades, las muestras de grupos con dosis de 500 mg/kg o menores no fueron sujetas a examen microscópico del cerebro o del SNC ⁽⁸⁾.

En los estudios histopatológicos se observó algo de hipertrofia hepatocelular, no se observó irregularidad en otros órganos ⁽⁸⁾.

Existe un estudio de toxicidad crónica en perros durante tres meses de administración de pirfenidona vía oral, donde se incluyeron treinta y dos perros Beagle adultos jóvenes divididos en cuatro grupos para los tres meses de estudio con pirfenidona. La pirfenidona se dio oralmente seis días por semana durante 13 semanas ⁽⁸⁾.

El fármaco fue administrado en cuatro grupos:

1. grupo control, sin medicamento
2. grupo de dosis como para uso a nivel humano (25 mg/kg/día)
3. grupo de tres veces la dosis (75mg/kg/día)
4. grupo de 6 veces la dosis (150 mg/kg/día)

No se presentaron datos de mortalidad. No se encontraron diferencias importantes en ganancia de peso entre los grupos tratados con pirfenidona y los del grupo control. Los exámenes neurológicos semanales no mostraron alguna anomalía. No hubo evidencia significativa de algún efecto colateral adverso en ninguno de los niveles de dosis que fueran atribuibles a la administración de la droga en cápsulas de gelatina rígida, excepto por algunos signos ocasionales de retardo de emésis durante las primeras dos semanas para perros en el nivel de dosis más alto ⁽⁸⁾.

No se mostraron evidencias de cambios en valores de química sanguínea (SMA 12), determinaciones hematológicas o urianálisis que pudieran ser atribuidas a la administración de pirfenidona, excepto por una pequeña reducción significativa en los niveles de ácido úrico, el cual se manifestó dentro del rango más bajo normal ⁽⁸⁾.

Los exámenes patológicos macroscópicos e histopatológicos de órganos vitales y tejidos no revelaron cambios patológicos relacionados con la droga. La dosis oral diaria máxima tolerada de pirfenidona en perros bajo las condiciones de este experimento fue aproximadamente 150 mg/kg ⁽⁸⁾.

En un estudio se evaluaron los efectos de la administración de pirfenidona en lesión hepática inducida por endotoxinas; evaluando ratas con hepatectomía parcial. Se administraba pirfenidona (300mg/kg) a las ratas posterior a la hepatectomía y 2.5 y 0.5 horas

previas a la administración de lipopolisacario (LPS); posteriormente se evaluaban niveles de ALT, DHL y bilirrubina total en grupo control y grupo de pirfenidona. Encontrando mayor tasa de sobrevivencia en ratas a quienes se les administró pirfenidona; así mismo, las encimas hepáticas únicamente se elevaron en ratas a quienes no se les administró el medicamento, así como niveles de factores proinflamatorios menores en las ratas tratadas con pirfenidona; demostrando así el efecto inhibidor del medicamento en las citosinas inflamatorias ⁽⁹⁾.

Los efectos de la pirfenidona en fibrosis cardiaca han sido evaluados en múltiples estudios con modelos animales⁽¹⁰⁾; encontrando, en los modelos a quienes se les administró pirfenidona, reducción de la fibrosis auricular y la fibrilación auricular inducida por esta en animales con insuficiencia cardiaca congestiva ⁽¹¹⁾; reducción del tamaño del infarto y de la fibrosis ventricular, preservando así la función cardiaca y evitando la aparición de arritmias secundarias a la fibrosis y el infarto, en animales con infarto inducido ⁽¹²⁾; así como prevención de la fibrosis y la rigidez diastólica en animales con cardiopatía hipertensiva inducida ⁽¹³⁾.

Se ha demostrado también el efecto benéfico de la pirfenidona en la fibrosis renal en estudios animales ⁽¹⁰⁾: Shimzu y colaboradores demostraron los efectos de pirfenidona en la oclusión ureteral unilateral en ratas; en el modelo con obstrucción durante 3 semanas se encontró que la administración de pirfenidona disminuía en un 50% los depósitos de colágeno así como disminución de TGF- β mRNAs ⁽¹⁴⁾. En el estudio con obstrucción durante 1 semana, se demostró que la pirfenidona no mejoraba el daño ya causado por la obstrucción, sin embargo, si evitaba la progresión de éste hasta en un 60% ⁽¹⁴⁾. Así mismo, se llevó a cabo un estudio en ratas con nefrectomía subtotal encontrando que en las ratas que recibían profilaxis con pirfenidona se encontraba una disminución de hasta 80% de la fibrosis presente en el riñón remanente, con mejoría en los niveles de proteinuria, así como los niveles de creatinina y nitrógeno ureico en sangre ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la fibrosis hepática, estudios animales han demostrado disminución en la fibrosis, hasta en un 40%, así como en la expresión de mRNA de colágeno tipo I, y reducción de los marcadores de daño hepático en ratas con intoxicación crónica con tetracloruro, tratadas con pirfenidona ⁽¹⁶⁾. En un segundo estudio, realizado por García y colaboradores se encontró que la administración de la pirfenidona, una vez detenida la administración de tetracloruro, resultaba en disminución de hasta 70% de la fibrosis hepática, así como

reducción de las enzimas hepáticas y los marcadores de fibrosis; en ratas en las que se continuó la administración de tetracloruro, la disminución de la fibrosis únicamente fue del 40% (17).

También se ha evaluado el efecto de pirfenidona en ratas con ligadura del conducto biliar encontrando una reducción del 60% de la fibrosis hepática con disminución en la expresión del mRNA de la colágena tipo I; con reducción en los marcadores de estrés oxidativo (16).

Estudios con pirfenidona en humanos sanos

Se realizó estudio randomizado que evalúa la farmacocinética de dosis únicas y múltiples de pirfenidona en 48 pacientes chinos sanos voluntarios. La farmacocinética fue evaluada de muestras de sangre seriales obtenidas a las 12 horas después de administración de dosis únicas de 200, 400 y 600 mg; y después de la administración de dosis múltiples de 400mg administrados 3 veces al día. Los niveles de pirfenidona fueron proporcionales a la dosis (3).

La pirfenidona fue absorbida rápidamente ($t_{max}=0.33$ a 1 hora) y aclarada del plasma con una dosis dependiente $T_{1/2}$ de aproximadamente de 2 a 2.5 horas después de una dosis única. El rango de absorción fue considerablemente afectado por la ingesta de comida ($p < .001$) con una $t_{max}=1.5$ a 0.4 horas versus 0.7 a 0.2 horas. Además con disminución en la concentración pico plasmática significativa ($C_{max}= 9.2 \pm 2.9$ mg/L versus 13.0 ± 1.8 mg/L. No hubo diferencias significativas en ambos sexos (1,3).

Las dosis únicas y múltiples fueron bien toleradas. No hubo eventos adversos serios. Ocho pacientes de los 48 reportaron un evento adverso (14 eventos adversos reportados en total), los cuales generalmente ocurrieron a las 0.5 a 2 horas después de la administración rápida. Estos eventos fueron de mediana intensidad sin necesidad de intervención, los más frecuentes fueron mareo (7/8) y náusea (4/8). Otros eventos incluyen vómito (1/8), malestar estomacal (1/8) y sudor frío (1/8). La incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo de dosis más alta (5/12 contra 3/12). La incidencia fue más alta en mujeres (7/8), que en hombres (1/8) (3).

Así mismo existen múltiples estudios sobre la eficacia de la pirfenidona en ensayos clínicos en etapas III y IV. Siendo el primero en demostrar la eficacia de la pirfenidona en

humanos Raghu y colaboradores en 1999 ⁽⁴⁾, en un estudio en el que se incluían 54 pacientes con fibrosis pulmonar a quienes se les administró pirfenidona, encontrando que las pruebas de función respiratoria se mantenían estables con el paso del tiempo, así mismo los pacientes cesaron la terapia inmunosupresora y disminuyeron los requerimientos de oxígeno suplementario ⁽¹⁹⁾. En el 2005 Azuma y colaboradores estudiaron 107 pacientes con fibrosis pulmonar, los cuales dividieron en grupos de tratamiento con pirfenidona y placebo; encontrando, a los 9 meses, mejoría en la capacidad vital de los pacientes bajo tratamiento con pirfenidona, así como disminución en la presencia de exacerbaciones agudas de la patología ⁽²⁰⁾.

Estudios de farmacocinética en humanos

En humanos, un estudio randomizado de dosis-creciente demostró que el fármaco es rápidamente absorbido (T_{max} = 0.33 a 1 hora) y eliminado ($t_{1/2}$ =2 a 2.5 horas). Los parámetros farmacocinéticos después de dosis múltiples fueron similares a aquellos después de una sola dosis. No hay diferencias significativas en ambos sexos ^(1,3).

Se han identificado 2 metabolitos, los cuales parece que se producen por oxidación del grupo metilo del anillo de pirilidona, seguido por la formación de ácido carboxílico ^(1,3).

Estudios farmacocinéticos demuestran que la pirfenidona puede alcanzar fácilmente la dermis, cuando se administra por vía tópica, esto debido a su pequeño peso molecular (185.2), lo que le permite atravesar la membrana celular sin necesidad de receptores o transportadores.

Su absorción hacia el torrente sanguíneo, aunque ocurre, se realiza de manera extremadamente limitada cuando se utiliza por vía tópica; estudios sobre farmacocinética a diferentes dosis (300, 200 y 100 mg) reportan una escasa absorción a la circulación general, que van de 6 a 10.7 %; la dosis indicada para el tratamiento de heridas complejas, corresponden a 0.07 mg, con lo cual la fracción que puede llegar al plasma representa apenas el 0.0056 % ^(1,3).

Ensayos pilotos con pirfenidona en piel humana

En un ensayo doble ciego, controlado, en 60 pacientes con enfermedades de la piel como dermatitis atópica, se demostró una mejoría estadísticamente significativa, al comparar pirfenidona al 10% contra valerato de betametasona. No se encontraron efectos secundarios (sistémicos o locales) indeseables después de una y dos semanas de aplicación diaria ⁽²¹⁾.

En dermatitis por contacto (8 casos) tratados por la aplicación local de pirfenidona al 5% o al 10% se reportó mejoría del prurito, enrojecimiento, inflamación y edema, y las lesiones desaparecieron en unos pocos días. La dermatitis fue atribuida a diversos detergentes, hiedra venenosa y preparaciones para el cuidado personal. En dermatitis atópica (2 casos) medicados con pirfenidona al 10%, los cuales obtuvieron mejoría del prurito y las lesiones desaparecieron en unos pocos días. En Herpes simplex labial (7 casos), las vesículas y prurito desaparecieron en 5 a 7 días con la aplicación tópica pirfenidona al 10% ⁽²¹⁾.

La aplicación tópica de pirfenidona en humanos también se ha utilizado en el manejo de heridas hipertroficas o queloides, como se demuestra por Armendáriz en un estudio de 33 pacientes pediátricos con heridas hipertróficas y queloides a quienes se les aplicó pirfenidona tópica; encontrando reducción promedio de 42.24% de la hipertrofia de la cicatriz al cabo de 11.12 meses de tratamiento ⁽²²⁾.

MECANISMO DE ACCIÓN DE PIRFENIDONA

La pirfenidona ha demostrado ser un antifibrótico de amplio espectro; el cual, mediante la modulación de la acción de las citocinas, ha mostrado efectos en la prevención y tratamiento de la fibrosis pulmonar, esclerosis peritoneal, cirrosis hepática, fibromiomas uterinos, fibrosis intersticiales renales y cicatrices queloides en modelos experimentales ^(5,6).

Existen datos que sugieren utilidad como un agente antifibrótico, puede reducir o remover las lesiones fibróticas cicatrizales pues Iyer y colaboradores en 1999, informaron la capacidad de pirfenidona para suprimir la expresión del gen del TGF- β a nivel transcripcional ^(1,2,3,5). Lee y colaboradores demostraron reducción de los niveles de ARN mensajero de la colágena tipo I y III en una manera dosis-dependiente ⁽¹⁾. Además, este fármaco puede

afectar la cascada del proceso inflamatorio y su proceso fibrótico final al regular el TNF- α , molécula reconocida como fundamental en los procesos inflamatorio–inmunológicos, pues existen trabajos como el de Cain y colaboradores, quienes demostraron la capacidad de la pirfenidona en suprimir la inducción del TNF- α ⁽¹⁻⁵⁾.

A pesar de los grandes avances, aún no se conoce bien el mecanismo de acción de la pirfenidona, pero se ha estudiado de manera exhaustiva ^(1,3).

Se ha descrito en animales y en modelos in vitro que tiene efectos antifibróticos, tales como disminución de la producción de citocinas profibróticas, como TGF- β 1, PDGF-A y -B y bFGF. Atenúa la expresión, síntesis y/o acumulación de colágeno. Inhibe el reclutamiento y/o expresión de células productoras de ECM (fibroblastos) ⁽¹⁾. Además tiene efectos antiinflamatorios, inhibiendo la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-12) ⁽¹⁾. Aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10) ⁽¹⁻⁶⁾.

Suprime la producción y/o liberación de citocinas quimiotácticas de células inflamatorias, entre ellas MCA (Actividad Quimiotáctica de Monocito), MCP-1 (Proteína-1 Quimiotáctica del Monocito), NCA (Actividad Quimiotáctica del Neutrófilo) y SDF-1 α (Factor 1 α Derivado de Células del Estroma). Reduce también la acumulación de las células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) en respuesta a un estímulo ^(1,3,5,6).

Posee también efectos antioxidantes, entre los cuales se destaca su efecto en mejorar los niveles de MDAE (equivalente Malondialdeído), de superóxido dismutasa y de mieloperoxidasa. Se ha demostrado que atrapa los radicales hidroxil tóxicos, produce quelación del hierro e inhibe la peroxidación microsomal de lípidos dependiente de NADPH .

La pirfenidona inhibe la proliferación celular, esta acción se hizo patente aparentemente, inhibiendo la síntesis de ADN en las células de miometrio y leiomioma, además que disminuye los niveles de RNAm que codifica para colágeno tipo I y II, en estas células. En células epiteliales pigmentadas de la retina, inhibe el Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β 1), induciendo incremento de la síntesis de fibronectina. Se ha demostrado también que la pirfenidona inhibe el factor de crecimiento de fibroblastos y liberación de TGF- β 1, lo que induce la producción de colágeno por fibroblastos, pero en un modelo de Hamster la pirfenidona disminuyó la expresión de los genes de colágeno. También la pirfenidona disminuye los niveles de Molécula de Adhesión Intracelular-1 (ICAM-1) en los fibroblastos ⁽¹⁾. Se ha descrito disminución de TNF- α , interferón gama e IL-6, además de

aumento de IL-10. En cultivos celulares, la pirfenidona inhibe la activación de las células T y la proliferación de las mismas. Por sus múltiples efectos, se hace difícil describir con exactitud el mecanismo de acción ^(2,3,4).

IX. CONCLUSIONES

Como se ha descrito en trabajos anteriores, se encontró que el infiltrado inflamatorio disminuye significativamente con la aplicación de pirfenidona, tanto al compararlo con el grupo control como al comparar los resultados en el grupo de estudio con respecto al día 14 del tratamiento.

Así mismo, fue posible demostrar que existe un menor número de linfocitos T cooperadores, que al igual representan un marcador de inflamación, dentro del grupo de estudio a los 14 días de tratamiento, pero que esto no es significativo al compararlo con el grupo control.

Encontrando también un aumento en las células endoteliales a los 14 días de tratamiento y al comparar el grupo control con el grupo de estudio a los 7 días de tratamiento, lo que explica la regeneración tisular y el cierre de las heridas.

Aún así, el costo del tratamiento con pirfenidona es aún elevado y los hallazgos presentados en este trabajo no justifican el uso del mismo en el manejo de heridas clínicamente infectadas; si bien, se demostró que existe disminución en algunos de los biomarcadores de inflamación, no fue posible demostrar que existe disminución en todos, de la misma manera se logró demostrar que existe mejoría en cuanto al cierre y cicatrización de las heridas pero no que esta mejoría sea significativa al compararlo con el grupo control.

Al tratarse de un estudio con una muestra pequeña, es necesario realizar un estudio más extenso y que incluya biomarcadores de inflamación tanto en suero como en la muestra.

Como hallazgo adicional, se encontró que al aplicar pirfenidona en heridas abdominales los pacientes presentaron dehiscencia de la aponeurosis; sin embargo, al evaluarlo con el resto de la muestra no se encontró que este hallazgo fuera estadísticamente significativo, pero al tratarse de un estudio con una muestra muy pequeña, no se recomienda el uso en este tipo de heridas hasta que existan estudios que demuestren su seguridad.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Carter N. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drugs* 2011; 71:1721-1732.
2. Macías-Barragán, Sandoval-Rodriguez A, Navarro-Partida, J, Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2010; 3:16.
3. Shi S, Wu J, Chen H, Chen H, Wu J, Zeng F: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007, 47:1268-1276.
4. Gan Y, Herzog E, Gomer R. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7 39–47.
5. Chowdhury, S., Guha, R., Trivedi, R., Kompella, U., Konar, A., Hazra, S., & Vij, N. (2013). Pirfenidone Nanoparticles Improve Corneal Wound Healing and Prevent Scarring Following Alkali Burn. *PLoS ONE*, E70528-E70528.
6. Jung, K., Choi, J., Kim, H., & Shin, S. (2012). Effects of an Anti-transforming Growth Factor- β Agent (Pirfenidone) on Strabismus Surgery in Rabbits. *Current Eye Research*, 770-776.
7. Substance Name: Pirfenidone. (n.d.) <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/53179-13-8>
8. Margolin, Solomon B. (1996). US Patent No. 5,518,729. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
9. Kaibori, M., Yanagida, H., Yokoigawa, N., Hijikawa, T., Kwon, A., Okumura, T., & Kamiyama, Y. (n.d.). Effects of pirfenidone on endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy in rats. *Transplantation Proceedings*, 1975-1976.
10. Schaefer, C., Ruhmund, D., Pan, L., Seiwert, S., & Kossen, K. (2011). Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *European Respiratory Review*, 85-97.
11. Lee KW, Everett TH, Rahmutula D, et al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation* 2006; 114: 1703–1712.

12. Nguyen DT, Ding C, Wilson E, et al. Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1438–1445.
13. Mirkovic S, Seymour AM, Fenning A, et al. Attenuation of cardiac fibrosis by pirfenidone and amiloride in DOCA-salt hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 961–968.
14. Shimizu T, Kuroda T, Hata S, et al. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* 1998; 54: 99–109
15. Takakura K, Fujimori A, Chikanishi T, et al. Renoprotective properties of pirfenidone in subtotaly nephrectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 629: 118–124.
16. Salazar-Montes A, Ruiz-Corro L, Lopez-Reyes A, et al. Potent antioxidant role of pirfenidone in experimental cirrhosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 595: 69–77.
17. Garcia L, Hernandez I, Sandoval A, et al. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2002; 37: 797–805.
18. Ahluwalia, N., Shea, B., & Tager, A. (2014). New Therapeutic Targets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(8), 867-878.
19. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med*.1999;159(4 Pt 1):1061–1069.
20. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9): 1040–1047
21. Scheiwe, Max. (2002). US Patent No. 6,492,395. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
22. Armendariz Borunda, J. (N.D.). Uso Tópico De Kitoscell® en el Tratamiento de Cicatrices Hipertroficas y Queloides Causadas por Quemaduras en Pacientes Pediatricos. http://www.kitoscell.com.mx/eng/pdf/publicacion/p6/publi_uso_topico_kitoscell.pdf

23. Chow S, Liu J. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies 2000; 152 -154. Marcel Dekker, Inc. New York.