

Efectos de sildenafil en los colgajos cutáneos de ratas diabéticas

María Cristina Navarro Meza,* Jorge Glicerio González,* José Antonio González González,* Carlos Woge Jáuregui,**
F Javier Contreras García**

Resumen

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes suelen someterse a procedimientos reconstructivos con uso de colgajos, ya sea por extirpación de tumores de cabeza y cuello, o por traumatismo craneofacial.

OBJETIVO

Determinar el efecto de sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa 5) en la viabilidad de los colgajos cutáneos de ratas con diabetes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 20 ratas egipcias divididas en cuatro grupos: A y B, ratas sanas con y sin administración de sildenafil; C y D, ratas diabéticas con y sin prescripción de sildenafil, respectivamente. Se realizó un colgajo cutáneo tipo McFarlane (3 x 10 cm) y se colocó a su posición original mediante sutura. Se administró citrato de sildenafil en los grupos correspondientes, durante el periodo posoperatorio y cada 24 horas hasta el séptimo día de tratamiento. Se obtuvieron muestras fotográficas en los días 1, 3 y 5 de tratamiento. El colgajo se retiró y fotografió en el séptimo día. El grado de necrosis se analizó con el programa Image J. (National Institute of Health).

RESULTADOS

El análisis digital de fotografía reveló un grado de necrosis menor en los colgajos de ratas sanas y diabéticas que recibieron citrato de sildenafil.

CONCLUSIÓN

Sildenafil es un medicamento que aumenta la viabilidad de los colgajos cutáneos, por lo que se considera útil en pacientes sometidos a intervenciones reconstructivas.

Abstract

BACKGROUND

Patients with diabetes are usually submitted to reconstructive procedures across skin flaps, due to ablation tumors of head and neck or craniofacial trauma.

OBJECTIVE

To evaluate the effect of sildenafil in the diabetic rats skin flap viability.

MATERIAL AND METHODS

We used 20 Egyptian rats that were divided in four groups: healthy rats with and without sildenafil and diabetic rats with or without sildenafil. A McFarlane procedure skin flap (3x10 cm) was made and it was placed at its original position by suture. Immediately post surgery, every 24 hours until seven day, sildenafil citrate was administrated to the respective groups. The rats were photographed at days 1, 3, 5. The skin flap was removed and it was photographed at 7 day. The degree of necrosis was analyzed with Image J. software. (National Institute of Health).

RESULTS

The digital analysis showed a minor degree of necrosis in the healthy and diabetic group of rats who received sildenafil citrate.

CONCLUSIONS

Sildenafil is an effective drug that improves the skin flap viability, thus we consider it useful for patients that undergo reconstructive surgery.

* Médico adscrito.

** Médico residente.

Hospital Regional Valentín Gómez Farías (ISSSTE), Zapopan, Jalisco.

Recibido: abril, 2008. Aceptado: mayo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Navarro MMC, Glicerio GJ, González GJA, Woge JC, Contreras GFJ. Efectos de sildenafil en los colgajos cutáneos de ratas diabéticas. *An Orl Mex* 2008;53(3):103-7.

Palabras clave:*sildenafil, colgajo, diabetes.***Key words:***sildenafil, skin flap, diabetes.***Introducción**

Los pacientes diabéticos suelen someterse a procedimientos reconstructivos con uso de colgajos, ya sea por extirpación de tumores de cabeza y cuello, o por traumatismo craneofacial. Dichos procedimientos implican pérdida importante de piel y tejidos blandos, deficiencia estética y funcional graves. La reconstrucción de defectos faciales se realiza con colgajos libres o pediculados, locales o regionales, con microvascularidad. La lesión de las ramas sanguíneas que irrigan los colgajos puede causar isquemia, probable evolución a necrosis, congestión venosa, formación de hematomas o infección. La radiación previa en el área donadora o receptora puede afectar la viabilidad del colgajo. Cuando la lesión del colgajo evoluciona a necrosis, la cicatrización se torna lenta y defectuosa, además de propiciar infecciones y fístulas. Las medidas terapéuticas actuales, para maximizar la viabilidad del colgajos, incluyen el control de factores reversibles como: dejar de fumar, mejorar la nutrición del paciente, evitar el uso de cauterio, mantener la hemostasia adecuada y evitar el manejo brusco del colgajo; todo ello para preservar el pedículo y plexo subdérmico.

Otras terapias que han mostrado resultados satisfactorios son el uso de cámaras hiperbáricas y la prescripción de medicamentos. Los fármacos prescritos con mayor frecuencia son: factores de crecimiento endotelial, ketorolaco, lidocaína tópica, prilocaína, dexametasona, carnitidina, ácido oleico y óxido nítrico. Hasta el momento no existe un fármaco que garantice la supervivencia de los colgajos.

Se ha comprobado que la necrosis no es la causa principal de pérdida de los colgajos, pues la mayor parte puede sobrevivir con sólo 10% de irrigación. Se ha demostrado que la liberación de tromboxina A2 por plaquetas y acumulación de metabolitos por vasoconstricción afectan la perfusión de los colgajos.

El óxido nítrico induce vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria, estimula la angiogénesis y ha demostrado efectos benéficos en la supervivencia de los colgajos en ratas; sin embargo, su prescripción es limitada debido al efecto hipotensivo.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 funcionan en células específicas y su efecto vasodilatador en el músculo cardíaco aumenta el flujo sanguíneo en el tejido isquémico.

El objetivo de este estudio es determinar si el sildenafil, (inhibidor de la fosfodiesterasa 5) tiene efecto en la supervivencia de los colgajos cutáneos.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y de control terapéutico. La investigación se realizó con los criterios del Acta de Bienestar Animal, Estatutos Federales y la Guía para el cuidado y uso de animales del laboratorio.

Los recursos físicos y humanos se proporcionaron por el personal médico y de investigación del Hospital regional Valentín Gómez Farias (ISSSTE) y el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ).

Se utilizaron 20 ratas egipcias, machos, adultos, de 250 g de peso, que se distinguen por ausencia de pelo, carecer de timo y deficientes en células T, pero con concentraciones normales de células B (figura 1). Estos animales también se han utilizado en estudios de tumores de piel, procesos de cicatrización, enfermedades de sistema nervioso central, reacción a fármacos e investigaciones ortopédicas. Los roedores se dividieron en cuatro grupos: A, ratas sanas sin administración de sildenafil; B, ratas sanas con administración de sildenafil; C, ratas diabéticas sin administración de sildenafil; y D, ratas diabéticas con administración de sildenafil.

Los criterios de inclusión fueron: concentración de glucemia mayor a 110 mg/dL en las ratas sanas y mayor a 200 mg/dL en las diabéticas.



Figura 1. Rata egipcia.

Los animales se alojaron de forma individual en jaulas, con ciclo luz-oscuridad de 12 horas, comida para rata normal y agua *ad libitum* durante el periodo posoperatorio para evitar lesiones por canibalismo.

Inducción de diabetes

La estreptozotocina es un fármaco que destruye selectivamente las células β del páncreas. La dosis administrada fue 50 mg/kg, por vía intraperitoneal, verificando la concentración de glucosa en sangre durante 24 y 48 horas, para comprobar la concentración de 200 a 250 mg/dL.

Procedimiento quirúrgico

Se administraron 40 mg/kg de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, como anestésico; se colocó a la rata en decúbito ventral, en una superficie a temperatura regulada ($23 \pm 3^\circ\text{C}$). Posteriormente se limpió el dorso de la rata con isodine, se aplicó lidocaína al 2% y se realizó un colgajo tipo McFarlane (3×10 cm aproximadamente). Después de la incisión se elevó el colgajo con bisturí y tijeras, con control de la hemostasia y preservación de un pedículo cefálico. Se cubrió el lecho con parafilm para evitar revascularización y se suturó el colgajo en su posición original (figura 2).



Figura 2. Intervención quirúrgica del colgajo.

Durante el periodo posquirúrgico se suministraron 20 mg/kg/día de paracetamol, por vía oral, en el agua *ad libitum*.

Tratamiento

Todas las soluciones se prepararon en una campana de seguridad biológica para preservar la esterilidad.

El medicamento prescrito fue Viagra (Pfizer Inc) en tableta, la cual se pulverizó en un mortero; después del retiro

de la capa entérica se mezcló en una solución de 10 mg/mL de ácido clorhídrico al 0.25 N y se diluyó en 4 mL de solución salina.

La dosis final fue de 9 mg/kg de sildenafil después de la operación y, posteriormente, cada 24 horas hasta finalizar el estudio.

Las ratas control o sin prescripción de sildenafil, sólo recibieron inyecciones de vehículo.

Análisis estadístico

Se utilizó el ANOVA y la T de Student, con significación estadística de $p < 0.05$.

Resultados

Los animales se fotografiaron (cámara Nikon 5900) en los días 1, 3 y 5 de tratamiento. En el séptimo día fueron sacrificados, con previa obtención de fotografías del colgajo. La figura 3 muestra el colgajo de una rata diabética sin prescripción de sildenafil; la figura 4, de una rata sana sin administración de sildenafil; la 5 corresponde al de una rata diabética con prescripción de sildenafil, y la figura 6, al colgajo de un animal sano con administración de sildenafil.



Figura 3. Colgajo de rata sin prescripción de sildenafil.

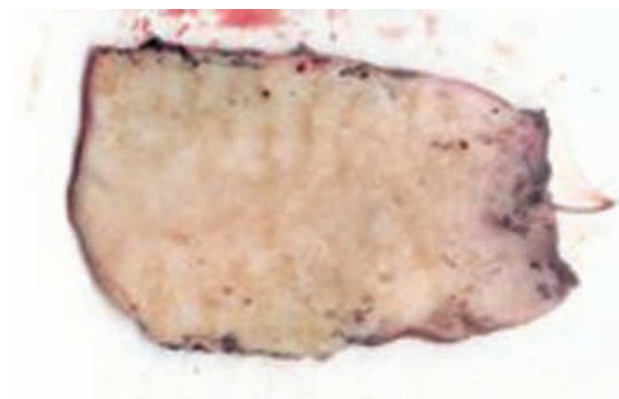


Figura 4. Colgajo de rata sana sin prescripción de sildenafil.



Figura 5. Colgajo de rata diabética que recibió sildenafil.



Figura 6. Colgajo de rata sana que recibió sildenafil.

El análisis digital de las imágenes (programa Image J. [National Institute of Health]) consistió en delinear y calcular en píxeles: 1) el área o cambio de color del colgajo: necrosis y penumbra (figuras 7 y 8), y 2) el área de tejido viable, en el que se encontró menor grado de necrosis (3.8/5%; $p < 0.05$) y mayor de tejido viable (87/69%; $p < 0.05$) en los animales que recibieron sildenafil (figura 9).

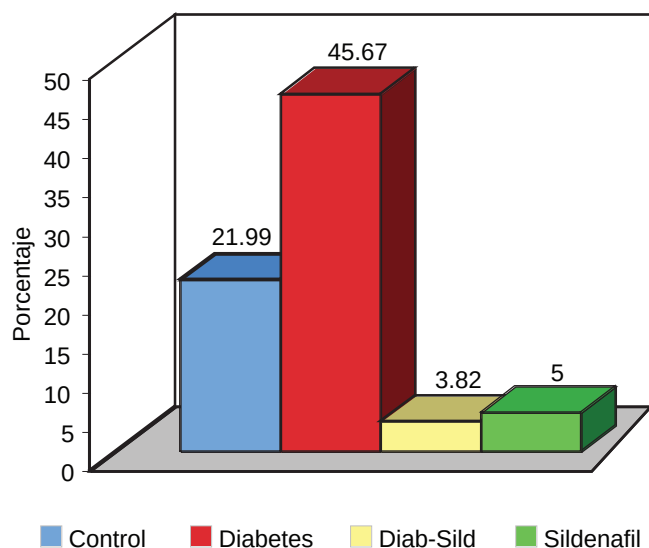


Figura 7. Porcentaje de necrosis del colgajo

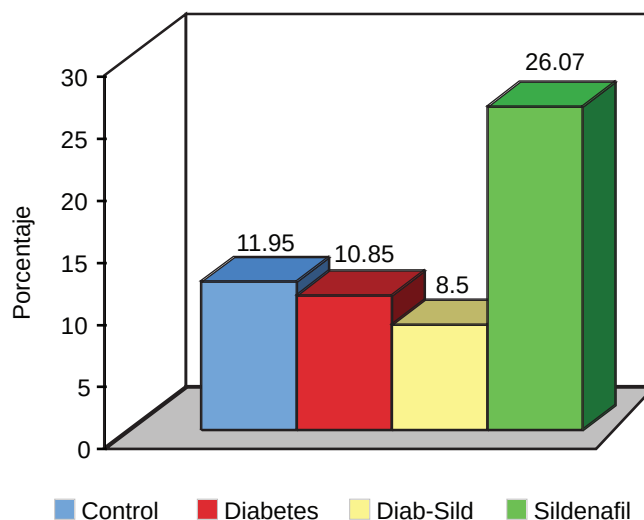


Figura 8. Área de penumbra del colgajo.

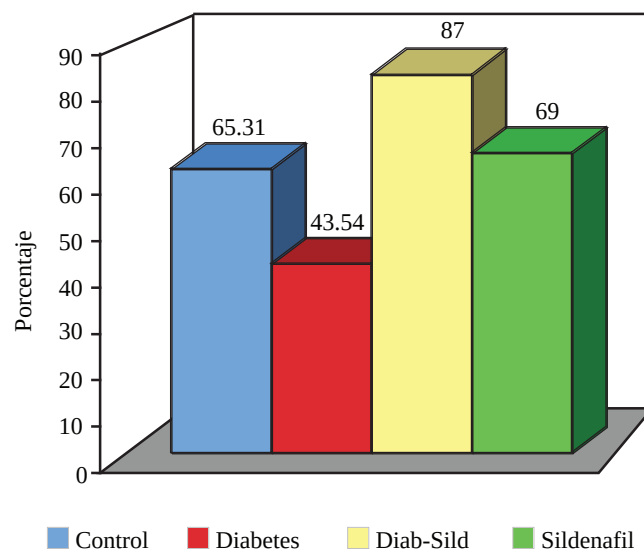


Figura 9. Viabilidad del colgajo.

Conclusión

Sildenafil es un medicamento que aumenta la viabilidad de los colgajos en ratas sanas o diabéticas, por lo que puede considerarse útil en pacientes con diabetes y alteraciones isquémicas sometidos a intervenciones reconstructivas.

Bibliografía

1. Yang D, Morris S. Comparison of two different delay procedures in a rat skin flap model. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(5):1591-7.
2. Vural E, Key M. Complications, salvage and enhancement of local flaps in facial reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34:739-51.

3. Um SC, Suzuki S, Toyokuni S, Kim BM, et al. Involvement of nitric oxide in survival of random pattern skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:785-92.
4. Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, Akbuga UB, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *Br J Plast Surg* 2004;57:769-72.
5. Pang CY, Forrest CR, Morris SF. Pharmacological augmentation of skin flap viability: a hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. *Ann Plast Surg* 1989;22:293-306.
6. McFarlane RM. The design of the pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35:177-82.