

Efectos de la inyección subdérmica de pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos de espesor total en un modelo animal

Effects of subdermal injection of pentoxifylline on the integration of full-thickness skin grafts in an animal model

Linda Rincón-Rubio¹, Angélique Bookaman-Salazar², Marisela Cemborain-Valarino³, Bernardette Gil-Masroua⁴, Katiana Gutierrez-Barroso⁵, Enrique López-Loyo⁶

RESUMEN

Los injertos cutáneos son una herramienta ampliamente utilizada en el campo de la cirugía plástica y reconstructiva, por lo que es de gran importancia la búsqueda de técnicas que permitan una optimización de la integración de los mismos. Este estudio evaluó los efectos macro y microscópicos de la administración subdérmica de pentoxifilina (PTX) en la integración de los injertos cutáneos de espesor total. En un modelo experimental, controlado, aleatorizado, en 8 ratas, distribuidas en 2 grupos, 2 para control y 6 del ensayo experimental. Los controles no recibieron tratamiento,

mientras que al grupo experimental se le administró pentoxifilina subdérmica en el lecho del injerto. Se evaluó diariamente la evolución clínica del injerto y en el día 11 posoperatorio se tomó muestra de los injertos para estudio anatomopatológico. La totalidad de los injertos mostró integración de más del 90 %, tanto el grupo control como el experimental. Se identificó menor inflamación y fibrosis en el grupo experimental, asimismo menor hemorragia, trombosis, necrosis grasa y angiogénesis acentuada en todos los injertos del grupo experimental. La inmunohistoquímica con CD31 y D2-40 demostró proliferación vascular y linfática en el grupo experimental. Estos hallazgos indican los efectos beneficiosos de la administración subdérmica de PTX para la integración de los injertos de espesor total, destacando la formación de nuevos vasos, tanto

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.6>

ORCID: 0005-0005-3780-9692¹

ORCID: 0009-0003-6974-2969²

ORCID: 0009-0001-2387-0012³

ORCID: 0009-0006-7027-2425⁴

ORCID: 0009-0003-9211-5437⁵

ORCID: 0000-0002-3455-5894⁶

¹Cirujano plástico, reconstructivo y postbariátrico. Directora de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

²Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

Recibido: 19 de agosto 2023

Aceptado: 23 de agosto 2023

³Cirujano plástico, reconstructivo y posbariátrico. Subdirectora de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁴Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁵Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁶Médico Patólogo, Doctor en Ciencias Médicas, Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Urológico San Román, Caracas. Venezuela.

Correspondencia: Linda Rincón-Rubio. Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela. E-mail: plasticabariatrica@gmail.com

sanguíneos como linfáticos, que pudieran garantizar una mejor irrigación y un adecuado drenaje linfático de la zona donde se realice el injerto.

Palabras clave: *Injertos cutáneos, pentoxifilina, integración, angiogénesis.*

SUMMARY

Skin grafts are a widely used tool in the field of plastic and reconstructive surgery, so the search for techniques that allow optimization of their integration is of great importance. This study sought to determine the macroscopic and microscopic effects of subdermal administration of pentoxifylline (PTX) on the integration of full-thickness skin grafts. In an experimental, controlled, randomized model, 8 rats, were divided into 2 groups, 2 for control and 6 for the experimental trial. Controls received no treatment, while the experimental group received subdermal pentoxifylline in the graft bed. The clinical evolution of the graft was evaluated daily and on postoperative day 11, a sample of the grafts was taken for anatomopathological study. All the grafts showed integration of more than 90%, both the control and the experimental group. Less inflammation and fibrosis were identified in the experimental group, and less bleeding, thrombosis, necrosis, and accentuated angiogenesis were observed in all the grafts of the experimental group. Immunohistochemistry with CD31 and D2-40 demonstrated vascular and lymphatic proliferation in the experimental group. These demonstrated the effects of subdermal administration of PTX for the integration of full-thickness grafts, highlighting the formation of new vessels, both blood and lymphatic, which could guarantee better irrigation and adequate drainage of the area where the graft is to be performed.

Keywords: *Skin grafts, pentoxifylline, integration, angiogenesis.*

INTRODUCCIÓN

Los injertos cutáneos son una herramienta de uso muy común en la cirugía plástica, para la corrección de defectos cutáneos posteriores a algún traumatismo, quemaduras, resección de lesiones benignas o malignas e, incluso, en la cirugía estética, en la reconstrucción mamaria con injertos del complejo areola-pezones. Los injertos de piel comenzaron a realizarse en la India hace más de 3000 años.

El lecho de una herida no injertada sufre básicamente el proceso normal de cicatrización que incluye la granulación, la contracción y el fenómeno de re-epitelización. Sin embargo, si se coloca un injerto cutáneo en dicho lecho, estos procesos son alterados por la presencia del injerto. El éxito de un injerto depende principalmente de la extensión y de la rapidez a la cual la perfusión vascular es restituida.

La integración de los injertos cutáneos ocurre en tres fases:

1. **Imbibición plasmática (24-48 h):** se produce la adhesión del injerto al lecho receptor a través de la formación de una malla de fibrina mientras que la nutrición se mantiene a través del exudado generado por el proceso inflamatorio.
2. **Inoculación y crecimiento capilar:** posterior a las 48 h, se establece una red vascular en la capa de fibrina presente entre el injerto y el lecho receptor. Las yemas capilares de los vasos sanguíneos de este último entran en contacto con los del injerto, generando comunicación entre ellos, y estableciendo el flujo sanguíneo.
3. **Revascularización (días 5-7):** Una vez establecida la conexión entre los vasos sanguíneos del lecho y el injerto, se produce la revascularización, que puede ser primaria o secundaria (1).

La pentoxifilina (PTX), químicamente 3,7 dihidrometil-1-5-oxo-hexil-1H-purina-2,6-diona, es una metilxantina derivada de la teobromina, que pertenece al grupo de los derivados purínicos, actúa como un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), con actividad principal sobre las isoformas I y II, con propiedades similares a la teobromina, cafeína y teofilina.

La PTX presenta múltiples propiedades farmacológicas. Similar a la metilxantina, incrementan la disponibilidad intracelular de nucleótidos cíclicos como la adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y la guanosina monofosfato cíclico (GMPc), disminuyendo su hidrólisis y aumentando la señal de transducción dependiente de nucleótidos cíclicos, lo que conlleva a un amplio espectro de efectos en la inflamación. También es un agente reológico

debido a su efecto en los glóbulos rojos, en los cuales aumenta su flexibilidad e incrementa la deformidad eritrocitaria, permitiendo un aumento del flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos, mejorando la microcirculación y la oxigenación de los tejidos. Igualmente, posee un efecto antitrombótico ya que disminuye la agregación plaquetaria, reduce los niveles de fibrinógeno, estimula mecanismos fibrinolíticos por lo que disminuye la viscosidad sanguínea, disminuye la adhesión de polimorfonucleares al endotelio y disminuye la activación de leucocitos y la producción de radicales superóxidos, e inhibe la síntesis de mediadores inflamatorios. También, induce la síntesis de prostaciclina, potentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria. Aún más, disminuye la liberación de citoquinas y suprime la función leucocitaria (2,3).

Por otro lado, la PTX disminuye los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa). Suprime la transcripción genética del FNT-alfa, la expresión del ARNm del FNT-alfa y la secreción de la proteína FNT-alfa en los

macrófagos y monocitos. Además, inhibe la producción de interferón gamma (IF-gamma), interleuquina 1, 2,6 y 8, reduce la expresión intracelular de la molécula de adhesión ICAM-1 y la molécula de adhesión vascular VCAM-1 e inhibe la actividad de las células Natural Killer (NK). También disminuye la adhesión y agregación de los neutrófilos, e inhibe la liberación y desgranulación del superóxido de los neutrófilos sin afectar la fagocitosis. La PTX es un compuesto hidrosoluble con rápida y buena absorción por vía oral. Sin embargo, también es administrada por vía intravenosa. Es metabolizada por los glóbulos rojos y por el hígado. Más del 90 % de la PTX es eliminada por vía urinaria. Se recomienda un ajuste de las dosis en los pacientes con insuficiencia renal y debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad hepática. Con respecto a los efectos secundarios, la PTX generalmente es bien tolerada. Los efectos gastrointestinales y del sistema nervioso central son los más comunes y son dosis dependiente (Cuadro 1) (3).

Cuadro 1
Efectos secundarios de la pentoxifilina

Gastrointestinal	Sistema nervioso central	Sistema cardiovascular
Dispepsia, náuseas, vómitos (<3 %)	Mareos (1,9 %)	Angina y dolor torácico (0,3 %)
Distensión, flatos, eructos (1 %)	Cefalea (1,2 %) Temblor, ansiedad, confusión (<0,3 %)	Hipotensión leve (<0,1 %)

En el área de la cirugía plástica, la PTX ha sido empleada para aumentar la viabilidad de los distintos tipos de colgajos. Sin embargo, no hay evidencia en la literatura para su uso en la mejora de la integración de los injertos cutáneos, así como tampoco hay datos de su aplicación subdérmica, ya que en la mayoría de los estudios la aplicación en modelos animales fue vía intraperitoneal o intralesional subcutánea en pocos casos.

En el año 2002, Karasoy y col. (4) compararon el efecto de la pentoxifilina sistémica en la cicatrización de defectos de espesor total en ratas diabéticas y no diabéticas, encontrando que la PTX disminuye el tiempo de cicatrización en los dos grupos. Por su parte, Isken y col. (5)

estudiaron el efecto de la PTX sistémica en la supervivencia de los colgajos cutáneos en ratas diabéticas y no diabéticas, observando que hubo una supervivencia significativamente mayor de los colgajos en el grupo control de ratas no diabéticas y en las del grupo de ratas diabéticas tratadas con PTX. António y col. (6) evaluaron el efecto de la administración intraperitoneal e intralesional de PTX y de hialuronidasa, solas o combinadas, para determinar la viabilidad de los colgajos aleatorizados en ratas, observando clínica e histológicamente que la administración de ambos medicamentos por sí solos o combinados aumentaban la viabilidad de los colgajos en comparación con los grupos control.

Por otro lado, Da Costa y col. compararon los efectos del dimetilsulfóxido y de la PTX en la vitalidad de los colgajos cutáneos, también en un modelo animal. Distribuyeron la muestra en 3 grupos: control con solución fisiológica, dimetilsulfóxido (DMSO) y PTX. Dividieron los colgajos en segmentos y, en este caso, realizaron inyecciones subcutáneas de dimetilsulfóxido y de PTX en las transiciones de los segmentos en cada grupo. No encontraron diferencias en la longitud del tejido viable y necrótico, sin embargo, desde el punto de vista histológico, observaron neovascularización, infiltrados inflamatorios y granulación aumentada en los grupos de tratamiento (7).

En 2006, Oztuna y col. evaluaron la efectividad de la pentoxifilina en el tratamiento de las heridas por avulsión en un modelo animal. Administraron el medicamento de manera intraperitoneal durante 10 días posteriores a la creación de una herida por avulsión en la cola del animal y suturarla en su posición original, y realizaron una evaluación clínica e histológica. Evidenciaron que en los grupos sin tratamiento se observó clínicamente cianosis y ulceración del tejido a los 21 días, así como pérdida del epitelio superficial e infiltración densa de células inflamatorias en la histología. Por su parte, en el grupo tratado con PTX, la piel se mantuvo intacta e histológicamente no hubo inflamación y la epidermis recuperó su grosor normal (8).

En vista de la importancia de una buena integración de los injertos cutáneos para el tratamiento de los defectos cutáneos generados por diversas causas, así como también la utilización de un tratamiento con una vía de administración local que pueda concentrar sus efectos en el área de interés, nos propusimos determinar los efectos macro y microscópicos de la inyección subdérmica de pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos de espesor total en un modelo animal.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio experimental, controlado, aleatorizado en el Instituto de Cirugía

Experimental de la Facultad de Medicina y en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia, ambas Facultades de la Universidad Central de Venezuela.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar los efectos de la inyección subdérmica de pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos de espesor total en un modelo animal. Para ello se procedió a 1. Evaluar la evolución clínica de los injertos cutáneos; 2. Determinar los cambios histológicos producidos por la inyección subdérmica de pentoxifilina, 3. Determinar los cambios inmunohistoquímicos producidos por la inyección subdérmica de pentoxifilina.

La muestra estuvo conformada por 9 ratas de la cepa *Sprague-Dawley*, con pesos comprendidos entre 250-300 g. Los animales fueron divididos en Grupo control: 2 animales, en las cuales no hubo administración de tratamiento y Grupo experimental: 7 animales, a las cuales se les administró pentoxifilina subdérmica a una dosis de 0,5 mg/punto.

Procedimiento

El día 1 se realizó el procedimiento quirúrgico. Para ello los animales fueron anestesiados por vía intraperitoneal con pentotal sódico a una dosis de 0,1 mg/100 g, en condiciones de asepsia y antisepsia. Se procedió a realizar el rasurado de la zona operatoria en el dorso del animal. Se realizó el marcaje de un área circular de 2 cm de diámetro en el dorso de la rata (Figura 1).

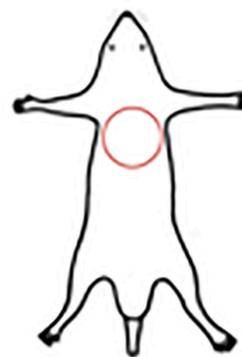


Figura 1. Marcaje preoperatorio del injerto.

Se realizó la infiltración de lidocaína al 1 % en el área marcada y se tomó un injerto de espesor total del área demarcada previamente, generando un defecto de espesor total, manteniendo el injerto en solución salina al 0,9 % (Figura 2).

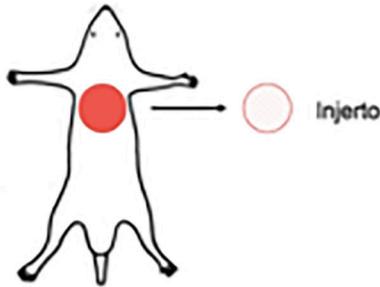


Figura 2. Toma del injerto de espesor total.

Se procedió a la inyección subdérmica de pentoxifilina con una inyectadora de 1 mL con una aguja de calibre 27G en el lecho del injerto y en el tejido circundante según el esquema que se muestra en la Figura 3.

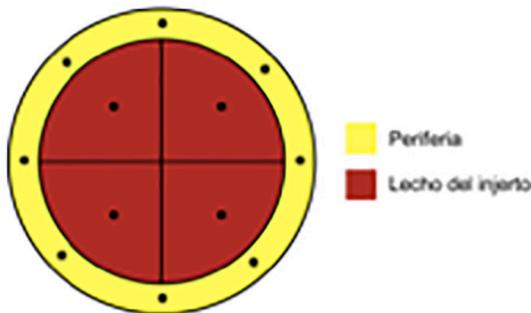


Figura 3. Esquema de los puntos para la infiltración de pentoxifilina.

Se colocó el injerto en el defecto generado y el mismo se fijó con sutura monofilamento de nylon 4-0 (Figura 4).



Figura 4. Fijación del injerto cutáneo en el defecto.

Finalmente se procedió a la colocación de un apósito atado con algodón estéril. Los animales fueron mantenidos con agua *ad libitum* y alimento según los protocolos del Instituto de Cirugía Experimental durante 11 días en total. Durante el posoperatorio inmediato, uno de los animales del grupo experimental murió por una lesión vascular generada durante la inyección de la anestesia intraperitoneal, por lo que el número de ratas en el grupo experimental se redujo a 6.

El día 5 posoperatorio se realizó la primera cura, retirando el apósito atado y evaluando macroscópicamente las características del injerto y el porcentaje de integración del mismo. A partir de este día, se evaluaron y registraron las características clínicas de los injertos diariamente, tomando en cuenta la coloración y el porcentaje de integración de los mismos hasta el último día del estudio (Cuadro 2). Dicha evaluación fue realizada por el mismo observador.

El día 11 posoperatorio, de cada animal se tomó una muestra de tejido en “losange” del área del injerto, de su lecho y de la periferia, fue fijada en formaldehído y enviada para estudio histológico.

Las muestras fueron procesadas y evaluadas histológicamente en el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Clínicas y Urología Tamanaco (Urológico San Román) en la ciudad de Caracas, Venezuela. Las muestras fueron teñidas con hematoxilina/eosina y evaluadas con un microscopio ZEISS® AXIOSTAR. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: cambios en el epitelio, grado de inflamación, grado de fibrosis,

Cuadro 2

Registro de la evolución clínica de los injertos

Animal	Día posoperatorio:									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Coloración										
Porcentaje de integración										
Observaciones										

presencia de edema, presencia de hemorragia, angiogénesis, características del tejido adiposo y muscular y en el estudio inmunohistoquímico el CD31 y la D2-40 (podoplanina).

RESULTADOS

Se evaluaron 8 ratas *Spague-Dawley*, 2 del grupo control y 6 del grupo experimental.

Desde el punto de vista macroscópico, se observó que en el día 5, al momento de retirar el apósito atado, el 100 % de los injertos tuvieron una integración de más del 90 %. De igual manera, para el día 11 todos los injertos se mantuvieron integrados en más del 90 %.

Desde el punto de vista microscópico, se observó en relación con los cambios en el epitelio

que en el grupo control hubo 50 % (n=1) con necrosis del epitelio en 30 % y 50 % (n=1) con ulceración del epitelio en 25 %. Por su parte, el 100 % del grupo experimental (n=6) presentó vacuolización de las células basales (Figura 5).

Con respecto a la inflamación, en el grupo control hubo inflamación severa con abscedación de la unión dermoepidérmica en el 100 % de las muestras (n=2). En el grupo experimental, hubo 83,33 % (n=5) con infiltración de linfocitos y plasmocitos de la dermis papilar e interfase del injerto y 16,66 % (n=1) con presencia de linfocitos, plasmocitos y abscedación (Figura 6).

En cuanto al nivel de fibrosis, en el grupo control hubo fibrosis moderada en el 100 % (n=2). En el grupo experimental, se evidenció fibrosis leve en el 16,66 % (n=1) de las muestras y fibrosis moderada en el 83,33 % (n=5) (Figura 7).

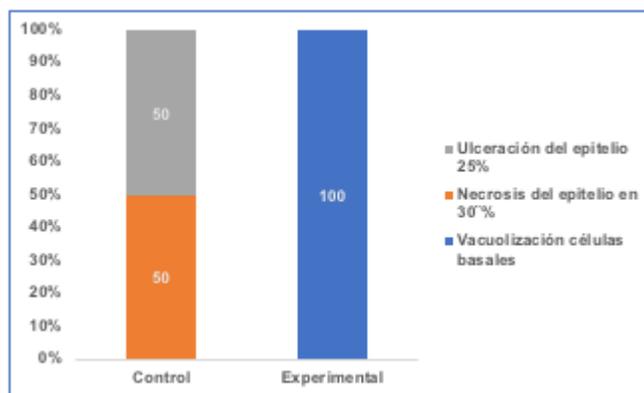


Figura 5. Distribución de los cambios histológicos en el epitelio de los injertos.

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN SUBDÉRMICA DE PENTOXIFILINA

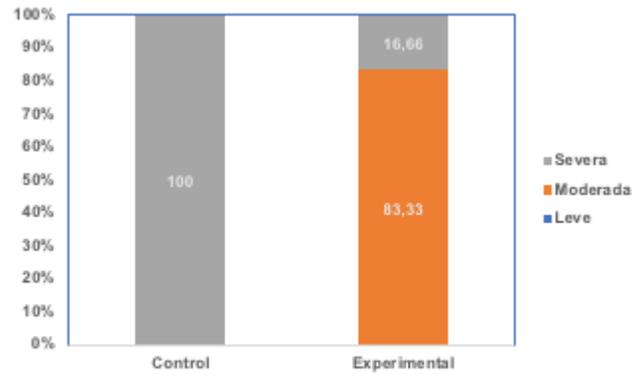


Figura 6. Distribución del grado de inflamación de los injertos.

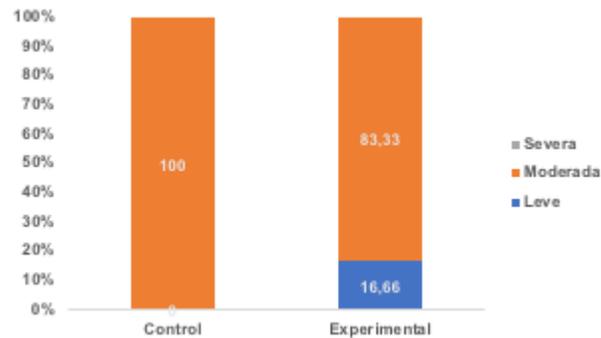


Figura 7. Distribución del grado de fibrosis en los injertos.

Tanto en el grupo control como en el experimental se apreció edema en la dermis

reticular y la hipodermis en el 100 % de las muestras (Figura 8).

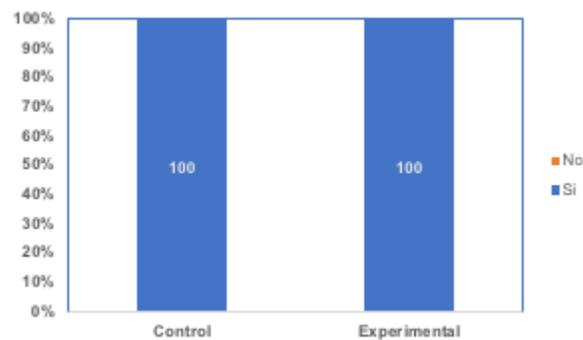


Figura 8. Distribución de la presencia de edema en los injertos.

Tomando en cuenta la presencia de hemorragia, se evidenció que en el grupo control hubo 2 muestras (100 %) con hemorragia severa con trombosis. En el grupo experimental, no hubo

evidencia de hemorragia en 66,66 % (n=4), hemorragia severa en 1 muestra (16,66 %) y hemorragia severa con trombosis en 1 muestra (16,66 %) (Figura 9).

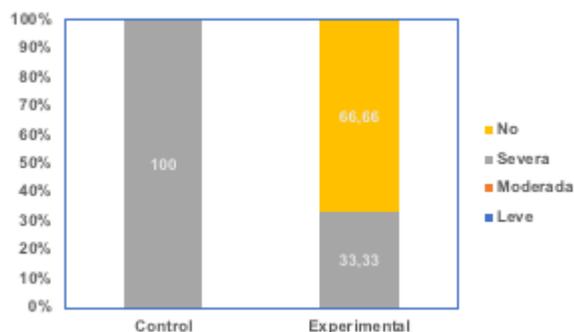


Figura 9. Distribución del grado de hemorragia en los injertos.

Con respecto al grado de angiogénesis, en el grupo control hubo 100 % (n=2) de angiogénesis leve. Por su parte, hubo un 100 % (n=6) de

angiogénesis acentuada en el grupo experimental (Figura 10).

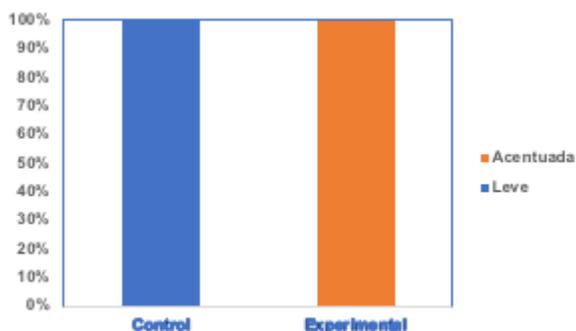


Figura 10. Distribución del grado de angiogénesis en los injertos.

En el 100 % de los casos, tanto en el grupo control (n=2) como en el grupo experimental (n=6) hubo necrosis grasa.

En relación con el tejido muscular subyacente, hubo 100 % (n=2) de necrosis leve en el grupo control. En el grupo experimental, hubo 50 % (n=3) de necrosis leve y 50 % (n=3) de necrosis moderada (Figura 11).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, a través del marcador CD31 se encontró inmunorreacción (IR) con 10 % de células endoteliales en proliferación (CEEP) en las 2 muestras del grupo control (100%). En el caso del grupo experimental, se observó inmunorreacción con un porcentaje de CEEP a partir de 50 % en la totalidad de las muestras (Figura 12). Por otro

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN SUBDÉRMICA DE PENTOXIFILINA

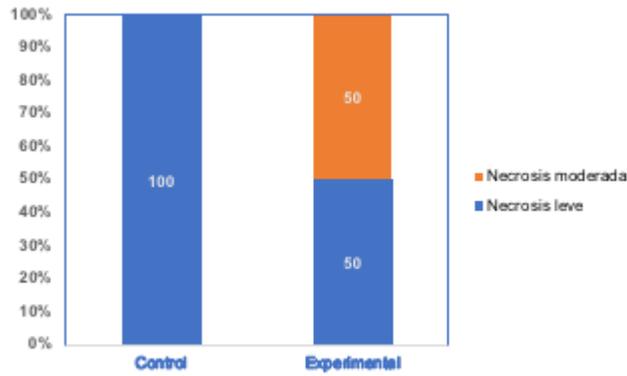


Figura 11. Distribución del grado de necrosis muscular en los injertos.

lado, según el marcador D2-40 (dopoplanina), en el grupo control hubo 50 % (n=1) sin proliferación linfática en la dermis profunda y 50 % (n=1) con proliferación linfática leve.

En el grupo experimental se observó 16,66 % (n=1) de proliferación linfática moderada en la dermis profunda y 83,33 % (n=5) de proliferación linfática acentuada (Figura 13).

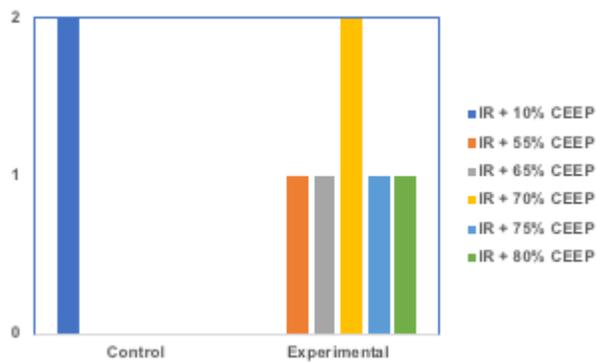


Figura 12. Distribución de frecuencia de la respuesta endotelial según el marcador CD31 en los injertos.

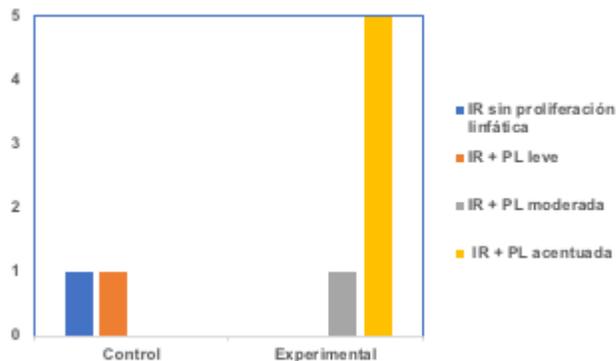


Figura 13. Distribución de frecuencia de la respuesta linfática según el marcador D2-40 en los injertos.

DISCUSIÓN

Los injertos cutáneos son una herramienta de gran importancia y de uso muy frecuente para el cirujano plástico, tanto en cirugía estética como reconstructiva. Una integración adecuada de los mismos garantiza buenos resultados tanto funcionales como estéticos.

En el presente estudio se evaluó el efecto de la administración subdérmica de la PTX, debido a que es el plano inmediatamente por debajo del injerto que podría permitir una difusión adecuada y cercana al mismo, buscando enfocar los efectos en el área infiltrada, disminuyendo los efectos sistémicos del medicamento, aun cuando los efectos secundarios de la PTX generalmente son leves y de baja incidencia. Por otro lado, se empleó la dosis máxima diaria permitida por peso de PTX, extrapolando dicha dosis al peso de los animales.

La evidencia indica que no existe hasta el presente estudios que evalúen el efecto de la pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos. En su mayoría, las investigaciones publicadas evalúan su efecto en la viabilidad de los colgajos cutáneos. Sin embargo, se encontraron dos estudios que evaluaron el efecto de la PTX en heridas por avulsión y en defectos cutáneos. En efecto, Oztuna y col. evaluaron la efectividad de la PTX sistémica en el tratamiento de heridas por avulsión. En este trabajo, reprodujeron una herida por avulsión en la parte media de la cola de la rata, cortando circularmente la misma y ejerciendo tracción sobre la parte distal de la cola reproduciendo un defecto por avulsión y, posteriormente, volvieron a suturar la piel de la cola en su posición original. Este tipo de modelos podría asemejar la colocación de injerto cutáneo de espesor total, tomando en cuenta que involucra un elemento traumático. Evidenciaron efectos positivos tanto clínica como histológicamente en relación con la evolución de la piel en los animales tratados con PTX, resultados que son comparables a nuestro estudio en el cual observamos una buena evolución clínica de los injertos y cambios histológicos positivos en los animales tratados con PTX subdérmica (8).

Adicionalmente, Karasoy y col. evaluaron el tiempo de cicatrización de un defecto cutáneo utilizando PTX sistémica, observando que en los

grupos tratados con pentoxifilina el tiempo de cicatrización fue significativamente menor que en los no tratados. Por otro lado, no encontraron diferencias en cuanto a las características histológicas del tejido de cicatrización. En cuanto al tiempo de cicatrización, estos resultados no son comparables con nuestros hallazgos ya que nuestro estudio no evaluó dicha variable sino el porcentaje de integración de los injertos. Sin embargo, sí encontramos diferencia en cuanto a los hallazgos histológicos ya que evidenciamos cambios positivos tanto histológicos como inmunohistoquímicos en el grupo de tratamiento (4).

En general se ha evaluado hasta el presente la utilización de la PTX para aumentar la supervivencia de los colgajos cutáneos. Así, Isken y col. evaluaron el efecto de la PTX sistémica en los colgajos cutáneos de ratas diabéticas y no diabéticas, demostrando que la media del área de supervivencia del colgajo fue mayor en los grupos tratados con PTX, sin embargo, en este estudio no evaluaron los cambios histológicos. Dichos resultados no se corresponden con los obtenidos en nuestro estudio ya que se evaluó el porcentaje de integración, que en el caso de los 2 grupos fue más del 90 % (5).

En relación con los parámetros considerados para el estudio, António y col. (6) evaluaron los cambios macroscópicos, histológicos e inmunohistoquímicos posterior a la administración de PTX y de hialuronidasa, solas o combinadas, intraperitoneal e intralesional para determinar la viabilidad de los colgajos aleatorizados. Desde el punto de vista macroscópico, evaluaron el área de necrosis a los 7 y 14 días posoperatorios y fue expresada en porcentaje del área necrótica. En cuanto a la histología, se calculó la densidad del volumen celular de la dermis superficial y profunda. En cuanto al análisis inmunohistoquímico, el anticuerpo CD68 fue utilizado para la tinción de los macrófagos, y fue evaluada la densidad de vasos sanguíneos. Referente a las características macroscópicas, evidenciaron un mayor porcentaje de área necrótica en los grupos control o sin tratamiento, en contraste con nuestros hallazgos en los cuales hubo integración de los injertos en más del 90 % en ambos grupos. Con respecto a los cambios histológicos, hubo menor densidad de volumen celular en los grupos tratados con PTX, así

como menor celularidad en la dermis profunda, en comparación con los grupos control. Dichos resultados no son comparables con nuestro estudio ya que las variables evaluadas fueron diferentes, tales como inflamación, edema, fibrosis, hemorragia, angiogénesis y necrosis muscular. En relación con el análisis inmunohistoquímico, los marcadores utilizados en dicho estudio fueron diferentes, tales como el CD68 y la densidad de los vasos sanguíneos, mientras que en nuestro estudio se evaluó el CD31 y D2-40 los cuales reflejan el porcentaje de células endoteliales en proliferación y de proliferación linfática, respectivamente, observando un mayor porcentaje en el grupo tratado con PTX subdérmica.

Por su parte, Da Costa y col. evaluaron los efectos del DMSO y de la PTX en la viabilidad de los colgajos cutáneos. Dividieron los colgajos en 3 segmentos y realizaron inyecciones subcutáneas de ambos medicamentos en cada transición de los segmentos. Evaluaron macroscópicamente el tejido viable y necrótico y, al final se envió el colgajo para estudio histológico en la evaluación de la epidermis, dermis e hipodermis se identificó infiltrado inflamatorio leucocitario, neovascularización y necrosis. Observaron que no hubo diferencia entre el porcentaje de necrosis entre los grupos, resultado comparable con el de nuestro estudio, ya que tampoco se encontró diferencia. Los estudios en los que se aplica la PTX han identificado grados de mejoría clínica y estabilización de los injertos, por ello se han aplicado en numerosos grupos de investigadores (7,8).

La PTX ha sido recientemente caracterizada como un agente inmunomodulador utilizado en el tratamiento de enfermedades mediadas por el sistema inmunológico, tales como en la inflamación de los vasos sanguíneos, fundamentalmente en el lupus cutáneo en caninos y la enfermedad navicular en caballos. Presenta un efecto hepatoprotector, por lo que podría usarse para tratar la fibrosis hepática y la embolia en animales de compañía. Esto se adiciona a sus usos en el tratamiento de úlceras vasculares, donde se identifican beneficios en la cicatrización y la microcirculación (9).

Aunque la cicatrización de las heridas en pacientes con insuficiencia venosa crónica puede ser compleja, la PTX también puede ser

de gran efectividad, en adición a procedimientos de desbridamiento de varios tipos que pueden ayudar a mantener una herida limpia y acelerar la cicatrización, siendo efectivo el uso de apósitos de hidrogeles y otros productos sustitutos de la piel que pueden mejorar la tasa de cicatrización de heridas (10).

En el presente estudio la evidencia desde el punto de vista macroscópico, microscópico y de inmunohistoquímica indica principalmente efectos positivos para la integración de los injertos cutáneos de espesor total con la utilización de la PTX en el plano subdérmico durante la realización de los mismos. Observamos un porcentaje de integración similar tanto para los injertos del grupo control como del grupo experimental. Sin embargo, con respecto a los efectos microscópicos, sí observamos diferencias.

En relación con el grado de fibrosis y edema, los hallazgos fueron similares. Sin embargo, en cuanto al grado de inflamación, hubo inflamación severa en el grupo control, a diferencia del grupo experimental, en el cual el grado de inflamación fue predominantemente moderado, lo que representa un efecto beneficioso para los injertos. Con respecto a los cambios histológicos en el epitelio, en los injertos del grupo control hubo ulceración y necrosis del epitelio, mientras que en el grupo tratado con PTX se observó vacuolización de las células basales, sin llegar a la ulceración o necrosis. Además, se evidenció un grado de inflamación severa en el grupo control, en contraste con una mayor proporción de injertos con inflamación moderada en el grupo experimental. Por otro lado, en relación con la presencia de hemorragia, se observó ausencia de la misma en un mayor porcentaje de los injertos del grupo tratado con PTX, a diferencia de los del grupo control en los cuales hubo hemorragia severa. Con respecto a lo observado en relación con la necrosis muscular en el tejido subyacente, el grado moderado de necrosis pudiera ser explicado por la manipulación del lecho mediante la aguja durante las inyecciones de la pentoxifilina subdérmica, situación que no ocurrió en el grupo control.

Un hallazgo importante fue la presencia de angiogénesis acentuada en la totalidad de las muestras del grupo experimental, en contraste con la angiogénesis leve en el grupo control. En

vista de que la irrigación sanguínea del injerto cutáneo es el factor determinante para la buena integración del mismo, este hallazgo pudiera representar uno de los de mayor importancia de este estudio, ya que la formación de nuevos vasos sanguíneos en el lecho del injerto pudiera predecir una mejor integración de los injertos.

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, se utilizó el marcador CD31, un marcador de células endoteliales más sensible y específico, utilizado para identificar la invasión vascular de tumores y evaluar la angiogénesis. Se evidenció que en el grupo control, el porcentaje de células endoteliales en proliferación (CEEP) fue solo de 10 %, mientras que, en el grupo experimental, todas las muestras tuvieron al menos 55 % de CEEP, lo que nos indica que pudiera haber una mayor proliferación de vasos sanguíneos, hecho que garantizaría una mejor irrigación sanguínea de los injertos, dato que se corresponde con el mayor grado de angiogénesis encontrado en las muestras del grupo tratado con PTX. Por otro lado, el marcador D2-40 (*Monoclonal Mouse Anti-Human Podoplanin*), está indicado para su uso en inmunohistoquímica, este anticuerpo es un marcador de endotelio linfático podoplanina en tejidos normales y neoplásicos. Los resultados demostraron una proliferación linfática ausente y leve en las muestras del grupo control, a diferencia de los injertos del grupo experimental en los cuales hubo una proliferación linfática moderada y acentuada, fenómeno que pudiera influir en un mejor drenaje linfático, llevando a menor inflamación en la zona.

Sobre la base a los resultados obtenidos en el presente estudio, se destacan los efectos beneficiosos de la administración subdérmica de PTX para la integración de los injertos de espesor total, principalmente desde el punto de vista de la formación de nuevos vasos, tanto sanguíneos como linfáticos, lo que pudiera garantizar una mejor irrigación y un mejor drenaje linfático de la zona a injertar.

CONCLUSIÓN

Basándonos en el hecho de que los injertos cutáneos son procedimientos utilizados ampliamente en la cirugía plástica y reconstructiva,

y que la búsqueda constante de técnicas que permitan la optimización de dichos procedimientos va a permitir la obtención de resultados más favorables tanto desde el punto de vista estético como funcional, los hallazgos permiten concluir que la inyección subdérmica de pentoxifilina en el lecho de los injertos cutáneos de espesor total, mejora la integración de los mismos en modelos animales, principalmente desde el punto de vista microscópico.

Este trabajo se presenta como un estudio piloto que consideramos podría ser ampliado para superar las limitaciones del número de animales de experimentación utilizados tanto en la fase experimental como en el número de controles a fin de consolidar estos hallazgos. A partir de esto se podría recomendar la realización de estudios clínicos para evaluar su efecto en humanos siguiendo estrictamente los protocolos ya conocidos, tomando en cuenta que se trata de un medicamento seguro y ampliamente utilizado para el tratamiento de patologías vasculares. En este caso, planteamos su uso en un plano subdérmico, el cual no ha sido utilizado previamente, que pudiera concentrar sus efectos en el área tratada, además de minimizar los efectos secundarios de su uso sistémico, en una sola aplicación, buscando el mayor beneficio para los pacientes.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Thornton J. Skin grafts and skin substitutes. *Select Reading Plastic Surgery*. 2004;10(1):1-23.
2. Samlaska C, Winfield E. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):603-621.
3. Çakmak SK, Çakmak A, Gönül M, Kiliç A, Gül Ü.

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN SUBDÉRMICA DE PENTOXIFILINA

- Pentoxifylline use in dermatology. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(6):422-432.
4. Karasoy A, Kuran I, Turan T, Hacikerim S, Bas L, Sungun A. The effect of pentoxifylline on the healing of full-thickness skin defects of diabetic and normal rats. *Eur J Plast Surg*. 2002;25:253-257.
 5. Isken T, Serdaroglu I, Ozgentas E. The effects of the pentoxifylline on survival of the skin flaps in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Plast Surg*. 2009;62(4):446-450.
 6. António NN, Monte Alto Costa A, Marques RG. Viability of randomized skin flaps, an experimental study in rats. *J Surg Res*. 2017;207:92-101.
 7. Pedretti SLDC, Rena CL, Castañon MCMN, Duque APDN, Pereira FH, Nunes TA. Effects of dimethylsulfoxide and pentoxifylline in the vitality of cutaneous flaps in rats. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(5):457-464.
 8. Oztuna V, Eskandari MM, Unal S, Colak M, Karabacak T. The effect of pentoxifylline in treatment of skin degloving injuries: An experimental study. *Injury*. 2006;37(7):638-641.
 9. Zagzoug AS, Khair MH, Kamel MA. The Pharmacological and Clinical Effects of Pentoxifylline on Pet Animals. *J Advanced Veterinary Res*. 2023;13(4):693-698.
 10. Westin GG, Maijub JG, Dalsing MC. Treatment modalities for the management of nonhealing wounds in patients with chronic venous insufficiency. *Venous Ulcers*. 2nd edition. 2023:283-296.