

# Pentoxifilina en enterocolitis necrosante avanzada

Drs. Maria Isabel Palmero, Raiza Rojas, Francisco Pérez, Ricardo González.

Servicio de Pediatría. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar uso de la pentoxifilina en pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrosante establecida, para evitar el síndrome de reperfusión o la progresión de la enfermedad.

**Método:** Estudio prospectivo con análisis descriptivo transversal de 20 pacientes, con diagnóstico de enterocolitis necrosante, etapa II (definida) o III (avanzada).

**Ambiente:** Departamento de Pediatría. Maternidad "Concepción Palacios".

**Resultados:** De los 20 pacientes, en 18 casos (90 %), la evolución fue satisfactoria con sobrevida en todos y sólo 2 casos (10%) murieron.

**Conclusiones:** El uso de la pentoxifilina, puede evitar el estrés oxidativo o síndrome de reperfusión y disminuir, sin necesidad de recurrir a cirugía, la morbi-mortalidad de los pacientes.

**Palabras claves:** Recién nacido. Enterocolitis necrosante. Perforación intestinal. Pentoxifilina. Síndrome de reperfusión.

## SUMMARY

**Objective:** Evaluate the use of pentoxifylline in patients, with the diagnosis of established necrotizing enterocolitis, to avoid the reperfusion syndrome or progression of the disease.

**Method:** Prospective study with cross-sectional descriptive analysis of 20 patients, with diagnosis of necrotizing enterocolitis, stage II (defined) or (III) advances.

**Setting:** Department of Pediatric. Maternity "Conception Palacios".

**Results:** In 90 % of the patients (18 cases) the evolution was satisfactory, all of them survivor and only 2 cases (10%) were death.

**Conclusions:** The use of the pentoxifylline, can avoid oxidative stress or reperfusion syndrome, diminishing the morbi-mortality of the patients and with no need to resort to surgery.

**Key words:** Newborn. Necrotizing enterocolitis. Intestinal perforation. Pentoxifylline. Reperfusion syndrome.

## INTRODUCCIÓN

El peritoneo es el mayor espacio extravascular del organismo con una superficie de 1,72 m<sup>2</sup>, equivalente a la superficie cutánea del adulto. Larrondo Murguecía y León (1) refieren que la infección intraabdominal aparece cuando se rompe la barrera anatómica intestinal normal y esto sucede cuando cualquier víscera intraabdominal se perfora, o la pared se debilita (isquemia), o por inflamación de la propia pared (enfermedad inflamatoria intestinal). Son varias las situaciones clínicas que pueden llevar a un síndrome de reperfusión, como sucede en la enterocolitis necrosante (EN).

La EN con perforación intestinal, es la urgencia médica y quirúrgica más usual en los recién nacidos. Su mortalidad

excede a todas las anomalías congénitas del tubo digestivo combinadas, por lo que es importante reconocer a tiempo los signos radiológicos de neumoperitoneo a fin de evitar las posibles complicaciones (2,3).

La EN del neonato en la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP) se caracteriza por una baja ocurrencia y elevada mortalidad neonatal. Gutiérrez y Medina (4) la diagnosticaron en 4,19 % de los casos estudiados. Esta, se relaciona junto con otras causas con la mortalidad neonatal, y se asocia con infecciones sistémicas severas, por lo tanto la definición exacta de la enterocolitis es difícil.

En 1978, Bell y col (5) propusieron un sistema para la clasificación por etapas, en pacientes con EN: etapa I (sospecha), etapa II (definida), etapa III (avanzada). Walsh y Kliegman (6) modificaron dichas etapas, para incluir signos sistémicos, intestinales y radiográficos, y sugerir un tratamiento basado en la etapa y la gravedad de la

Recibido: 10-05-05

Aceptado para publicación: 30-07-05

enfermedad. La utilización de fármacos antioxidantes, como la pentoxifilina, no ha sido bien difundida, sin embargo se ha probado en forma experimental, como modulador de la peroxidación lipídica, de la acción de óxido nítrico sintetasa y de la fosfolipasa A<sup>2</sup>, secundaria a la estimulación por lipopolisacáridos, en modelos de diafragma en ratas sépticas, dando excelentes resultados (5-8). Los derivados de la metilxantina, como la pentoxifilina, propentofilina y pentofilina son vasodilatadores, que inhiben la agregación plaquetaria, disminuyen la liberación de radicales libres y es posible que tengan efectos neuroprotectores. Han sido utilizadas por tiempo en el accidente cerebrovascular isquémico agudo, sin embargo muy poco en patologías como la enterocolitis necrosante del recién nacido (9). Actualmente se acepta que el 50 % de los casos se recupera sin necesidad de cirugía, sólo con tratamiento médico y el 40 % de los intervenidos evolucionan satisfactoriamente, cuando ésta se practica antes que la necrosis progrese, sin embargo la mortalidad sigue siendo alta (10). El objetivo de presentar este trabajo, es reportar y comprobar que el uso de la pentoxifilina en los neonatos portadores de enterocolitis necrosante definida o avanzada, logra estabilizar al paciente, evita el síndrome de reperfusión, minimiza los efectos deletéreos y disminuye la morbi-mortalidad causada por esta patología.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó estudio prospectivo con análisis descriptivo transversal de 20 pacientes, provenientes del Servicio de Cuidados Intermedios II y de la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), de la Maternidad "Concepción Palacios", con diagnóstico de enterocolitis necrosante etapa II o III, en el lapso comprendido de enero a marzo de 2005. En ellos se utilizó la pentoxifilina, como coadyuvante del tratamiento, a 10mg x kg x dosis, vía endovenosa cada 12 horas, desde el inicio del diagnóstico hasta un período de una a tres semanas.

## CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

De los 20 RN, 14 (70 %), provenían de embarazos no controlados, mientras 6 (30 %) tuvieron un adecuado control prenatal; 12 (60 %) eran del sexo masculino y 8 (40 %) del sexo femenino; 10 (50 %) poseían un peso menor a 1500 g, 8 (40 %) un peso adecuado, 2 (10 %) mayor de 2501 g; 10 (50 %) tenían una edad gestacional entre 31-35 semanas, 6 (30 %) mayor de 36 semanas, y 4 (20 %) menor de 30 semanas.

La distribución de los signos físicos en los pacientes con EN se aprecian en el Cuadro 1.

El Cuadro 2, resume los signos radiológicos, el signo

Cuadro 1

## SIGNOS FÍSICOS EN LOS PACIENTES CON EN

Signos al examen físico	No de casos	%
Intolerancia al alimento	10	50
Residuo gástrico	15	75
Distensión abdominal	17	85
Eritema abdominal	3	15
Sangre oculta en heces	5	25
Dolor a la palpación profunda	18	90
Masa palpable	3	15

Cuadro 2

## SIGNOS RADIOLÓGICOS EN LOS PACIENTES CON EN

Signos radiológicos	No de casos	%
Edema de pared abdominal	18	90
Dilatación de asas intestinales	19	95
Neumatosis intestinal	20	100
Asa fija	10	50
Líquido libre en cavidad	3	15

Cuadro 3

## INICIO DEL TRATAMIENTO CON LA PENTOXIFILINA

Inicio del tratamiento(días)	No de casos	%
Menor de 5	5	25
6-10	12	60
11-15	2	10
16-20	1	5

cardinal fue la neumatosis, seguido por dilatación de asas intestinales y edema de pared abdominal.

## RESULTADOS

El Cuadro 3, expresa el día cuando se inició el uso de la pentoxifilina, como coadyuvante del tratamiento de la enterocolitis necrosante, que consistió en: empleo de antibióticos de amplio espectro de acuerdo a resultados de los cultivos (sangre, heces, orina y líquido cefalo-raquídeo); suministro de hemoderivados de acuerdo a las necesidades de cada paciente (concentrado globular, concentrado plaquetario, plasma fresco congelado, crioprecipitado).

Se determinó la duración del tratamiento con la pentoxifilina, dependiendo de la evolución clínica del paciente, cuyos resultados se expresan en el Cuadro 4.

Se estableció la evolución de los pacientes con la utilización de la pentoxifilina, cuyos resultados se reportan en el Cuadro 5.

Cuadro 4

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA PENTOXIFILINA		
Días de duración	No de casos	%
Menor de 5	2	10
6-10	6	30
11-15	10	50
16-20	2	10

Cuadro 5

EVOLUCIÓN CON EL TRATAMIENTO DE LA PENTOXIFILINA		
Evolución	No de casos	%
Curación	18	90
Mortalidad	2	10

## DISCUSIÓN

La lesión orgánica está relacionada con la isquemia y el daño endotelial vascular, seguida de un episodio de reperfusión (como segundo fenómeno) y esto puede conducir al desarrollo de una disfunción múltiple de órganos (2,3). Esta hipótesis contempla tres mecanismos: **a)** inadecuada disponibilidad de oxígeno a las células y tejidos; **b)** el fenómeno de isquemia-reperfusión, con la consiguiente generación de radicales libres; **c)** daño tisular debido a la interacción de los leucocitos con el endotelio. La reperfusión, factor esencial en la recuperación de los tejidos se acompaña paradójicamente de efectos dañinos, que pueden resumirse en: **a)** generación de especies reactivas de oxígeno con activación de sistemas enzimáticos calcio-dependientes, que aumentan la permeabilidad del calcio; **b)** acumulación de leucocitos y plaquetas que provocan coagulación intravascular diseminada con edema intersticial, y comprometen la perfusión; **c)** respuesta inflamatoria aguda mediada por los polimorfonucleares y los macrófagos tisulares (1,2,4).

La generación de radicales libres, la degradación de la hemoglobina y el mecanismo de la isquemia-reperfusión han sido involucrados en el daño tisular (5-7). Son varias las situaciones clínicas que pueden llevar a un síndrome de reperfusión. En éste se han involucrado cuatro mecanismos: **1)** Disminución de folatos de alta energía, producto del desequilibrio entre la reposición y el consumo de adenosin trifosfato (ATP); **2)** producción de radicales libres, producidos por neutrófilos y mastocitos, activados por tres mecanismos: **a)** peroxidación de las membranas lipídicas, **b)** desnaturalización de enzimas, **c)** disfunción de organelas; **3)** inadecuada reperfusión (el tejido no logra alcanzar los niveles de flujo existentes antes de la isquemia);

y **4)** sobrecarga de calcio por recaptación y aumento de enzimas degradantes, que ocasionan más daño tisular (7). La EN produce gran liberación de radicales libres, lo que puede ser contrarrestado, bloqueando su generación como lo hace el folato o con barredores o moduladores de radicales libres, como lo son el propofol, ketamina, manitol, alupurinol, esteroides y la pentoxifilina, esta última, es un derivado de la metilxantina, un vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria y la síntesis del tromboxano A2, y reduce la producción del factor de necrosis tumoral (8). La pentoxifilina, como xantina, posee un efecto inhibitorio del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF) en monocitos/macrófagos (inhibidor de la fosfodiesterasa), como se ha demostrado en reducir el riesgo de sepsis tardía (mayor de 7 días) en neonatos prematuros en dos estudios aleatorios de uso profiláctico, sin efectos adversos demostrables (11). Otros autores, como Zerpa Amado (12) en su estudio sobre efectos de diversos medicamentos sobre las alteraciones cardiovasculares causadas por sepsis experimental en ratas, concluyó que la indometacina y la pentoxifilina tienen un efecto beneficioso sobre las diversas alteraciones metabólicas y hemodinámicas que la infección grave produce en la rata. Para Haque y Mohan (13), las pruebas actuales sugieren que el uso de la pentoxifilina como ayudante de los antibióticos en la sepsis neonatal disminuye la mortalidad sin causar efectos.

El suministro de la pentoxifilina como coadyuvante en la EN fue beneficioso en nuestros casos, se evitó el síndrome de reperfusión y las consecuencias inmediatas de éste, con una disminución importante de la mortalidad; hallazgo inverso a lo encontrado por Medina y col (14), los cuales establecen que la mortalidad es significativamente menor en la etapa I y que a mayor estadio la mortalidad aumenta. La utilización profiláctica de ella, logra disminuir el grado de isquemia de las asas intestinales lesionadas, se preservan las reservas de ATP del paciente, se logra la integridad estructural con reparación anatómica y con la formación de colaterales.

## REFERENCIAS

1. Larrondo Murguecía H, León D. Infección intraabdominal y estrés oxidativo. Disponible en . Sld.cu/jornada/conferencias/infección.hilev.htm.
2. Stoll B. Datos epidemiológicos de la enterocolitis necrosante. *Clín Perinatol.* 1994;21:225-237.
3. Bernard JA, Cotton RB, Lutin W. Necrotizing enterocolitis: Variables associated with the severity of disease. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 375-386.
4. Gutiérrez Y, Medina González L. Evolución del neonato en la Unidad Intensiva de la Maternidad "Concepción Palacios" 1991-1994. *Gac Méd Caracas.* 1996;104(2):135-145.
5. Bell MJ, Temberg JI, Feigin RD. Neonatal necrotizing enterocolitis.

- Therapeutic decision based upon clinical staging. Ann Surg.1978;187:1-8.
6. Walsh MC, Kleigman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. Pediat Clin North Am.1986;33:179-186.
  7. Arias DJ, Vara E, Torres J, García L, Hernández J, Balibrea JL. Local production of oxygen free radicals and nitric oxide in rat diaphragm during sepsis: effects of pentoxifyline and somatostatin. Eur J Surg.1997;163 (8):619-625.
  8. Rodríguez LJ. ¿Que es la peritonitis terciaria y que podemos hacer? Rev Cir Uruguay.1998;68:227-243.
  9. Bath PMW, Bath FJ, Asplund K. Pentoxifilina, propentofilina y pentifilina para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Revisión Cochrane traducida) 2004;2:1-2. Disponible en: <http://www.update-software.com/abstract.es/abooo162-es.htm>
  10. Grosfeld JL, Cheu H, Schallatter M, West KW. Ann Surg. 1991; 214(3): 300-307.
  11. Orfali JL. Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. Rev Pediat Elec. (en línea) 2004;1:25-30.
  12. Zerpa RA. Efectos de diversos medicamentos sobre las alteraciones cardiovasculares causadas por sepsis inducida experimentalmente en ratas. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia 1999. Disponible en: <http://www.postgrado.ucv.ve/biblioteca/tesis.asp?idTFa053@fecha=3>.
  13. Haque K, Mohan P. Pentoxifilina para la sepsis neonatal (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2004. Disponible en: <http://www.update-software.com/abstract.es/abooo4205-es.htm>.
  14. Medina González L, Trejo E, Palmero MI. Enterocolitis necrosante en el recién nacido. Rev Obstet Ginecol Venez.1997;57(2):83-90.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Oscar Agüero, por su valiosa revisión y comentarios a esta investigación y a la Lic. Susanne Saulny, por su valiosa ayuda en la redacción.

---

## EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA

### PARTO PREMATURO

Autor: Luis Cabero Roura

#### DATOS DE LA OBRA

*Edición: N/A. Año: 2004. Volumen: N/A. Número: N/A.*

*Mercado Potencial: Residentes y Especialistas en Obstetricia y Ginecología.*

*Cursantes del Posgrado en Neonatología.*

#### CARACTERÍSTICAS

La prematuridad es uno de los problemas perinatólogicos más apremiantes y que más agrava la mobimortalidad perinatal y en los últimos años, ha habido un incremento de su prevalencia. El avance científico y tecnológico abre nuevas perspectivas tanto preventivas como diagnósticas y terapéuticas que, sin ninguna duda, han hecho que los resultados mejoren. En este contexto, las unidades de cuidados intensivos neonatales también han jugado un papel extraordinariamente positivo. Todo ello ha abierto nuevos y apasionantes debates bioéticos, especialmente alrededor de la viabilidad, y que se deberán resolver de la manera más favorable en interés del binomio madre-feto. Este libro constituye el conjunto de conocimientos -algunos consolidados y algunos todavía debatidos- actuales sobre la prematuridad.

#### CONTENIDO (Extracto)

- Análisis de la problemática del parto prematuro. Una visión epidemiológica.
- Consecuencias socio-sanitarias del parto prematuro. Repercusiones neonatales de la prematuridad.
- Causas del inicio del parto prematuro. Sexo fetal y prematuridad. Papel de la infección en la etiología del parto prematuro. Mediadores inflamatorios celulares y parto prematuro.

- Infección intrauterina y lesión cerebral. Fibronectina fetal y su utilidad en la prevención secundaria de la prematuridad.
- Marcadores ecográficos de prematuridad. La longitud cervical. Prevención del parto prematuro. Diagnóstico del parto prematuro.
- Papel de los esteroides antenatales. Manejo clínico del parto prematuro. Tocolíticos en el manejo del parto prematuro. Edema agudo de pulmón y tocolíticos. Desarrollo de antioxidantes como tocolíticos.
- Antibióticos en el tratamiento de la prematuridad. El cerclaje cervical. Oclusión cervical total temprana para la prevención del aborto tardío y el parto pretérmino temprano.
- El parto prematuro. Control del bienestar fetal anteparto en el prematuro. La reanimación del recién nacido prematuro. Mecanismos moleculares de la rotura prematura de membranas.
- El transporte del recién nacido prematuro. Bioética y prematuridad.
- Evolución económica del tratamiento de la amenaza de parto y el parto prematuro. Control de calidad en prematuridad. Indicadores de calidad.
- Protocolo asistencial.