

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“EFECTO DE LA NITROGLICERINA TÓPICA EN LA SUPERVIVENCIA DE  
LOS COLGAJOS CUTÁNEOS”**

**Por**

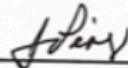
**DR. LUIS OMAR FLORES SALAZAR**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA**

**DICIEMBRE 2021**

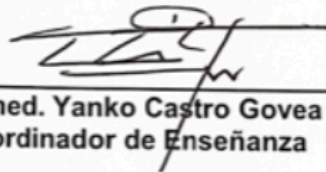
**“EFECTO DE LA NITROGLICERINA TÓPICA EN LA SUPERVIVENCIA  
DE LOS COLGAJOS CUTÁNEOS”**

**Aprobación de la tesis: CP19-00005**



---

**Dr. Sergio Armando Pérez Porras  
Director de la Tesis**



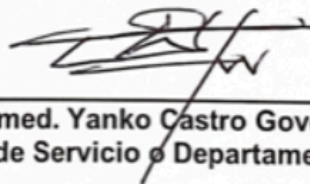
---

**Dr. med. Yanko Castro Govea  
Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. McM. Gabriel Ángel Mecott Rivera  
Coordinador de Investigación**



---

**Dr. med. Yanko Castro Govea  
Jefe de Servicio o Departamento**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi mujer,

A mi hija,

A mis padres,

A mis maestros.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	26
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	33
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	37

Capítulo IX	
9. ANEXOS	38
9.1 Dictamen Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio	38
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	39
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	42

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Medias y desviaciones estándar de las mediciones observadas y comparaciones individuales con prueba U de Mann Whitney	29
2. Diagrama de cajas y bigotes para el área de colgajo viable en los grupos de comparación	30
3. Diagrama de cajas y bigotes para el área necrótica en los grupos de comparación	30
4. Diagrama de cajas y bigotes para el área total en los grupos de comparación	31
5. Diagrama de cajas y bigotes para el porcentaje viable en los grupos de comparación	31

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Largo del colgajo (Postoperatorio inmediato)	20
2. Ancho del colgajo (Postoperatorio inmediato)	21
3. Nitro-Bid® (Nitroglicerina tópica al 2%)	22
4. Ejemplo de resultado Grupo 1	27
5. Ejemplo de resultado Grupo 2	27
6. Ejemplo de resultado Grupo 3	28
7. Ejemplo de resultado Grupo 4	28

## LISTA DE ABREVIATURAS

**mg:** Miligramos

**kg:** Kilogramos

**Fig.** Figura

**IBM:** International Business Machines

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

**ATP:** Adenosín Trifosfato

**AMP:** Adenosín Monofosfato

**dL:** Decilitros

**inch:** Pulgadas

**cm:** Centímetros

## Capítulo I

### RESUMEN

**Introducción.** El uso de colgajos ha sido un procedimiento importante en Cirugía Plástica para la cobertura de diversos tipos de defectos en una variedad de situaciones clínicas tales como heridas traumáticas, resecciones oncológicas, reconstrucción de quemaduras, liberación de cicatrices, malformaciones congénitas, entre otras. Sin embargo, una falla en el aporte sanguíneo de estos puede conducir a complicaciones graves. Los colgajos de patrón vascular aleatorio siguen siendo un activo importante para la Cirugía Plástica debido a que al ser realizados con tejidos adyacentes a los defectos, en la mayoría de los casos estos poseen características tales como color, textura y grosor muy similares a los tejidos originales de los defectos. Otra característica importante de los colgajos de patrón vascular aleatorio es que su irrigación no depende de vasos sanguíneos directos, si no que dependen de un plexo microvascular para sus cumplir sus necesidades metabólicas, por lo tanto, estos son propensos a sufrir una lesión isquémica. (1) A la fecha, muchos agentes farmacológicos se han utilizado para prevenir o revertir la isquemia de los colgajos cutáneos. Desafortunadamente, pocas de estas drogas han probado su efectividad. Como consecuencia, el agente ideal para salvamento, no existe aún. (2) Se ha demostrado que algunos vasodilatadores han mejorado la tasa de supervivencia de los colgajos, tal es el caso de la nitroglicerina, isoxsuprina, hidralazina, reserpina, guanetidina, fentolamina, dimetilsulfóxido y fenoxibenzamina. (6)

**Objetivo:** En este estudio se busca demostrar el efecto local y sistémico del uso de nitroglicerina tópica para aumentar el área de supervivencia de colgajos cutáneos.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 20 ratas Wistar de 250 gramos de sexo masculino, los animales estuvieron en las cajas donde permanecieron durante todo el estudio desde 24 horas previo al inicio de este para su adaptación. Se tuvo un seguimiento de los animales durante 10 días, comenzando 24 horas antes al inicio del estudio hasta realizar la eutanasia. Se distribuyeron de manera aleatoria en 4 grupos con 5 animales cada uno y fueron tratados de la siguiente manera:

Grupo 1: Aplicación postoperatoria de vaselina en el colgajo cada 12 horas (Grupo control).

Grupo 2: Aplicación postoperatoria de 5 cm (30mg) de nitroglicerina crema al 2% cada 12 horas en el colgajo. (Grupo de efecto sistémico y local)

Grupo 3: Aplicación postoperatoria de 5 cm (30mg) de nitroglicerina crema al 2% cada 24 horas en el colgajo. (Grupo de efecto local)

Grupo 4: Aplicación postoperatoria de 5 cm (30mg) de nitroglicerina crema al 2% cada 12 horas por fuera del colgajo. (Grupo de efecto sistémico)

Se tomaron fotografías y las imágenes se digitalizaron, posteriormente se obtuvo el porcentaje final del área de viabilidad y supervivencia cutánea de cada uno. Las imágenes se digitalizaron utilizando el software Adobe Photoshop®.

**Resultados.** Los resultados recabados en todos los grupos fueron mediante la digitalización de imágenes logrando obtener el área de viabilidad y supervivencia cutánea del colgajo en pixeles después de 10 días del postoperatorio. El grupo de animales que recibió nitroglicerina tópica cada 24 horas (Grupo 3) presentó un área de supervivencia y viabilidad del colgajo significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) comparado con los otros tres grupos experimentales. No se evidenció una diferencia significativa entre el grupo que recibió nitroglicerina tópica cada 12 horas (Grupo 2) y el grupo control (Grupo 1). Sin embargo, el grupo en el que se aplicó nitroglicerina tópica fuera del colgajo cada 12 horas (Grupo 4) demostró tener menor área de supervivencia cutánea dentro del colgajo.

**Discusión.** Los resultados de este estudio demuestran un porcentaje mayor de supervivencia en los colgajos del grupo en los que se aplicó nitroglicerina cada 24 horas en comparación con los otros tres grupos la cuál fue estadísticamente significativa. En el grupo 1 (grupo control) y 2 (aplicación de nitroglicerina tópica cada 12 horas) se obtuvieron resultados semejantes, probablemente por que la administración cada 12 horas tiene un efecto adverso a nivel local. Se ha descrito que niveles elevados en sangre pueden desarrollar hipotensión lo cual puede condicionar una hipoperfusión secundaria como efecto adverso, incrementando la isquemia en el tejido y reduciendo la presión de perfusión del colgajo ya comprometido vascularmente. (2)

El grupo 4 en el que se aplicó la nitroglicerina en un área externa al colgajo se evidenció una viabilidad significativamente reducida, probablemente por que el resto de los grupos la aplicación dentro de los límites del colgajo tenga un efecto local en diferentes grados, sin embargo pudimos evidenciar que la nitroglicerina tópica no ejerce un efecto adecuado para este fin si sólo lo utilizamos a nivel sistémico. Los resultados fueron estadísticamente significativos en el grupo 3. Aún no se tiene

definido claramente las dosis exactas para la prevención de necrosis en colgajos cutáneos.

**Conclusión.** Debido a los mecanismos físicos y metabólicos antes descritos implicados durante la operación y en el postoperatorio, es probable que los efectos beneficiosos de la nitroglicerina tópica sean mayores aplicándola directamente sobre las heridas con una frecuencia menor sin necesidad de llegar a un rango de efecto a nivel sistémico, manteniendo una mejor respuesta clínica sin que se puedan presentar efectos no deseados tales como cefalea, hipotensión o hipoperfusión, los cuales lejos de mejorar las condiciones de los colgajos actúen de manera adversa en la supervivencia de estos.

## Capítulo II

### INTRODUCCIÓN

El uso de colgajos ha sido un procedimiento importante en Cirugía Plástica para la cobertura de diversos tipos de defectos en una variedad de situaciones clínicas tales como heridas traumáticas, resecciones oncológicas, reconstrucción de quemaduras, liberación de cicatrices, malformaciones congénitas, entre otras. Sin embargo, una falla en el aporte sanguíneo de estos puede conducir a complicaciones graves. Los colgajos de patrón vascular aleatorio siguen siendo un activo importante para la Cirugía Plástica debido a que al ser realizados con tejidos adyacentes a los defectos, en la mayoría de los casos estos poseen características tales como color, textura y grosor muy similares a los tejidos originales de los defectos. Otra característica importante de los colgajos de patrón vascular aleatorio es que su irrigación no depende de vasos sanguíneos directos, si no que dependen de un plexo microvascular para sus cumplir sus necesidades metabólicas, por lo tanto, estos son propensos a sufrir una lesión isquémica. (1)

Desafortunadamente la susceptibilidad de estos colgajos a la necrosis isquémica es difícil de predecir debido a las variaciones en el diseño de estos y la vascularidad intrínseca de sus tejidos, como consecuencia la necrosis es una rara pero seria complicación. (2) A pesar de utilizar las mejores técnicas y diseños novedosos de colgajos, muchos de estos son vulnerables a una necrosis distal parcial. (3)

Las sustancias vasoactivas producidas por las células endoteliales juegan un papel importante en el control del flujo sanguíneo al tejido. Dado que el óxido nítrico mediado

por el endotelio depende de la relajación, se ha encontrado que juega un papel importante en la fisiología de la microcirculación, la inhibición de esta relajación es un factor importante en el desarrollo de necrosis del colgajo. (4) La óxido nítrico sintetasa producida por el endotelio ayuda a mantener la presión sanguínea y el flujo sanguíneo actuando sobre el músculo liso vascular al promover la angiogénesis y supervivencia del colgajo isquémico debido a su importante factor vasodilatador arteriolar disminuyendo la incidencia de trombosis en vasos pequeños. (5)

A la fecha, muchos agentes farmacológicos se han utilizado para prevenir o revertir la isquemia de los colgajos cutáneos. Desafortunadamente, pocas de estas drogas han probado su efectividad. Como consecuencia, el agente ideal para salvamento, no existe aún. (2) Se ha demostrado que algunos vasodilatadores han mejorado la tasa de supervivencia de los colgajos, tal es el caso de la nitroglicerina, isoxsuprina, hidralazina, reserpina, guanetidina, fentolamina, dimetilsulfóxido y fenoxibenzamina. (6)

La nitroglicerina es un nitrato orgánico que es un éster de poliol derivado del ácido nítrico. (7) El cual es un potente vasodilatador tópico que incrementa el flujo local por medio de la dilatación de venas y arterias sin alterar la resistencia pre y postcapilar. Se ha asumido que al incrementar el flujo local, utilizar la nitroglicerina postoperatoriamente ayudará a mejorar la supervivencia de los colgajos cutáneos. (4) Aunque su mecanismo de acción no se comprende completamente, la nitroglicerina tópica (trinitrato de glicerilo) es un agente atractivo para mejorar la supervivencia del colgajo por varias razones. Es un vasodilatador directo, tanto arterial como venoso, con un historial de uso generalizado desde 1879, cuando William Murrell inició con la administración sublingual para el alivio de la angina aguda. (8)

La terapia tópica anti-isquémica ofrece numerosas ventajas sobre la terapia oral o parenteral convencional, en la cual el objetivo más importante es lograr niveles de tejido terapéutico sin distribución sistémica significativa de drogas. A pesar de los niveles de fármacos muy por encima de las dosis orales o parenterales recomendadas, los resultados de las investigaciones iniciales con agentes de rescate tópicos han mostrado reducciones en la necrosis tisular sin efectos adversos sistémicos limitantes de la dosis. A diferencia de la administración oral o parenteral, la terapia farmacológica tópica también puede continuar sin interrupción a pesar de las náuseas postoperatorias, las restricciones de la ingesta oral o el alta del paciente, lo que las hace ideales para uso ambulatorio postoperatorio. (9)

Ya que el efecto de la nitroglicerina como vasodilatador es de vida corta (menos de 24 horas), puede ser que una sola aplicación de nitroglicerina no mejore el flujo de sangre del área que rodea a los injertos de piel de espesor completo en un momento en que sería útil. (4)

Usar una dosis e intervalo de dosificación apropiados cuando se aplica nitroglicerina tópica es crucial para la seguridad del paciente. Es esencial un monitoreo completo del paciente después de la administración de este agente. (10)

En este estudio se busca demostrar el efecto local y sistémico del uso de nitroglicerina tópica para aumentar el área de supervivencia de colgajos cutáneos.

Aunque se ha demostrado la efectividad de la nitroglicerina en algunas de sus presentaciones para colgajos comprometidos, su mecanismo de acción no está bien

definido y por lo tanto no existe una guía de tratamiento establecido para darle una aplicación clínica.

Se han realizado múltiples estudios en los que se compara y analiza el uso de nitroglicerina en colgajos. Rohrich et al. (7) demostró en su trabajo una mejoría en la supervivencia de colgajos usando nitroglicerina perioperatoria en ratas y cerdos. Sin embargo, en el estudio de Nichter et al. (8) no se observó mejoría en la supervivencia de colgajos al aplicar nitroglicerina tópica de manera pre y postoperatoria. Estudios anteriores muestran que el efecto de pre-acondicionamiento de la espermina/óxido nítrico en colgajos depende tanto de la dosis seleccionada como del tipo de aplicación.  
(11)

El uso de la nitroglicerina tópica ha tenido resultados contradictorios en la literatura. (3) Aunque se ha demostrado la efectividad de la nitroglicerina en algunas de sus presentaciones para colgajos comprometidos, su mecanismo de acción no está bien definido y por lo tanto no existe una guía de tratamiento establecido para darle una aplicación clínica.

Se ha asumido que al utilizar la nitroglicerina tópica de manera postoperatoria en colgajos cutáneos se aumenta el flujo sanguíneo local lo que ayuda a aumentar el área de supervivencia de estos, sin embargo, no existe un protocolo de tratamiento definido para la aplicación de esta terapia.

## **Capítulo III**

### **HIPÓTESIS**

La aplicación de nitroglicerina crema aumenta el área de supervivencia de los colgajos cutáneos actuando de manera local dilatando los vasos sanguíneos de estos.

### **HIPÓTESIS NULA**

La aplicación de nitroglicerina crema no aumenta el área de supervivencia de los colgajos cutáneos actuando de manera local dilatando los vasos sanguíneos de estos.

## **Capítulo IV**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Evaluar el efecto de la nitroglicerina crema en la supervivencia de los colgajos cutáneos con patrón vascular aleatorio.

#### **Objetivos Específicos**

- Determinar el efecto local y sistémico de la nitroglicerina crema en la supervivencia de los colgajos.
- Definir el porcentaje cutáneo necrosado en cada grupo
- Comparar si existe diferencia significativa entre los grupos

## Capítulo V

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, analítico, experimental, transversal, para evaluar el efecto de un medicamento.

Se incluyeron 20 ratas Wistar de 250 gramos de sexo masculino, los animales estuvieron en las cajas donde permanecieron durante todo el estudio desde 24 horas previo al inicio de este para su adaptación. Se tuvo un seguimiento de los animales durante 10 días, comenzando 24 horas antes al inicio del estudio hasta realizar la eutanasia.

Se les aplicó agentes como Ketamina 40mg/kg dosis única vía Intraperitoneal y Xilacina 1-3mg/kg dosis única vía Intraperitoneal para brindar anestesia preoperatoria; y Tramadol 1mg/kg cada 12 horas vía Subcutánea y Meloxicam 1mg/kg cada 12 horas vía Subcutánea para brindar analgesia preoperatoria (La elección de la técnica analgésica por vía subcutánea se debe al tipo de intervención que se realizó, ya que favorece en el flujo sanguíneo cutáneo y en el proceso de dolor agudo por el que pasaron los animales). Posteriormente se les afeitó el dorso con una máquina eléctrica y se les realizó un colgajo con medidas de 1 x 8 centímetros con la base craneal el cual estuvo compuesto de piel y tejido celular subcutáneo. Una vez disecados los colgajos se suturaron inmediatamente a su posición original con sutura continua de nylon 4-0. Después de la realización de los colgajos cutáneos se continuó con el manejo de analgesia ya establecido (Tramadol 1mg/kg cada 12 horas vía Subcutánea y Meloxicam 1mg/kg cada 12 horas vía Subcutánea). En caso de que se hubiera detectado algún indicador de dolor (liberación

de porfirinas, pelo hirsuto, apatía, anorexia, deshidratación e inflamación de la herida) se hubiera aplicado una dosis única de Meloxicam 2mg/kg vía Subcutánea como agente analgésico. Además, no se utilizaron agentes antibióticos como medida profiláctica.



Fig. 1. Largo del colgajo (Postoperatorio inmediato)



Fig. 2. Ancho del colgajo (Postoperatorio inmediato)

Se distribuyeron de manera aleatoria en 4 grupos con 5 animales cada uno y fueron tratados de la siguiente manera:

**Grupo 1:** Aplicación postoperatoria de vaselina en el colgajo cada 12 horas (Grupo control).

**Grupo 2:** Aplicación postoperatoria de 5 cm (30mg) de nitroglicerina crema al 2% cada 12 horas en el colgajo. (Grupo de efecto sistémico y local)

**Grupo 3:** Aplicación postoperatoria de 5 cm (30mg) de nitroglicerina crema al 2% cada 24 horas en el colgajo. (Grupo de efecto local)

**Grupo 4:** Aplicación postoperatoria de 5 cm (30mg) de nitroglicerina crema al 2% cada 12 horas por fuera del colgajo. (Grupo de efecto sistémico)



Fig. 3. Nitro-Bid® (Nitroglicerina tópica al 2%)

Estudios previos demostraron la tendencia de la rata al autocanibalismo de la porción necrosada distal del colgajo previo a ser medido. Para prevenir esto todos los colgajos fueron cubiertos con un parche antiadherente en toda su extensión el cual fue sujetado con tela adhesiva, esto se realizó posterior a cada aplicación del medicamento de acuerdo a la frecuencia correspondiente a cada grupo.

Los animales permanecieron en cajas divididas de acuerdo a los grupos previamente descritos, tuvieron agua y alimento disponible. En el décimo día postoperatorio fueron sacrificados y como método de eutanasia se utilizó una sobredosis de barbitúricos, Pentobarbital sódico 120mg/kg vía Intravenosa. Por otra parte, los métodos de verificación de la muerte de los animales fueron la ausencia de reflejo palpebral y pedal,

paro respiratorio y cardiaco (observación mayor a 5 minutos). Inmediatamente después se midió el área del colgajo viable por una persona ajena al estudio con una plantilla de plástico semirrígida marcada en milímetros en todos los grupos por un monitor ajeno al estudio, tomando en cuenta como tejido viable el área que no presente necrosis franca entendida como sequedad, endurecimiento, epidermólisis y cambios de coloración.

Se tomaron fotografías y las imágenes se digitalizaron, posteriormente se obtuvo el porcentaje final del área de viabilidad y supervivencia cutánea de cada uno. Las imágenes se digitalizaron utilizando el software Adobe Photoshop®.

Todos los animales fueron tratados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999: "Especificaciones técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio".

### **Análisis Estadístico**

En la estadística descriptiva se reportarán frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. En la estadística inferencial se evaluará la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizará la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas. Para comparar grupos se utilizarán pruebas de ANOVA y/o Kruskal-Wallis.

Se considerarán significativos los valores de  $p < 0.05$ . Se utilizará el paquete estadístico SPSSv25 IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.

## Cálculo de Tamaño de Muestra

ESTIMACIÓN DE MEDIA EN DOS POBLACIONES				
valor K	9.9	98.01	634.491	
sigma 1	6	36	64.09	n = 4.63504274
sigma 2	5.3	28.09		
valor $\mu_1$	38.6	136.89		
valor $\mu_2$	50.3			

Se utilizó una fórmula de estimación de media en varias poblaciones. Con el objetivo principal de evaluar área de necrosis en colgajo de tipo random en ratas Wistar. Esperando un área de supervivencia de  $38.6 \pm 6.0$  en las ratas con intervención de placebo comparado con nitroglicerina tópica de  $50.3 \pm 5.1$ . Con una confianza del 95%, una significancia bilateral del 0.05 y una potencia de 80% dada una K de 9.9 debido a 4 grupos a estudiar se requieren al menos 5 sujetos de estudio por grupo con un total de 20 sujetos de estudio.

### Criterios de inclusión

- Ratras de cepa Wistar de 180 gramos de sexo masculino.

### Criterios de exclusión

- Animales que sean de sexo femenino y que presenten lesiones cutáneas, heridas, o malformaciones.

**Criterios de eliminación**

- Animales a los que no se pueda realizar el protocolo de acuerdo a lo descrito.

**Captura de Datos**

- Se recabarán por una sola persona en Excel para MAC OS X MOJAVE y se realizará un análisis estadístico en IBM SPSS VERSION 20

## Capítulo VI

### RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra los valores en media y desviaciones estándar de cada grupo y la comparación entre ellos. Los resultados recabados en todos los grupos fueron mediante la digitalización de imágenes logrando obtener el área de viabilidad y supervivencia cutánea del colgajo en pixeles después de 10 días del postoperatorio. Al usar la función de área del software, fue posible medir el área total del colgajo y el porcentaje de viabilidad del colgajo. El grupo de animales que recibió nitroglicerina tópica cada 24 horas (Grupo 3) presentó un área de supervivencia y viabilidad del colgajo significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) comparado con los otros tres grupos experimentales. No se evidenció una diferencia significativa entre el grupo que recibió nitroglicerina tópica cada 12 horas (Grupo 2) y el grupo control (Grupo 1). Sin embargo, el grupo en el que se aplicó nitroglicerina tópica fuera del colgajo cada 12 horas (Grupo 4) demostró tener menor área de supervivencia cutánea dentro del colgajo. La diferencia de la media entre el área viable del Grupo 3 y el Grupo 1 fue de 86,767.2 pixeles; entre el Grupo 3 y el Grupo 2 fue de 86,339.6 pixeles; y entre el Grupo 3 y el Grupo 4 fue de 132,987.8 pixeles. La variabilidad de los resultados del área viable del colgajo cutáneo fue muy pequeña, por el contrario al aplicarla cada 24 horas claramente se observó una mejoría en la viabilidad del colgajo.

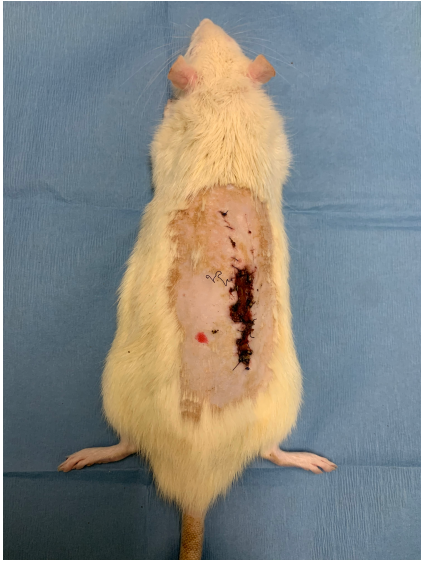


Fig. 4. Ejemplo de resultado Grupo 1 (grupo control)

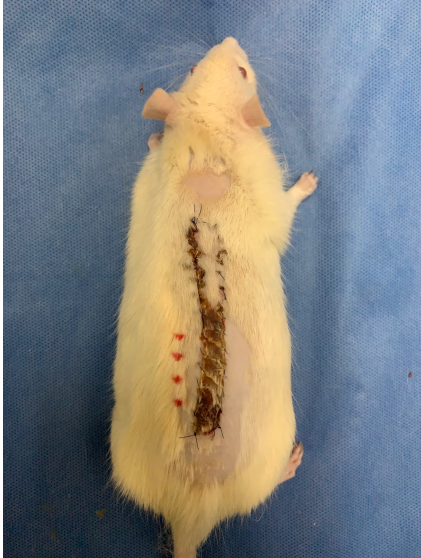


Fig. 5. Ejemplo de resultado Grupo 2 (aplicación cada 12 hrs. dentro del colgajo)



Fig. 6. Ejemplo de resultado Grupo 3 (aplicación cada 24 hrs. dentro del colgajo)

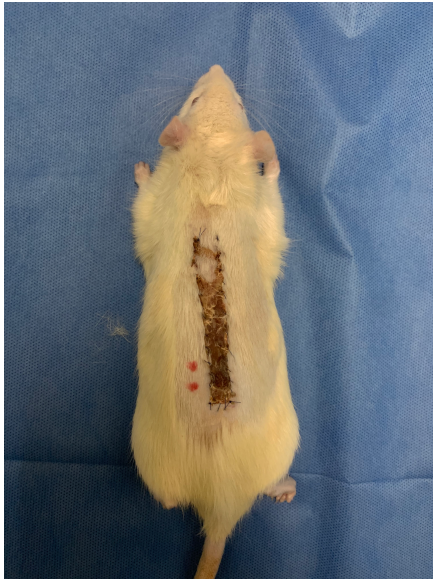


Fig. 7. Ejemplo de resultado Grupo 4 (aplicación cada 12 hrs. fuera del colgajo)

Tabla 1. Medias y desviaciones estándar de las mediciones observadas y comparaciones individuales con prueba U de Mann Whitney.										
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 2 vs 1 (valor p)	Grupo 3	Grupo 3 vs 1 (valor p)	Grupo 3 vs 2 (valor p)	Grupo 4	Grupo 4 vs 1 (valor p)	Grupo 4 vs 2 (valor p)	Grupo 4 vs 3 (valor p)
Área colgajo viable	118796.60 ± 39460.97	119224.20 ± 31925.89	.841	205563.80 ± 29605.03	.008	.008	72576.00 ± 31247.05	.095	.095	.008

<b>Área necrótica</b>	106630 ± 54562.14	157918.60 ± 13393.40	.151	121457.20 ± 43373.41	.421	.421	169035.40 ± 50953.61	.151	.999	.222
<b>Área total</b>	225426.60 ± 67698.18	277142.80 ± 31028.31	.310	327021.00 ± 58197.07	.032	.222	241611.40 ± 46423.01	.999	.222	.032
<b>% Viable</b>	53.48 ± 14.17	42.44 ± 8.31	.310	63.51 ± 8.21	.222	.008	30.41 ± 12.72	.056	.222	.008

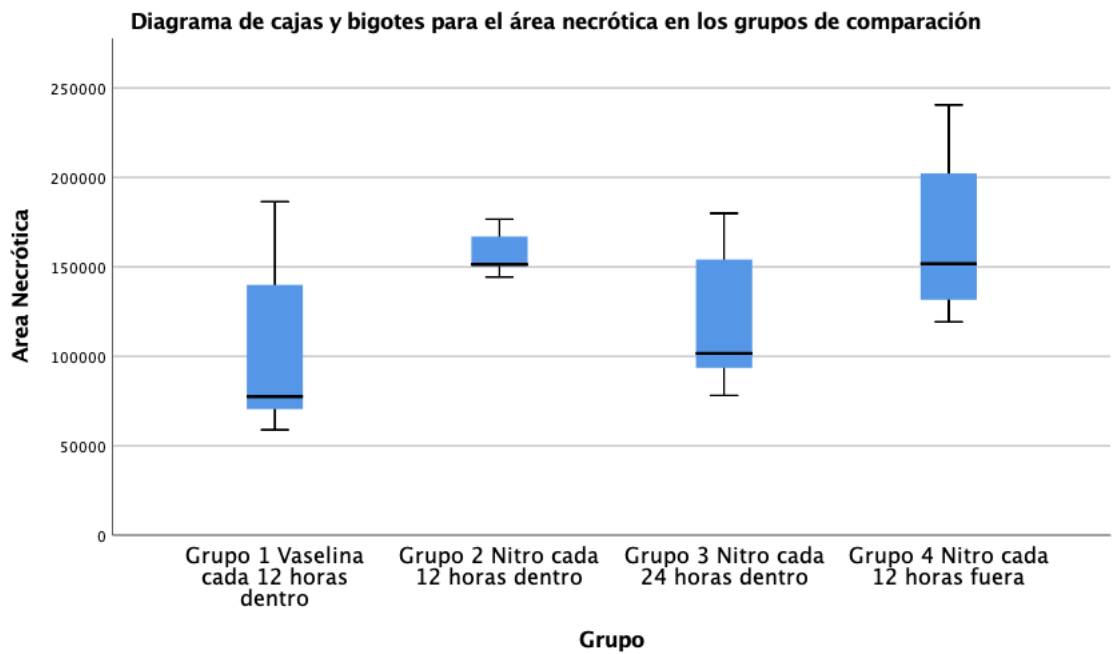


Diagrama de cajas y bigotes para el área de colgajo viable en los grupos de comparación

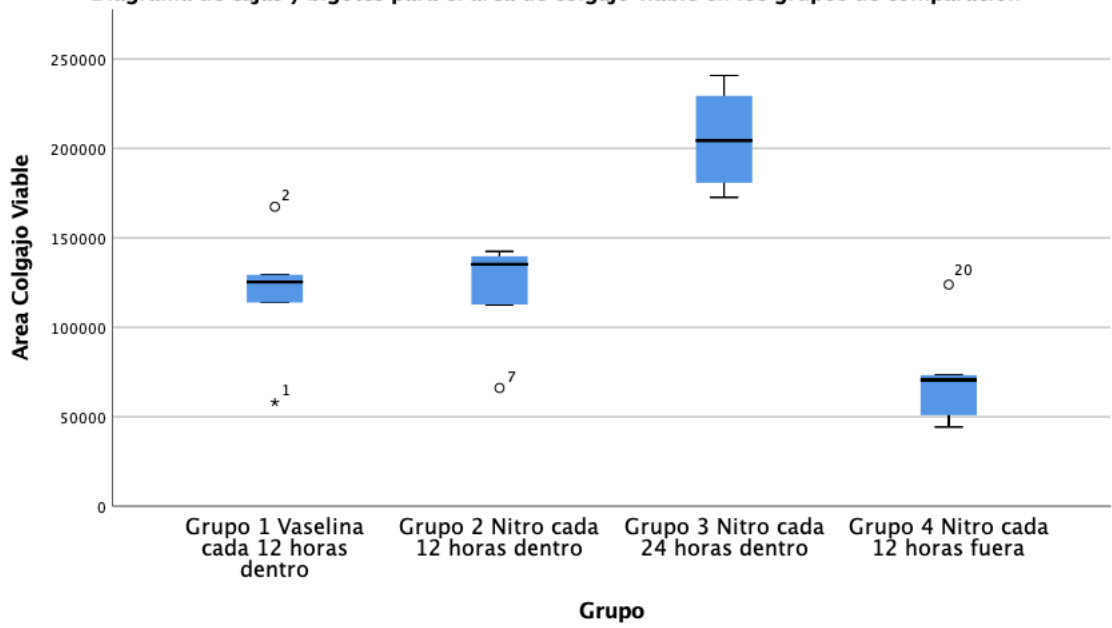
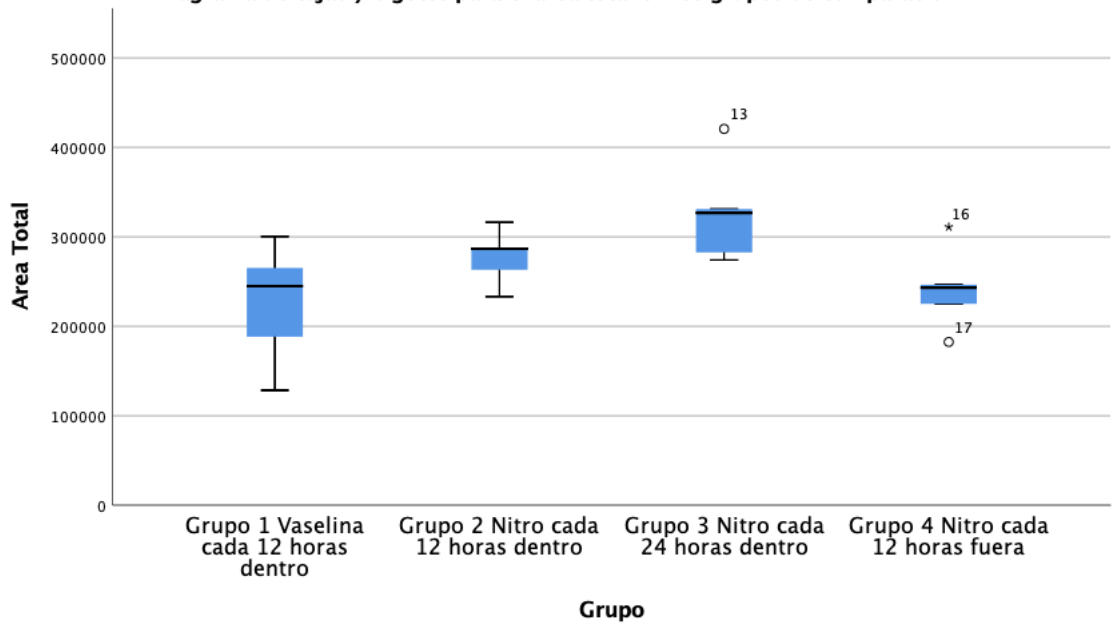
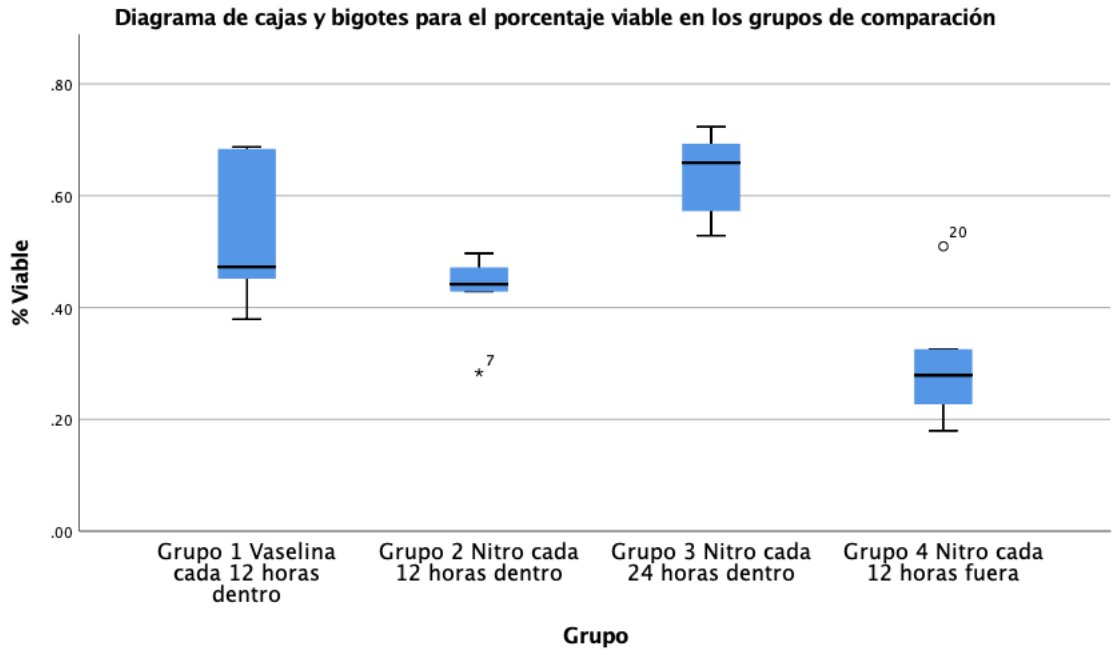


Diagrama de cajas y bigotes para el área total en los grupos de comparación





### **Análisis estadístico de variables**

Las variables numéricas se resumen en medias y desviaciones estándar. Debido al bajo número de especímenes en cada grupo de estudio, se decidió utilizar U de Mann Whitney (prueba de comparación de hipótesis para variables numéricas no paramétricas) para comparar las diversas mediciones de interés. Finalmente, se realizaron diagramas de cajas y bigotes para representar gráficamente las mediciones de las variables de interés. Un valor de p menor a 0.05 se tomó como punto de corte para la significancia estadística. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico SPSS versión 25.0 para Mac (IBM, Armonk, NY, USA).

## Capítulo VII

### DISCUSIÓN

Este estudio demuestra la modulación de la supervivencia y viabilidad de colgajos cutáneos con patrón vascular aleatorio mediante la aplicación de nitroglicerina tópica al 2%. Se evidenció un porcentaje menor de necrosis en el grupo 3 mediante digitalización de imágenes obteniendo el porcentaje final del área cutánea. Es importante destacar que en nuestro estudio se observó el área de supervivencia como un tejido de apariencia normal y sin compromiso, es decir donde no hubiera cambios en las características macroscópicas. Por otro lado, las áreas comprometidas se observaron como tejidos con necrosis de espesor completo y epidermólisis parcial.

A pesar de los avances que se han tenido, múltiples estudios han demostrado resultados contradictorios respecto al uso de este medicamento. Las partes distales del colgajo pueden no sobrevivir y si la necrosis ocurre todo el procedimiento sería un fracaso, impactando importantemente en la morbilidad de los pacientes. Por consiguiente se han hecho múltiples esfuerzos para entender los mecanismos implicados en la necrosis de estos colgajos, es por eso que el manejo en la prevención de esta es de vital importancia. Decidimos utilizar esta configuración de colgajo con una relación de 8 de largo x 1 de base con la intención de forzar una necrosis en la sección distal tomando en cuenta la relación máxima descrita para colgajos con este patrón vascular la cual es de 4 x 1 ó 3 x 1, con esto, en teoría esperamos una necrosis de aproximadamente la mitad de nuestros colgajos y apartir de ahí evidenciar si existía alguna disminución en esta área de necrosis entre los diferentes grupos. Previamente se han utilizado esta misma

configuración de colgajo rectangular con una base intencionalmente estrecha, Ghanbarzadeh et al realizó un estudio en donde realizó colgajos en ratas de peso similar con una relación de 10 x 3 centímetros, otro ejemplo más descrito por Smith et al. el cual realizó colgajos con una relación de 9 x 2 centímetros lo cual es muy similar a el diseño que nosotros utilizamos.

Sin embargo nosotros decidimos aumentar las relaciones en nuestro estudio para evidenciar si existió algún cambio más fácilmente.

Por el tamaño de los roedores se facilitó realizar esta relación de 8 x 1 con centímetros, es decir, 8 centímetros de largo por 1 centímetro de base, lo cual se adapta de buena manera a lo que quisimos demostrar y no impacta de ninguna manera en el resultado de estas estimaciones que planeamos.

Se ha descrito que el tratamiento con agentes antiadrenérgicos (Reserpina, Guanetidina, 6-hydroxydopamine, Bretilio,  $\alpha$ -Metil-p-Tirosina-Metil Ester) mejora la supervivencia de colgajos cutáneos (12), ésto debido a una mejora en la circulación a nivel local, una reducción de la estimulación metabólica o a una combinación de ambos factores. (13) Sin embargo, para el uso de muchos de estos medicamentos se necesita tratamiento preoperatorio extenso o administración intravascular directa. Se ha demostrado que después de la operación se produce una disminución del flujo sanguíneo en el colgajo y por ende una caída en el ATP tisular. (14) Asimismo en la investigación de el autor Jurell et al, se describió una serie de factores químicos que intervienen en el proceso de necrosis, tales como la Noradrenalina, ATP, AMP cíclico y Lactato. (15) Se demostró que en los extremos distales de este tipo de colgajos los niveles de compuestos energéticos, como el ATP, disminuyen a dosis muy bajas conduciendo a una falta de alineación en la integridad celular. Además, la ruptura de los nervios simpáticos conlleva

una disminución de la liberación de noradrenalina provocando una estimulación de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , y por ende causando vasoconstricción y estimulación metabólica en esa parte del colgajo. Esta disminución de los niveles de noradrenalina ocurre principalmente durante las primeras 6 a 24 horas posoperatorias. (16) Nosotros decidimos utilizar las dosis del medicamento emulando el estudio descrito por Rorich et al. donde se demostró mediante la monitorización repetida de muestras sanguíneas que una dosis de 2 inch/5 cm/30 mg de nitroglicerina tópica al 2% aplicada en roedores con un peso de 300-350 gramos mantenía niveles de 3mg/dL por más de 2 horas próximas a la aplicación, lo cual triplica el valor necesario para tener un efecto de manera sistémica en humanos. En base a esto, decidimos realizar el diseño del estudio en grupos divididos con dosis cada 24 horas para tener un efecto local principalmente y de 12 horas para mantener los niveles en sangre por arriba de estos valores teniendo como resultado un efecto también a nivel sistémico.

Los resultados de este estudio demuestran un porcentaje mayor de supervivencia en los colgajos del grupo en los que se aplicó nitroglicerina cada 24 horas en comparación con los otros tres grupos la cuál fue estadísticamente significativa. En el grupo 1 (grupo control) y 2 (aplicación de nitroglicerina tópica cada 12 horas) se obtuvieron resultados semejantes, probablemente por que la administración cada 12 horas tiene un efecto adverso a nivel local. Se ha descrito que niveles elevados en sangre pueden desarrollar hipotensión lo cual puede condicionar una hipoperfusión secundaria como efecto adverso, incrementando la isquemia en el tejido y reduciendo la presión de perfusión del colgajo ya comprometido vascularmente. (2)

El grupo 4 en el que se aplicó la nitroglicerina en un área externa al colgajo se evidenció una viabilidad significativamente reducida, probablemente por que el resto de los grupos la aplicación dentro de los límites del colgajo tenga un efecto local en

diferentes grados, sin embargo pudimos evidenciar que la nitroglicerina tópica no ejerce un efecto adecuado para este fin si sólo lo utilizamos a nivel sistémico. Los resultados fueron estadísticamente significativos en el grupo 3. Aún no se tiene definido claramente las dosis exactas para la prevención de necrosis en colgajos cutáneos.

## **Capítulo VIII**

### **CONCLUSIÓN**

Debido a los mecanismos físicos y metabólicos antes descritos implicados durante la operación y en el postoperatorio, es probable que los efectos beneficiosos de la nitroglicerina tópica sean mayores aplicándola directamente sobre las heridas con una frecuencia menor sin necesidad de llegar a un rango de efecto a nivel sistémico, manteniendo una mejor respuesta clínica sin que se puedan presentar efectos no deseados tales como cefalea, hipotensión o hipoperfusión, los cuales lejos de mejorar las condiciones de los colgajos actúen de manera adversa en la supervivencia de estos.

## Capítulo IX

### ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. SERGIO ARMANDO PÉREZ PORRAS**  
Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.

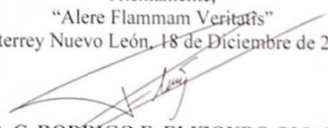
Estimado Dr. Pérez Porras:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso PI19-00336 con fecha del 24 de septiembre de 2019, con el título: "Efecto de la Nitroglicerina tópica en la supervivencia de los colgajos cutáneos", el Comité decidió emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** para su protocolo en base a que satisface los requerimientos institucionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999) y da cumplimiento al reglamento interno de investigación de nuestra institución.

Le reitero que es obligación del Investigador Principal presentar al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación un informe técnico final.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su laboratorio de investigación para que lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité turnara a la instancia pertinente para la eventual suspensión, temporal o definitiva, de la investigación en curso.

Atentamente,  
"Alere Flamam Veritatis"  
Monterrey Nuevo León, 18 de Diciembre de 2019.

  
**DR. C. RODRIGO E. ELIZONDO OMAÑA**  
Presidente del Comité Institucional para el Cuidado  
y Uso de los Animales de Laboratorio.

**Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL)**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos S/N, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México  
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874 Correo Electrónico: investigacionbasica@meduani.com

## Capítulo X

### BIBLIOGRAFÍA

1. K Ghanbarzadeh, OR Tabatabaie, E Salehifar, M Amanlou, G Khorasani. Effect of Botulinum Toxin A and Nitroglycerin on Random Skin Flap Survival in Rats. *Plast Surg* 2016; 24(2):99-102
2. Davis R E, MD, Wachholz J H, MD, Jassir D, MD, Perlyn C A, MD, Agrama M H, MD. Comparison of Topical Anti-ischemic Agents in the Salvage of Failing Random-Pattern Skin Flaps in Rats. *Arch Facial Plast Surg* 1999; 1:27-32
3. Smith D K, MD, Dolan R W, MD, FACS, Effects of Vasoactive Topical Agents on the Survival of Dorsal Skin Flaps in Rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121:220-3
4. Dunn C L, MD, Brodland D G, MD, Griego R D, MD, Huether M J, MD, Fazio M J, MD, Zitelli J A, MD. A Single Postoperative Application of Nitroglycerin Ointment Does Not Increase Survival of Cutaneous Flaps and Grafts. *Dermatol Surg* 2000; 26:425-427
5. W. Scott McDonald, MD, T.P. Role of Nitric Oxide in Skin Flap Delay. *American Society of Plastic Surgeons* 2002; 113(3), 927-931
6. Gatti, J. E., Brousseau, D. A., Silverman, D. G., & LaRossa, D. Intravenous nitroglycerin as a means of improving ischemic tissue hemodynamics and survival. *Annals of Plastic Surgery* 1986; 16(6), 521–526.
7. Rohrich Rodney J. MD, Cherry George W. D. Phil., Spira Melvin MD. Enhancement of Skin-Flap Survival Using Nitroglycerin Ointment, *Plastic and Reconstructive Surgery* 1984; 73(6):943-948.

8. Nichter, L.S., Sobieski, M.W., & Edgerton, M. T. Efficacy of Topical Nitroglycerin for Random-Pattern Skin-Flap Salvage. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1985;75(6), 847–852. <https://doi.org/10.1097/00006534-198506000-00016>
9. Davies, B.W., Lewis, R.D., & Pennington, G. The impact of vasodilators on random-pattern skin flap survival in the rat following mainstream smoke exposure. *Annals of Plastic Surgery* 1998;40(6), 630–636.
10. Yun, M.H., Yoon, E.S., Lee, B.-I., & Park, S.-H. The Effect of Low-Dose Nitroglycerin Ointment on Skin Flap Necrosis in Breast Reconstruction after Skin-Sparing or Nipple-Sparing Mastectomy. *Archives of Plastic Surgery* 2017;44(6), 509–515.
11. Engel, H., Sauerbier, M., Germann, G., & Küntscher, M. V. Dose-dependent effects of a nitric oxide donor in a rat flap model. *Annals of Plastic Surgery* 2007;58(4), 456–460. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000239803.18914.f9>
12. Jurell, G., & Jonsson, C. E. (1976). Increased survival of experimental skin flaps in rats following treatment with antiadrenergic drugs. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 10(3), 169–172.
13. Jurell, G., & Fredholm, B. B. (1981). Early changes in ATP and cyclic AMP levels in experimental critical skin flaps. *Acta physiologica Scandinavica*, 113(1), 33–36.
14. Palmer, B., Jurell, G., & Norberg, K. A. (1972). The blood flow in experimental skin flaps in rats studied by means of the <sup>133</sup> xenon clearance method. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 6(1), 6–12.

15. Jurell, G., Hjemdahl, P., & Fredholm, B. B. (1983). On the mechanism by which antiadrenergic drugs increase survival of critical skin flaps. *Plastic and reconstructive surgery*, 72(4), 518–525
16. Jurell, G., & Hjemdahl, P. (1981). Degeneration release of noradrenaline in skin flaps in rats. *Acta physiologica Scandinavica*, 113(3), 285–289.

## Capítulo XI

### RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Omar Flores Salazar

Candidato para el Grado de

Subespecialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva

Tesis: EFECTO DE LA NITROGLICERINA TÓPICA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS COLGAJOS CUTÁNEOS.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud.

#### Biografía:

Datos personales: Nacido el 16 de marzo de 1987 en la ciudad de Cerralvo, Nuevo León, México. Hijo de Esther Salazar Baldenebro y Luis Onán Flores Mego. Esposo de Jessika Fuentes Cortéz y padre de Dana Sofía Flores Fuentes.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado Médico Cirujano y Partero.

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, grado de Especialista en Cirugía General.

Residente de la subespecialidad de Cirugía Plástica y Reconstructiva, en la Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, Nuevo León, de Marzo 2018 a Febrero 2022.