

Efecto de la infusión intraduodenal de lidocaína sobre pancreatitis aguda experimental*

Jesús Arenas-Osuna, ** Daniel Salazar-Exaire, *** Héctor Martínez-Gómez, **
Manuel Vadillo-Buenfil, *** Carlos Briones-Garduño, & José Guillermo Gómez-Campos**

Resumen

Objetivo: Determinar el efecto de la infusión de lidocaína intraduodenal en etapas tempranas de pancreatitis aguda experimental inducida por la ligadura del conducto biliopancreático común en ratas Wistar.

Material y métodos: Las ratas Wistar fueron divididas en cinco grupos: I, ratas a las que se les ligó el conducto biliopancreático común y se les infundió solución fisiológica dentro del duodeno durante dos horas; II, operadas simuladamente (*sham*) e infundidas con solución salina; III, *sham* con infusión de lidocaína; IV, ratas operadas a las que se les infundió lidocaína a 2 % a través del duodeno, en dosis de 5.8 mg/kg de peso cada 10 minutos, por 240 minutos; V, ratas operadas a las que se les infundió lidocaína, pero la tercera determinación de amilasa sérica se realizó una hora después de suspender la infusión. Todas las ratas fueron sacrificadas y se les realizó estudio histopatológico del páncreas.

Resultados: La inducción de pancreatitis hemorrágica experimental mediante ligadura del conducto biliopancreático aumenta los niveles de amilasa sérica. La lidocaína puede disminuir tanto la actividad de la amilasa ($p < 0.0001$) como las lesiones pancreáticas ($p < 0.0001$); la interrupción de lidocaína incrementa los niveles de amilasa plasmática ($p < 0.001$) y mejora las lesiones inflamatorias ($p < 0.01$).

Conclusiones: La ligadura del conducto biliopancreático es un modelo experimental confirmado histológica y bioquímicamente. Este estudio asegura que la lidocaína intraduodenal mejora el curso bioquímico e histopatológico de una pancreatitis aguda experimental.

Palabras clave: Pancreatitis aguda experimental, lidocaína.

Summary

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of intraduodenal lidocaine infusion in early stages on experimental acute pancreatitis induced by pancreatic bile duct ligation.

Methods: We studied Wistar rats induced by pancreatic-bile duct ligation. In group I, pancreatic bile duct was ligated, intraduodenal physiological solution was infused over 2 h and serum amylase concentration was determined. Group II was sham operated. Group III was sham operated with lidocaine infusion. Group IV rats were operated on as mentioned. Intraduodenal infusion of 2% lidocaine was given at a dose of 5.8 mg/kg/body weight every 10 min over a 240-min period. Group V was operated on and infused with lidocaine, but the third determination of serum amylase was made 1 h after suspending the lidocaine infusion. All rats were sacrificed and histopathological study of the pancreas was performed.

Results: Experimental hemorrhagic pancreatitis can be induced by pancreatic bile duct ligation, which was corroborated by increasing serum amylase levels and histopathological lesions. Lidocaine infusion can significantly decrease amylase activity ($p < 0.0001$) and pancreatic lesions ($p < 0.0001$). Interruption of lidocaine infusion produced a significant increase in plasma amylase levels ($p < 0.001$) and only improved inflammatory pancreatic lesions ($p < 0.01$).

Conclusions: Ligation of the common pancreatic bile duct is an experimental model of acute pancreatitis in rats, confirmed by histological and biochemical methods. Treatment with intraduodenal lidocaine infusion improves reversibly the biochemical and histopathological course of experimental acute pancreatitis.

Key words: Experimental acute pancreatitis, lidocaine.

Introducción

La pancreatitis aguda es una alteración potencialmente seria. Su incidencia varía de 5.4 a 79.8 por 100 mil y conlleva una mortalidad global de 10 a 15 %.¹ Sin embargo, su severidad exhibe una amplia variación, desde una forma leve y autolimitada hasta una forma severa que amenaza la vida. La mayoría de los pacientes que mueren debido a pancreatitis pertenece al grupo con enfermedad severa, cuya mortalidad es de aproximadamente 40 %.²

La patogénesis de la pancreatitis aguda todavía no se comprende del todo. Su curso natural tiene dos fases: la primera (du-

* Llevado a cabo con apoyo de los financiamientos FL-0032/975 y FP 0038/617 del FOFOI-IMSS.

** Departamento de Cirugía, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

*** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

& Unidad de Investigación, Instituto de Salud del Estado de México.

Solicitud de sobretiros:

Daniel Salazar-Exaire, Apartado postal 170 S. J., 55800 Teotihuacán, Estado de México. Tel.: (55) 3093 8548. Fax: (55) 3093 8548.

E-mail: jdsexair@servidor.unam.mx

Recibido para publicación: 24-10-2007

Aceptado para publicación: 30-05-2008

rante las primeras dos semanas después del inicio) se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica debida a la liberación de mediadores vasoactivos y tóxicos provocados por el proceso necrotizante; en la segunda (durante la tercera semana y posteriormente) ocurren las complicaciones sépticas.³

El inicio del daño a las células acinares y la autodigestión pancreática resultan de la liberación de enzimas lipolíticas y proteolíticas. En este sentido existen múltiples teorías acerca de los mecanismos que activan las enzimas pancreáticas. La más aceptada es la obstrucción del conducto pancreático debido a cálculos, lodo biliar o manipulación quirúrgica de la región vateriana, desarrollando edema e inflamación y produciendo secreción enzimática al interior del conducto obstruido, junto con hipertensión ductal y necrosis del tejido pancreático.^{4,5} La secreción pancreática puede estar controlada por secreciones neuroendocrinas y enzimas digestivas que son sintetizadas y almacenadas en las células acinares pancreáticas, siendo liberadas en respuesta a la colecistocinina y a la estimulación colinérgica mediada por fibras aferentes vagales. El tripsinógeno se convierte en tripsina cuando se expone a la enzima duodenal enterocinasa, y poco después la tripsina transforma los otros zimógenos hacia sus formas activas.^{6,7}

Esta interacción neuroendocrina se origina tanto en el nervio vago como en el complejo de ganglios celíacos. La rica inervación macroscópica presente en el segmento cefálico del páncreas refleja la relación cercana, anatómica y funcional entre el duodeno y el páncreas. Es muy probable que el plexo gastroduodenal sea la vía que sigan los reflejos duodenopancreático y duodenogástrico.^{4,8}

A la fecha no existe conocimiento de alguna sustancia que pueda modular la evolución de la enfermedad. Cuando el proceso inicia, el fenómeno inflamatorio puede ser controlado para evitar las formas serias. Sin embargo, algunas sustancias pueden modificar ligeramente sus efectos en un proceso experimental como, por ejemplo, los inhibidores enzimáticos (tiasilol) o los inhibidores de los receptores de colecistocinina u otros como la somatostatina, aunque en la práctica clínica no han demostrado la misma efectividad.^{4,9}

En el otro extremo, la lidocaína, utilizada inicialmente como anestésico local y posteriormente en la supresión de arritmias cardíacas, ocasiona un incremento en el umbral del potencial eléctrico en la membrana celular e inhibe la producción y conducción del impulso nervioso, bloqueando la permeabilidad aumentada temporalmente a los iones de sodio, lo cual ocasiona despolarización leve de la membrana celular.¹⁰

En modelos experimentales de perfusión intraduodenal, la lidocaína también ha podido inhibir varias fosfolipasas, como la A2 y la lisofosfolipasa^{11,12} Estudios en perros con páncreas normales han permitido observar la contracción periódica y sincrónica del estómago y del duodeno, y verificar que la producción intraduodenal de lidocaína suprime la motilidad duodenal y espontáneamente la secreción pancreática y la concentración plas-

mática de polipéptido pancreático. Esto lleva, por tanto, a la conclusión de que la perfusión de lidocaína inhibe la secreción de polipéptido pancreático y la secreción pancreática,^{10,13,14} lo cual probablemente es ocasionado por el control de la conducción del impulso nervioso en el duodeno. Un modelo experimental demostró que la secreción pancreática reapareció 30 minutos después de la supresión de la infusión de lidocaína.^{10,15}

Nosotros utilizamos la ligadura del conducto biliopancreático como un modelo experimental¹⁶⁻¹⁹ para investigar si la inervación duodenopancreática desempeña un papel para desencadenar pancreatitis aguda, interrumpiendo la conducción de los reflejos duodenopancreáticos por medio de la infusión intraduodenal de lidocaína en etapas tempranas de la pancreatitis aguda experimental.

Material y métodos

Las ratas Wistar pesaron 387 ± 28.57 g y se mantuvieron en una habitación a una temperatura de 23 ± 3 °C, en un ciclo luz/oscuridad de 12 horas, con acceso *ad libitum* a agua y a una dieta estándar para ratas. Las ratas fueron cuidadas de acuerdo con los procedimientos recomendados en la *Ley de protección para animales*.²⁰ El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Centro Médico Nacional La Raza, de acuerdo a la *Declaración de Helsinki* y a la *Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio*.

Se utilizó hidrocloruro de lidocaína y reactivos PBS (Sigma Chemical Co., St Louis, MO).

Anestesia y procedimientos quirúrgicos

La anestesia general previa a la cirugía fue inducida por administración subcutánea de hidrocloruro de ketamina, a dosis de 87 mg/kg de peso. Se realizó una laparotomía media donde se identificó el conducto biliopancreático común para ligarlo con nudo simple de seda 3-0 antes de su entrada al páncreas y a la desembocadura a duodeno, para evitar el reflujo biliar.¹⁹ El abdomen se cerró en dos capas, utilizando seda 2-0 en puntos separados. La herida fue cuidada con antisépticos locales, para evitar infección. Los animales falsamente intervenidos se sometieron al mismo procedimiento, pero sin ligadura del conducto biliopancreático.

Todas las ratas sobrevivieron a la cirugía y al despertar tuvieron acceso *ad libitum* al agua y al alimento. A cada rata se le disecó la vena yugular externa, que se mantuvo canalizada con catéter tipo mariposa del número 20, para obtener muestras de sangre. Para evitar sesgos en el procedimiento, las ratas del grupo experimental fueron interrelacionadas con otros grupos de estudio en forma alterna: la primera rata del grupo I alternó con la primera rata del grupo II, posteriormente con la primera rata del grupo III y así sucesivamente.

Determinación de amilasa

Se determinó en un espectrofotómetro Beckman DU-65, con una absorbancia de 405 nm de longitud de onda (CIBA Corning, Co.). El coeficiente de variación dentro y entre cada determinación fue < 7 % y < 12 %, respectivamente. Los resultados se expresaron como unidades de actividad de amilasa por litro de plasma (U/l).

Diseño experimental

Se eligieron cinco grupos de ratas:

Grupo I: cinco ratas control a las cuales se ligó el conducto biliopancreático común con la técnica descrita, introduciendo una cánula de alimentación al duodeno a través del hocico y fijándola a éste con seda de 2-0, procediendo luego al cierre del abdomen utilizando material de sutura no absorbible. Al mismo tiempo se determinó la actividad de amilasa.

Una hora después de la ligadura procedimos a infundir solución salina fisiológica a través de microgotero, a una velocidad de 0.1 ml cada 10 minutos, por un periodo de una hora, determinándose la actividad de la amilasa en la tercera, cuarta y quinta hora. Al final, las ratas fueron sacrificadas bajo anestesia general, inducida con una inyección intravenosa de 1 ml de cloruro de potasio. Seguidamente, el páncreas se extrajo y disecó rápidamente, la mitad del cual se congeló inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -70 °C, mientras que la otra mitad se fijó en buffer de formalina a 10 %, para inclusión en parafina y tinción histológica. A su vez, el plasma se colectó en tubos con sangre heparinizada con borosícolato y mantenido a -70 °C.

Grupo II: cinco ratas como grupo fingido, a las que se les administró la misma anestesia y se les realizó la misma incisión quirúrgica, introduciéndoles luego el tubo duodenal a través del cual las ratas fueron infundidas con una solución salina, como en el grupo I, pero sin ligar el conducto biliopancreático común.

Grupo III: cinco ratas en las mismas condiciones que el grupo II, pero infundidas con lidocaína a través de la cánula duodenal. La actividad de la amilasa se determinó al inicio y posteriormente en las horas 1, 3, 4 y 5. Las ratas fueron sacrificadas trayéndoseles el páncreas para estudio histopatológico.

Grupo IV: cinco ratas a las cuales se ligó el conducto biliopancreático siguiendo la técnica mencionada. La actividad de la amilasa se determinó en el momento basal y una hora después de la ligadura. En ese momento, la infusión intraduodenal de lidocaína a 2 %, disuelta en solución salina se administró a través de microgotero a dosis de 5.8 mg/kg de peso, cada 10 minutos, ajustada con buffer de fosfatos a un pH de 7.0, por un periodo de 240 minutos (dosis total de 27.6 mg). La actividad de la amilasa fue determinada a la tercera, cuarta y quinta hora. Al final, las ratas fueron sacrificadas como las del grupo I y el páncreas se les extrajo para estudio histopatológico.

Grupo V: cinco ratas cuyos conductos biliopancreáticos fueron ligados. Este grupo fue infundido con lidocaína a través de

microgotero, pero la infusión de lidocaína se suspendió en la cuarta hora, analizándose en la quinta hora la actividad de la amilasa, procediendo luego a extraer el páncreas para estudio histopatológico.

Preparación del tejido

Los páncreas se fijaron con formalina incluida en bloques de parafina, para corte de secciones de 4 µm y tinción histológica con hematoxilina y eosina. Todas las laminillas fueron leídas de forma triple y en doble ciego. Los grados histológicos se basaron en una evaluación estandarizada de edema (0-4), hemorragia y necrosis grasa (0-4) e inflamación (0-4). La interpretación histológica se basó en métodos previamente descritos.¹⁴

Análisis estadístico

Todos los resultados se expresaron como media ± desviación estándar. Las diferencias estadísticamente significativas se evaluaron utilizando U de Mann-Whitney. Los valores de p de doble cola menores de 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Los datos fueron analizados con Graph Pad Prism, versión 3.00 para Windows, Graph Pad Software, San Diego California, USA.

Resultados

Actividad de la amilasa

En las ratas del grupo I, la ligadura del conducto biliopancreático y la instilación de solución fisiológica por infusión continua aumentaron la actividad de la amilasa plasmática, existiendo incremento significativo con p < 0.001 en la primera hora, y a las tres, cuatro y cinco con p < 0.0001, en comparación con los niveles de amilasa plasmática en ratas falsamente intervenidas (grupo II) o con lidocaína (grupo III) (figura 1A). El grado histológico y los componentes del *score* total de los páncreas (edema, hemorragia, necrosis e inflamación) cinco horas después de la ligadura del conducto biliopancreático fueron estadísticamente significativos entre los grupos (p < 0.001) (figura 1B).

Pancreatitis aguda

Todas las ratas del grupo I mostraron histológicamente pancreatitis aguda cinco horas después de la ligadura del conducto biliopancreático, mientras que las ratas control *sham* fueron normales. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grados histológicos de pancreatitis aguda del grupo I y los del grupo II (figura 1B). Los páncreas de las ratas falsamente operadas presentaron escaso tejido adiposo (figura 2), mientras que los del grupo I mostraron áreas considerables de tejido adiposo,

especialmente en la región peripancreática. La apariencia típica de la pancreatitis hemorrágica se observa en la figura 3.

Amilasa plasmática

En la figura 4A se muestra que una hora después de la ligadura del conducto biliopancreático el grupo I tuvo un incremento en la actividad de la amilasa, como se describió en la figura 1A. La administración de lidocaína inició una hora después de la ligadura. En el grupo IV encontramos que después de una hora de ligadura del conducto biliopancreático, la actividad de la amilasa se incrementó significativamente en comparación con la amilasa basal (400.3 ± 28.9 versus 465 ± 37.12 , $p < 0.01$), sin acusar diferencias significativas entre el grupo I y el grupo IV después de una hora. Este incremento se bloqueó cuando la lidocaína se administró durante cuatro horas, mientras que la actividad de la amilasa disminuyó significativamente en las horas 3, 4 y 5, después de la ligadura del

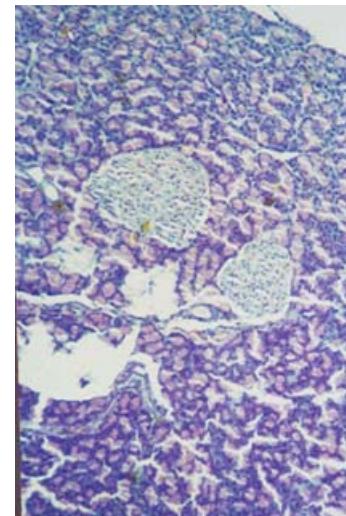
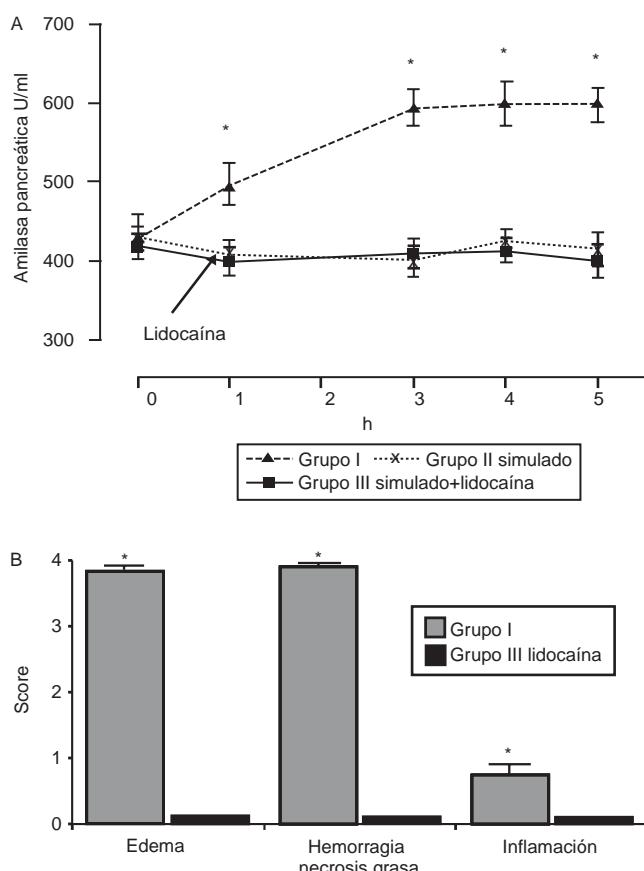


Figura 2. Páncreas de rata después de la operación fingida. En ratas del grupo II, acinos pancreáticos normales y conducto pancreático normal marcado por epitelio columnar. Tinción hematoxilina-eosina (40 x).

conducto biliopancreático (593 ± 23.6 versus 402 ± 33.60 , 601 ± 28 versus 386 ± 20 , 599 ± 22.6 versus 399 ± 29.60 , respectivamente; $p < 0.001$). En el grupo V se muestra la respuesta de la actividad de la amilasa pancreática al suspender la infusión intra-duodenal de lidocaína, obsérvese cómo se incrementa la actividad de la amilasa plasmática en forma significativa ($p < 0.001$).

La figura 4B señala el grado histológico y los componentes del *score* total de los páncreas (edema, hemorragia, necrosis e

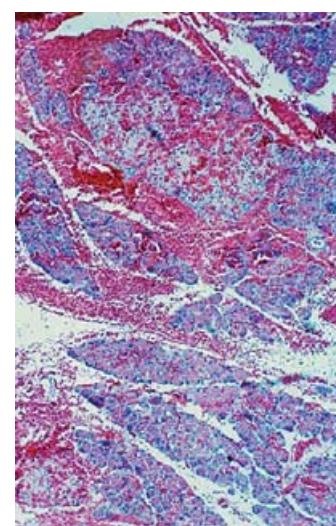


Figura 3. Páncreas de rata cinco horas después de la ligadura biliopancreática. En ratas del grupo I, acino y conducto pancreático con hemorragia severa. Tinción hematoxilina-eosina (40 x).

inflamación) del grupo IV, en comparación con el grupo I, cinco horas después de la ligadura del conducto biliopancreático y cuatro horas después de la infusión intraduodenal de lidocaína. Se puede observar disminución significativa en el grado de edema, hemorragia y necrosis grasa ($p < 0.001$).

Lesiones pancreáticas

La infusión continua de lidocaína disminuyó el grado de hemorragia pancreática con escaso tejido adiposo, edema moderado y muy poca necrosis grasa (figuras 4B y 5).

Interrupción de la infusión de lidocaína

Para determinar si la infusión continua de lidocaína también está involucrada en la lesión pancreática y en la actividad de la amilasa, examinamos el efecto de la interrupción de la infusión continua de lidocaína por una hora, manteniendo la ligadura del conducto biliopancreático. En la figura 4A encontramos que la activi-

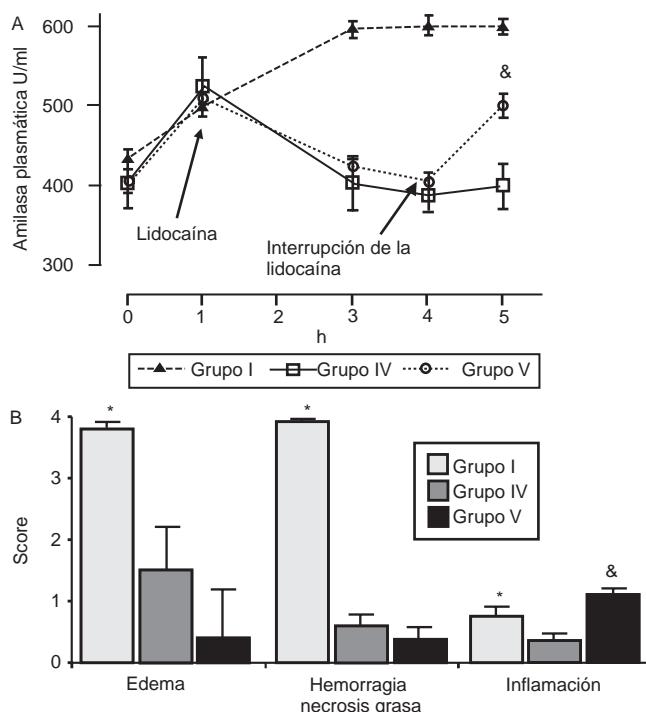


Figura 4. A) Efecto de la infusión intraduodenal de lidocaína sobre la actividad de la amilasa en ratas del grupo IV ($*p < 0.0001$). La respuesta de la actividad de amilasa pancreática al suspender la infusión intraduodenal de lidocaína (grupo V) ($\&p < 0.001$). B) Grado histológico y todos los componentes del score total del páncreas (edema, hemorragia, necrosis e inflamación) cinco horas después de la ligadura del conducto biliopancreático y a cuatro horas de la infusión intraduodenal de lidocaína, entre el grupo I y el grupo IV.

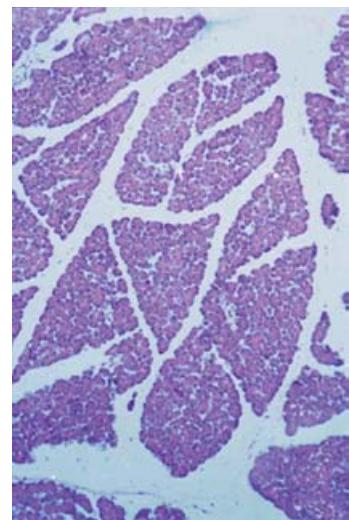


Figura 5. Páncreas de rata cuatro horas después de la infusión intraduodenal de lidocaína y cinco horas después de la ligadura biliopancreática (grupo IV): edema focal leve en el parénquima, sin hemorragia ni necrosis grasa. Tinción hematoxilina-eosina (40 x).

dad de la amilasa se incrementó significativamente en el grupo V, y en forma reversible en la hora 4 versus 5 (416.28 ± 28 versus 499 ± 33) ($p < 0.001$). También identificamos diferencias significativas entre los grupos IV y V (399 ± 29.60 versus 496 ± 33) ($p < 0.001$). Las figuras 4B y 6 muestran el grado histológico y los componentes del *score* total del experimento (edema, hemorragia, necrosis e inflamación), como se describe en la figura

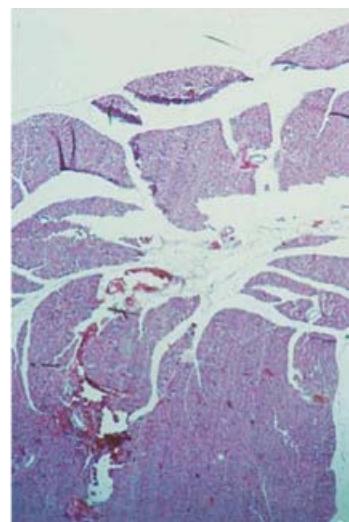


Figura 6. Páncreas de rata cinco horas después de la ligadura biliopancreática y una hora después de la interrupción de la infusión intraduodenal de lidocaína (grupo V). Edema focal leve en el parénquima, con hemorragia focal. Tinción hematoxilina-eosina (40 x).

4A. Hubo leve incremento en el grado de edema, hemorragia y necrosis grasa, prevaleciendo la inflamación ($p < 0.001$), la necrosis grasa y la hemorragia leve ($p = \text{NS}$), indicando así un papel significativo de la lidocaína sobre la actividad de la amilasa en la pancreatitis aguda (figura 4B).

Discusión

Los experimentos presentados demuestran que la ligadura del conducto biliopancreático común en ratas ocasiona cambios significativos en la actividad de la amilasa y en el tejido pancreático durante las primeras horas. La infusión intraduodenal de lidocaína puede mejorar las etapas iniciales de la pancreatitis aguda experimental. Además, el tratamiento con lidocaína no solo disminuyó sustancialmente la actividad de la amilasa durante las primeras dos horas de infusión, sino que también tuvo un efecto reversible sobre la lesión del páncreas. En este modelo, la inactivación rápida de la actividad de la amilasa es ambigua. Los anestésicos locales se fijan sobre los canales de sodio, bloqueando el flujo al interrumpir temporalmente la generación, conducción y propagación del impulso, conforme desaparece la capacidad de desencadenar el potencial de acción.^{4,21} La lidocaína también estabiliza todas las membranas, tiene propiedades anticolinérgicas y antihistamínicas e inhibe la fosfolipasa A₂, interfiriendo con la liberación de los mediadores de la inflamación.^{4,22} Así mismo, la lidocaína probó beneficios para la proctitis ulcerosa²³ y la colitis experimental,²⁴ bloqueando los reflejos nerviosos intramurales involucrados en la hipersecreción intestinal inducidos por la toxina colérica.²⁵

La patogénesis de la pancreatitis aguda aún no es comprendida del todo. Puede ser causada por liberación de enzimas pancreáticas y por autodigestión pancreática.²⁶ Existen estudios donde se han administrado grandes dosis de ceruleína, ya sea subcutánea o por inyección retrógrada del conducto biliopancreático común, lo cual produce pancreatitis aguda experimental en todas sus fases (edema, necrosis grasa, vacuolas acinares, hemorragia y necrosis extensa). La causa central de este daño es la activación del tripsinógeno.^{15,27,28} Sin embargo, estos modelos pueden estar lejos de simular la pancreatitis aguda del humano, ya que en éste la causa más aceptada es la obstrucción por un lito biliar.¹⁵ La experiencia de varios autores indica que el mejor modelo experimental de pancreatitis aguda en ratas es aquel donde se liga el conducto biliopancreático común.^{14,15}

Encontramos que la ligadura del conducto biliopancreático en ratas (figura 1A) produjo aumento de la actividad de la amilasa sérica durante las primeras horas, donde notamos que el modelo fue reproducible, ya que durante la primera hora todas las ratas presentaron incremento de la amilasa sérica. Esto último ya había sido demostrado por varios autores.^{13,15}

Las enzimas pancreáticas se sintetizan y almacenan en las células acinares pancreáticas y se liberan como respuesta a la

colecistoquinina, una hormona secretada por el duodeno, frente a la presencia de ácidos grasos, oligopeptidos y algunos aminoácidos en el duodeno. Hay evidencias de modelos experimentales donde la secreción de esta hormona depende de la inervación intrínseca del duodeno.²⁹ Además, la secreción de las enzimas pancreáticas depende también de la inervación vagal.¹⁶ En base a lo anterior, Chen y colaboradores²⁹ demostraron que la secreción enzimática del páncreas normal de perro se bloqueaba en presencia de anestésicos locales del tipo de la lidocaína.

Nosotros estudiamos el efecto benéfico de bloqueadores del impulso nervioso del tipo de la lidocaína en un modelo experimental de pancreatitis aguda en ratas, intentando correlacionar el incremento de las enzimas pancreáticas con el grado de destrucción histológica pancreática, particularmente hemorragia y necrosis celular, tal como se observa en las figuras 1B y 4B. Posteriormente hallamos que la lidocaína disminuyó significativamente la concentración de amilasa sérica a niveles casi normales, confirmando que la liberación de enzimas pancreáticas está regulada tanto por inervación vagal como por el sistema nervioso intrínseco del duodeno, lo que permite la correlación histopatológica ya que después de la infusión de lidocaína se observa solo edema en el tejido pancreático, pero sin hemorragia ni necrosis grasa, lo que comprueba que la lidocaína pudiera mejorar el daño del tejido pancreático ocasionado por la liberación pancreática acinar (figuras 1B y 4B). Es de hacer notar, además, que en los resultados histopatológicos no se observaron microabscesos (focales o confluentes) ni necrosis acinar, lesiones observadas en estadios avanzados de pancreatitis aguda.^{14,30}

Un punto importante a considerar en nuestro estudio es que el efecto de la lidocaína mostró mayor eficacia durante la primera hora de infusión al lograr disminuir a la mitad la actividad de amilasa sérica, mientras que durante las dos horas restantes solo logró disminuir la otra mitad de dicha concentración (figura 4A). Este efecto rápido de la lidocaína ha sido confirmado por otros estudios de la secreción pancreática normal.²⁹ Además, en perros se ha demostrado que la lidocaína a dosis de 50 mg/kg/peso provoca un efecto antiarrítmico.^{29,26} En ratas utilizamos una dosis de 5.8 mg/kg de peso, sin observar efectos tóxicos.

No conocemos estudios previos que informen con mayor detalle las propiedades farmacocinéticas de la lidocaína en pancreatitis aguda, por lo que consideramos que para llegar a una conclusión más definitiva y certera de este efecto, se deberán realizar nuevos ensayos de eficacia terapéutica, con muestras más amplias y representativas.

Cabe mencionar que el grupo V (con supresión de la infusión de lidocaína) fue agregado para comprobar la importancia de la infusión continua de la lidocaína sobre la pancreatitis aguda. Las muestras obtenidas una hora después permitieron comprobar incremento significativo de la amilasa sérica, correlacionado con cambios histopatológicos de hemorragia focal y edema (figura 4B). Estas evidencias no habían sido comprobadas con anterioridad y apoyan la hipótesis de que la lidocaína en infusión

pudiera tener un efecto terapéutico benéfico en pancreatitis aguda. Hay que advertir, sin embargo, que extrapolar estos resultados para pancreatitis aguda humana requiere investigaciones farmacológicas más amplias y estudios clínicos controlados en fase II.³⁰

En resumen, la ligadura del conducto biliopancreático común en ratas es un modelo experimental adecuado de pancreatitis aguda, confirmado por métodos histológicos y bioquímicos, permitiéndonos afirmar que el tratamiento con infusión intraduodenal de lidocaína mejora reversiblemente el curso inicial bioquímico e histológico de la pancreatitis aguda experimental.

Referencias

1. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999;340:1412-1417.
2. Nagar AB, Gorelick FS. Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:439-443.
3. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005;25:1-15.
4. Cosen-Binker LI, Binker MG, Negri G, Tiscornia O. Acute pancreatitis: possible initial triggering mechanism and prophylaxis. *Pancreatology* 2003;3:445-456.
5. Williams JA. Intracellular signaling mechanisms activated by cholecystokinin-regulating synthesis and secretion of digestive enzymes in pancreatic acinar cells. *Annu Rev Physiol* 2001;63:77-97.
6. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:97-104.
7. Schroder T, Kinnunen PK, Lempinen M. Xylocaine treatment in experimental pancreatitis in pigs. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:863-865.
8. Bertsch T, Fischer EG. Phospholipase A2 and acute pancreatitis in rats. *Gut* 1999;44:290.
9. Kunze H, Nahas N, Traynor JR, Wurl M. Effects of local anaesthetics on phospholipases. *Biochim Biophys Acta* 1976;441:93-102.
10. Kinasiewicz A, Juszczak M, Mazurek AP, Rowinski W, Pachecka J, Fiedor P. Lidocaine as a protective agent during pancreas cold ischemia. *Acta Pol Pharm* 2000;57:455-458.
11. Boyes RN, Adams HJ, Duce BR. Oral absorption and disposition kinetics of lidocaine hydrochloride in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1970;174:1-8.
12. Samuel I, Toriumi Y, Yokoo H, Wilcockson DP, Trout JJ, Joehl RJ. Ligation-induced acute pancreatitis in rats and opossums: a comparative morphologic study of the early phase. *J Surg Res* 1994;57:299-311.
13. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 1992;103:205-213.
14. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992;215:44-56.
15. Merriam LT, Wilcockson D, Samuel I, Joehl RJ. Ligation-induced acute pancreatitis increases pancreatic circulating trypsinogen activation peptides. *J Surg Res* 1996;60:417-421.
16. Álvarez-Castello R. Evolución de la pancreatitis aguda experimental en ratas Wistar sometidas a vagotomía. *Cir Cir* 2002;70:267-274.
17. Walker NI. Ultrastructure of the rat pancreas after experimental duct ligation. *Am J Pathol* 1987;126:439-451.
18. Bilchik AJ, Leach SD, Zucker KA, Modin MI. Experimental models of acute pancreatitis. *J Surg Res* 1990;48:639-647.
19. Ohshio G, Saluja A, Steer L. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology* 1991;100:196-202.
20. Ley de protección a los animales del Distrito Federal. *Diario Oficial de la Federación*, 7 de enero de 1981.
21. Portiansky EL, González PH. Protective effect of lidocaine in the experimental foot-and-mouth disease pancreatitis. *Experientia* 1995;51:1060-1062.
22. MacGregor RR, Thorner RE, Wright DM. Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites. *Blood* 1980;56:203-209.
23. Bjorck S, Dahlstrom A, Ahlman H. Topical treatment of ulcerative proctitis with lidocaine. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:1061-1072.
24. McCafferty DM, Sharkey KA, Wallace JL. Beneficial effects of local or systemic lidocaine in experimental colitis. *Am J Physiol* 1994;266:G560-G567.
25. Cassuto J, Sewert A, Modal M, Lundgren O. The involvement of intramural nerves in cholera toxin induced intestinal secretion. *Acta Physiol Scand* 1983;117:195-202.
26. DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:494-501.
27. Adler G, Hahn C, Kern HF, Rao KN. Cerulean-induced pancreatitis in rats. Increased lysosomal enzyme activity and autophagocytosis. *Digestion* 1985;32:10-13.
28. Yamaguchi H, Kimura T, Mimura K, Nawata H. Activation of proteases in cerulein-induced pancreatitis. *Pancreas* 1989;4:565-571.
29. Chen MH, Jofe SN, Magee DF, Murphy RF, Naruse S. Cyclic changes of plasma pancreatic polypeptide and pancreatic secretion in fasting dogs. *J Physiol* 1983;341:453-461.
30. Laurer S, Freise H, Fischer LG, Singbartl, Aken HV, Lerch MM, et al. The role of thoracic epidural analgesia in receptor-dependent and receptor-independent pulmonary vasoconstriction in experimental pancreatitis. *Anesth Analg* 2007;105:453-459.