

Cirugía y Cirujanos

Volumen
Volume **70**

Número
Number **4**

Julio-Agosto
July-August **2002**

Artículo:

Evolución de la pancreatitis aguda experimental en ratas Wistar sometidas a vagotomía

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Evolución de la pancreatitis aguda experimental en ratas Wistar sometidas a vagotomía

Dr. Rafael Álvarez-Castelló*

Resumen

Objetivo: determinar el efecto de la vagotomía troncular en etapas tempranas de la pancreatitis aguda experimental, inducida por ligadura del conducto de drenaje pancreático en ratas Wistar.

Material y métodos: estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo. Se utilizaron ratas Wistar con peso promedio de 307 ± 21 g, divididas en dos grupos de cinco ratas cada uno. Se realizó en todas ellas oclusión del conducto de drenaje pancreático. Al grupo control no se le realizó otro procedimiento. Al grupo experimental se le realizó vagotomía troncular inmediatamente después de haber ligado el conducto pancreático. A todas las ratas se les determinó amilasa sérica antes de iniciar el experimento, así como a las 2 y 4 horas de ocluir el conducto pancreático. Todas las ratas fueron sacrificadas y sometidas a extracción del páncreas para estudio histopatológico a las 4 horas de ser ocluido dicho conducto.

Resultados: el grupo control presentó elevación promedio de 522 U/l de amilasa a las 2 horas de la ligadura del conducto pancreático contra un incremento promedio de 138 U/l en el grupo experimental respecto a la muestra basal. A las 4 horas de la ligadura el incremento promedio fue de 1,149 con respecto al valor basal en el grupo control mientras que en el grupo experimental fue de 534 U/l. En cuanto a la valoración histopatológica de gravedad de la pancreatitis el grupo control presentó una calificación de 3.1 contra 2.3 del grupo experimental. Aparte del edema pancreático que fue más grave en el grupo control se encontró hemorragia y necrosis grasa únicamente en el grupo control en una rata. Todas las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas.

La vagotomía troncular sí mejora el curso de la pancreatitis aguda experimental en ratas Wistar en etapas iniciales según criterios bioquímicos e histopatológicos.

Palabras clave: pancreatitis aguda, vagotomía, amilasa, conducto pancreático.

Summary

Objective: To determine the effect of vagotomy in early stages of experimental acute pancreatitis induced by occlusion of pancreatic duct in Wistar rats.

Material and methods: Experimental, prospective, longitudinal and comparative study. Wistar rats with 307 ± 21 g average weight were used. These were divided in two groups of five rats each. All rats underwent occlusion of pancreatic duct. Not other procedure was performed on the control group. The experimental group also underwent vagotomy. Measurements of seric amylase were taken prior to occlusion of pancreatic duct, and two and 4 hours later. All rats were sacrificed and submitted to excision of pancreas for histopathologic study.

Results: Both groups had similar basal levels of amylase. Two after the occlusion of pancreatic duct, controls presented a 522 U/L average increase compared with 138 U/L average increase in experimental group. After 4 h, the increase was 1,149 U/L in the control group against 534 U/L in the experimental group. Final histopathologic score of severity was 3.1 for control group and 2.3 for experimental group. Both groups presented edema, more severe in control group; however, fat necrosis and hemorrhage were present only in control group in one rat. All differences between groups were statistically significant.

Use of vagotomy improves the course of experimental acute pancreatitis in early stages in Wistar rats.

Key words: Acute pancreatitis, Vagotomy, Amylase, Pancreatic duct.

* Servicio de Cirugía General.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Presentado en: Sesión General del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" el 16 de Noviembre del 2001.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Rafael Álvarez-Castelló

Fundadores 55, Cd. Satélite, Naucalpan, Estado de México.

Teléfono Domicilio: 5344 6938

Teléfono Celular: 044 55 9100 4411

Radiolocalizador: 5449 5299 clave 9100 4411.

Recibido para publicación: 22-02-2002.

Aceptado para publicación: 20-05-2002.

Introducción

La pancreatitis aguda es un padecimiento frecuente manejado por el cirujano general que representa todavía un reto en su manejo. Existen diversas propuestas terapéuticas para su manejo, las cuales continúan siendo motivo de controversia. En la literatura médica no existen antecedentes donde se sugiera a la vagotomía como alternativa terapéutica de la pancreatitis aguda.

El concepto fisiopatológico que tenemos actualmente sobre la pancreatitis aguda fue introducido por Chiari en 1896

en un artículo publicado en la revista "Z Heilkunde" donde por primera vez se menciona a la pancreatitis aguda como una inflamación de origen no bacteriana en el páncreas a consecuencia de la activación, liberación intersticial y digestión de la glándula por sus propias enzimas. Existen dos criterios diagnósticos para definirla. El primero es la elevación de los niveles plasmáticos de las dos enzimas pancreáticas principales (amilasa y lipasa) a un nivel mayor de cinco veces el límite superior de margen normal. El segundo es la evidencia de pancreatitis aguda por hallazgos ultrasonográficos, tomográficos, quirúrgicos o de necropsia. Contamos con un reporte publicado por Mouret en 1895 donde se menciona que perros tratados con altas dosis de acetilcolina desarrollaban pancreatitis. El nervio vago libera acetilcolina a nivel pancreático. Mouret sugirió que dicha lesión era inducida por la generación de tripsina activa⁽¹⁾ (Figura 1).

En condiciones fisiológicas normales el páncreas fabrica proenzimas digestivas inactivas también llamadas zimógenos. Estas proenzimas son activadas al entrar en contacto con la enterokinasa en el duodeno. Las condiciones que permiten aparecer a la pancreatitis aguda son: la generación de enzimas activas, en suficiente cantidad, que no sean contrarrestadas por inhibidores y que sean ubicadas en lugar donde ejercen efecto nocivo. De estas condiciones, la de mayor importancia es la generación de enzimas. Esta generación se encuentra íntimamente ligada a estímulos hormonales y neurológicos.

La función gastrointestinal está modulada por una serie de reflejos mediados por el nervio vago que incluyen el reflejo gastrogástrico, el enterogástrico, el hepatopancreático y el gastrocólico⁽²⁾. El sistema nervioso parasimpático a través del nervio vago, ejerce un control significativo sobre la secreción pancreática^(3,4). La administración de atropina dramáticamente reduce la secreción interdigestiva de proteínas y enzimas pancreáticas⁽⁵⁾. Tanto la fase cefálica de la secreción pancreática como la fase gástrica que es mediada por la distensión gástrica, se interrumpen con la vagotomía. En la fase intestinal, los estímulos por péptidos, aminoácidos, ácidos grasos y monoglicéridos son mediados por reflejos vagales. Probablemente los hidrogeniones también estimulan la secreción pancreática por vía vagal⁽⁶⁻⁸⁾. La vagotomía anula los incrementos en la secreción pancreática sin anular la elevación de niveles plasmáticos de colecistokinina. Se ha observado en los modelos experimentales de separación del jugo biliopancreático y en la infusión intraduodenal de caseína para liberar colecistokinina endógena, que la vagotomía aguda bilateral subdiafragmática anula completamente el incremento en la secreción de proteínas pancreáticas observada en dichos modelos^(9,10).

La secreción pancreática inducida por dosis bajas de colecistokinina está alterada en los humanos después de la vagotomía⁽¹¹⁾. La vagotomía truncal y extragástrica así como

la administración de fármacos anticolinérgicos disminuyen dramáticamente la respuesta a la secreción pancreática de bicarbonato y enzimas estimuladas por productos de la digestión de proteínas, grasas y HCL⁽¹²⁾. Se piensa que la vagotomía y los anticolinérgicos bloquean un reflejo vagovagal del intestino al páncreas que es medidor de gran parte de la respuesta enzimática y potencia la respuesta de secreción de bicarbonato a los estimulantes intestinales. Se ha demostrado en perros que la latencia de la respuesta secretoria enzimática a estimulantes intestinales es mucho más corta que el tiempo más corto requerido para la liberación y acción de la colecistokinina. Lo anterior apoya la hipótesis que indica que las vías vagales ejercen un efecto independiente al hormonal en la secreción pancreática⁽¹³⁾. La colecistokinina estimula la secreción pancreática no sólo a través de receptores específicos en las células acinares, sino también por interacción con el sistema colinérgico⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Existen estímulos duodenales tanto dependientes como independientes de colecistokinina que estimulan las fibras vagales aferentes de la mucosa gastroduodenal y que utilizan una vía colinérgica común para mediar la secreción pancreática⁽¹⁸⁾.

La somatostatina originalmente aislada de extractos de hipotálamo es un potente inhibidor de la secreción pancreática de enzimas. En estudios recientes se ha observado que dicho efecto está mediado por vías vagales⁽¹⁹⁾. La activación vagal central por un análogo de la TRH estimula la liberación de óxido nítrico gástrico en ratas. El óxido nítrico endógeno a su vez estimula la secreción pancreática exocrina y endocrina en humanos⁽²⁰⁾. Existe también acción inhibitoria en la secreción de enzimas pancreáticas por el péptico relacionado al gene de la calcitonina (CGRP) que al parecer depende de los nervios vagos intactos⁽²¹⁾.

Tanto en humanos como en animales de experimentación, la transección vagal reduce las respuestas pancreáticas a los estimulantes intestinales profundos^(22,23). Un estudio realizado en ratas Wistar inducidas con pancreatitis que fueron infundidas con lidocaína en duodeno, demostró menor gravedad en la pancreatitis del grupo experimental con respecto al control⁽²⁴⁾.

Existen dos modelos de activación enzimática prematura en ratas. Uno de ellos muestra que al existir estimulación con dosis supramáximas de un análogo de la colecistokinina (ceruleína) ocurre auto activación de la principal pro enzima (tripsinógeno) a nivel intracelular. En este caso no existe separación de las distintas enzimas intracelulares en vacuolas separadas desde su formación. *In vitro*, las enzimas lisosómicas como la cathepsina B pueden activar al tripsinógeno. Esto nos lleva a pensar que las vías vagales intactas posiblemente sean necesarias para la activación enzimática prematura⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Existen inhibidores enzimáticos a nivel pancreático que contrarrestan la activación enzimática hasta un cierto límite.

Los mayores inhibidores de las proteasas son el inhibidor pancreático de la tripsina producido localmente y los que circulan: alfa-macroglobulina, alfa 1-antitripsina e inhibidor de la C1-esterasa⁽²⁸⁾. Cuando hay exceso de enzimas por exceso de estimulación, se rebasa la capacidad de estos inhibidores protectores.

La vagotomía fue utilizada satisfactoriamente en un caso de pancreatitis aguda recurrente debida a alteración del esfínter de Oddi en una paciente joven. Esta observación sugiere que la vagotomía favorece la relajación de dicho esfínter disminuyendo así la obstrucción al drenaje pancreático que permite a las enzimas ubicarse donde son nocivas por la hipertensión del conducto pancreático⁽²⁹⁾. Por otro lado la bilis daña el revestimiento de los conductos intrapancreáticos permitiendo la fuga enzimática y lesión tisular. La vagotomía disminuye el estímulo para liberar bilis.

De lo anterior surgió la idea de probar el uso de la vagotomía en pancreatitis aguda, porque ésta disminuye el número

de enzimas, las probabilidades de activación prematura, las probabilidades de exceder el número de inhibidores, así como las probabilidades de ubicar las enzimas en sitios donde pueden ser dañinas. Entre los modelos adecuados aceptados para el estudio de la pancreatitis aguda se encuentra el de oclusión del drenaje pancreático que es el utilizado en el presente estudio^(30,31) (Figura 2).

Métodos

Animales: fueron utilizados dos grupos de cinco ratas Wistar con un peso de 307 ± 21 g. Éstas fueron mantenidas en un bioterio dentro de jaulas metabólicas bajo un margen de temperatura ambiental entre 18 y 24 grados centígrados en condiciones normales de luz/oscuridad. Fueron alimentadas con comida estandarizada para ratas y agua, ambos a libre demanda. Las ratas fueron manejadas según los procedimientos recomendados por la Guía para el Cuidado y Uso



Figura 1. En esta figura se aprecian las interacciones fisiopatológicas que ocurren entre diversas sustancias durante la pancreatitis aguda sin vagotomía. Es notoria la importancia del estímulo nervioso en la secuencia de acontecimientos.

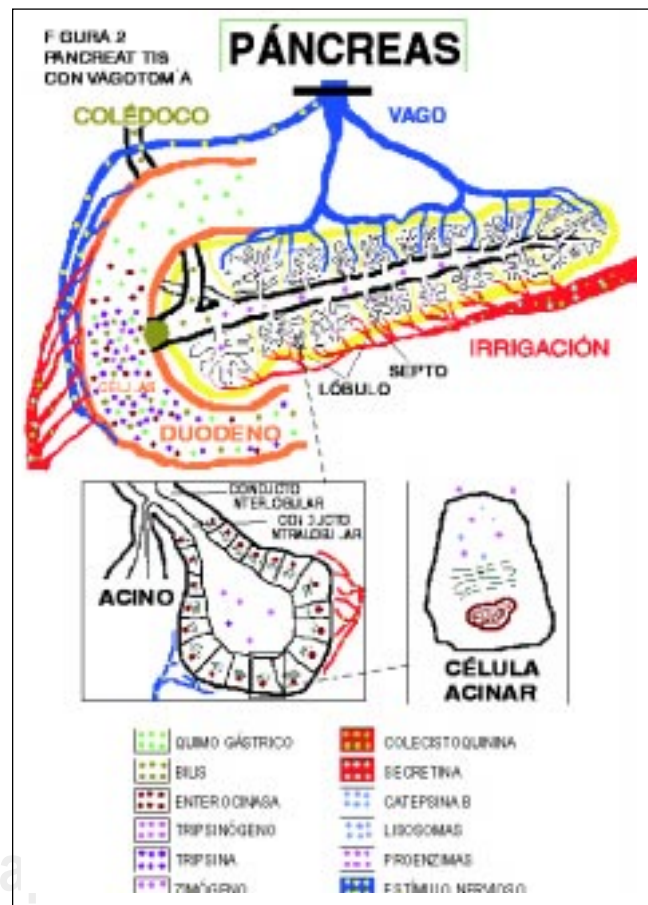


Figura 2. En esta figura apreciamos las interacciones que ocurren entre diversas sustancias durante la pancreatitis aguda con vagotomía. Es notoria la disminución de las sustancias estimulantes al cesar el estímulo nervioso.

de los animales de laboratorio editada por el Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos⁽³²⁾.

Anestesia y procedimientos quirúrgicos: se administró a las ratas anestesia general utilizando Ketamina para uso veterinario a dosis de 60 mg/kg por vía intramuscular y xilacina a dosis de 20 mg/kg también por vía intramuscular. Se realizó incisión abdominal sobre línea media disecando los tejidos de la pared abdominal hasta llegar a la cavidad abdominal. Dentro de la cavidad abdominal fueron identificados con mínima manipulación de los tejidos el duodeno, el páncreas y el conducto de drenaje pancreático y biliar. Este conducto fue ligado con un nudo simple de seda calibre tres ceros en la región previa a su unión con el conducto de drenaje biliar y de la desembocadura a duodeno evitando así el ingreso de bilis al páncreas.

En el diseño experimental fueron utilizados dos grupos de ratas:

Grupo control: constituido inicialmente por ocho ratas de las cuales fallecieron tres al momento de la inducción anestésica o durante el procedimiento por efectos de la misma. De las cinco ratas restantes a cada una se le tomó muestra intracardíaca de sangre para determinación de amilasa sérica antes de realizar otros procedimientos. Posteriormente les fue ligado el conducto de drenaje pancreático de acuerdo a la técnica ya descrita sin realizarles algún otro procedimiento, y cerrando la pared abdominal con súrgete continuo utilizando nylon calibre 4 ceros en un solo plano. Este grupo fue sometido nuevamente a toma de muestra de sangre intracardíaca a las 2 horas y a las 4 horas de la ligadura del conducto de drenaje pancreático. Inmediatamente después de la toma de la última muestra de amilasa, las ratas fueron sacrificadas y se les realizó escisión total del páncreas y estructuras vecinas para su estudio histopatológico.

Grupo experimental: integrado inicialmente por siete ratas de las cuales una falleció antes de concluir el estudio y la otra fue excluida del estudio por ocurrir alteración de una de sus muestras de sangre extraída, quedando cinco ratas. Este grupo fue sometido a ligadura del conducto de drenaje pancreático utilizando el mismo procedimiento que en el grupo control. Se realizó además vagotomía troncular total infradiaphragmática realizando sección de un tramo de 3 mm de esófago terminal y ligando con nudos simples de seda calibre tres ceros tanto el cabo distal del esófago como el cabo de la unión al estómago. De igual manera se cerró la pared abdominal con nylon calibre 4 ceros utilizando súrgete continuo en un plano. Este grupo también fue sometido a tomas de muestra de sangre por vía intracardíaca a las 2 y a las 4 horas de la ligadura del conducto de drenaje pancreático. Posteriormente fueron sacrificadas y sometidas a escisión total del páncreas y estructuras vecinas para su estudio histopatológico. Para evitar sesgos en el procedimiento, las ratas del grupo experimental fueron sometidas al procedimiento de manera alternada con las ratas del grupo con-

trol de forma tal que la secuencia utilizada fue: 1, 15, 2, 14, 3, 13, 4, 12, 5, 11, 6, 10, 7, 9, 8; donde las primeras siete ratas

Cuadro I. Criterios de evaluación histopatológica

Edema	
0	Ausente
0.5	Expansión focal de septos interlobares
1	Expansión difusa de septos interlobares
1.5	Igual que 1 + expansión focal de septos interlobulares
2	Igual que 1 + expansión difusa de septos interlobulares
2.5	Igual que 2 + expansión focal de septos interlobulares
3	Igual que 2 + expansión difusa de septos interlobulares
3.5	Igual que 3 + expansión focal de espacios interlobulares
4	Igual que 3 + expansión difusa de espacios interlobulares
Necrosis acinar	
0	Ausente
0.5	Ocurrencia focal de 1 a 4 células necróticas
1	Ocurrencia difusa de 1 a 4 células necróticas
1.5	Igual que 1 + ocurrencia focal de 5 a 10 células necróticas
2	Ocurrencia difusa de 5 a 10 células necróticas
2.5	Igual que 2 + ocurrencia focal de 11 a 16 células necróticas
3	Ocurrencia difusa de 11 a 16 células necróticas
3.5	Igual que 3 + ocurrencia focal de más de 16 células necróticas
4	Más de 16 células necróticas
Hemorragia y necrosis grasa	
0	Ausente
0.5	1 Foco
1	2 Focos
1.5	3 Focos
2	4 Focos
2.5	5 Focos
3	6 Focos
3.5	7 Focos
4	8 o más focos
Inflamación e infiltrado perivascular	
0	0 a 1 Leucocitos intralobulares o perivasculares
0.5	2 a 5 Leucocitos intralobulares o perivasculares
1	6 a 10 Leucocitos intralobulares o perivasculares
1.5	11 a 15 Leucocitos intralobulares o perivasculares
2	16 a 20 Leucocitos intralobulares o perivasculares
2.5	21 a 25 Leucocitos intralobulares o perivasculares
3	26 a 30 Leucocitos intralobulares o perivasculares
3.5	Más de 30 leucocitos o microabscesos focales
4	Más de 35 leucocitos o microabscesos confluentes

Muestra los criterios de severidad histopatológica empleados en el estudio. Tomado de: Schmidt J, Rattner D, Lewandowski K. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*, 1992; 215 (1): 44-56.

formaron parte del grupo control y las últimas ocho formaron parte del grupo experimental.

Ensayo para la determinación de amilasa sérica: después de extraer el suero mediante centrifugación de las muestras de sangre, éste fue colocado en tubos Ependorf y procesado para determinación de amilasa en un autoanalizador de química clínica Ilab 600, con un cambio de absorbancia a los 2 minutos y a 405 nm de longitud de onda (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA). Los resultados fueron expresados como unidades de actividad de amilasa, por litro de plasma (U/l).

Preparación de los cortes histológicos: el tejido pancreático fue fijado en formaldehído. Posteriormente fue incluido en bloques de parafina y cortado en secciones de 5 micrómetros. Fue teñido con hematoxilina y eosina. Las laminillas obtenidas fueron leídas por dos patólogos utilizando técnica ciega al azar. La interpretación histológica llevó a una calificación de gravedad de la pancreatitis donde la mayor cantidad equivale a una mayor severidad (Cuadro I). Este modelo fue evaluado por otros autores quienes demostraron su utilidad⁽³⁰⁾.

Aspectos éticos: el estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" previo a su realización. Las ratas fueron manejadas según los procedimientos recomendados por la Ley de Protección a los Animales del Distrito Federal⁽³²⁾ y según la Guía para el Cuidado y Uso de los

Animales de Laboratorio editada por el Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos⁽³³⁾.

Pruebas estadísticas: los resultados fueron expresados como promedios de cada grupo y sometidos a análisis estadístico utilizando la Prueba T para muestras independientes asumiendo varianzas iguales con el programa de computadora SPSS. Los valores de P menores a 0.005 fueron considerados como diferencias significativas entre grupos, no debidas al azar.

Resultados

Fueron comparados los incrementos de amilasa en uno y otro grupos a las 2 y 4 horas con respecto a la muestra basal. La ligadura del conducto de drenaje pancreático produjo hiperamilasemia en las ratas de ambos grupos a las dos y a las cuatro horas de la misma. En el grupo control la media de la amilasa basal (al momento de la ligadura del conducto pancreático) fue 630 U/l y en el grupo sometido a vagotomía fue de 553 U/l. El grupo control presentó un valor de 1,152 U/l a las dos horas lo que significa un incremento de 522 U/l con respecto a la basal mientras que el grupo experimental presentó un valor de 691 U/l que significa incremento de 138 U/l para el mismo período. El grupo control presentó a las 4 horas 1,779 U/l significando un incremento con respecto al valor basal de 1,149 U/l, mien-

Cuadro II. Resultados

Número de rata	Amilasa			Calificación de severidad histopatológica				Total
	Basal	2 h	4 h	Edema	Necrosis acinar	Hemorr. y necrosis	Inflamac.	
Grupo control								
2	550	1056	1125	3.0	0.0	1.0	0.0	4.0
3	563	706	2554	3.0	0.0	0.0	0.0	3.0
4	816	1191	1535	3.0	0.0	0.0	0.0	3.0
5	588	1640	1894	3.0	0.0	0.0	0.0	3.0
7	633	1169	1791	2.5	0.0	0.0	0.0	2.5
Promedio	630	1152	1779	2.9	0.0	0.2	0.0	3.1
Grupo experimental								
9	618	876	1455	2.5	0.0	0.0	0.0	2.5
11	541	638	1274	1.5	0.0	0.0	0.0	1.5
12	466	473	818	2.5	0.0	0.0	0.0	2.5
14	578	781	946	2.5	0.0	0.0	0.0	2.5
15	566	691	946	2.5	0.0	0.0	0.0	2.5
Promedio	553	691	1087	2.3	0.0	0.0	0.0	2.3

Muestra los resultados obtenidos en todas las mediciones de amilasa realizadas, así como las calificaciones de severidad patológica obtenidas al final del experimento. Los renglones inferiores muestran los resultados promedio de cada grupo.

tras que el grupo experimental presentó un valor de 1,087 U/l que refiere un incremento de 534 U/l para el mismo período (Cuadro II). Las cifras obtenidas para el grupo control fueron 461 U/l y 692 U/l superiores a las cifras del grupo experimental para las 2 y 4 horas de la ligadura respectivamente, sin embargo, tomando en cuenta que la basal del grupo control fue ligeramente superior a la del grupo experimental realizamos el ajuste de las cifras en base a los incrementos de cada grupo con respecto a la basal y encontramos que el grupo control presentó incrementos 384 U/l y 615 U/l superiores a los del grupo experimental a las 2 y 4 horas de la ligadura respectivamente.

Los resultados de histopatología mostraron una calificación de gravedad promedio de 3.1 en el grupo control y de 2.3 en el grupo experimental. La principal diferencia se observó valorando el edema pancreático. En el grupo control el promedio de calificación fue de 2.9 mientras que en el grupo experimental fue de 2.3. La otra diferencia entre grupos se encontró valorando necrosis hemorrágica que se presentó en una sola rata del grupo control sin presentarse en el grupo experimental (Figura 3).

Se utilizó la prueba T para muestras independientes asumiendo varianzas iguales con el programa SPSS, encontrando el valor de alfa para la medición basal de amilasa en ambos grupos en

0.202 que no es significativo. El valor de alfa para la medición de amilasa a las 2 horas al comparar ambos grupos fue de 0.023. El valor de alfa a las 4 horas fue 0.030 y el valor de alfa para la calificación de patología fue de 0.035, ambos también significativos. Lo anterior expresa en la muestra basal de uno y otro grupos que no existe diferencia significativa entre ellos, lo cual es de esperarse porque las condiciones de ambos grupos son similares antes del experimento. Todos los valores de alfa fueron significativos después de iniciar el experimento, lo que confirma nuestra hipótesis de trabajo como verdadera (Figura 4).

Discusión

El tratamiento de la pancreatitis aguda continúa siendo sujeto de debate médico. Los manejos encaminados al tratamiento de la misma están basados en los conocimientos que tenemos de su patogénesis y fisiopatología. Sabemos que la pancreatitis aguda ocurre por la autodigestión del páncreas por sus propias enzimas en una etapa terminal de la enfermedad. Sin embargo, para que estas enzimas existan, sean activadas y digieran el páncreas, es necesario que se den fenómenos fisiológicos en los que el nervio vago y otras vías nerviosas ejercen un papel de mediadores.

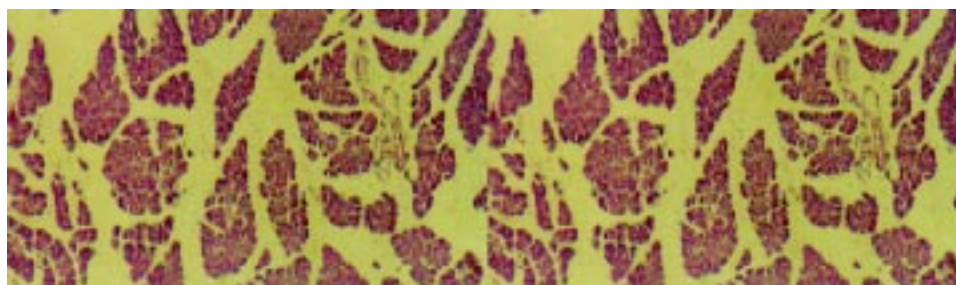


Figura 3A. Distintos grados de edema.

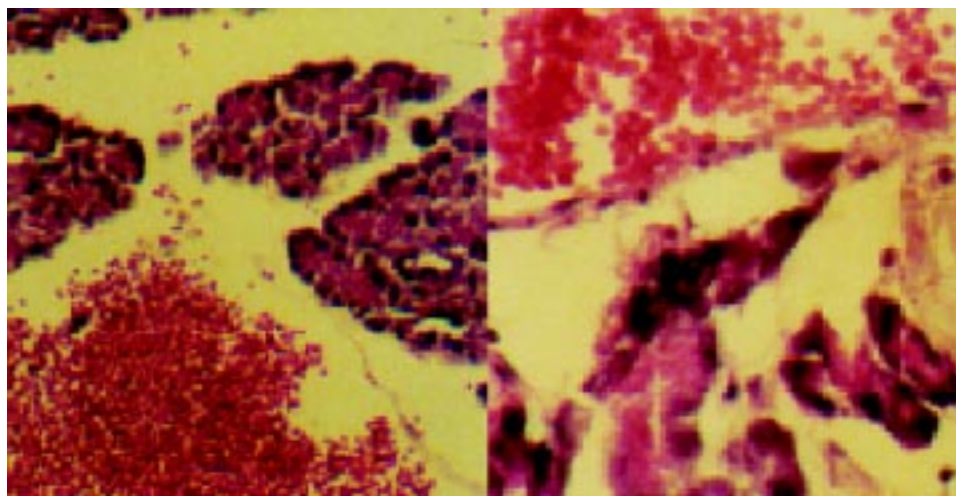


Figura 3B. Zonas de hemorragia.

Figura 3. En esta figura son mostrados los cortes histológicos de algunas de las ratas utilizadas en el experimento. Las imágenes superiores muestran diversos grados de edema. Las imágenes inferiores muestran el páncreas de la rata donde se presentaron focos hemorrágicos.

Los modelos experimentales existentes de pancreatitis aguda presentan limitaciones para el estudio de terapias nuevas. Mientras algunos producen pancreatitis leve autolimitada, otros terminan en lesiones necróticas repentinas. Se considera que existe un período de ventana en etapas tempranas de la pancreatitis aguda (antes de las seis horas de inducción) donde una intervención apropiada podría prevenir o reducir lesiones de mayor gravedad no reversibles como los procesos necróticos⁽³⁰⁾. Se escogió en nuestro estudio un período de ventana menor a 6 horas para prevenir la aparición de lesiones irreversibles que no respondiesen a la vagotomía. La aparición de manifestaciones histológicas leves y escasas antes de las seis horas era de esperarse por las características del modelo utilizado y por la necesidad de aprovechar el período de ventana antes referido. Un análisis donde Schmidt y colaboradores comparan los principales modelos existentes de pancreatitis aguda, reporta hallaz-

gos histopatológicos a las seis horas de la inducción similares o ligeramente más graves que los de nuestro grupo control que fue medido a las cuatro horas. Reporta valores promedio de puntuación con la misma escala de medición utilizada por nosotros de 1.4 para edema, 0.1 para necrosis acinar, 0.3 para infiltrado inflamatorio, 0.1 para hemorragia, 0.1 para necrosis grasa y 0.1 para inflamación perivasculares a las seis horas de inducción⁽³⁰⁾. Un estudio similar realizado por compañeros nuestros, reportó elevaciones de amilasa por encima de las 1,000 UI/dl a las 2 horas y por encima de 1,500 UI/dl a las 4 horas, además de hallazgos histopatológicos similares a los nuestros en el grupo control⁽²⁴⁾. Consideramos que el modelo utilizado en el presente trabajo fue apropiado. Confirmamos la presencia de pancreatitis aguda utilizando la ligadura del conducto principal de drenaje pancreático de acuerdo a lo descrito por otros investigadores.

Las enzimas pancreáticas son sintetizadas y almacenadas en las células acinares pancreáticas. Éstas son liberadas al drenaje pancreático, y de ahí al duodeno por la acción de la colecistokina. Esta hormona es liberada por el duodeno al torrente circulatorio en respuesta a la presencia de ácidos grasos, oligopéptidos y algunos aminoácidos en la luz duodenal. Según los trabajos de investigación existe evidencia de que la secreción de colecistokina requiere de impulsos nerviosos transmitidos por terminales nerviosas duodenales que utilizan vías vagales para su efecto. Se ha demostrado en perros que la secreción enzimática del páncreas normal en el perro es bloqueada por anestésicos locales como la lidocaína. Incluso un trabajo de compañeros nuestros realizado el año anterior concluyó que el uso de lidocaína en infusión intraduodenal mejoró el curso de la pancreatitis aguda inducida experimentalmente.

A pesar que la evidencia científica con la que contamos nos orienta a pensar en la importancia del nervio vago para permitir los impulsos nerviosos que llevan a la aparición de pancreatitis aguda, no encontramos en la literatura médica, trabajos que aborden el tema de manera específica o que demuestren que al seccionar el nervio vago, la secuencia de efectos fisiopatológicos de la enfermedad sería interrumpida al menos parcialmente para lograr un curso de menor gravedad. En este estudio pudimos observar que ambos grupos sometidos a oclusión del drenaje pancreático presentaron datos tanto bioquímicos como histopatológicos de pancreatitis aguda. Sin embargo, el grupo que además fue sometido a sección del nervio vago (grupo experimental), mostró un curso de menor gravedad estadísticamente significativo. En este grupo las elevaciones de amilasa sérica a las 2 y a las 4 horas de la ligadura del conducto pancreático fueron considerablemente menores que en el grupo que no fue sometido a vagotomía. El grupo experimental presentó también una calificación de histopatología de menor gravedad para edema, y no presentó necrosis o hemorragia. En el grupo control el edema pancreático fue mayor y además fue el único donde se presentó necrosis y hemorragia. No fueron inclui-

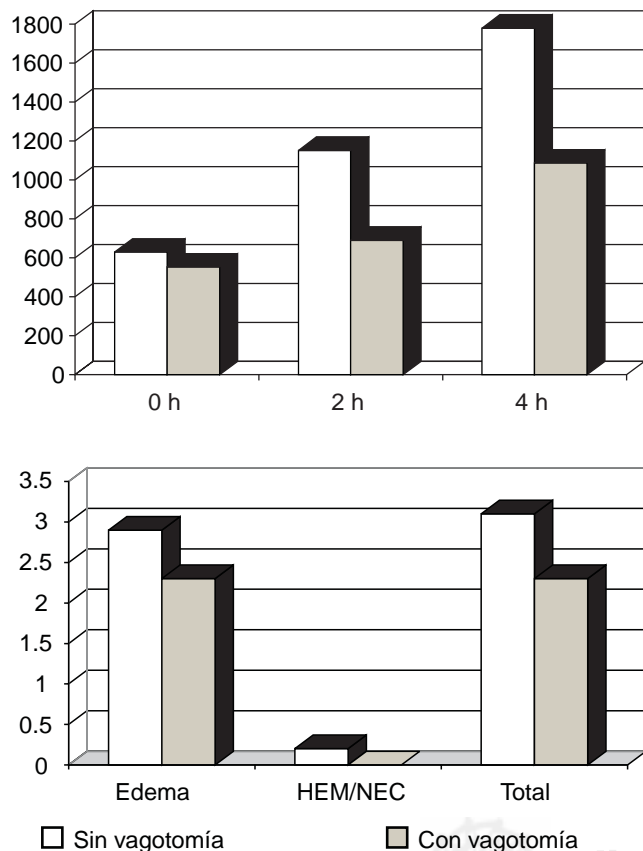


Figura 4. La gráfica superior muestra el promedio de elevación de amilasa de ambos grupos comparados en las tres mediciones realizadas. La gráfica inferior muestra las diferencias de calificación de gravedad histopatológica de la pancreatitis aguda entre grupos a las 4 horas de inducción de la enfermedad.

dos otros grupos de control para el modelo de ligadura en los que no se realizara ligadura del conducto pancreático con y sin vagotomía, debido a que existen en la literatura reportes sobre la evolución de la enfermedad en los modelos de pancreatitis sin vagotomía⁽³⁰⁾ y en animales vagotomizados sin pancreatitis⁽²²⁾.

Los resultados nos orientan a pensar que los mecanismos fisiopatológicos de la pancreatitis aguda interactúan con la vagotomía de la manera expresada en la introducción del presente trabajo. Hace falta estudiar de manera más profunda cada uno de los mecanismos propuestos en nuevos protocolos de estudio. También es necesario realizar estos estudios en otras especies animales y comparar los resultados para que en un futuro se pueda pensar en este procedimiento como una alternativa para el manejo de la pancreatitis aguda en humanos.

Agradecimientos

Dr. Jesús Arenas Osuna, Dr. Víctor Quezada Salas, Dr. Héctor Martínez Gómez, Dr. Daniel Salazar Exaire, Dr. Benjamín León, Quím. Armando Aranda Melgar, Dra. Guadalupe Álvarez, Dr. Guillermo Gómez Campos, Dr. Mario Ayala Zavala, Lic. Enrique Bledl Bernal, Químicos del Laboratorio de Inmunohistoquímica del Hospital Infantil Federico Gómez, Químicos del Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza"

Referencias

- Mouret J. Contribution a l'étude des cellules glandulaires (pancreas). *Anat Physiol* 1895;31:221-236.
- Powley T, Berthoud H, Fox E, Laughton W. The dorsal vagal complex forms a sensory-motor lattice: the circuitry of gastrointestinal reflexes. In: Ritter S, Ritter RC, Barnes CD, editors. *Neuroanatomy and physiology of abdominal vagal afferents*. Boca Raton, FL, USA: CRC;1992.p.55-79.
- Fried G, Ogden W, Greeley G. Correlation of release and actions of cholecystokinin in dogs before and after vagotomy. *Surgery* 1983;93:786.
- Strah K, Pappas T, Meléndez R. Contrasting cholinergic dependence of pancreatic and gallbladder responses to cholecystokinin. *Am J Physiol* 1986;250:G665.
- Singer M, Solomon T, Rammert H. Effect of atropine on pancreatic response to HCl and secretin. *Am J Physiol*, 1981;240:G376-G380.
- Solomon T. Regulation of pancreatic secretion. *Clin Gastroenterol* 1984;13:657.
- Bunch G, Shields R. The effects of vagotomy on the intestinal handling of water and electrolytes. *Gut* 1973;14:116.
- Masclee A, Jansen J, Driessen W. Effect of truncal vagotomy on cholecystokinin releases, gallbladder contraction, and gallbladder sensitivity to cholecystokinin in humans. *Gastroenterology* 1990;98:1338.
- Li Y, Owyang C. Endogenous cholecystokinin stimulates pancreatic enzyme secretion via vagal afferent pathway in rats. *Gastroenterology* 1994;107:525-531.
- Li Y, Owyang C. Vagal afferent pathway mediates physiological action of cholecystokinin on pancreatic enzyme secretion. *J Clin Invest* 1993;92:418-424.
- Malagelada J, Go V, Summerskill W. Altered pancreatic and biliary function after vagotomy and pyloroplasty. *Gastroenterology* 1974;66:22-27.
- Moreland H, Johnson L. Effect of vagotomy on pancreatic secretion stimulated by endogenous and exogenous secretin. *Gastroenterology* 1971;60:425-431.
- Beglinger C, Grossman M, Solomon T. Interaction between stimulants of exocrine pancreatic secretion in dogs. *Am J Physiol* 1984;246:G173-G179.
- Valenzuela J, Weiner K, Saad C. Cholinergic stimulation of human pancreatic secretion. *Dig Dis Sci* 1986;31:615-619.
- Adler G, Beglinger C, Braun U. Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans. *Gastroenterology* 1991;100:537-543.
- Singer M, Niebel W, Uhde K. Dose-response effects of atropine on pancreatic response to secretin before and after truncal vagotomy. *Am J Physiol* 1985;248:G532-G538.
- Singer M, Niebel W, Jansen J. Pancreatic secretory response to intravenous caerulein and intraduodenal tryptophan studies: before and after stepwise removal of the extrinsic nerves of the pancreas in dogs. *Gastroenterology* 1989;96:925-934.
- Li Y, Hao Y, Owyang C. Cholecystokinin (CCK) and non-CCK stimulated pancreatic enzyme secretions are mediated by gastroduodenal mucosal vagal afferent fibers: functional evidence for distinct membrane afferent receptors. *Gastroenterology* 1994;A:303.
- Li Y, Owyang C. Somatostatin inhibits pancreatic enzyme secretion at a central vagal site. *Am J Physiol* 1993;265:G251-G257.
- Konturek J, Hengst K, Kulesza E. Role of endogenous nitric oxide in the control of exocrine and endocrine pancreatic secretion in humans. *Gut* 1997;40:86-91.
- Li Y, Jiang Y, Owyang C. Central CGRP inhibits pancreatic enzyme secretion by modulation of vagal parasympathetic outflow. *Am J Physiol* 1998;275:G957-G963.
- Debas H, Konturek S, Grossman M. Effect of extragastric and truncal vagotomy on pancreatic secretion in the dog. *Am J Physiol* 1975;228:1172.
- Malagelada J, Go V, Summerskill W. Altered pancreatic and biliary function after vagotomy and pyloroplasty. *Gastroenterology* 1974;66:22.
- Quezada V, Martínez H. Determinación de amilasa sérica postinfusión duodenal de lidocaína al 2% en pancreatitis aguda. *Specialty Thesis*. UNAM. IMSS;1999.
- Adler G, Rohr G, Kern H. Alteration of membrane fusion as a cause of acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1982;27:993.
- Klöppel G, Dreyer T, Willemer S. Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch* 1986;409:791.
- Rao N, Lombardi B. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis in mice. Intraparenchymal activation of zymogens, and other enzyme changes in pancreas and serum. *Gastroenterology* 1976;70:720.
- Borgström A, Lasson A. Trypsin-alpha 1-protease inhibitor complexes in serum and clinical course of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:1119.
- Tocchi A, Lepre L, Mazzoni G. Idiopathic recurrent pancreatitis successfully treated by hepatic vagotomy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29(2):182-183.
- Schmidt J, Rattner D, Lawandrowski K. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992;Jan:44-56.
- Ohshio G, Saluja A, Steer M. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology* 1991;100:196-202.
- Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio. Edited by the Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, USA. Translated into Spanish by the Academia Nacional de Medicina; México. 1999.