

Riesgo de dehiscencia de anastomosis de íleon terminal en conejos Rex albino tratados con infusión de noradrenalina

Risk of terminal ileum anastomosis dehiscence in Rex albino rabbits treated with a norepinephrine infusion

Dr. Efrén Flores Álvarez, Dr. Ángel Montes de Oca Villarreal, Dr. Virgilio Rivera Barragán, Dra. Elvia Ornelas Ruíz

Resumen

Objetivo: Determinar el riesgo de dehiscencia de una anastomosis intestinal con disminución del flujo esplácnico mediante la infusión de noradrenalina.

Sede: Centro de atención de tercer nivel.

Diseño: Estudio prospectivo, experimental, comparativo.

Análisis estadístico: Prueba de chi cuadrada y riesgo relativo.

Material y métodos: Estudio realizado en 34 conejos Rex albino, divididos en dos grupos, cada uno de 17 conejos. Todos los conejos fueron sometidos a laparotomía y se les realizó una sección completa y anastomosis del íleon terminal. A los conejos del grupo experimental se les mantuvo con una infusión de noradrenalina a dosis de 0.4 µg/kg/min durante las primeras 12 horas después del evento quirúrgico; el otro grupo correspondió al control.

Resultados: Los dos grupos fueron similares en edad, género y peso. Todas los conejos tratados con infusión de noradrenalina presentaron dehiscencia de la anastomosis (100%), mientras que en el grupo control sólo se presentó en 1 conejo (5.8%); el análisis estadístico comparativo entre los dos grupos mostró una diferencia contundente ($p < 0.001$). Los conejos en los cuales se utilizó noradrenalina tuvieron un riesgo 18 veces mayor que el grupo control (RR = 18.0, IC 95% 2.6-120.9) de desarrollar dehiscencia de la anastomosis intestinal.

Conclusiones: El riesgo de dehiscencia de las anastomosis intestinales realizadas en conejos Rex albino aunado al uso de noradrenalina se incrementa en forma significativa.

Abstract

Objective: To determine the risk for dehiscence of an intestinal anastomosis with decreased splanchnic flow by means of norepinephrine infusion.

Setting: Third level health care center.

Design: Prospective, experimental, comparative study.

Statistical analysis: Chi square test and relative risk assessment.

Material and methods: The study was performed in 34 Rex albino rabbits, divided in two groups of 17 rabbits each. All rabbits were subjected to laparotomy performing a complete section and anastomosis of the terminal ileum. Experimental rabbits were maintained with a norepinephrine flow of 0.4 µg/kg/min during the first 12 h after surgery; the other group corresponded to the control group.

Results: Both groups were similar in terms of age, sex, and weight. All rabbits treated with norepinephrine presented dehiscence of the anastomosis (100%), whereas in the control group only one rabbit (5.8%) presented it; statistical analysis between both groups revealed a significant difference ($p < 0.001$). The rabbits subjected to the norepinephrine flow presented an 18-fold higher risk (RR = 18.0, IC 95% 2.6-120.9) than the control group to develop dehiscence of the intestinal anastomosis.

Conclusions: The risk of dehiscence of intestinal anastomosis performed in Rex albino rabbits increases significantly when using norepinephrine.

Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, ISEA.

Recibido para publicación: 30 noviembre 2007

Aceptado para publicación: 22 diciembre 2007

Correspondencia: Dr. Efrén Flores Álvarez. Enrique Olivares Santana 311, Fracc. El Dorado, Aguascalientes, Ags. 20235.
email:efflorez@hotmail.com

Palabras clave: Dehiscencia, anastomosis intestinal, noradrenalina, conejos.
Cir Gen 2008;30:9-12

Key words: Dehiscence, intestinal anastomosis, noradrenaline, rabbits.
Cir Gen 2008;30:9-12

Introducción

El control extrínseco de la circulación mesentérica está mediado por los sistemas autónomos simpático y parasimpático; el intestino está inervado por fibras nerviosas parasimpáticas provenientes del nervio vago y de los nervios espláncicos. El control vasomotor de la circulación mesentérica está mediado fundamentalmente por el sistema nervioso simpático, y aunque existen receptores beta-adrenérgicos predominan los receptores alfa. La estimulación simpática causa una contracción vigorosa del músculo liso arteriolar, lo que aumenta la resistencia vascular y produce una reducción importante del flujo sanguíneo intestinal.¹⁻³

Un adecuado aporte sanguíneo es necesario para la buena evolución de una anastomosis intestinal.⁴ La anastomosis intestinal es un procedimiento quirúrgico ampliamente realizado por el cirujano general ante diversas circunstancias o entidades patológicas, tales como lesiones neoplásicas, en la enfermedad vascular mesentérica de tipo isquémica, en procesos infecciosos abdominales complicados, en lesiones intestinales de origen traumático y en cualquier proceso que ocasione pérdida de la integridad de la pared intestinal.⁵⁻⁷

La práctica de resecciones y anastomosis intestinales es frecuente en pacientes en estado crítico en quienes se hace necesario el uso de aminas vasoactivas. En muchos casos se requieren dosis alfa para mantener un estado hemodinámico sistémico adecuado. A pesar de ser un conocimiento ya bien establecido existen pocos estudios experimentales que lo sustenten y hasta el momento puede afirmarse que sólo se conoce el efecto teórico que este tipo de medicamentos puede tener sobre las anastomosis intestinales.

El propósito de este estudio fue determinar el riesgo de dehiscencia de las anastomosis intestinales con el uso de noradrenalina en animales de experimentación.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental en el que se emplearon 34 conejos de la raza Rex albino, sanos, de entre 2 y 4 meses de edad, con un peso de 1,000 a 2,500 g. Fueron manejados en el bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-200-1999). El protocolo fue revisado y avalado por el comité local e institucional de ética e investigación. Se formaron dos grupos de 17 conejos cada uno, se realizó una asignación alterna a un grupo control y uno experimental. Todos los animales estuvieron en ayuno por 4 horas antes del procedimiento; después de la cirugía tuvieron libre acceso a agua y alimento convencional. A los conejos del grupo *control*, se les realizó una sección total en el íleon terminal a 4 cm de la válvula ileocecal y anastomosis término-terminal con sutura polidoxa-

nona 6-0 en dos planos con puntos separados. A los conejos del grupo *experimental* se les realizó el mismo procedimiento quirúrgico, aunado a una infusión de noradrenalina a una dosis de 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. durante las primeras 12 horas después de la cirugía, mediante una canalización periférica, en la vena semilunar de la oreja del conejo. La aponeurosis abdominal y la piel fueron afrontadas con seda 4/0 en planos separados. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por un solo investigador.

Se utilizó una anestesia general con pentobarbital sódico a 0.063 mg/kg/dosis, administrada por vía intraperitoneal y, una vez instalada la vía intravenosa, se administraron dosis diversas de ketamina y midazolam a criterio del anestesiólogo. La analgesia postoperatoria fue llevada a cabo con buprenorfina a dosis de 0.02 mg/kg, administrada subcutáneamente dos veces por día.

Los animales fueron pesados diariamente y mantenidos bajo constante vigilancia para detectar signos de enfermedad. La comprobación de la integridad de las anastomosis se realizó mediante una reintervención quirúrgica a los 7 días. Se realizó una exploración quirúrgica de la cavidad peritoneal y órganos abdominales y se verificó la integración clínica y la hermeticidad de las anastomosis. La hermeticidad de la anastomosis se evaluó mediante una prueba neumática, sometiendo a una presión positiva de aire el segmento anastomosado, encontrándose sumergido en un recipiente con agua. A los conejos que mostraron datos francos de enfermedad se les reoperó en el momento. Después de estas maniobras todos los animales fueron sacrificados por punción intracardiaca.

Para demostrar diferencias entre los dos grupos se utilizó la prueba de chi cuadrada, considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se estimó el riesgo de dehiscencia en relación al uso de noradrenalina por medio del riesgo relativo (RR).

Resultados

El grupo de estudio estuvo constituido por 17 conejos hembras y 17 conejos machos, los cuales se distribuyeron de la siguiente forma: 7 conejos machos y 10 hembras en el grupo *control*, y 10 conejos machos y 7 hembras en el grupo *experimental*; no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos en relación al género ($p = 0.303$).

Los conejos tuvieron un peso entre 1,000 y 2,500 g; el peso promedio en el grupo 1 fue de $1,882 \pm 749.3$ y en el grupo 2 de $1,644.70 \pm 567.8$, no existió diferencia significativa al comparar el peso entre los dos grupos de estudio ($p = 0.247$). La edad de los conejos fue de 2 meses en 14 conejos (41.2%) y de 4 meses en 20 conejos (58.8%). Tampoco se observó diferencia esta-

Cuadro I.
Características generales de los conejos.

	Grupo control	Grupo experimental	p
Sexo			
Macho	7	10	0.303
Hembra	10	7	
Edad			
2 Meses	7	7	0.681
4 Meses	10	10	
Peso (g)	1882.35	1644.70	0.247

Cuadro II.
Dehiscencia de anastomosis en los dos grupos.

	Grupo control	Grupo experimental	Total
Dehiscencia			
Presente	1	17	18
Ausente	16	0	16
Total	17	17	

dísticamente significativa en relación a la edad entre los dos grupos ($p = 0.681$).

Se observó un cambio en la coloración del intestino de los animales con franca palidez tisular al iniciarse la infusión de la noradrenalina, asimismo se identificó un incremento en la frecuencia cardiaca que se mantuvo durante todo el tiempo de infusión del fármaco. Se presentó dehiscencia de la anastomosis en el 52.9% ($n = 18$) del total de los conejos. El tiempo de presentación de la dehiscencia de la anastomosis fue de la siguiente forma: al primer día dos conejos (5.9%), al tercer día diez conejos (29.4%), al cuarto día dos conejos (5.9%), al quinto día un conejo (2.9%) y al sexto día tres conejos (8.8%). De los 18 conejos que desarrollaron dehiscencia de la anastomosis intestinal, 17 (94.4%) pertenecieron al grupo experimental y sólo un conejo (5.5%) al grupo control. La diferencia entre los dos grupos fue altamente significativa ($p < 0.0001$).

Al determinar estadísticamente el riesgo de dehiscencia de ambos grupos de conejos se observó que aquellos conejos en los cuales se utilizó noradrenalina tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar dehiscencia que aquéllos en los cuales no se utilizó ($RR = 18.0$, $IC\ 95\% = 2.6-120.9$).

Discusión

Los factores técnicos más importantes en el éxito de una anastomosis intestinal son la experiencia del cirujano, el tipo de material de sutura y la técnica quirúrgica utilizada. "Cortar bien, suturar bien y todo irá bien" reza un aforismo quirúrgico, siempre en vigencia. Sin embargo, para llevar a buen término una anastomosis

Cuadro III.
Tiempo de presentación de la dehiscencia de las anastomosis.

Día	n	%
1	2	5.9
2	0	0
3	10	29.4
4	2	5.9
5	1	2.9
6	3	8.8
7	0	0
Total	18	52.9

deben cumplirse las siguientes premisas: (1) Colocación de suficientes números de puntos poco separados, (2) invertir la mucosa para evitar que sobresalga por la línea de sutura, (3) poner frente a frente las superficies serosas para formar una unión sólida lo más rápido posible, (4) cohibir la hemorragia de la pared intestinal en forma muy precisa, (5) aproximar los bordes seccionados de la mucosa para evitar una estenosis cicatrizal, (6) evitar la tensión en la línea de sutura para evitar la dehiscencia y (7) el cierre o las anastomosis, deben realizarse siempre en bordes con buena irrigación sanguínea.⁷⁻¹¹

El cirujano, con frecuencia, se enfrenta a situaciones diversas que pueden comprometer el resultado de una anastomosis intestinal, tal como ocurre en situaciones de emergencia por trauma abdominal o en pacientes en estado crítico que están siendo manejados con aminas vasoactivas al momento de la cirugía o que seguramente las requerirá en el periodo postoperatorio inmediato debido a una inestabilidad hemodinámica establecida o inminente.¹² Las aminas vasoactivas utilizadas en la práctica clínica son la dopamina, la dobutamina y la norepinefrina. La norepinefrina constituye el principal neurotransmisor del sistema simpático con actividad en receptores alfa y beta; ambos están presentes en el sistema arterial mesentérico.¹³ Sabemos que la actividad sobre los receptores alfa condiciona disminución del flujo esplácnico a nivel microvascular; en ocasiones llega a ser tan importante que produce el fenómeno conocido como *isquemia mesentérica no oclusiva*, que puede llegar a ser tan severo que ocasiona la muerte del paciente.¹³⁻¹⁵

Para la realización del presente estudio consideramos que el conejo representaba un buen modelo experimental por la factibilidad y experiencia en el manejo de estos animales en nuestro laboratorio, además de representar un modelo adecuadamente validado.^{4,15} Observamos una elevada mortalidad en los conejos tratados con noradrenalina. Se ha reportado que la noradrenalina puede causar la muerte de conejos durante su infusión, explicado por la estimulación de los receptores simpáticos principalmente alfa con una potente vasoconstricción generalizada.^{4,16} En nuestro estudio ningún conejo se murió durante la infusión de la nora-

drenalina, la mayor parte de las muertes se presentaron en el día número tres después de la cirugía, ocurrió en 10 conejos, todos ellos habían desarrollado dehiscencia de la anastomosis y durante la autopsia pudo corroborarse la presencia de datos francos de sepsis intraabdominal asociados a la ausencia de integridad en la línea anastomótica. Al sexto día de la cirugía se presentaron otras tres defunciones, al igual que las primeras a consecuencia de dehiscencia de la anastomosis y la cavidad abdominal se encontró en las mismas circunstancias. En consecuencia, todas las muertes fueron atribuidas a una dehiscencia de la anastomosis intestinal y no al efecto directo de la noradrenalina.

La diferencia en el resultado entre los dos grupos de nuestro estudio respecto a la dehiscencia de las anastomosis es contundente, los conejos a los cuales se les realizó la anastomosis intestinal y se les sometió a infusión de noradrenalina tuvieron en su mayoría dehiscencia de la anastomosis, fuga intraperitoneal de material intestinal y muerte. Aquellos conejos en los cuales no se les administró la noradrenalina tuvieron una evolución favorable. El análisis estadístico demostró un riesgo 18 veces mayor de presentar dehiscencia de las anastomosis intestinales cuando se encuentran estimulados los receptores alfa mediante la infusión de noradrenalina en los conejos.

El cirujano, al efectuar una resección intestinal y decidir si efectuar o no una anastomosis, debe considerar la posibilidad de que el paciente, debido a un estado hemodinámico comprometido, puede durante o después de la cirugía requerir de la administración de aminas vasoactivas con el consecuente riesgo excesivamente elevado de desarrollar dehiscencia de la anastomosis y subsecuente infección peritoneal y sepsis.

Conclusiones

El riesgo de dehiscencia de las anastomosis intestinales realizadas en conejos Rex albino tratados con infusión de noradrenalina se incrementa en forma significativa.

Referencias

1. Aneman A, Eisenhofer G, Fändriks L, Olbe L, Dalenbäck J, Nitescu P, et al. Splachnic circulation and regional sympath-

- tic outflow during preoperative PEEP ventilation in humans. *Br J Anaesth* 1999; 82: 838-42.
2. Pan HL, Deal DD, Xu Z, Chen SR. Differential responses of regional sympathetic activity and blood flow to visceral afferent stimulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1781-9.
3. Cheung PY, Barrington KJ, Pearson RJ, Bigam DL, Finer NN, Van Aerde JE. Systemic, pulmonary and mesenteric perfusion and oxygenation effects of dopamine and epinephrine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 32-7.
4. Mandai R, Eguchi Y, Tanaka M, Sai Y, Nosaka S. Effects of profound hemodilution on small-intestinal wound healing in rabbits. *J Surg Res* 2001; 99: 107-13.
5. Irwin ST, Krukowski ZH, Matheson NA. Single layer anastomosis in the upper gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1990; 77: 643-4.
6. Gorfinkel IV, Chirkov IuV. Techniques of anastomoses in the gastrointestinal tract. *Khirurgiia (Mosk)* 1991; 3: 72-5.
7. Genzini T, D'Albuquerque LA, de Miranda MP, Scafuri AG, de Oliveira e Silva A. Intestinal anastomoses. *Rev Paul Med* 1992; 110: 183-92.
8. Nahai F, Lamb JM, Havican RG, Stone HH. Factors involved in disruption of intestinal anastomoses. *Am Surg* 1977; 43: 45-51.
9. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 364-72.
10. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.
11. Flores AE, Madrigal RMA, Hernández JAV. Efecto del cianoacrilato aplicado como segundo plano en las anastomosis intestinales de ileon distal en ratas Wistar. *Biomédica* 2006; 2: 17-22.
12. Nair A, Pai DR, Jagdish S. Predicting anastomotic disruption after emergent small bowel surgery. *Dig Surg* 2006; 23: 38-42.
13. Barrington K, Chan W. The circulatory effects of epinephrine infusion in the anesthetized piglet. *Pediatr Res* 1993; 33: 190-4.
14. Murburg MM, McFall ME, Lewis N, Veith RC. Plasma norepinephrine kinetics in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 819-25.
15. Howard TJ, Plaskon LA, Wiebke EA, Wilcox MG, Madura JA. Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am J Surg* 1996; 171: 405-408.
16. Chen MH, Xie L, Liu TW, Song FQ, He T, Zeng ZY, et al. Epinephrine, but not vasopressin, improves survival rates in an adult rabbit model of asphyxia cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 509-14.