



11209 26 2j  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SECRETARIA DE SALUD.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

EFFECTO PROTECTOR DE KETOROLACO Y  
CLONIXILATO DE LISINA EN LA LESION POR  
ISQUEMIA - REPERFUSION MESENTERICA EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL EN RATA

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEANZA

**E S I S**  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
E S P E C I A L I S T A E N :  
C I R U G I A G E N E R A L  
P R E S E N T A :  
DR. TONATHIU IBARRA CORTES

HGM

Organismo Descentralizado

MEXICO, D. F.

OCTUBRE DE 1999

276740.

TESIS CON  
LA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



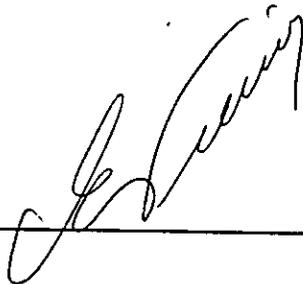
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

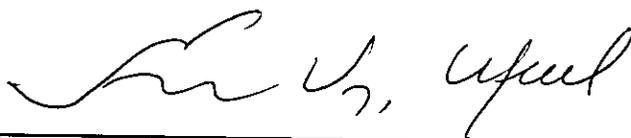
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL



---

DR. ENRIQUE FERNÁNDEZ HIDALGO

TUTOR DE TESIS



---

DR RAFAEL GUTIERREZ VEGA

Un especial agradecimiento a mi muy querido HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO, pero sobre todo, a nuestros pacientes .

El mas profundo reconocimiento a mis maestros, en especial a:  
Dr. Enrique Fernández Hidalgo por su constancia.  
Dr. Rafael Gutiérrez Vega por su interés y creatividad y consejos.  
Dr. José de Jesús Martínez Robles por su dirección.

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES .....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
JUSTIFICACION .....	7
HIPOTESIS .....	7
OBJETIVOS .....	8
MATERIAL Y METODOS .....	8
CRITERIOS .....	8
RESULTADOS .....	9
ANALISIS ESTADISTICO .....	9
DISCUSION .....	10
BIBLIOGRAFIA .....	12

# EFFECTO PROTECTOR DE KETOROLACO Y CLONIXILATO DE LISINA EN LA LESION POR ISQUEMIA REPERFUSION MESENTERICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATA

## Introducción

El intestino en su conjunto cumple funciones vitales para la subsistencia de los individuos, en el interior de este órgano se lleva a cabo el proceso de digestión de los nutrientes ingeridos con apoyo de secreciones del hígado y el páncreas.

La luz del intestino delgado es la responsable de completar algunos de los pasos del proceso de la nutrición, siendo esta su principal tarea pero no la única, en la mucosa de este se lleva a cabo la absorción de nutrientes indispensables para el organismo.

Algunas otras funciones que son responsabilidad de este órgano son las siguientes:

1. La función endocrina es una de las principales, se considera el órgano con mayor extensión que cumple con esta responsabilidad
2. La protección inmunológica que provee al organismo lo coloca como una de las fuentes principales de defensa.

La eficiencia de este órgano es muy alta, ya que con tan solo la mitad o menos del total de su superficie, cumple con la tarea de absorción. La accesibilidad de en los métodos diagnósticos con los que se cuenta actualmente para este órgano lo convierte en una estructura a la que fácilmente se puede acceder y oportunamente tomar las medidas preventivas o correctivas necesarias.

El planteamiento general de este trabajo se enfoca a aportar un instrumento mas en el arsenal terapéutico con el cual se cuenta en la actualidad, un instrumento dirigido hacia una entidad nosológica relacionada con una alta mortalidad como lo es la lesión por isquemia-reperfusión (I-R) mesentérica.

Antecedentes.

## Embriología

El intestino primitivo se desarrolla durante la cuarta semana de vida fetal, del endodermo derivan el epitelio y las glándulas de tracto digestivo, del mesodermo que lo rodea derivan el tejido muscular y conectivo así como otras capas de la pared del tracto digestivo(1). Al inicio de la cuarta semana de gestación, el duodeno inicia su desarrollo de la porción caudal del intestino anterior y la craneal del intestino medio, el resto del intestino proviene del intestino medio e inicia su desarrollo alrededor de la quinta semana de gestación. Durante esta quinta semana de gestación, el resto del intestino delgado rápidamente se elonga y se hernia hacia el ombligo (2), formando dos brazos uno proximal o craneal y otro distal o caudal.

Del brazo craneal se desarrolla el duodeno distal hasta ileon proximal, del brazo caudal se desarrolla ileon distal, ciego, colon ascendente y las dos terceras partes del colon transverso. La unión de ambos brazos se lleva a cabo en el nivel justo donde se encuentra el conducto vitelino, este comunica a la yema vitelina, en la mayoría de los individuos este conducto se oblitera antes del nacimiento, la persistencia de este se conoce como divertículo de Meckel. El periodo de herniación dura hasta la décima semana de gestación, en este lapso el intestino sufre una rotación de 90 grados en contra de las manecillas del reloj tomando como su eje la arteria mesentérica superior, posteriormente el intestino medio reingresa a la cavidad y sufre una nueva rotación de 180 grados(3), sumando ambos eventos posterior a la décima semana el intestino rota 270 grados de la posición inicial. El yeyuno proximal reingresa a la cavidad ocupando la porción izquierda, la porción final en ingresar es el ciego y temporalmente se localiza en el cuadrante superior derecho, con el transcurrir de la gestación desciende hacia el cuadrante inferior derecho donde regularmente se ubica, las variaciones anatómicas en la posición de este se deben al proceso de migración del mismo durante la etapa embrionaria.

La diferenciación celular en la luz del intestino dependerá de la interacción del mesodermo con la lámina propia que provee de las indicaciones para el desarrollo y la transformación celular (4). Todas las células del intestino provienen de una célula madre que se localiza en la porción interior de las criptas y se diferencia en 4 tipos:

1. Enterocito absorptivo
2. Células caliciales
3. Células entero endocrinas
4. Células de Paneth

## Anatomía

El intestino delgado se extiende desde el píloro hasta el ciego, el duodeno mide 20 cm, el yeyuno 100-120cm, el ileon 150-160cm. El yeyuno e ileon constituyen el 60% de la longitud intestinal total y se fijan en un repliegue peritoneal conocido como ligamento de Treitz (5). El yeyuno tiene una circunferencia mayor, es más grueso que el ileon, la identificación transoperatoria se logrará fundamentalmente por la disposición de los vasos mesentéricos en cada segmento.

**Yeyuno.** Los vasos mesentéricos forman una o dos arcadas y posteriormente manda un vaso recto largo al borde mesentérico, fácilmente visible por la escasa cantidad de grasa que casi lo convierte en transparente.

**Ileon.** Los vasos mesentéricos forman de cuatro a cinco arcadas separadas, los vasos rectos son cortos y el mesenterio posee una gran cantidad de grasa que difícilmente se observan a simple vista.

La localización habitual del yeyuno es la porción superior izquierda de la cavidad abdominal, en contacto estrecho con el páncreas, bazo, riñón; cualquier afección de estos órganos afectará al yeyuno provocando un ileo local como es el caso del asa centinela en la pancreatitis aguda. El ileon ocupa habitualmente la porción inferior del abdomen especialmente del lado derecho y la pelvis, el diámetro de éste es menor y es mucho más

móvil. Excepto por el duodeno el intestino delgado se encuentra completamente cubierto por el peritoneo visceral que constituye la serosa (6).

El intestino delgado salvo el duodeno, conservan la mayor parte de su mesenterio dorsal primitiva, su inserción original en la línea media es reforzado por los mecanismos de inserción del duodeno y el colon ascendente y descendente (7). La raíz del mesenterio del intestino delgado se extiende oblicuamente desde el lado izquierdo en el ámbito de la segunda vértebra lumbar hacia la articulación sacro-iliaca derecha a una distancia de 15 cm. Durante este trayecto el mesenterio tiene inserción en la pared posterior y contacto con la tercera porción del duodeno, aorta, vena cava inferior, músculos psoas, uréter derecho y vasos gónadales. Entre las dos hojas del mesenterio corren las estructuras neurovasculares y linfáticas destinadas al intestino Delgado (8).

### Irrigación

La irrigación del intestino delgado es responsabilidad de la arteria mesentérica superior, este es un vaso impar que nace la aorta abdominal a nivel de la primera vértebra lumbar, emerge detrás del cuello del páncreas y posteriormente pasa por encima de este formando una pinza corriendo por delante la tercera porción del duodeno y finalmente ingresa a la raíz del mesenterio. En su trayecto por la raíz del mesenterio aporta diversas ramas para los segmentos irrigados.

Inicialmente ofrece la arteria pancreática duodenal inferior, está a su vez da dos ramas la anterior y la posterior y unidas con las ramas pancreáticas superiores formarán un plexo en la cabeza del páncreas y el duodeno.

Las ramas destinadas para el yeyuno e ileon, tienen su origen en el tronco de la rama izquierda de la mesentérica superior, el número de estas es variable ya que pueden ser de 10 a 16, estas se distribuyen en el mesenterio para formar arcos, los cuales pueden ser únicos o dobles en el yeyuno y hasta terciarios en el ileon, finalmente todos terminan en vasos rectos que penetrarán directamente a la pared intestinal distribuyéndose de la siguiente manera. Los vasos rectos penetran e inmediatamente formarán el plexo subseroso, dando ramificaciones de los mismos hasta llegar al espacio submucoso donde formarán el plexo submucoso.

La irrigación colateral del sistema mesentérico lo podemos dividir en 4 sistemas fundamentales, el efecto de estos sistemas colaterales de irrigación pueden aumentar la resistencia del intestino en situaciones de hipoxia y a su vez la lesión por reperfusión. El primer nivel de irrigación colateral se considera como sistémico y favorece específicamente a la arteria mesentérica superior con la inferior y las hemorroidales, el segundo nivel de nueva cuenta une a la mesentérica superior con la inferior a nivel de la flexura esplénica del colon a través de los vasos marginales, de estos vasos esplácnicos secundarios nos darán ramas y se formarán arcadas vasculares y vasos marginales que a su vez nos darán las ramas terminales de estos en los vasos intra murales. El tronco celiaco y la arteria mesentérica superior se unen a través de las arcadas anteriores y posteriores de los vasos pancreático duodenales, los vasos mesentéricos superior e inferior se unen a través del arco de Rioldo; Es importante destacar la unión de los vasos mesentéricos con la vasculatura esplácnica, ya que este sistema provee de un flujo colateral substancial hacia el intestino.

A nivel de la micro circulaciones forman tres sistemas paralelos a los siguientes niveles: a nivel de la muscularis propia, a nivel de la sub mucosa y a nivel de la mucosa, cada uno de estos circuitos se compone de los siguientes elementos; de regulación intrínseca del flujo.

Inicia con una zona de resistencia o arteriola, zona colectora o esfínter pre capilar, una zona de cambio o capilares y finalmente una zona de capacitancia o venulas, este elemento regulatorio lineal se encuentra en cualquier órgano (9).

## Fisiología

En esta sección se tocarán solamente algunos aspectos generales que en los trastornos patológicos específicos se ven seriamente afectados.

### Motilidad

Está se lleva a cabo por un complejo sistema de contracciones musculares, coordinados adecuadamente por medio de potenciales, se conoce que los potenciales que inicial el proceso de contracción tienen lugar en el duodeno, estimulado por el alimento las contracciones propulsivas se originan en el duodeno y se difunden a través de todo el intestino, estas contracciones son de dos tipos. Las de segmentación y las peristálticas.

Las primeras son responsabilidad del músculo circular, ya que la disposición de este divide el intestino en segmentos cortos que el movimiento que produce es breve en distancia. Los movimientos peristálticos son iniciados por el músculo circular, condicionando el movimiento propulsivo del contenido intestinal, esta función es independiente de la inervación extrínseca del intestino. Durante el periodo inter digestivo entre los alimentos, el intestino se encuentra bajo la regulación del complejo mioeléctrico migrante, este a su vez se encuentra bajo el control de efecto neurológico y humoral extrínseco, el efecto de este complejo se lleva a cabo por tres fases. La primera conocida como fase de restricción, la segunda es de contracción intermitente y mediana amplitud, la tercer fase es la de plena actividad y desarrolla contracciones de alta presión. El mayor regulador de este complejo mioeléctrico migrante es el efecto de la motilina en sus concentraciones séricas ( 10).

La inervación del intestino delgado se lleva a cabo por efecto del vago con los siguientes efectos Colinérgico o excitatorio y Peptidérgico o inhibitorio. Las fibras simpáticas provienen de plexo esplácnico y tiene como función la regulación de los nervios intrínsecos. La regulación humoral de este órgano se debe al efecto de gastrina, colecistoquinina y motilina que lo estimulan y el efecto inhibitor del glucágon.

### Función endocrina

La mucosa del intestino delgado es una fuente productora de péptidos reguladores del intestino (11), la pared muscular es rica en neuropéptidos, algunos de estos elementos en ocasiones cumplen la función parácrina tal es el caso de la bombesina que es un péptido liberador de gastrina y somatostatina, algunos agentes específicos son los siguientes:

Secretina. Se descubrió en 1902, es un péptido helicoidal de 27 aminoácidos, es producido y se libera en las células de la mucosa del intestino delgado, se libera por la acidificación y el contacto de las mismas con la bilis así como la presencia de grasas, de igual manera la

presencia de jugos pancreáticos libera esta hormona, La secretina actúa aumentando el flujo de bilis e inhibiendo la liberación de gastrina, así como estimulando la motilidad intestinal (12).

**Colecistoquinina:** Es producida por células de la mucosa del intestino delgado, se libera al encontrarse en la luz del mismo aminoácidos especialmente triptófano y fenilalanina, ácidos grasos de cadena corta y media, las concentraciones de tripsina y ácidos grasos intraluminal regulan inversamente la liberación de colecistoquinina. Las funciones principales de está son favorecer la contracción vesicular, la relajación del esfínter de Oddi y la estimulación de las células acinares pancreáticas, de igual manera estimula el crecimiento celular de la mucosa del intestino y del páncreas mismo, estimula la motilidad intestinal, la liberación de insulina, existen por lo menos tres isoformas activas de esta que se conocen como CCK-8, CCK-33, CCK- 39. Comparte características moleculares con la gastrina ya que en su codificación terminal presentan la siguiente secuencia: Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>; Por esta configuración en la porción amino terminal comparten funciones similares (13).

Otros péptidos que se les reconoce su efecto modulador en la función del intestino son los siguientes:

**Polipéptido inhibidor gástrico.** Es un péptido de 43 aminoácidos, miembro de la familia de la secretina y el glucágon. Inicialmente se enfocó su estudio a reconocer la propiedad de inhibición de la secreción gástrica, posteriormente se descubre que con niveles séricos elevados de glucosa se liberaba este péptido en forma importante y se piensa que es un liberador de la insulina(11).

**Enteroglucágon.** Se le reconoce como su principal función la de inhibir la motilidad del intestino, se conoce como un péptido de 33 aminoácidos y es un potente factor enterotrópico(11).

**Péptido Intestinal Vasoactivo.** Perteneciente a la familia de la secretina y el glucágon, se compone de 28 aminoácidos, es un potente vasodilatador y estimula la secreción pancreática e intestinal en general así como inhibe la secreción gástrica. Es el principal agente de la diarrea causada por tumores pancreáticos endocrinos. Recientemente se han encontrado efecto regulador en las células inflamatorias fundamentalmente macrófagos y monocitos (11, 14).

**Motilina.** Péptido de 22 aminoácidos que su principal función es la de estimular al músculo liso para producir contracción del mismo, incluye intestino y vesícula biliar (11).

**Bombensina.** Péptido de 14 aminoácidos que cuenta con la capacidad de liberar todos los péptidos intestinales excepto secretina, se considera como el péptido iniciador de la cascada de liberación hormonal del intestino(14).

**Somatostatina.** Péptido de 14 aminoácidos, se descubrió inicialmente una isoforma en el cerebro, posteriormente se conoce que la producción de esta se realiza por todo el intestino, la función que se le ha conferido es la de la inhibición de la secreción hormonal por el intestino. Elemento antagonista ala bombensina en la regulación parácrina del intestino(14).

**Neurotensina.** Péptido de 13 aminoácidos, estimula alas células de la mucosa ileal y alas células pancreáticas a producir agua y bicarbonato, e inhibe la secreción gástrica( 3).

**Péptido YY.** Se conforma de 36 aminoácidos producido en el ileon distal y colon, su función es inhibir la secreción gástrica y pancreática, no tiene efecto sobre la motilidad de

la vesícula biliar, la liberación de este péptido se lleva a cabo por la presencia de grasa en el colon que es el estímulo fisiológico para inhibir la secreción pancreática ( 15,16).

La lesión por Isquemia Reperusión ( I-R) en el intestino, día con día toman importancia por el impacto en morbilidad y mortalidad relacionado con esta entidad, dentro de los padecimientos que condicionan, con la lesión por I-R, se encuentran las inherentes a padecimientos vasculares como pueden ser aterosclerosis, vasculitis, estrechamiento de los vasos mesentéricos principales, vasoconstricción mesentérica (17). Padecimientos sistémicos que condicionen compresión directa ala vasculatura mesentérica como en el caso de neoplasias, dentro de este mecanismo toma importancia el efecto del neumoperitoneo en la cirugía laparoscopia, debido a que un incremento de la presión intraabdominal por arriba de 15 mmHg condiciona compromiso vascular.

Otro grupo de padecimientos relacionados con la lesión por IR, son los que tienen una base sistémica como estados de deshidratación, hiperosmolares o cualquiera que condicione hipercoagulabilidad. El grupo de pacientes que sufren lesión por IR por las diversas vías de producción generalmente tienen repercusiones metabólicas, ya que la edad de presentación es mas frecuente en individuos de la tercer edad. Los reportes iniciales fueron hechos por Cokkinis en 1926 donde daba especial importancia ala trombosis venosa ( 18), sin embargo reportes posteriores realizados por Ende(19), Jackson (20) y finalmente Boley ( 21) han encontrado que la isquemia mesentérica no solo es de origen oclusivo venoso sino que se ha relacionado a eventos embolicos agudos, asociados a una mortalidad mayor del 85% dependiendo de la serie, por lo que una intervención terapéutica pronta oportuna y eficiente marcara la diferencia en la sobrevida.

Hoy en día la preservación de órganos para el transplante nos obliga a encontrar una formula eficiente a un costo razonable y que cubra cabalmente las necesidades de preservación de los órganos ya que la acción de esta solución se traducirá en la utilización optima de los órganos obtenidos.

El conocimiento de los mecanismos productores de lesión por I-R ha llegado a un nivel de profundidad tal que nos permite instaurar medidas terapéuticas oportunas con mejores resultados, algunos mecanismos especificos que podemos mencionar son los siguientes: La lesión por isquemia se condiciona por la ausencia súbita de oxígeno y nutrientes y se refleja en un cambio en el metabolismo celular con implicación directa en la permeabilidad de la membrana y consecuente alteración en el equilibrio osmótico de la célula, indispensable para su sobrevida, al reestablecerse el aporte de oxígeno ala célula, es inminente la producción de radicales libre de oxígeno ( RLO) por las vías de Fenton y Habber-Weiss. (26)

La reperusión por si misma produce lesión en el tejido previamente hipóxico o anóxico, se conocen efectores directos de la lesión como los RLO , inter leucinas, eicosanoides y proteasas, siendo estos los directamente responsables del daño por reperusión,(26) la traducción histopatológica del efecto de las mencionadas sustancias es muy variable, ya que puede ser desde un infiltrado inflamatorio hasta la necrosis total del espesor de la pared intestinal.

La orquestación de la respuesta ante la lesión por I-R es coordinada por los linfocitos a través del efecto del Factor de Necrosis Tumoral, entre otros elementos, sin embargo la célula efectora es el neutro filo por lo que la modulación en la actividad de esta célula deberá reflejarse en un menor grado de lesión para el intestino.

En la actualidad los estudios de investigación básica y clínica están encaminados a disminuir la lesión por I-R y no evitarla, tal es el caso del reporte de Durantón (22), quienes utilizaron poliaminas y observaron un menor tiempo para la recuperación de la mucosa intestinal. Otros autores han enfocado su línea de investigación hacia el control total de la respuesta inflamatoria tal es el caso de Puglisi et al (23,24) quienes emplearon ciclosporina observando un menor grado de lesión hacia la mucosa del intestino. Sin embargo existe la necesidad de la protección de las células inflamatorias durante el proceso de I-R (17) ya que la presencia por sí misma de la microflora bacteriana es un riesgo cuando esta transloca hacia los vasos e invade el espacio circulatorio que de esta forma afectará la sobrevida de quien padezca esta entidad.

El efecto protector de la familia de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en la lesión por I-R en diversos órganos está comprobada tanto en modelos experimentales, tal es el caso de el piroxicam (25), miembro representativo de la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), nos permite inferir que otros miembros de la familia de los AINES, tendrán un efecto similar al presentado por el piroxicam en la lesión por I-R en el intestino

#### Planteamiento del Problema.

Valorar la utilidad de ketorolaco y clonixilato de lisina en un modelo experimental en rata de isquemia mesentérica, valorando su efecto sobre la sobrevida y la modulación de la acción efectora de los neutrófilos, evaluada por la presencia del infiltrado inflamatorio, de hemorragia o necrosis en los diversos planos de la pared intestinal.

#### Justificación .

La lesión por I-R en el intestino se presenta secundaria a múltiples entidades nosológicas y esta asociada a una alta morbilidad y mortalidad, por lo que una intervención terapéutica oportuna marca una diferencia directa sobre la sobrevida de quien llega a padecerla.

#### Hipótesis nula

La acción de Ketorolaco y clonixilato de lisina inhibe la activación y de granulación de los neutrófilos, durante la I-R mesentérica traduciéndose este hecho como una mejor sobrevida del individuo y un menor daño morfológico.

#### Hipótesis alterna

La acción de Ketorolaco y clonixilato de lisina no inhibe la activación y de granulación de los neutrófilos, durante la I-R mesentérica sin cambios en la sobrevida del individuo y con el daño morfológico habitual.

## Objetivos.

Evaluar el efecto de Clonixilato de lisina y ketorolaco sobre la sobrevida de los animales en un modelo experimental de isquemia mesentérica

Estudiar el efecto de Clonixilato de lisina y ketorolaco en el daño histopatológico posterior al proceso de I-R en el intestino.

## Material y Métodos

### -Población y muestra.

Se emplearon 100 ratas wistar machos y hembras con un peso entre 250 y 300 gramos. Se asignaron aleatoriamente a los diferentes grupos de estudio constituyéndose 5 grupos, el grupo I fue control, el grupo II se le administro 0.10 mg/kg. de ketorolaco previo al proceso de I-R y posteriormente cada 12 horas por 5 días, el grupo III se administro 0.10 mg/kg. de ketorolaco posterior a la I-R y cada 12 horas durante 5 días, grupo IV se administro 0.35 mg/kg. de clonixilato de lisina previo al proceso de I-R y posteriormente cada 12 horas durante 5 días, finalmente el grupo V se administro 0.35 mg/kg de clonixilato de lisina, posterior al proceso de I-R, y después cada 12 horas durante 5 días,

A los animales se administro ketamina 60 mg/kg. IM y xilacina 20 mg/kg. IM. Una vez anestesiado el animal, se coloco en posición supina y previa antisepsia de la región y bajo técnica aséptica se realizo una incisión media abdominal longitudinal desde el apéndice Xifoides hasta la sínfisis del pubis para abordar la cavidad peritoneal, se procedio a identificar la arteria mesentérica anterior y por pinzamiento de dicho vaso, se produjo isquemia durante un periodo de 60 minutos. Se tubo especial cuidado de evitar el pinzamiento de la vena mesentérica con el objeto de no provocar congestión venosa esplácica y translocación bacteriana. Durante el periodo de isquemia se irriego por vía intraperitoneal con solución ringer a 15 ml/kg./hora para mantener un adecuado estado de hidratación. Se administraron los medicamentos ya descritos conforme a la distribución de cada uno de los grupos, siempre por vía intravenosa directamente a la vena cava la primera dosis, se procedio a cerrar la cavidad y finalmente se continuo administrando cada 12 horas los medicamentos por vía intramuscular a las dosis recomendadas durante 5 días y se observaron los animales durante 20 días para registrar sobrevida. Finalmente se sacrificaron por sobredosis de anestésico, se tomo un segmento de intestino delgado para estudio histopatológico

## Criterios

Inclusión: ratas Wistar de 250- 300 gm, sanas provistas por el bioterio del hospital, con características microbiológicas convencionales.

Exclusión: Ratas que no cumplan los criterios de inclusión

Eliminación: Ratas que fallezcan durante el procedimiento operatorio, asi como aquellas que fallezcan sin haberse tomado las muestras para estudio histopatológico.

## Análisis de Resultados

Se registro porcentaje de sobrevida acumulada a 20 días

Se realizará estudio histopatológico para evaluar las siguientes variables: Infiltrado inflamatorio( tipo e intensidad), hemorragia (mucosa, muscular o serosa), necrosis( mucosa, muscular o serosa).

Resultados

Tabla 1. Resultados de sobrevida

GRUPO	SOBREVIDA A 20 DIAS	% SOBREVIDA 20 DIAS	VALOR ESTADISTICO
I	20	100%	P= 0.005
II	20	100%	NS
III	18	90%	P=0.24
IV	20	100%	NS
V	15	75%	P=0.004



**Análisis Estadístico**

Para este fin se utilizó la prueba de Chi cuadrada con un nivel de significancia de  $p < 0.005$ . y desde el punto de vista estadístico llegamos a las siguientes apreciaciones, encontramos diferencias significativas al comparar el grupo I o control contra el grupo III y contra el grupo V, los niveles de significancia se encuentran en la tabla 1, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos I, II y IV entre sí mismos.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## Discusión

Durante el proceso de I-R en el mesentérico, se desencadena un serie de eventos que inicialmente con ausencia súbita de oxígeno la célula responde entrando a un metabolismo anaerobio para optimizar energía y mantener los sistemas básicos para su supervivencia con la consecuente acumulación de ácidos como el láctico. Sin lugar a duda se conoce en la actualidad que la lesión por hipoxia es el resultado de una gruesa cascada de eventos fisiopatológicos, pero los mecanismos finos aun se desconocen. Los eventos fisiopatológico que se tiene bien estudiados durante la hipoxia son los siguientes: Aumento en la permeabilidad de la membrana hacia grandes moléculas, inicialmente en capilares y posteriormente hacia el epitelio de la mucosa intestinal ocasionando un cambio morfológico ya evidente (27), los cambios pueden progresar hasta la pérdida extensa de la mucosa, la submucosa, muscularis propia y finalmente un daño irreversible con la pérdida absoluta de la integridad del total de los planos de la pared intestinal condicionando la perforación (28), el avance progresivo a nivel de los diversos planos intestinales de la lesión por isquemia en cualquier momento se puede detener y convertirse en una lesión reversible, el punto de no regreso es la lesión al endotelio microvascular con trombosis de la microvascular activa y pérdida irreversible del endotelio (29). Al restaurarse el flujo sanguíneo y los niveles de oxígeno, en el tejido que previamente a sufrido una agresión, está se incrementa por los siguientes eventos propios de la reperfusión. Producción de radicales libres, un radical libre se define como aquella molécula que posee en su última órbita uno o más electrones impares y con esta propiedad los convierte en químicamente activos(30), en los sistemas biológicos tiene relevancia los derivados del oxígeno especialmente los superóxidos O<sub>2</sub> y los radicales hidroxilos OH (31), la producción de estos en los sistemas biológicos se realiza por diversas vías tiene importancia en el proceso de I-R las vías fisiopatológicas endógenas como es la reacción de Fenton y el sistema de la xantina oxidasa.

La acumulación natural de bases púricas En el sistema de la xantina oxidasa es el resultado de una disminución de adenosil 5-trifosfato (ATP) durante el proceso de isquemia (32), teniendo dos consecuencias fundamentales, la primera aumento en la concentración de hipoxantina por el rompimiento de productos del metabolismo del ATP(33), y la segunda es la disfunción de bombas de la membrana celular dependientes de ATP con aumento de los niveles de calcio en mitocondria y el citosol (34). La vía normal de eliminación de hipoxantina es la formación de ácido úrico por una reacción a cargo de la xantina deshidrogenasa, la oxidación de la xantina es llevada a cabo por la xantina oxidasa, transfiriendo un electrón a su última órbita convirtiéndola en un radical libre, la xantina oxidasa es una isoforma de la xantina deshidrogenasa que se transforma por acción del calcio, mismo que aumenta niveles por la isquemia, por acción de factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y 3, elastasas de neutrofilos (35), entre otros

La reacción de Fenton es la reducción de hierro férrico llevándolo a un estado ferroso y la producción de superóxido, donando un electrón al peróxido de hidrógeno (36), la limitación de este paso es la capacidad de movilizar ferritina al espacio intracelular (37), algunos autores sugieren que la hemoglobina es un donador de hierro post isquemia aumentando los niveles de hierro libre (38).

La acción de la membrana plasmática es vital para la homeostasia celular, por la disminución de ATP secundario a la supresión de oxígeno, la permeabilidad de la misma aumenta específicamente para el calcio, teniendo como consecuencia la activación de isoformas de xantina deshidrogenasa, activación de fosfolipasa A2 iniciando la cascada del ácido araquidónico (39), formación de radicales libre y producción de prostaglandinas

El papel de los leucocitos, así como las células endoteliales cuentan con la capacidad intrínseca de producir radicales libres (40), así como otros efectos específicos y se ha considerado la célula orquestadora de la respuesta en la lesión por I-R.

Inicialmente la quimiotaxis es responsabilidad de células endoteliales y la xantina oxidasa, la activación y la migración es mediada por adhesión molecular de células endoteliales y granulocitos, posteriormente la adhesión es responsabilidad de inducción de citoquinas, llevando este proceso en dos fases, la primera es una fase reversible dependiendo del papel de calcio, polimorfonucleares y la selectina endotelial CD62 (41), posteriormente existe una interacción irreversible vía CD 18 con una sobre regulación mediada por proteasas liberadas por granulocitos, la adhesión al sitio de lesión se agrava por el efecto de factor de necrosis tumoral, interleucinas e interferon gamma, promoviendo la activación de leucocitos con la consecuente expresión de moléculas de adhesión.

La activación de los leucocitos, en la destrucción tisular se lleva a cabo por tres caminos(42).

1. Producción de radicales libres vía cadena respiratoria, el sitio de producción de productos reactivos del oxígeno se ha localizado en la membrana por efecto de NADPH oxidasa, la generación de peróxido de hidrógeno, partiendo de oxidación de ácido hipocloritoes catalizada por mieloperoxidasas que forman parte de los elementos que degranulan los Neutrófilos.
2. Liberación de enzimas proteolíticas, se han reconocido por lo menos 20 tipos diferentes de estas, la que mayor relevancia presenta es la elastasa por su poder destructivo, el poder destructivo de esta se potencia por el efecto de ácido hipoclorito degranulado por los neutrófilos, las antieleastasas naturales son la alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina y el inhibidor de leucoproteinasas.
3. La obstrucción de capilares se lleva a cabo por el bloqueo físico de los mismos por neutrófilos, con inevitable obstrucción de la microcirculación y extensión de la zona de isquemia, este fenómeno es dependiente exclusivamente y parte del fenómeno de adhesión.

La modulación de los mecanismos previamente expuestos lo podremos traducir como un menor daño histopatológico y una mejor sobrevida, sin lugar a duda este fue el punto de partida para el planteamiento del actual trabajo, los resultados obtenidos nos ubicaron en algunos aspectos propios de los modelos biológicos, analizando exclusivamente la sobrevida observamos que un aspecto importante se presentó en el grupo control en donde obtuvimos un 100% de sobrevida, con este hecho podemos inferir que la especie biológica empleada en este estudio por sí misma cuenta con una gran resistencia ante este tipo de eventos, observamos de igual manera que la aplicación de estos fármacos posteriores al proceso de I-R, está en relación directa con un aumento en la mortalidad, la verdadera importancia de este estudio es una fuerte llamada a la reflexión sobre el uso de estos fármacos en el postoperatorio en un evento en donde se tenga un proceso de I-R, valorar su utilización no tan solo como un medicamento que disminuya la magnitud de las

lesiones sino como analgésico, transpolando los eventos estudiados hacia situaciones clinicas podemos concluir los siguiente.

#### Conclusiones

1. La utilización de clonixilato de lisina o ketorolaco no presento ningún beneficio al valorar sobrevida en el proceso de isquemia-reperfusión en el mesenterio de la rata.
2. La utilización postoperatoria de ambos fármacos resulto en un aumento de la mortalidad durante las primeras 24 horas, observando la presencia de infiltrados hemorrágicos pulmonares e intestinales en ambos fármacos, con un deterioro significativo en comparación con el grupo control.
3. Transpolando los resultados obtenidos en el presente estudio exclusivamente analizando la sobrevida, consideramos que el empleo del clonixilato de lisina y de ketorolaco en el postoperatorio en donde existió un proceso de isquemia-reperfusión mesentérica es muy riesgosos y puede poner en peligro la vida de los pacientes, aun como analgésicos.
4. La utilización de ambos fármacos no reflejo ningún beneficio al proceso mismo de isquemia-reperfusión mesentérica en la rata.

#### Bibliografía.

1. Brener DA, Boyle WJ. molecular and cellular biology of the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 1996;12:115
2. Cheng. Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V Unitarian theory of the origin of the four epithelial cells types. *Am J Anat* 1974;141:537
3. EversBM. Expression of the neurotensin/neuromedin N gene in the gut: A potencial model for gut differentiation. *Endocrinology of the gastrointestinal system*. Totowa, Nj Humana Press
4. Henning SJ, Rubin DC, et al. Ontogeny of the intestinal mucosa. *Physiology of the Gastrointestinal Trac*, 3er ed. New York, Raven 1994. p 571.
5. Hermiston ML. Gordon JI. Use of trans genic mice to characterize multipotent intestinal stem cell and to analyze regulation of gene expresión in various epithelial cell lineages as a function of ther position along the cephalocaudal and crypt-to- villus axes of the gut. *Dev Biol* 1993;4:275
6. Moore KL. *The Developing Human Clinical oriented Embryology*, 5th ed PhiladelphiaWB Sanders, 1993
7. Simon TC. Gordon JI. Intestinal epithelial cell difertentiation: New insights from mice, flies, and nematodes. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5:557
8. Traber PG. Diferentiation of intestinal epithelial cells: Lessons from the study of intestine- specific gene expression. *J lab Clin Med* 1994; 123: 467.
9. Trier JS. Winter HS. Anatomy, embriology and developmental abnormalities of the small intestine and colon, *Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management* 5 th ed. Philadelpia WB Sanders1993p 793
10. Hasler WL. Motility of the small intestine, *Textbook of Gastroenterology* 2 ed 1995 p 207.
11. Thompson JC. *Gastrointestinal Endocrinology : Receptor and post receptors mechanisms*. New York Mc Graw-Hill 1987.

12. Merchant JL, Dickinson CJ, et al. Molecular biology of the gut Model of gastrointestinal hormones. Physiology of the Gastrointestinal tract 3 ed New York 1994 p129.
13. Thompson JC. Humoral control of gut function. Am J Surg 1991; 161:6
14. Evers BM, Izukura M, et al. Differential effects of gut hormones on pancreatic and intestinal growth during administration of an elemental diet. Ann Surg 1990;211:630
15. Jacobs DO, Evans DA et al. Combined effects of glutamine and epidermal growth factor on the rat intestine. Surgery 1988; 104: 358
16. Castro GA, Powdell DW. The physiology of the mucosal immune system and immune-mediated responses in the gastrointestinal tract, Physiology of the gastrointestinal tract 3ed New York Raven 1994 p 709.
17. Patel A, Kaleya RN, Sammartano RJ. Fisiopatología de la isquemia mesentérica. Clínicas quirúrgicas de Norteamérica 1992; 1:29-38
18. Cokkis AJ. Mesenteric Venous Occlusion. London, Bailliere Tindall, 1926.
19. Ende N: Infraction of the Bowel in cardiac failure. N. England J Med. 1958; 258:879-881
20. Jackson BB: Occlusions of superior mesenteric artery. Monograph in American Lectures in Surgery. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1963.
21. Boley SJ, Brandt LJ, Veith FJ: Isquemic disorders of the intestine. Curr probl. Surg 1978; 15:1-98.
22. Duranton F, Schleiffer R, Gosse F, Raul F: Preventive administration of alpha-ketoglutarate improves intestinal mucosal repair after transient ischemia in rats. Crit Care Med 1998 Jan ;26 (1) : 120-5.
23. Puglisi et al. The effect of cyclosporine in gut ischemic injury: a computerized morphometric and enzymatic analysis. Pediatr Sur 1996 Feb ; 31 (2) : 319-22
24. Puglisi et al. Beneficial effects of cyclosporine and rapamycin in small bowel ischemic injury. J Surg Res. 1996 Oct; 65 (2): 115-8
25. Gutiérrez VR, et al. Efecto protector de naloxona y piroxicam durante la lesión por isquemia- reperfusión del intestino delgado. Rev Med Hosp Gen 1994;57(2): 60-67
26. Krischner RE, Fantini GA. Role of iron and Oxygen-derived free radicals in ischemia-reperfusion Injury. J- Am Coll Surg. 1994 July;179: 103-105
27. Bulkley GB, Kvietys PR et al. Relation ship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. Gastroenterology 1985; 89:852-7
28. Park P, Haglund UH. Regeneration of small bowel mucosa after intestinal ischemia. Cri Care Med 1992;20:135.
29. Amano H, Bulkley GB, Gorey T. Role of microvascular patency in the recovery of small intestine from ischaemic injury. Surg Forum. 1980; 31: 157-9
30. Grace PA. Ischaemic- Reperfusion injury. Br.J. Surg 1994;81:637-47
31. McCord J. Oxigen derived free radicals in postischemic tissue injury. N.engl J Med 1985;312:159-63
32. Green CJ, Gower JD, Healding G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkinns S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury:an

- overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun*. 1989;7:255-64
33. Mandel LJ, Takano T, Soltoff SP, Murdaugh S. Mechanism whereby exogenous adenine nucleotides improve rabbit renal proximal function during and after anoxia. *J Clin Invest* 1988;81:1255-64
34. Wilson DR, Arnold PE, Burke TJ. Mitochondrial calcium accumulation and respiration in ischaemic acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1984;25:519-26
35. Bulkley GB. Endothelial xanthine oxidase a radical transducer of inflammatory signals for reticuloendothelial activation. *Br J Surg* 1993;80:684-6
36. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites *Am J Surg* 1991;161:4803
37. Biemond P, Van Eijk HG, Swaak AJ. Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes possible mechanism in inflammation diseases *J Clin Invest* 1984;73:1576-9
38. Angel MF, Narayanan K, Swartz W M, et al. The etiologic role of free radicals in hematoma induced flap necrosis. *Plastic Reconstr. Surg* 1986;77:795-803
39. Koike K, Moore EE, Moore AF, et al. Phospholipase A2 inhibition decreases lung injury from gut ischemia reperfusion. *Surgery* 1992;112:173-80
40. Ratych RE, Chuknyisky RS, Bulkley GB. The primary localization of free radical generation after anoxia/reoxygenation in isolated endothelial cells. *Surgery* 1987;102:122-31
41. Lawrence M B, Springer TA. Leukocytes roll a selectin a physiologic flow rates: distinction from and pre requisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991;65:859-73
42. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-76
43. Finn WF. Prevention of ischemic injury in renal transplantation. *Kidney Int* 1990;37:171-82