



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD

“EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL
TEMPRANA EN RESPUESTA METABÓLICA AL TRAUMA EN
MODELO EXPERIMENTAL DE LESIONES GÁSTRICAS EN EL
HCSAE PEMEX AGOSTO 2011”.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. ARMANDO LEÓN FARFÁN

TUTOR DEL CURSO:
DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

ASESORES DE TESIS:
Dr. Javier Luna Martínez
Dr. Carlos J. Mata Quintero
Dr. Cesar A. Cruz Santiago



MÉXICO, D. F.

2011



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.

**DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ
JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y TUTOR DE TESIS**

**DR. CÉSAR CRUZ SANTIAGO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE COLOPROCTOLOGÍA
TUTOR DE TESIS Y ASESOR ESTADÍSTICO**

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por estar conmigo siempre y por permitirme vivir y darme la fortuna de convertirme en médico y de esta forma conocer a grandes personas que han producido un cambio importante en mi vida y que ha servido para ser mejor cada día.

A mi padre

El Dr. Armando León Aragón por estar detrás de cada logro que tengo y a quien le debo lo poco que tengo pero lo mucho que soy como hijo, como persona, como médico y ahora como cirujano.

A mi madre

La Dra. Silvia Farfán M. por su apoyo incondicional y por enseñarme que siempre hay mejores formas de resolver las cosas.

A mis hermanos

Lic. Chau-li y la Lic. Ya-nei León Farfán ya que es una dicha caminar en el mismo sendero que ustedes.

Al Dr. César Cruz Santiago

Por su disposición y sus enseñanzas. Además de su valiosa ayuda en la realización de este trabajo ya que sin ella no habría sido posible llevarlo a cabo.

Al Lic. Carlos Yee Sánchez.

A quien le debo mi inclusión y mi permanencia en esta gran institución.

A mi novia

La Enfermera Rosa I. Domínguez ya que sin su ayuda no habría sido posible este trabajo.

A mis maestros

Dr. Javier Luna, Dr. Carlos Mata, Dr. César Cruz Santiago, Dr. Ramón Oropeza, Dr. Francisco Reyna, Dr. Luis García, Dr. Fermín Pliego, Dr. Ulises Chávez, Dr. Hernán Huerta, Dr. Daniel Molina, Dr. Jorge Robles, Dr. Oscar Ramírez, Dr. Carlos Melo, Dr. Roberto Vázquez Dávila, Dr. Arturo Alón Sánchez, Dr. Juan Manuel Ruíz Molina, Dr. Baldemar Badillo, Dr. Mario Peñaloza, Dr. Jorge Villela, Dr. Daniel Xochipiltecatl , Dr. Héctor Sánchez Coaxospa, Dr. Horacio Hernández, Dr. José del C. Bautista, Dr. José L. Esquivel, Dr. Mario Salgado, Dr. Ramón Vázquez Ramírez, Dr. José Lemus, Dr. Víctor Zambrano, Dr. Abel Pastrana, Dr. Ramses Aldana, Dr. Rubén López, Dr. Ricardo O'Farrill Anzures, Dr. Fernando Díaz, Dr. Torres Mejía. Gracias por sus innumerables enseñanzas que han sido la piedra angular en mi formación.

A mis amigos

Gracias por su amistad, cariño y afecto, gracias por los momentos de alegría y apoyo, siempre los llevaré en mi corazón. Soy parte de ustedes.

Dr. Gonzalo Chuc, Dra. Laura Gracia, Dra. Karina Castellanos, Dra. Alethia Rubio, Dra. María Luisa Mondragón, y a todos mis compañeros residentes con quienes tuve la oportunidad de convivir así como de aprender de ellos y ellos de mi. Aunque a partir de este momento nos separemos y nuestras vidas se reorganicen siempre contarán conmigo.

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
<i>Pregunta de investigación</i>	1
<i>Introducción</i>	2
<i>Marco teórico y antecedentes</i>	5
<i>Justificación</i>	13
<i>Hipótesis</i>	14
<i>Objetivos</i>	15
<i>Diseño de estudio</i>	16
<i>Selección de la muestra</i>	17
<i>Método de selección de la muestra</i>	18
<i>Variables</i>	19
<i>Técnica quirúrgica</i>	20
<i>Resultados</i>	20
<i>Análisis de resultados</i>	23
<i>Discusión</i>	29
<i>Conclusión</i>	31
<i>Referencias bibliográficas</i>	32
<i>Consideraciones éticas</i>	35

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La nutrición enteral temprana disminuye la respuesta metabólica al trauma en modelo experimental de lesiones gástricas?

INTRODUCCIÓN

Desde la época de Hipócrates se sabía de la constancia de los sistemas biológicos, pero no fue sino hasta 1840 cuando Claude Bernard estableció la fisiopatología como una nueva disciplina, al proponer la regulación de los sistemas corporales para conservar la constancia del medio interno. Bernard sugirió que todos los fenómenos vivos eran atribuibles a reacciones bioquímicas y fisiológicas, y que su análisis detallado proporcionaría conocimiento más completo de la vida (1,2,4).

El siguiente científico importante que contribuyó con nuevos conocimientos en homeostasis corporal fue Walter B. Cannon, quien comprobó que el control del sistema nervioso autónomo era el encargado de conservar la constancia y de efectuar los ajustes autorreguladores después de stress. Cannon acuñó el término "homeostasis" (4).

Mientras se dilucidaban estos mecanismos fisiológicos en otros lugares del mundo se describían y clasificaban las reacciones de los pacientes después de lesiones y otras enfermedades críticas. John Hunter, cirujano y biólogo inglés del siglo XVIII, hizo comentarios sobre la respuesta biológica a las lesiones tisulares. Fue el primero en sugerir que las respuestas a la lesión era de índole benéfica para el huésped (4).

En la segunda mitad del siglo XIX, un grupo de científicos alemanes, encabezados por Carl Voit, hizo estudios del balance nitrogenado y construyó grandes calorímetros para analizar la oxidación de los alimentos y la producción de calor. Los estudios de energía y de balance nitrogenado se hicieron en diversas situaciones experimentales en animales y humanos. Con tales técnicas se estudio el efecto de la infección en el metabolismo de las proteínas, y surgió una opinión contraria a la sugerida por Hunter, ya que describieron la proteólisis acelerada que acompaña a la infección como la "destrucción tóxica de proteínas", denotando así

que este proceso era de adaptación deficiente, y no una respuesta apropiada a la enfermedad (2,3).

La "época actual" en el conocimiento de las respuestas a las lesiones comenzó con los estudios de David Patton Cuthbertson quien estudió la secreción urinaria de calcio y fósforo en individuos que habían sufrido fracturas de huesos largos haciendo comparaciones con el equilibrio de estos iones en sujetos normales acostados. Advirtió que los individuos lesionados tenían una mayor excreción urinaria de fósforo así como grandes pérdidas urinarias de nitrógeno y potasio. También calculó las necesidades de energía por medio de calorimetría indirecta en los sujetos lesionados y advirtió que, junto con el catabolismo de las proteínas, había un mayor consumo de oxígeno. Cuthbertson describió un incremento constante en la temperatura corporal en sujetos lesionados pero sin infección y llamó a esta respuesta "fiebre postraumática". En estudios ulteriores intento cambiar la respuesta a la lesión modificando el ingreso de alimentos, pero observó que el cambio en la ingestión de ellos no reducía la mayor excreción de nitrógeno.

La gran pérdida de nitrógeno sugirió que la cantidad de este elemento excretada por la orina provenía de una respuesta proteolítica generalizada en el músculo estriado, y no de la degradación proteínica en el sitio de la lesión. Sus contribuciones siguen siendo fundamentales para comprender las respuestas metabólicas a la lesión (1).

Algunos años después, el profesor Francis D. Moore reunió, tabuló, clasificó y aplicó al cuidado de enfermos gran parte de los conocimientos sobre respuestas homeostáticas después de traumatismo y cirugía. Evaluó la trascendencia de los componentes específicos de la respuesta a la lesión como reposo en cama, anestesia, pérdida de volumen e inanición en las respuestas metabólicas, y describió varias fases de convalecencia después de la lesión. La trascendencia de su trabajo implica la aplicación de conocimientos, lo que permitió al cirujano mejorar el cuidado del paciente quirúrgico en estado crítico (2,4).

Muchas otras personas han contribuido al estudio de las alteraciones homeostáticas después de la lesión. Desde las contribuciones de Hans Selye numerosos psiquiatras han investigado la respuesta al stress mental agudo y crónico; los fisiólogos han investigado la respuesta al stress ambiental; y los cirujanos han investigado la respuesta a la lesión y a la sepsis. Además, en los últimos años se ha conocido la importancia del sistema inmunológico en el control de muchas funciones no inmunológicas, que en relación con diversas hormonas endócrinas y exócrinas, han permitido un mayor entendimiento de la respuesta metabólica al stress (4,5).

MARCO TEÒRICO Y ANTECEDENTES

La reacción sistémica al estrés y la activación de los procesos celulares relacionados desempeñan el papel de restaurar las funciones tisulares y erradicar los microorganismos invasivos. Según sea la gravedad de la lesión que activa la reacción neurohumoral al traumatismo quirúrgico, se desencadena una reacción inflamatoria sistémica que, sin una intervención apropiada y oportuna, puede provocar falla orgánica múltiple y mayor mortalidad. Por consiguiente, es de suma importancia conocer los mecanismos reguladores y saber controlarlos para establecer un marco teórico funcional sobre el cual se desarrollen medidas terapéuticas para los pacientes quirúrgicos (4,9).

De manera conceptual, la reacción sistémica a estrés se divide en 2 grandes áreas (9):

- a) Fase inflamatoria que se distingue por la activación de procesos celulares destinados a restituir la fisiología tisular y suprimir los patógenos invasivos.
- b) Fase anti inflamatoria o contra reguladora que previene la actividad excesiva de la 1ª y re establece la homeostasis.

Los cambios metabólicos, endócrinos y nerviosos pueden diferir en cierta medida en cuanto a su magnitud, pero constituyen una reacción común a la lesión. Los estímulos aferentes son diversos e incluyen, entre otros, dolor, anestesia, hemorragia, hipovolemia, necrosis, hipoxia, infección. Estos estímulos aferentes se pueden clasificar en 3 mecanismos principales de estrés quirúrgico (4,9):

- 1. Estímulo hipovolémico de baro receptores
- 2. Estímulo aferente directo de tejido sometido a traumatismo

3. Factores locales liberados de forma directa del tejido lesionado.

La respuesta endocrina se puede dividir en hormonas cuya secreción depende ante todo del eje hipotálamo-hipofisario (cortisol, tiroxina, GH y ADH) y hormonas cuya secreción controla el SNA (insulina, glucagon y catecolaminas).

El cortisol, el glucagon y las catecolaminas son llamadas hormonas contrarreguladoras, debido a que se oponen a los efectos de la insulina. Estas hormonas actúan en forma sinérgica para incrementar la producción hepática de glucosa [1,2,3], además de que antagonizan las funciones anabólicas de la insulina. La acción de estas hormonas a corto plazo, es conservar la glucemia y evitar la hipoglucemia, mientras que en forma crónica aceleran el catabolismo (4).

La interacción de las hormonas contrarreguladoras ha sido de gran interés en la respuesta metabólica al trauma. Se ha estudiado el efecto que produce la administración de hidrocortisona, glucagon y adrenalina de modo que simulen los niveles encontrados después de lesiones moderadas. Esta administración provoca aumento de la producción de glucosa (gluconeogénesis) y disminución del aclaramiento de la misma. El efecto es más prolongado cuando se administran estas hormonas en forma combinada, que cuando se administran solas o en grupos de dos. De ahí que se haya propuestos que estas hormonas actúan en forma sinérgica. Una posible explicación de este hecho es que el glucagon aumenta el AMPc intracelular, especialmente en el hígado, potenciando así la acción de la adrenalina (2,4).

Experimentalmente se ha demostrado que la administración de cortisol, glucagon e insulina ocasiona un significativo balance negativo de nitrógeno y potasio, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, retención de sodio y leucocitosis periférica. Las pérdidas de nitrógeno parecen deberse a la acción del cortisol, ya que la administración de esta hormona por sí sola ocasiona las mismas pérdidas que cuando se administran las tres hormonas en conjunto. Sin embargo, las pérdidas de nitrógeno no fueron de la magnitud de

las observadas en lesiones accidentales. Es por eso que se piensa que otros mediadores puedan estar involucrados en la proteólisis y las pérdidas de nitrógeno observadas en estos pacientes. Además, los sujetos normales no presentaron fiebre, elevaciones en las proteínas de fase aguda y disminución de las concentraciones séricas de hierro.

Estudios en los que se utilizó el pirógeno esteroideo etiocolanona administrado a sujetos normales dio como resultado fiebre, leucocitosis y disminución del hierro plasmático, sin elevación de las hormonas contrarreguladoras, hiperglucemia o balance nitrogenado negativo. La administración de las hormonas contrarreguladoras junto con la etiocolanona simulan más las características de las respuestas a la lesión que cuando fueron administrados en forma separada. Así, mediadores endocrinos e inflamatorios parecer estar activados en respuesta a la lesión y la sepsis (4).

La elaboración de catecolaminas -adrenalina y noradrenalina- puede constituir la más fundamental de las respuestas hormonales al stress [3]. El sistema nervioso simpático es estimulado por diversas señales, incluyendo dolor, angustia, anestesia, deshidratación, pérdida sanguínea, operaciones quirúrgicas, infección, hipoglucemia, e hipertensión intracraneal. Los estímulos mencionados, llegan al hipotálamo y en él se integran, y son distribuidos a diversas vías nerviosas para modificar el control simpático [1,2,3]. Entre estos estímulos, los valores plasmáticos de catecolaminas en lesionados guardan correlación más estrecha con la volemia perdida. También es importante señalar que parte de la respuesta a las lesiones parece estar mediada por mecanismos psicológicos, ya que las concentraciones plasmáticas de catecolaminas son mayores en pacientes con lesiones leves por accidentes de tránsito, en comparación con quienes padecen lesiones igualmente leves por otras causas [1].

La secreción de catecolaminas aumenta inmediatamente en los lesionados y alcanza concentraciones máximas en 24-48 horas, tiempo a partir del cual disminuye a los valores basales. Este incremento, al parecer se relaciona con la gravedad de la lesión [2].

En general, se cree que los cambios en la noradrenalina reflejan modificaciones de la actividad del SNS, mientras que los de la adrenalina corresponden a la actividad de la médula suprarrenal. En este sentido la adrenalina funciona como hormona, mientras que la noradrenalina actúa primordialmente como neurotransmisor [1,2].

Los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina no necesariamente se incrementan al mismo tiempo. En un estudio de lesiones en accidentes, las concentraciones plasmáticas de adrenalina estuvieron incrementadas solamente por un corto período de tiempo (aproximadamente 48 horas) mientras que los niveles de la noradrenalina permanecieron elevados por períodos de hasta 8-10 días. El tipo de anestesia tiene una influencia importante en el nivel de incremento de secreción de catecolaminas durante la cirugía [2].

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que tanto el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenales como la vía sistema nervioso simpático-suprarrenales están implicados en la respuesta humana al stress por medio de la liberación de catecolaminas. Características comunes de estos sistemas son que sus respuestas no son específicas y que son diferentes tanto sus umbrales de activación como la evolución de sus respuestas. Por otro lado, estos sistemas son afectados por mediadores metabólicos y por la administración de ACTH. Algunos autores han postulado que dicha hormona estimula simultáneamente a ambos sistemas; sin embargo, experimentalmente se ha visto que la administración de dexametasona durante el stress origina disminución de los niveles de ACTH y cortisol, pero no produce cambios significativos en las concentraciones de adrenalina y noradrenalina, lo cual no apoya la teoría antes mencionada [8].

Todavía es poco lo que se conoce sobre los mecanismos precisos que regulan la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal. En este sentido, cabe resaltar que la activación de SNS no ocurre conforme a la ley de todo o nada, ni equivale a la activación de la médula suprarrenal. Por ejemplo, la secreción medular de catecolaminas mediada por el SNS puede ocurrir sin aumento de la actividad cardiaca o renal de origen simpático. A la inversa, las hemorragias leves y no causantes de hipotensión activan el SNS pero no incrementan la secreción medular de catecolaminas. Esto último ocurre sólo cuando surge la hipotensión de algún grado [1].

Los niveles plasmáticos de catecolaminas están determinados por la relación entre el índice de liberación y el índice de aclaramiento. Estudios realizados sobre la cinética de la noradrenalina después de colecistectomías demostraron que la noradrenalina plasmática aumenta considerablemente durante el postoperatorio debido a un incremento de la liberación de la sustancia, al mismo tiempo que el índice de aclaramiento no se modificó de los valores encontrados en el preoperatorio [2].

En forma general, las acciones de la adrenalina y noradrenalina como hormonas se pueden clasificar de manera amplia en metabólicas, hemodinámicas o moduladoras. Las acciones metabólicas de la adrenalina abarcan estimulación de glucogenólisis, gluconeogénesis (ambas α), lipólisis y cetogénesis (ambas β 1) en el hígado; estimulación de la lipólisis (β 1) en el tejido adiposo y de la glucogenólisis (α 1) e inhibición de la captación de glucosa estimulada por insulina (β 2 y α 1) en músculos estriados [1,2]. Gracias a estas acciones, la adrenalina ejerce una función importante en la hiperglucemia inducida por stress, al aumentar la producción hepática de glucosa y disminuir su captación en tejidos periféricos. La glucemia y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas guardan una correlación estrecha en lesionados [1].

Las modulaciones hormonales que producen las catecolaminas incluyen aumento de la liberación de renina y hormona paratiroidea (mediado por

receptores β), inhibición de la secreción de insulina (mediada por receptores α) y estimulación de la secreción de glucagon, (mediada por receptores β). Estas modulaciones dependen en gran parte de la densidad de receptores adrenérgicos de las células secretoras en las que actúan. Por ejemplo, las células α y β de los islotes de Langerhans, que secretan glucagon e insulina, en ese orden, contienen receptores α -adrenérgicos, si bien las células β poseen mayor proporción de receptores α -adrenérgicos que las células α . Esto hace que la estimulación del páncreas por catecolaminas y por el SNS origine aumento de la secreción de glucagon y disminución de la de insulina [1].

Los efectos hemodinámicos de las catecolaminas incluyen constricción venosa y arterial (α_1); vasodilatación arterial (β_2), y aumento de la contractilidad y conductibilidad miocárdicas (β_1). El efecto hemodinámico específico de las catecolaminas exógenas depende de la dosis. Por ejemplo, las dosis bajas de adrenalina actúan principalmente en los receptores β_1 y β_2 , mientras que las altas lo hacen ante todo en los receptores α_1 . Fisiológicamente, la noradrenalina es la catecolamina más importante en las acciones β_2 y α_2 , mientras los efectos β_1 corresponden a la adrenalina. Los efectos hemodinámicos de la dopamina están mediados por los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos. En concentraciones plasmáticas bajas (menores de $10\mu\text{gr/l}$), la dopamina actúa de manera principal en los receptores dopaminérgicos, mientras que en concentraciones altas lo hace en los β y, si son suficientes, en los α . El efecto de vasodilatación renal de la dopamina en bajas concentraciones hace que se emplee con frecuencia en dosis bajas después de lesiones, para mejorar la diuresis [1].

Se ha observado que a pesar de los elevados valores de noradrenalina encontrados en el postoperatorio no se producen incrementos en la presión arterial, lo cual al parecer refleja una disminución a la acción de esta hormona [2].

La relación inmunológica entre el tracto gastrointestinal y respiratorio ha sido postulado en el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad de las mucosas. La ruta y el tipo de nutrición afecta la inmunidad de las mucosas por reducción de la

población celular dentro de las placas de Peyer del intestino delgado y de la lámina propia así como alteración de citocinas dentro de estos sitios. En adición a la afección mucosa este alternamiento en las citocinas (disminución en interleucina 4 e interleucina 10) también parece influenciar el endotelio vascular del tracto gastrointestinal (5).

Las primeras horas posteriores a una lesión quirúrgica o traumática se acompañan, según el metabolismo, de una disminución del gasto total de energía del cuerpo y de la eliminación de nitrógeno urinario. Con la reanimación y estabilización adecuadas del paciente quirúrgico se presenta un cambio de la prioridad del uso de sustratos a fin de preservar la función de órganos vitales y para la reparación del tejido lesionado. Esta fase de la recuperación se caracteriza también por funciones que participan en conjunto en el restablecimiento de la homeostasis, como el incremento de los índices metabólicos y el consumo de oxígeno, la preferencia enzimática por sustratos que se oxidan con facilidad, como la glucosa, y la estimulación del sistema inmunitario.

En estados de ayuno, glucagon, noradrenalina, vasopresina y angiotensina II pueden impulsar la utilización de los depósitos de glucógeno (glucogenólisis). Si bien el glucagon, la adrenalina y el cortisol favorecen directamente la gluconeogénesis, la adrenalina y el cortisol estimulan así mismo, el transporte de piruvato al hígado para la gluconeogénesis. Entre los precursores para la gluconeogénesis hepática están el lactato, glicerol y aminoácidos, como la alanina y glutamina. El lactato se libera a partir de glucólisis dentro de los músculos esqueléticos, así como de eritrocitos y leucocitos.

Las lesiones o infecciones inducen respuestas neuroendocrinas e inmunitarias únicas que diferencian el metabolismo en una lesión del ayuno sin estrés. Al parecer, la magnitud del gasto metabólico es directamente proporcional a la gravedad de la agresión, en la que las lesiones térmicas y las infecciones graves se acompañan de las demandas más altas de energía. El incremento del gasto

energético es mediado en parte por activación simpática y liberación de catecolaminas, lo cual se ha reproducido administrando catecolaminas a humanos sanos.

La importancia del manejo nutricional en pacientes lesionados ha sido bien definido y demostrado en las últimas décadas. Pacientes lesionados son susceptibles a hipermetabolismo significativo, el cual es marcado por el consumo proteico de músculo esquelético e inhibición de la síntesis de proteínas. La malnutrición proteica puede guiar a disfunción orgánica múltiple con efectos evidentes en tracto gastrointestinal, sistema respiratorio y cardiovascular (11).

Los pacientes que reciben nutrición enteral temprana no se ha evidenciado incremento en índice de infecciones, días de dependencia de ventilador, estancia intrahospitalaria o mortalidad. La nutrición enteral ha mostrado mejora en la integridad de la mucosa gástrica así como reversión en disfunción entérica posterior a lesión o enfermedad crítica (10). Existe evidencia en múltiples estudios que demuestran que la nutrición enteral disminuye la colonización de la mucosa de tracto gastrointestinal así como mantenimiento de la producción de IgA y de esta forma disminuye la incidencia de colonización por bacilos Gram negativos lo cual sugiere una relación causal (10).

JUSTIFICACIÓN

La respuesta metabólica al trauma o a la cirugía (que es, en sí, otra forma de trauma), constituye uno de los capítulos de mayor interés y que más ha prosperado dentro de la cirugía contemporánea. Una gran parte de ello se ha aprendido en investigación básica en el laboratorio, la otra información ha procedido de la experiencia derivada de lecciones obtenidas en los campos de batalla. En no pocas ocasiones el conocimiento adquirido en las acciones castrenses ha sido extrapolado al terreno experimental como reproducción experimental de las lesiones humanas (8).

La nutrición enteral posterior a cirugía de control de daños parece ser segura, incluso la reducción en la aparición de neumonía sugiere un beneficio tangible (7). El objetivo del manejo nutricional es el de mantener la masa corporal magra para mitigar estos efectos adversos (11). No se conocen los mecanismos por los cuales la nutrición enteral temprana disminuye estos efectos. Suele preferirse la nutrición entérica a la parenteral por el costo reducido y los riesgos de la vía intravenosa. Desde hace mucho tiempo se demostró mediante modelos de laboratorio que el contacto luminal de nutrientes reduce la atrofia de la mucosa intestinal en comparación con los que sucede con la nutrición parenteral o la falta de apoyo nutricional.

El trauma se constituye como uno de los más importantes problemas de salud pública y uno de las primeras causas de atención en pacientes en edad reproductiva, comúnmente el cirujano general tiene la necesidad de tratar eficazmente este tipo de lesiones, numerosos estudios a nivel nacional e internacional evidencian la utilidad de la nutrición enteral temprana para mejorar el pronóstico en pacientes postoperados sin establecerse en la actualidad el mecanismo por el cual este elemento tiene un efecto favorable.

Este trabajo tiene como finalidad el evaluar los efectos de la nutrición enteral temprana en modelo experimental de trauma gástrico en términos de respuesta metabólica al trauma asumiendo a este mecanismo como uno de los agentes causales del efecto benéfico.

HIPÓTESIS

La nutrición enteral temprana disminuye los niveles de epinefrina y norepinefrina como marcadores indirectos de respuesta metabólica al trauma en modelo experimental de lesiones gástricas en ratas.

HIPÓTESIS NULA DESCRIPTIVA

La nutrición enteral temprana no disminuye los niveles de epinefrina y norepinefrina como marcadores indirectos de respuesta metabólica al trauma en modelo experimental de lesiones gástricas en ratas.

OBJETIVOS

General

- ❖ Se evaluó el efecto de la Nutrición enteral temprana en modelo experimental de lesiones gástricas en términos de respuesta metabólica al trauma.

Específicos

- ❖ Se analizó el efecto de la nutrición enteral temprana sobre los niveles de epinefrina y norepinefrina en pacientes con trauma gástrico.
- ❖ Se analizó el efecto de la nutrición enteral temprana sobre los niveles de adrenalina como marcador indirecto de respuesta metabólica al trauma.
- ❖ Se analizó el efecto de la nutrición enteral temprana sobre los niveles de norepinefrina como marcador indirecto de respuesta metabólica al trauma.
- ❖ Se amplió el adiestramiento quirúrgico.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio experimental en roedores en el Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos

Diseño

Es un estudio controlado, aleatorizado, prospectivo y longitudinal en modelo experimental.

MATERIAL Y METODOS

Universo

Se utilizarán ratas del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Estas serán divididas en 2 grupos de estudio conforme a criterios establecidos.

Muestra

Se utilizarán 28 ratas tipo Wistar albinas (*Rattus norvegicus*) de 300 a 400 gr. machos, de 6 meses de edad.

Criterios

1. **Inclusión:** Ratas clínicamente sanas, no utilizadas en algún otro proyecto de investigación, sin antecedentes de cirugía abdominal.
2. **Exclusión:** Animales clínicamente enfermos, con antecedentes de cirugía abdominal o incluidas en otro proyecto de investigación.
3. **Eliminación:** Animales fallecidos durante el evento quirúrgico o el seguimiento.

Selección de la muestra

Se seleccionaron 28 ratas para experimentación del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, con los criterios ya antes mencionados, las cuales se colocarán en jaulas individuales a temperatura ambiente, alimentadas con Purina LabDiet 5001. Se dividieron en 2 grupos, cada uno formado por 14 ratas seleccionadas aleatoriamente. Todos los animales fueron tratados de acuerdo a las normas para el uso de los animales de laboratorio de México y los protocolos de manejo del Servicio de Bioterio y Cirugía Experimental del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos y la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los Estados Unidos.

Grupos de estudio

Se formaron 2 grupos de 14 ratas cada uno.

- Grupo I. Grupo “**Control**”; se realizó laparotomía exploradora y se provocó lesión térmica en pared anterior de estómago y se procedió a la reparación de la misma 5 minutos después. Se inició la dieta enteral 24 horas posteriores al procedimiento quirúrgico con 12 gramos de alimento mencionado anteriormente.
- Grupo II. Grupo “**experimental**” se realizó el mismo procedimiento descrito para el grupo control, y en éste grupo se inicio la dieta enteral a las 8 hrs posteriores a procedimiento quirúrgico con 12 gramos de alimento mencionado anteriormente.

Métodos de selección de la muestra

El tamaño de la muestra fue calculado mediante una fórmula convencional para cálculo de la muestra con diferencia de medias en función del incremento en niveles de epinefrina y norepinefrina posteriores a procedimiento quirúrgico , estudio experimental fase 0:

- Incremento observado con dieta iniciada a las 24 hrs: 30%
- Incremento esperado con dieta iniciada a las 8 hrs: 15%

Se requieren 14 sujetos por grupo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 [(20\alpha - 2\beta\sigma)]}{(m1 - m2)}$$

Los valores correspondientes a cada variable son:

$$n = 28, \alpha = 0.05, \beta = 80, m1 = 30, m2 = 15$$

La distribución de grupos se realizó de forma previa al estudio, mediante el uso de una tabla de números aleatorios simple, de la siguiente manera:

- Números nones = grupo experimental
- Números pares = grupo control

Variables

Dependientes

- Niveles séricos de epinefrina y norepinefrina.

La cual será evaluada de forma cuantitativa como marcadores indirectos en términos de respuesta metabólica al trauma.

Independientes

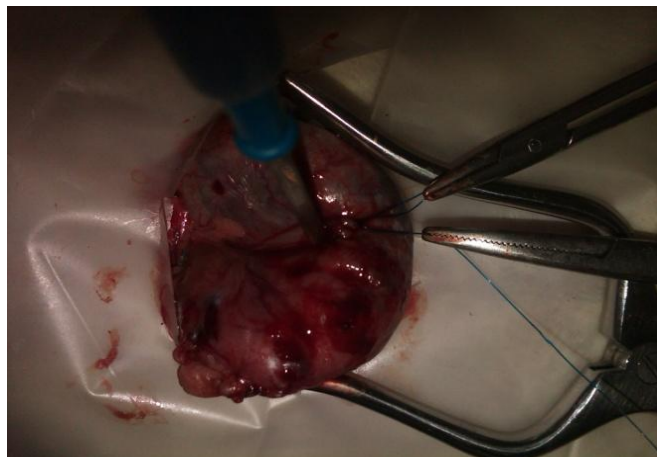
- Inicio de dieta enteral de forma temprana: La cual será iniciada 8 hrs posteriores al procedimiento quirúrgico.
- Muerte: Ausencia de signos vitales en el modelo animal.

Los resultados serán analizados con medidas de tendencia central para variables, y prueba T de Student para validación de hipótesis.

Técnica Quirúrgica

En la primera fase del estudio se Inicia el procedimiento con la selección de la rata, previamente sana, se lleva a cabo la inducción anestésica con administración intramuscular de Ketamina (0.1 mg/kg/dosis), posteriormente es colocada en una tabla quirúrgica y se rasura la pared abdominal. Procederemos a la antisepsia de la pared con Isodine espuma y luego Isodine solución, se coloca campo estéril hendido.

Mediante una incisión media de 4 cm aproximadamente, se disecciona por planos hasta realizar la celiotomía, se realizará laparotomía exploradora por cuadrantes, se identificará pared anterior de estómago y se provocará una lesión con electrocauterio hasta evidenciarse mucosa gástrica. Se procederá a cierre de la misma con súrgete continuo con prolene 7-0. Se cerrará por planos peritoneo, musculo y aponeurosis con Vycril 3-0 surgete anclado y la piel se afrontará con Prolene 4-0 puntos simples, dando por terminado el procedimiento, pasando a la recuperación anestésica y vigilancia postoperatoria diaria, colocando a las ratas en jaulas individuales por grupos, apoyadas por calor radiante, aplicando dosis profiláctica de antibiótico (ceftriaxona 20mg/kg) y analgésico (metamizol 5mg/kg). En el grupo 1 “control” se mantendrá en ayuno, mientras que en el grupo 2 se iniciará la “dieta enteral temprana” con el alimento mencionado anteriormente



***Figura 1. Técnica Quirúrgica
Laparotomía exploradora más lesión gástrica y cierre primario.***

En la segunda fase del estudio los roedores serán sacrificados a las 48 hrs con dosis letal de Pentobarbital, Posteriormente el animal fue sacrificado acorde a las normas de bioética y sanidad establecidas en el Bioterio y los lineamientos previamente indicados según la NOM-062- ZOO-1999 y se tomarán muestras sanguíneas de las mismas y se enviarán a estudio de laboratorio para medición de niveles de epinefrina y norepinefrina previa colocación y congelación en tubos de ensaye, así mismo se realizará nueva laparotomía para obtener biopsia de intestino delgado para envío a estudio histopatológico al laboratorio del departamento de patología y cirugía experimental de la Universidad Nacional Autónoma de México.

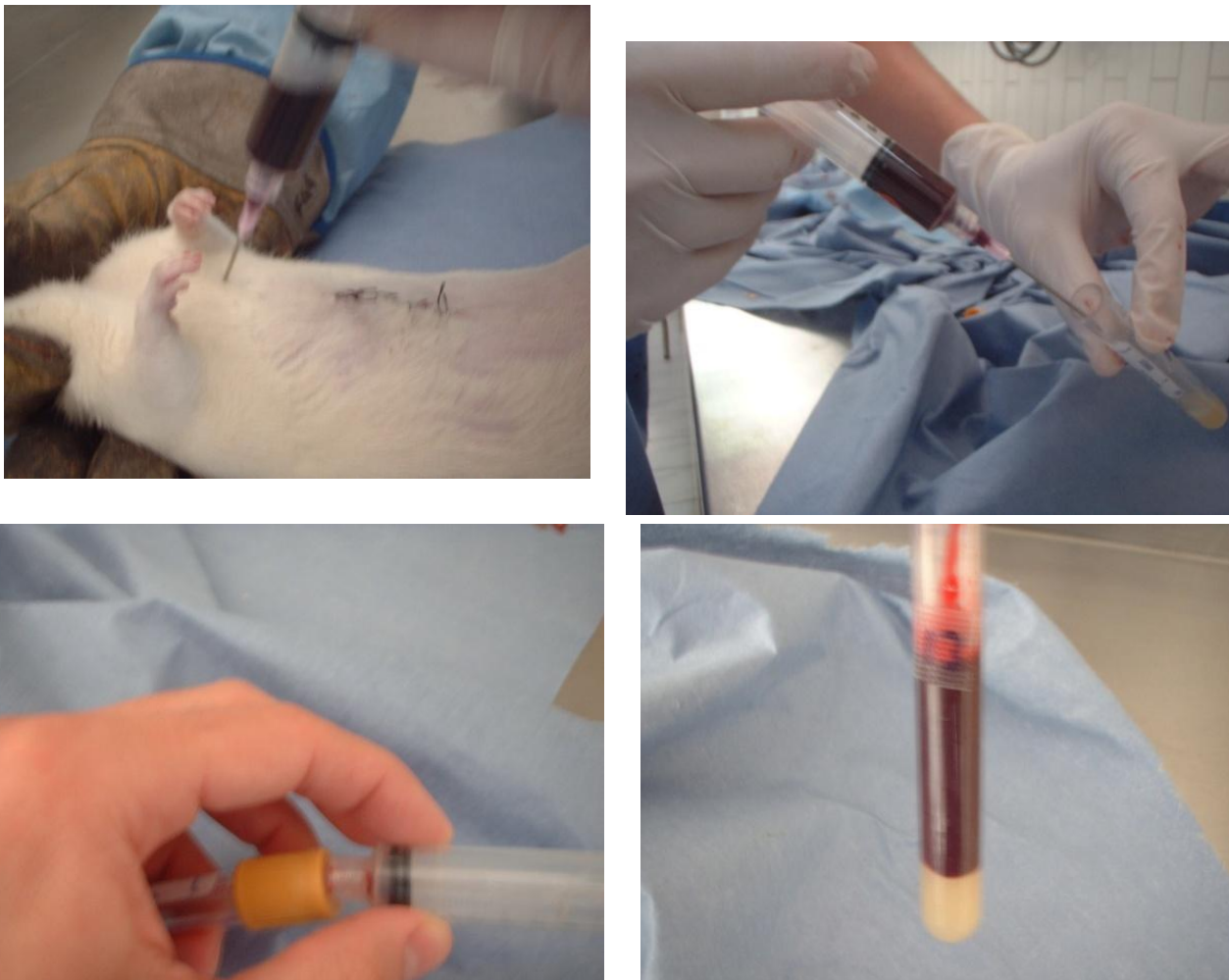


Figura 2. Toma de muestra sanguínea del modelo animal y colocación de la misma en tubos de ensaye individuales.

RESULTADOS

Se dividieron de forma aleatoria en dos grupos de 14 ratas cada uno conforme al cálculo del tamaño de la muestra expresado en la metodología, con un total de 28 machos con un peso promedio de 425 gramos, con un mínimo de 300 y un máximo de 600.

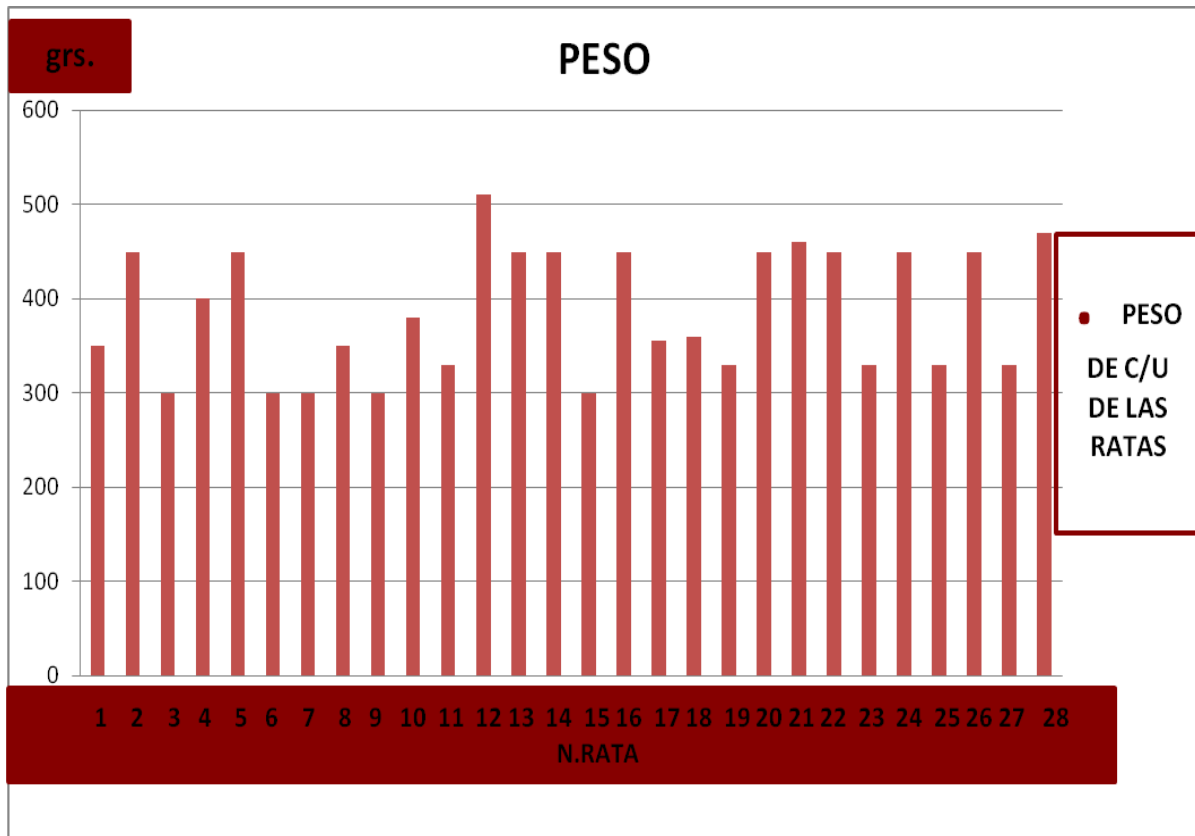


GRAFICO 1 PESO DE LAS RATAS GRUPO 1 Y 2

Del grupo total de 28 ratas que se sometieron a la primera fase del estudio fallecieron 2 una perteneciente al grupo 1 (control) y otra al grupo 2 (experimental) ambas secundarias a sobredosis anestésica. De las 26 ratas restantes que sobrevivieron las dos fases del estudio 13 pertenecen al grupo 1 y 13 al grupo 2. (Tabla 1)

MORTALIDAD

GRUPO	N. DE RATAS	MUERTE	% MORTALIDAD
1 "CONTROL"	14	1	7.1 %
2 "EXPERIMENTAL"	14	1	7.1 %

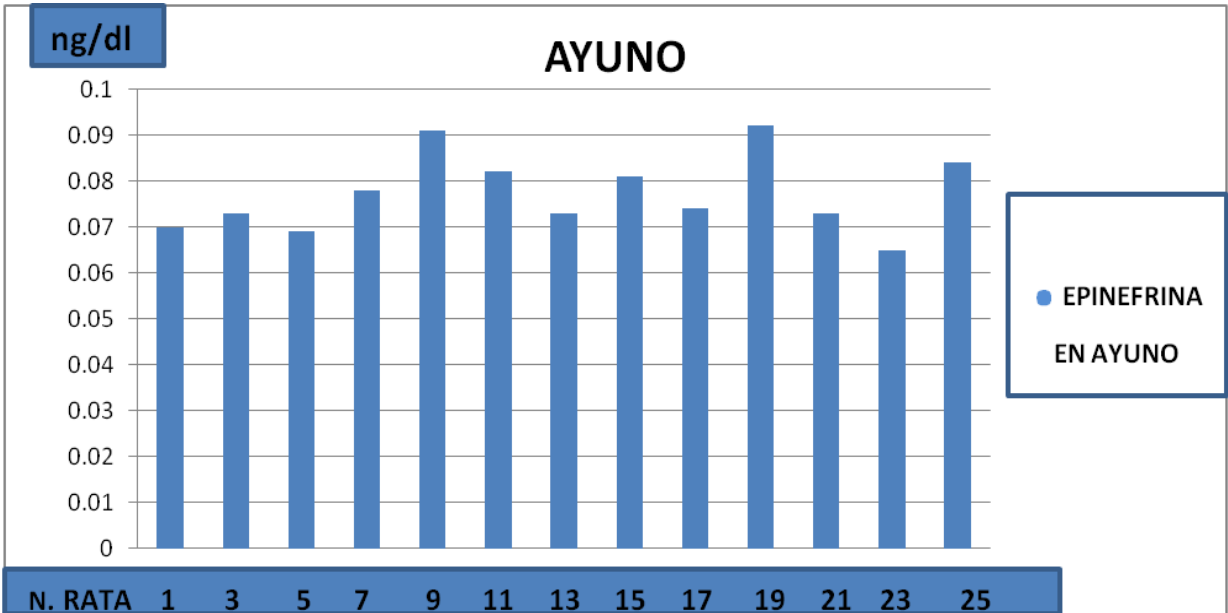
TABLA 1: MORTALIDAD POR GRUPO

Los valores de epinefrina cuantificados para el grupo 1 (control) el cual se mantuvo en ayuno y para el grupo 2 (experimental) el cual inicio la dieta enteral temprana 8 horas posteriores al procedimiento quirúrgico están expresados en ng/dl se enlistan en la tabla 2.

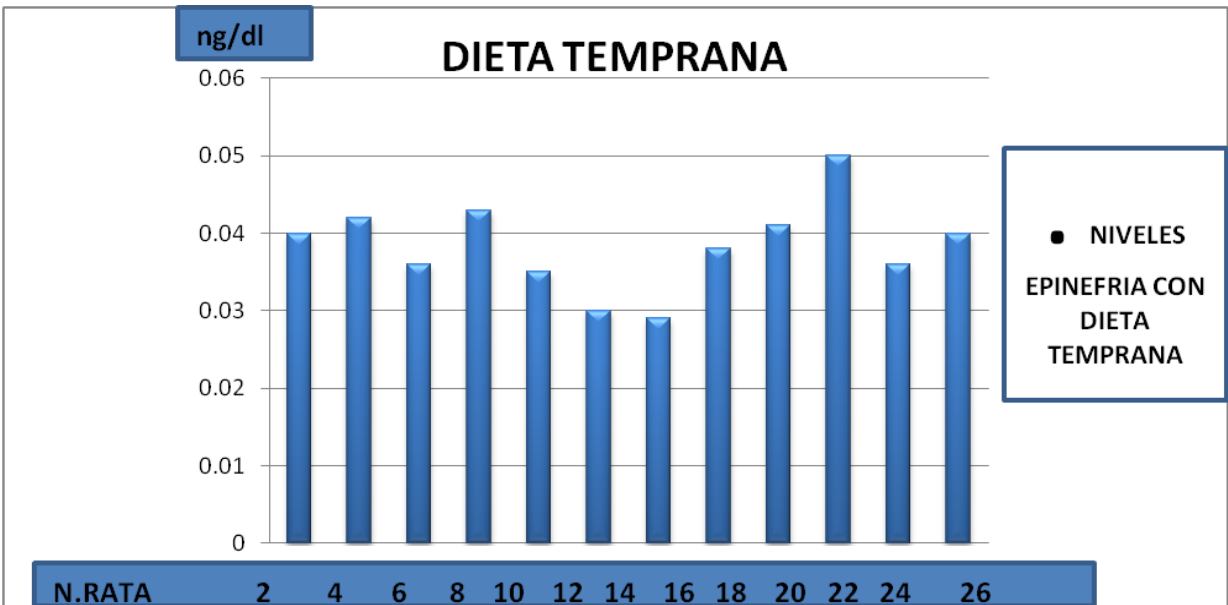
NIVELES SERICOS DE EPINEFRINA

N. RATA	DIETA TEMPRANA	N. RATA	AYUNO
2	0.04 ng/dl	1	0.07 ng/dl
4	0.042 ng/dl	3	0.073 ng/dl
6	0.036 ng/dl	5	0.069 ng/dl
8	0.043 ng/dl	7	0.078 ng/dl
10	0.035 ng/dl	9	0.091 ng/dl
12	0.030 ng/dl	11	0.082 ng/dl
14	0.029 ng/dl	13	0.073 ng/dl
16	0.038 ng/dl	15	0.081 ng/dl
18	0.041 ng/dl	17	0.074 ng/dl
20	0.050 ng/dl	19	0.092 ng/dl
22	0.036 ng/dl	21	0.073 ng/dl
24	0.04 ng/dl	23	0.065 ng/dl
26	0.036 ng/dl	25	0.084 ng/dl

TABLA 2: NIVELES SERICOS DE EPINEFRINA POR GRUPO



GRAFICA 2 NIVELES SERICOS DE EPINEFRINA GRUPO 1



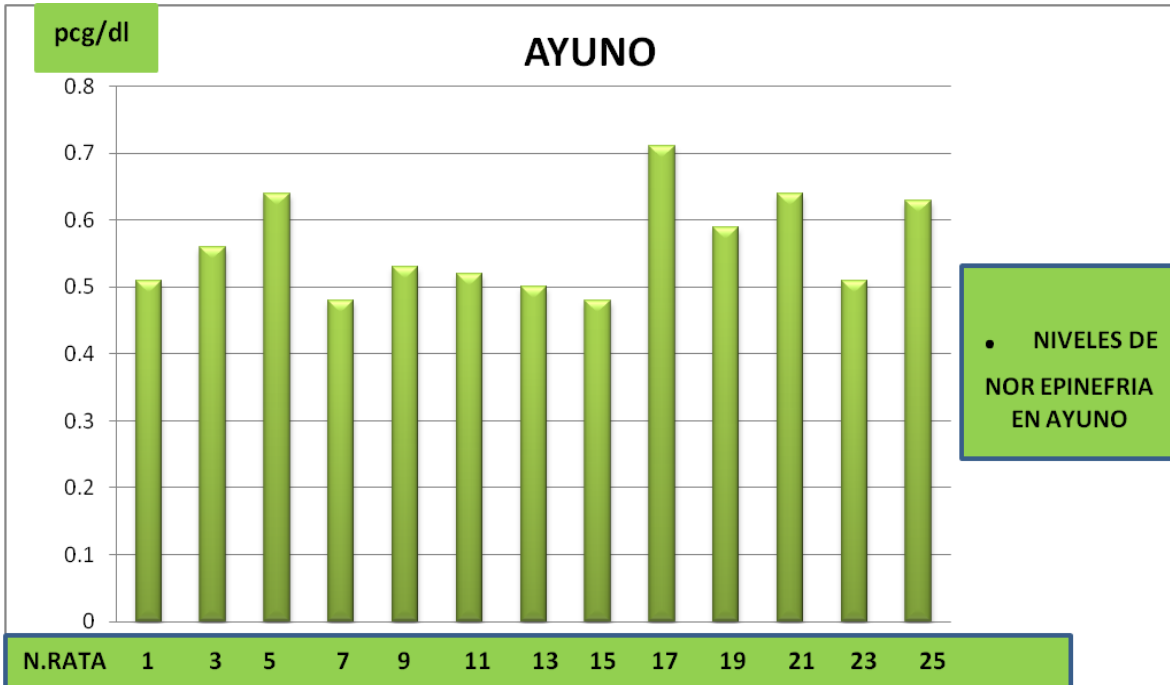
GRAFICA 3 NIVELES SERICOS DE EPINEFRINA GRUPO 2

Los valores de nor epinefrina cuantificados para el grupo 1 (control) el cual se mantuvo en ayuno y para el grupo 2 (experimental) el cual inicio la dieta enteral temprana 8 horas posteriores al procedimiento quirúrgico están expresados en pcg/dl se enlistan en la tabla 3.

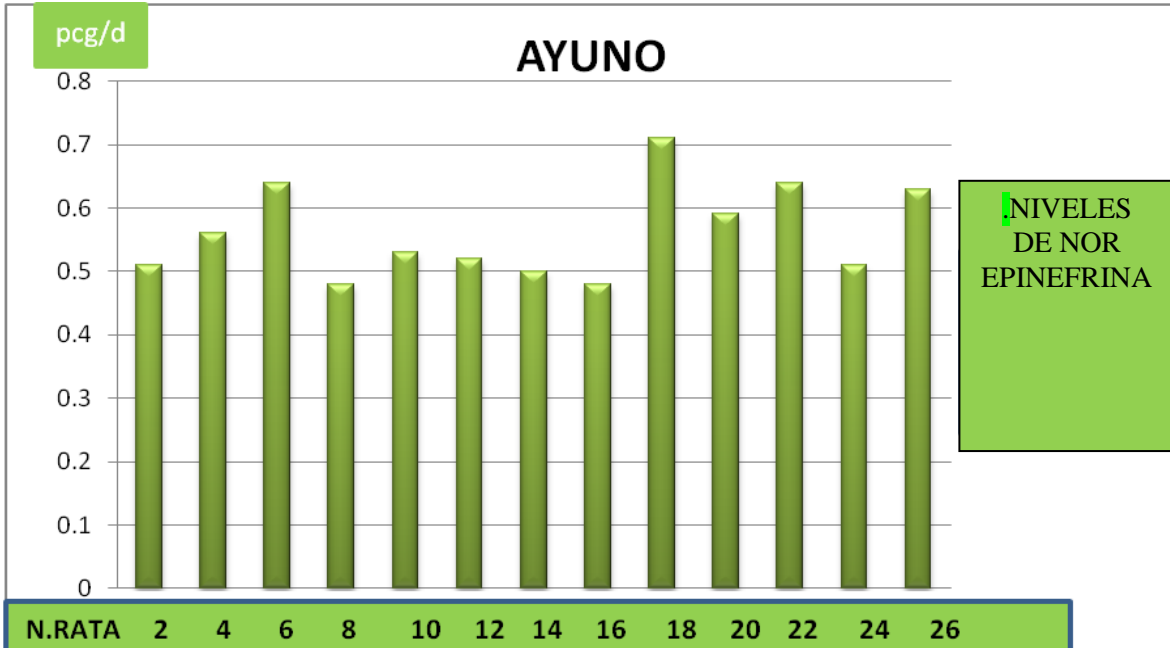
NIVELES SERICOS DE NOR EPINEFRINA

N. RATA	DIETA TEMPRANA	N. RATA	AYUNO
2	0.23 pcg/dl	1	0.51 pcg/dl
4	0.32 pcg/dl	3	0.56 pcg/dl
6	0.20 pcg/dl	5	0.64 pcg/dl
8	0.19 pcg/dl	7	0.48 pcg/dl
10	0.25 pcg/dl	9	0.53 pcg/dl
12	0.23 pcg/dl	11	0.52 pcg/dl
14	0.24 pcg/dl	13	0.50 pcg/dl
16	0.22 pcg/dl	15	0.48 pcg/dl
18	0.20 pcg/dl	17	0.71 pcg/dl
20	0.35 pcg/dl	19	0.59 pcg/dl
22	0.23 pcg/dl	21	0.64 pcg/dl
24	0.20 pcg/dl	23	0.51 pcg/dl
26	0.19 pcg/dl	25	0.63 pcg/dl

TABLA 3: NIVELES SERICOS DE NOR EPINEFRINA POR GRUPO



GRAFICA 4 NIVELES SERICOS DE NOR EPINEFRINA GRUPO 1



GRAFICA 5 NIVELES SERICOS DE NOR EPINEFRINA GRUPO 2

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Conforme al planteamiento de los objetivos propuestos, se llevo a cabo el análisis estadístico de los diversos grupos de estudio obteniendo la evaluación que a continuación se describe:

- a) El promedio de valores para epinefrina en el grupo 2 (“Experimental”) es de 0.038 ng/dl. Con una desviación estándar de +/- 0.024 ng/dl.
 - b) El promedio de valores para epinefrina en el grupo de ayuno (Grupo “control”) es de 0.077 ng/dl con una desviación estándar de +/- 0.036 ng/dl.
 - Aplicando la prueba de t de student se aprecia una significancia estadística con valores de $p = 0.034$ debido a que consideró como estadísticamente significativo a todo aquel valor de $p = < 0.05$.
- 1) El promedio para los valores de nor epinefrina en los especímenes con Dieta Temprana (Grupo “experimental”) fue de 0.23 pcg/ dl con una desviación estándar de +/- 0.016
 - 2) El promedio para los valores de nor epinefrina en los especímenes con Ayuno fue de 0.56 pcg/dl
 - Aplicando la prueba de t de student se aprecia una significancia estadística con valores de $p = 0.0$. debido a que consideró como estadísticamente significativo a todo aquel valor de $p = < 0.05$.

DISCUSIÓN

La respuesta metabólica al trauma o a la lesión constituye uno de los capítulos de mayor interés y que más ha prosperado dentro de la cirugía contemporánea. La nutrición enteral posterior a cirugía de control de daños parece ser segura y aunque todavía es algo incierto el mecanismo por el cual la nutrición enteral disminuye los efectos adversos a distintos niveles del organismo una vez que se inicia la respuesta sistémica a la lesión. Sigue prefiriéndose la nutrición entérica a la parenteral por el costo reducido y los riesgos de la vía intravenosa.

La nutrición enteral se ha demostrado como un método eficaz y seguro de nutrir a los enfermos graves. Aunque se desconoce cuánto tiempo puede estar un enfermo grave sin nutrición, el catabolismo acelerado y el ayuno pueden ser deletéreos en el enfermo grave y la recomendación más frecuente es la de empezar la nutrición artificial cuando se prevea un período de ayuno superior a los siete días. Las ventajas de la nutrición enteral sobre la nutrición parenteral son evidentes a nivel experimental inmune tanto local como sistémica y mantiene las funciones de barrera del intestino.

Estudios clínicos han demostrado que la nutrición enteral temprana, administrada en las primeras 48 horas de ingreso, disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales principalmente en los enfermos quirúrgicos. El uso de nutrición enteral temprana es, hoy por hoy, el mejor método de soporte nutricional en los enfermos quirúrgicos siempre y cuando se individualice su uso en función de la situación clínica de cada paciente y se realice mediante una estrategia terapéutica adecuada.

El estómago es un órgano que con frecuencia se lesiona en el trauma penetrante de abdomen. De ahí radica la importancia del estudio realizado en el cual empleamos un modelo experimental de lesión gástrica. Los resultados obtenidos demuestran la eficacia del inicio temprano de la nutrición enteral para disminuir los efectos secundarios que se producen dentro de la cascada de la respuesta metabólica al trauma y que colocan a los pacientes en una situación de riesgo nutricional.

Para aumentar la precisión de este estudio, todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano.

Esta alternativa puede emplearse en humanos una vez cubiertos otros aspectos de la línea de investigación y aumentando el tamaño de la población.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que el inicio de la nutrición enteral de forma temprana disminuye los niveles séricos de Epinefrina y Nor epinefrina tomando en cuenta estos parámetros como marcadores indirectos de respuesta metabólica al trauma, por lo que de esta forma disminuye la intensidad de los eventos sucesivos toda vez que se desencadena la respuesta metabólica al trauma y de esta forma prevenir la aparición de distintas complicaciones a múltiples órganos y sistemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Skandalakis. Sugical anatomy. Large intestine and anorrectum. 2004. Capt. 18. Mc Graw Hill.
2. Zuidema: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 5th ed. 2002. Capt. 5.
3. Maingot's Abdominal Operations. Diverticular Disease of the Colon. Mc Graw Hill. 11th ed. Chapter 18.
4. Brunicardi. Principles of surgery. Mc Graw Hill. 8th edition.
5. Kenneth A. Kudsk. Effect of route and type of nutrition on intestine-derived inflammatory responses. The American Journal of Surgery 185 (2003) 16–21.
6. 4. Gallot D, Lasser P et Lechaux JP. Anatomía quirúrgica del estomago. Encycl Méd Chir. Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-540, 2002.
7. Feliciano, Mattox. Trauma. 6th edition. Mc Graw Hill. 2008.
8. Guarner Vicente. La evolución histórica de la respuesta metabólica al rauma y a la cirugía. Acta médica grupo ángeles. Volumen 7, No. 2, abril-junio 2009
9. Asociación mexicana de cirugía general . Tratado de cirugía general. 2ª edición. Editorial manual moderno.
10. Sharmila Dissanaiké. Effect of Immediate Enteral Feeding on Trauma Patients with an Open abdomen: Protection from Nosocomial infections. J Am Coll Surg 2008;207:690–697.
11. Matthew C. Byrnes. Early enteral nutrition can be successfully implemented in trauma patients with an “open abdomen”. The American Journal of Surgery (2010) 199, 359–363.
12. NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación.
13. Aline S. de Aluja. Animales de laboratorio y la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). Gac Méd Méx Vol. 138 No. 3, 2002.
14. Remfry J. Ethical aspects in laboratory animals: an introduction for new experimenters. U.F.A.W., 8 Hamilton Close. South Mimms. Poffers Bar, Herts, NE6 3QD, U.K., 1987.

15. Hendriksen CFM, Morton D., editors. Humane endpoints. In: Animal experiments for biomedical research, Royal Society of Medicine, 1999.
16. Humberto JoséMartínez. Actividad motora espontánea y catecolaminas en cerebro de ratones negros C57BL/6 y albinos. Investigación clín v.45 n.1 Maracaibo mar. 2004.
17. Weissman, Charles: The metabolic response to stress: An overview and update; *Anesthesiology*: 1990; 73;308-327.
18. Sabiston, David; Tratado de Patología Quirúrgica: Homeostasia: cambios corporales en traumatismos y cirugías. Editorial Interamericana McGraw-Hill; Decimotercera Edición: 1990; 24-39.
19. Drost, Adriana C.; Plasma cytokines following thermal injury and their relationship with patient mortality, burn size and time postburn; *J. Trauma*; 1993; 35 (3): 335-339.
20. Moller, N.; Metabolic effects of growth hormone in humans; *metabolismo*; 1995; 44 (10 suppl 4): 33-36.
21. Malarkey, W.; The dissociation of catecholamine and hypothalamic-pituitary-adrenal response to daily stressors using dexamethasone; *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1995; 80(8): 2458-2464.
22. Ketelslegers, J.; Nutritional regulation of insulin-like growth factor-I; *Metabolism*; 1995; 44(10 suppl 4): 50-57.
23. Meader, P.; Temporal patterns of hemodynamics, oxygen transport, cytokine activity, and complement activity in the development of adult respiratory distress syndrome after severe injury; *J. Trauma*; 1994; 36(5): 651-657.
24. Svoboda, P.; Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients; *J. Trauma*; 1994; 36(3): 336-340.
25. Rabinovici, R.; Serum tumor necrosis factor-alpha profile in trauma patients; *J. Trauma*; 1993; 35(5): 698-702.
26. Cheadle, W.; Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis; *J. Trauma*; 1993; 35(6): 844-849.
27. Faist, E.; Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in humans is caused by

- defective transmembrane signalling; J. Trauma; 1993; 34(6): 846-854.
28. Jacob, T; Nitric oxide production is inhibited in trauma patients; J. Trauma; 1993; 35(4): 590-597.
29. Tyburski, J.; Regional differences in lymphocyte function following resuscitated hemorrhagic shock; J. Trauma; 1994; 37(3): 469-472.
30. O'Sullivan, S.; Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection; Ann. Surg.; 1995; 222(4) 482-490.
31. Watters, J.; Aging exaggerates glucose intolerance following injury; J. Trauma; 1994; 37(5): 786-789.

Consideraciones éticas

El presente trabajo, acorde a lo especificado en la NOM-062-ZOO-1999 (anexa), cumple con los requisitos necesarios para la realización del mismo, ya que el hospital cuenta con un área específica destinada para el mismo (Bioterio), el cual cumple con las condiciones de micro y macroambiente, así como con el personal indicado para el cuidado de los modelos animales, incluyendo el manejo perioperatorio (alimentación, manejo, traslado, analgesia y eutanasia).

a. Carta de consentimiento informado

- No aplica.

NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio²⁴

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.-
Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

LILIA ISABEL OCHOA MUÑOZ, Coordinadora General Jurídica de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, con fundamento en los artículos 35 fracción IV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; artículos 4o. fracción III, 12 fracción XIV, 17 y 18 fracción VI de la Ley Federal de Sanidad Animal; 38 fracción II, 40, 41, 43 y 47 fracción IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 15 fracciones XXX y XXXI del Reglamento Interior de esta dependencia, y

CONSIDERANDO

Que es atribución de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación formular, aplicar y, en el ámbito de su competencia, expedir las disposiciones y medidas zoonosanitarias necesarias para verificar y certificar el cumplimiento de las mismas.

Que es función de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, fomentar la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio mediante la aplicación de técnicas tendientes a garantizar la producción, proteger la salud y favorecer el buen uso de los animales de laboratorio.

Que en la actualidad, la falta de planeación en la producción de animales de laboratorio, la carencia de criterios uniformes relacionados con las actividades encaminadas al cuidado, manejo y utilización de animales con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, han provocado que el cuidado, el trato y la aplicación de técnicas experimentales practicadas en estos animales, sea ejercida en forma inadecuada, representando graves daños en el bienestar de los mismos.

Que para lograr resultados confiables en la investigación científica, la docencia biomédica y el control de calidad, así como utilizar el menor número de animales posible, es necesario contar con animales de laboratorio en condiciones óptimas.

Que cuando se utilizan para fines experimentales procedimientos cuestionables, inaceptables o contrarios a los principios de ética, éstos pueden causar graves daños en el bienestar de los animales.

Que el trato y la atención inadecuada relacionada con las maniobras para la movilización de los animales de laboratorio, contribuye a elevar los factores de estrés que los hacen susceptibles a contraer enfermedades.

Que en virtud de lo anterior y como consecuencia del proceso de globalización en el que México se encuentra inmerso, es necesario establecer criterios uniformes que permitan regular eficientemente la operación de las actividades relacionadas con la producción, cuidado, manejo y uso de los animales de laboratorio, a fin de favorecer el bienestar de éstos, protegiendo al mismo tiempo su salud.

Que para alcanzar los objetivos señalados en los párrafos anteriores, con fecha 6 de diciembre de 1999, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación**, el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio,

iniciando con ello el trámite a que se refiere la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; razón por la cual, con fecha 18 de junio de 2001, se publicaron las respuestas a los comentarios recibidos con relación a dicho proyecto.

Que en virtud del resultado del procedimiento legal antes indicado, se modificaron los diversos puntos que resultaron procedentes y por lo cual, se expide la presente Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

INDICE

1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones y abreviaturas
4. Disposiciones generales
 - 4.1. Manifestaciones del tipo de Bioterio
 - 4.2. Responsable de los procesos de operación
 - 4.3. Perfil del personal técnico involucrado en la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio
 - 4.4. Obtención de animales
 - 4.5. Certificado de salud y calidad
 - 4.6. Identificación y registro
 - 4.7. Alimento
5. Animales que comprende esta Norma
 - 5.1. Roedores
 - 5.2. Lagomorfos
 - 5.3. Carnívoros
 - 5.4. Primates no humanos
 - 5.5. Porcinos
6. Instalaciones
 - 6.1. Instalaciones interiores bajo techo

- 6.2.** Instalaciones en exteriores
- 7.** Movilización
 - 7.1.** Consignación de los animales
 - 7.2.** Confinamiento o encierro primario para transportación
 - 7.3.** Vehículo de transporte
 - 7.4.** Provisión de agua y alimento
 - 7.5.** Cuidados durante la transportación
 - 7.6.** Estaciones de carga
 - 7.7.** Manejo de los animales
- 8.** Técnicas experimentales
 - 8.1.** Analgesia y anestesia
 - 8.2.** Administración de fluidos y sustancias
- 9.** Eutanasia
 - 9.1.** Objetivo
 - 9.2.** Consideraciones generales
 - 9.3.** Consideraciones sobre el personal
 - 9.4.** Métodos recomendables
 - 9.5.** Métodos aceptables condicionalmente
 - 9.6.** Métodos inadmisibles
 - 9.7.** Prohibiciones
 - 9.8.** Cuadros sinópticos
- 10.** Medidas de bioseguridad y salud ocupacional para el personal involucrado con la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio
 - 10.1.** Normas generales
 - 10.2.** Capacitación del personal
 - 10.3.** Instalaciones y equipamiento
 - 10.4.** Medidas generales de protección e higiene personal
 - 10.5.** Evaluación médica y medidas de medicina preventiva

10.6. Disposición final de productos biológicos, excretas y cadáveres

10.7. Supervisión

11. Verificación

12. Sanciones

13. Concordancia con normas internacionales

14. Bibliografía

15. Disposiciones transitorias

Apéndices normativos e informativos

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1. La presente Norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y tiene por objeto establecer y uniformar las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio que deben cumplir las personas físicas o morales relacionadas en todos los campos con este tipo de animales.

1.2. Esta Norma es aplicable a los bioterios y/o establecimientos que manejen los siguientes animales; roedores: rata, ratón, cobayo, hámster y jerbo; lagomorfos: conejo; carnívoros: perro y gato; primates: primates no humanos; porcinos.

1.3. La vigilancia de esta Norma corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, así como a los Gobiernos de los Estados y del Distrito Federal, en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales, de conformidad con los acuerdos de coordinación respectivos.

1.4. La aplicación de las disposiciones contenidas en esta Norma compete a la Dirección General de Salud Animal, así como a las Delegaciones de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales.

2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma se deben consultar las siguientes normas oficiales mexicanas:

2.1. NOM-003-ZOO-1994, Criterios para la operación de laboratorios de pruebas aprobados en materia zoosanitaria.

2.2. NOM-029-ZOO-1995, Características y especificaciones para las instalaciones y equipo de laboratorios de pruebas y/o análisis en materia zoosanitaria.

2.3. NOM-033-ZOO-1995, Sacrificio humanitario de los animales domésticos y silvestres.

2.4. NOM-046-ZOO-1995, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

2.5. NOM-051-ZOO-1995, Trato humanitario en la movilización de animales.

2.6. NOM-087-ECOL-1995, Que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica.

2.7. NOM-008-SCFI-1993, Norma Oficial Mexicana. Sistema General de Unidades de Medida.

2.8. NOM-018-STPS-1993, Relativa a los requerimientos y características de los servicios de regaderas, vestidores y casilleros en los centros de trabajo.

2.9. NOM-028-STPS-1994, Seguridad-Código de colores para la identificación de fluidos conducidos en tuberías.

3. Definiciones y abreviaturas

Para efectos de la presente Norma, se entiende por:

3.1. Ad-libitum: A libre acceso.

3.2. Agentes biológicos: Cualquiera de los microorganismos de ciertas clasificaciones o cualquier sustancia tóxica derivada de organismos vivos que pueden producir muerte o enfermedad en el hombre, animales o plantas en desarrollo.

3.3. Agentes físicos: Objetos o estructuras inanimadas o estados de la materia capaces de producir cambios fisiológicos.

- 3.4. Agentes químicos:** Sustancias que producen efectos letales, lesivos o irritantes.
- 3.5. Alergias:** Extrema reactividad de los organismos vivos a exposiciones subsecuentes de ciertos antígenos derivados de diversas sustancias químicas o desechos animales.
- 3.6. Analgésico:** Fármaco que disminuye o suprime el dolor.
- 3.7. Anestésico:** Fármaco que causa la parcial o total ausencia de sensibilidad.
- 3.8. Animales axénicos:** Aquellos que son libres de microorganismos demostrables.
- 3.9. Animal de laboratorio:** Animal usado en la investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza.
- 3.10. Animales gnotobióticos:** Aquellos que están completamente libres de agentes patógenos o que pueden hospedar uno o más microorganismos claramente identificados.
- 3.11. Animal neonato:** Todo animal recién nacido hasta que se vale por sí mismo.
- 3.12. Animales SPF:** Aquellos que están libres de patógenos específicos para la especie.
- 3.13. Asepsia:** Métodos o procedimientos que impiden o evitan el acceso de gérmenes patógenos o infecciosos.
- 3.14. Bienestar:** Estadio de satisfacción de las condiciones biológicas, ambientales y psicológicas que requiere un animal para desarrollarse, vivir sano y expresar su conducta normal como animal de laboratorio.
- 3.15. Bioseguridad:** Conjunto de métodos, técnicas, aparatos e instalaciones destinados a salvaguardar la salud y la vida de las personas, los animales de laboratorio y proteger el medio ambiente.
- 3.16. Bioterio:** Conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

3.17. Capacitación: Acción y efecto de enseñar o habilitar a las personas para el cuidado y la utilización correcta de los animales de laboratorio.

3.18. Carnívoro: Aquellos mamíferos euterios, terrestres, tetrápodos que pueden alimentarse de carne, carroña, y aún ser omnívoros.

3.19. Comité: Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio.

3.20. CONASAG: Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria.

3.21. Confinamiento o encierro primario: Estructura física que limita los movimientos de desplazamiento de los animales de laboratorio y define su hábitat inmediato bajo condiciones normales de bioterio.

3.22. Cuarentena: Periodo de aislamiento al que se someten los animales de laboratorio, en un lugar específico, con el fin de conocer su estado de salud.

3.23. Desinfección: Procedimiento destinado a destruir los agentes patógenos para los animales y el ser humano, que se aplica a los locales, vehículos, así como a los implementos que sean utilizados en los establecimientos. Se debe efectuar posterior a la limpieza.

3.24. Dirección: Dirección General de Salud Animal.

3.25. Eutanasia: Procedimiento humanitario empleado para terminar con la vida de los animales de laboratorio, sin producirles dolor, angustia o sufrimiento.

3.26. Estrés: Reacción de los organismos vivos a diversos estímulos adversos, internos o externos, que tienden a alterar el equilibrio psicológico y fisiológico de un animal, a través de su exposición a condiciones extremas.

3.27. Médico Veterinario certificado: Profesional con reconocimiento válido y vigente, otorgado por un consejo de certificación nacional a través de la evaluación objetiva de sus conocimientos, habilidades, destrezas, valores y actitudes en el área específica de la ciencia de los animales de laboratorio. Dicho consejo debe estar acreditado por la autoridad que corresponda.

3.28. Médico Veterinario responsable: Profesional aprobado por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación como coadyuvante

en las funciones de asistencia técnica y capacitación zoonosanitaria de los productores.

3.29. Médico Veterinario Zootecnista: Profesional con cédula expedida por la Dirección General de Profesiones de la Secretaría de Educación Pública.

3.30. Salud ocupacional: Estado de salud, relacionada a la ocupación laboral del individuo.

3.31. Sedante: Agente depresor del sistema nervioso central capaz de abolir estados de irritabilidad o excitación en un animal.

3.32. Secretaría: La Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

3.33. Tranquilizante: Fármaco capaz de abolir la ansiedad e inducir sedación.

3.34. Zoonosis: Denominación genérica de las enfermedades infecciosas de los animales que pueden ser transmitidas al hombre.

4. Disposiciones generales

4.1. Manifestación del tipo de bioterio.

4.1.1. Toda persona física o moral que aloje, produzca, utilice o distribuya animales de laboratorio con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, debe dar aviso de inicio de funcionamiento a la Secretaría a través de la CONASAG, proporcionando su nombre y el domicilio del establecimiento correspondiente, así como la referencia de lo que maneje o elabore, dentro de los primeros 15 días naturales siguientes a la apertura del mismo. Para el caso de aquellos establecimientos que ya estén en operación, deben dar aviso 15 días naturales a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Norma.

4.1.2. Toda entidad con aviso de inicio de funcionamiento ante la Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria, debe entregar un informe anual de actividades, de acuerdo con el Apéndice A (Normativo), especificando con toda veracidad el tipo de instalaciones con que cuenta de acuerdo con la descripción de tipos de bioterio clasificados con base en esta Norma.

4.2. Responsables del cumplimiento de esta Norma en la institución.

4.2.1. Todos los bioterios independientemente de su tipo tienen que designar como personas encargadas del cumplimiento de la Norma a:

- a)** Un Médico Veterinario responsable, que estará adscrito tiempo completo o tiempo parcial dependiendo del tamaño y las necesidades del bioterio.
- b)** Un responsable administrativo que será el director o la persona que éste designe para estos fines.

La institución debe asegurar los servicios médicos veterinarios a cualquier hora del día y de la semana para garantizar la salud y bienestar de los animales.

4.2.2. Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio.

Cuando una institución se encuentre en la categoría b (uso en investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza) o bien en la clasificación c (mixtos), debe conformar un Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio de carácter institucional.

4.2.2.1. La responsabilidad de la creación del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio recae sobre el director o titular respectivo de la institución involucrada.

4.2.2.2. Inclusión de sus Miembros. Los miembros del Comité deben incluir:

- a)** Un Médico Veterinario titulado con experiencia comprobable en la medicina y ciencia de los animales de laboratorio.
- b)** Un investigador de alta jerarquía de la propia institución con experiencia comprobable en el manejo de animales de laboratorio.
- c)** Otras personas de acuerdo con las necesidades propias de la institución.

4.2.2.3. Función del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Su función principal es la de asegurar la existencia de un mecanismo institucional encargado de revisar que el cuidado y uso de los animales de laboratorio con propósitos de investigación, pruebas y/o enseñanza, sea de manera apropiada y humanitaria.

Las funciones del Comité deben especificarse en un Manual de Organización y Procedimientos.

4.2.2.4. Atribuciones del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Serán atribuciones del Comité las siguientes:

a) Debe reunirse regularmente y realizar un informe anual acerca del estado que guarda el cuidado y uso de los animales de laboratorio en su institución mismo que entregará tanto a las autoridades de la Secretaría como a las propias de la institución.

b) Verificar las normas y guías establecidas para el cuidado y uso de los animales de laboratorio según sus propias necesidades institucionales.

c) Evaluar y aprobar los protocolos de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas y enseñanza, que impliquen el uso de animales de acuerdo con los lineamientos expuestos en el Apéndice B (Normativo).

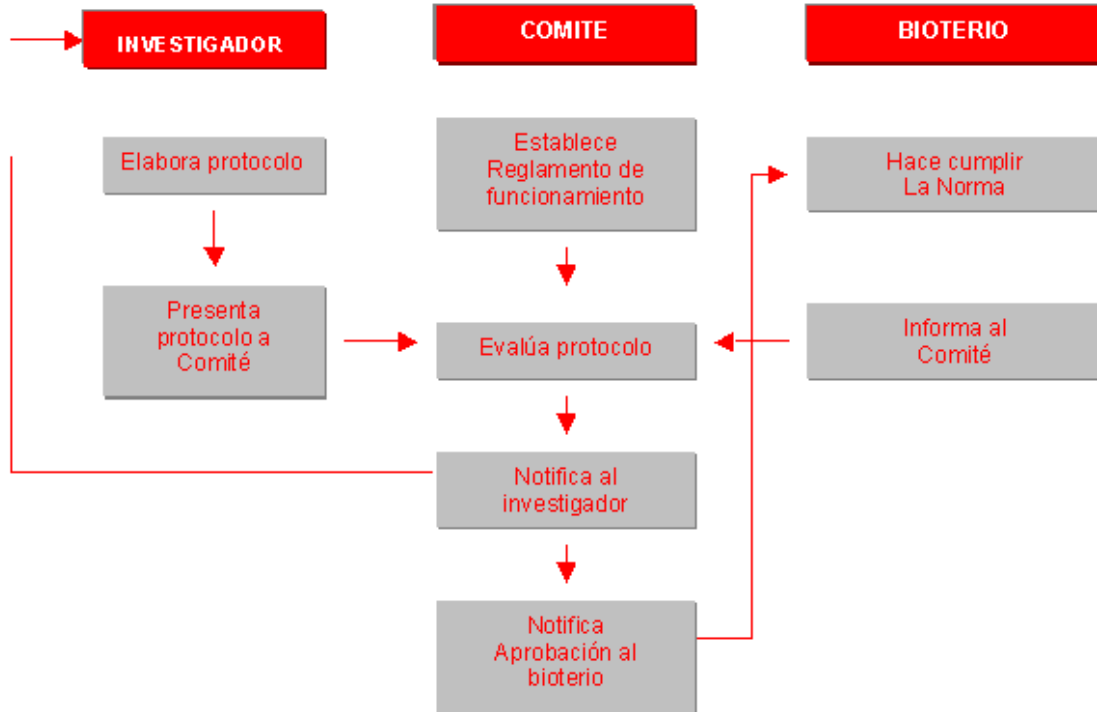
d) Tener autoridad para detener procedimientos relacionados con el uso de los animales, si no cumple con el procedimiento aprobado por el Comité y someter a eutanasia a aquellos animales en los que el dolor/sufrimiento no puede ser aliviado.

e) Resolver situaciones imprevistas no consideradas en la presente Norma.

f) Otras funciones de acuerdo a las necesidades establecidas por la Secretaría.

Las atribuciones del Comité deben especificarse en un Manual de Organización y Procedimientos.

4.2.2.5. Esquema de Funcionamiento del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio.



4.3. Perfil del personal técnico involucrado en la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

4.3.1. Personal técnico.

4.3.1.1. Auxiliar de técnico de bioterio.

Personal capacitado y preferentemente certificado para realizar los procesos de atención diaria de los animales de laboratorio (alimentación, limpieza, inmovilización física) con capacidad para comprender su responsabilidad en el equipo de investigación, así como los aspectos éticos y legales relacionados con el uso de los animales de laboratorio. Asimismo, debe ser capaz de identificar signos de enfermedad, conducta anormal, dolor y sufrimiento.

Efectúa actividades como: limpieza de los animales, limpieza y descontaminación de cuartos, equipo y materiales del bioterio, proporciona alimento, registra las condiciones ambientales, sujeta y sexa animales, identifica y anota datos básicos en los registros, entre otras.

4.3.1.2. Técnico de bioterio.

Personal capacitado y preferentemente certificado para realizar además de los procesos del auxiliar técnico, los relacionados con el cuidado, producción y manejo experimental básico de los animales de laboratorio. Cuenta con conocimientos de anatomía y fisiología de los animales de laboratorio, así como principios de anestesia.

Efectúa actividades de esterilización de equipo y materiales, inmoviliza, toma muestras y administra sustancias y tratamientos bajo indicación del médico veterinario o del investigador, registra los datos reproductivos de la colonia y revisa las actividades del auxiliar técnico.

4.3.1.3. Tecnólogo o supervisor técnico.

Personal capacitado y preferentemente certificado para realizar procesos descritos en las posiciones anteriores (auxiliar y técnico) y los procesos administrativos y de supervisión media relacionados con la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. El Médico Veterinario responsable del bioterio supervisará dichas actividades. Debe poseer destreza para desarrollar conceptos, habilidades para el manejo de personal y habilidad técnica, pensamiento crítico y capacidad para identificar y resolver problemas.

Realiza actividades como: suministro de dietas, limpieza y uso de equipo especial, manejo de técnicas experimentales y tratamientos especiales, entrenamiento de auxiliares y técnicos, control de insumos, entrega de animales y equipo, entre otras.

4.3.2. Usuarios dentro de la institución.

Es una obligación de la institución donde se realiza investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, con animales de laboratorio, asegurar que el personal profesional, técnico y estudiantil, esté capacitado para realizar los procedimientos con animales de laboratorio.

4.4. Obtención de animales.

Todos los animales deben adquirirse conforme a los preceptos jurídicos aplicables tanto a las instituciones como a los particulares que reciben o negocian con

animales. Se debe promover invariablemente que todas las transacciones que involucren la adquisición de animales se conduzcan legalmente.

Los animales suministrados por los comerciantes o instituciones públicas con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza, deben acompañarse de información que describa el estatus microbiológico y genético de sus colonias o de animales individuales. Criterios similares se deben aplicar para aquellos transferidos de otras instituciones o incluso dentro de la misma institución.

Todos los traslados de animales incluyendo aquellos dentro de la misma institución deben ser planeados para minimizar el tiempo de traslado, el riesgo de zoonosis y antropozoonosis; además, los animales deben ser protegidos contra condiciones climáticas extremas o sofocación debido al transporte en cajas cerradas, en cajuelas de automóviles o similares. Se debe evitar el hacinamiento, brindar agua y alimento cuando esté indicado y protegerlos contra traumatismos. El estrés debe reducirse al mínimo atendiendo a las recomendaciones mencionadas.

Todo embarque de animales independientemente de su origen (centros de control canino, instituciones o comerciantes establecidos), debe ser revisado por el Médico Veterinario Zootecnista, con el fin de comprobar el cumplimiento de las especificaciones de adquisición y la ausencia de signos clínicos de enfermedad, debiéndose establecer a juicio profesional los procedimientos de cuarentena y estabilización de acuerdo a la especie y circunstancias. Es importante la estricta coordinación entre el personal que solicita y el que recibe los animales, así como el que está a cargo de su cuidado diario, para asegurar su recepción apropiada y la disponibilidad de instalaciones para su alojamiento.

4.5. Certificado de salud y calidad.

4.5.1. Todos los animales adquiridos por compra, donación o intercambio deben ir acompañados de documentos que establezcan las condiciones de salud y calidad en que se produjeron, criaron y mantuvieron hasta antes de su embarque o salida del lugar de origen.

4.5.2. Se debe llenar un formato que contenga la siguiente información:

- a)** Nombre, dirección y razón social del proveedor.
- b)** Número de expediente que se otorga por la notificación de aviso de funcionamiento.
- c)** Especie animal a la que se refiere el certificado.
- d)** Raza, cepa.
- e)** Cantidad total de animales.
- f)** Sexo, indicando la cantidad de cada uno.
- g)** Fecha de nacimiento, cuando se conozca.
- h)** Pruebas de laboratorio y/o gabinete, incluyendo fecha de la última realización para determinar el estado microbiológico cuando se requiera.
- i)** Nombre y firma del Médico Veterinario Zootecnista certificado en animales de laboratorio que avala el certificado.

4.5.3. Salud animal.

- a)** Todas las instituciones donde se alojen animales de laboratorio con fines de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas y enseñanza, deberán implantar programas sanitarios para la prevención de enfermedades.
- b)** Las cajas y jaulas se mantendrán limpias, secas y en condiciones ambientales aceptables.
- c)** Todos los días se observarán los animales para detectar cambios de comportamiento, enfermedades, heridas o muerte.
- d)** El agua suministrada a los animales debe ser potable y a libre acceso.

4.6. Identificación y registro.

Toda operación de un bioterio debe contar con registros diversos para el adecuado control de sus poblaciones animales, ya sean colonias de producción o bien de animales bajo experimentación. Estos sistemas incluyen desde tarjetas de jaula individuales o colectivas, hasta hojas clínicas o impresos de computadora que auxilien al veterinario o investigador en dicha tarea. Ver cuadro número 1

Todos los métodos utilizados deben ser selectivos para cada especie animal o circunstancia, de aplicación rápida y de ser posible indoloros. De resultar invasivos, capaces de inducir molestias considerables al sujeto, deberán emplearse sustancias o fármacos sedantes o anestésicos a juicio veterinario.

Las marcas o diseños elegidos en cada caso deben ser acordes a la Norma, para su fácil identificación, en los programas de producción y uso de los animales de laboratorio.

Los métodos aceptables son los siguientes:

Las tarjetas.- Se colocan en las jaulas o cajas y los datos que en ella figuran corresponden a la identificación que llevan los animales que contienen. Se pueden asentar datos sobre la procedencia, método de reproducción, inoculaciones, cirugías a que han sido sometidos y el responsable del proyecto de investigación.

Marcas naturales.- Se consideran las características fenotípicas, siempre y cuando sean fácilmente detectables y sin posible confusión. Deben estar perfectamente identificadas en las fichas, mediante dibujos o señales particulares.

Colorantes o tinturas.- Sólo se recomiendan en casos de identificaciones temporales, en un tiempo no mayor de 20 días y usar colorantes que no sean tóxicos para los animales.

Perforaciones y muescas.- Estas se aplican en las orejas de ratas, ratones y porcinos principalmente, de acuerdo a un código preestablecido.

Aretes.- Se colocan en la(s) oreja(s) y pueden ser de plástico o bien de metal. En ellos se graban o insertan letras, números o una combinación de ambos para facilitar la identificación.

Tatuaje.- Es aplicable en diversas partes del cuerpo del animal de acuerdo con la especie.

Collares.- Lo más importante a tener en cuenta es que los dispositivos de ajuste sean cómodos y sobre todo que contengan los distintivos con los datos de identificación. Se utilizan preferentemente en perros, gatos y primates no humanos.

Transmisores subcutáneos.- Este sistema se puede aplicar a todas las especies señaladas en esta Norma.