



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**NECROSIS Y APOPTOSIS EN BAZO, HÍGADO, PÁNCREAS,
RIÑÓN Y TEJIDOS INTESTINAL EN UN MODELO PORCINO DE
HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

P R E S E N T A :

DR. JUAN ANTONIO BUENSUSESO ALFARO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO

ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



MÉXICO, D. F.

2014



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 VIVEROS CONTRERAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN

DR. MANUEL POBLANO MORALES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

DR. MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO
DIRECTOR DE TESIS
ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DR. JUAN ANTONIO BUENSUSESO ALFARO

TESISTA

*A Marco Antonio Buensuseso Miramontes,
todo lo que sueñes podrás materializarlo...*

ÍNDICE

Resumen	1
Resumen en inglés	2
Antecedentes	3
Justificación	11
Objetivos	12
Material y métodos	13
Resultados	16
Conclusiones	21
Bibliografía	25

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La hipertensión intraabdominal (HIA) y el síndrome compartimental abdominal (SCA) se reconocen con mayor frecuencia como complicaciones severas de la enfermedad crítica.

MÉTODOS. Se estudiaron 4 modelos porcinos York-Landrace. Se tomaron biopsias de los tejidos a estudiar mediante laparoscopia antes de inducir HIA, la presión intraabdominal (PIA) fue incrementada con un catéter intraperitoneal que fue colocado para tal propósito y posteriormente fue infundida solución salina 0.9% para incrementar la PIA. La PIA fue incrementada a 20mmHg de forma sostenida por 6 horas, para después tomar por laparotomía exploradora biopsias de los órganos blanco.

RESULTADOS. Después de 6 horas de HIA sostenida no existió diferencia entre el porcentaje de células en apoptosis temprana en el bazo ($p=0.19$) y en el tejido intestinal ($p=0.02$). Hubo diferencia en el páncreas ($p=0.04$), riñón ($p=0.01$) y tejido intestinal ($p=0.02$) en el porcentaje de células en apoptosis tardía después de 6 horas de HIA sostenida. Sólo el tejido pancreático mostró necrosis ($p=0.03$)

CONCLUSIONES. La apoptosis y necrosis estuvieron presentes sobre todo en tejido pancreático, pero también en tejido intestinal, esplénico, renal y hepático después de 6 horas de HIA. Nuestro estudio sugiere que el daño sostenido por HIA toma lugar en el páncreas, riñón y tejido intestinal de forma temprana

ABSTRACT

INTRODUCTION. Intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS) are increasingly recognized as severe complications of critical illness.

METHODS. Four York-Landrace mixed breed piglets were studied. Biopsies were taken from tissues of matter by laparoscopy prior to induction of IAH, the intra-abdominal pressure (IAP) was increased with an intra-peritoneal catheter that was placed for such purpose and then saline 0.9% solution was infused to increase IAP. The IAP was increased up to 20 mmHg and the sustained for 6 hours, biopsies of the target organs were performed by exploratory laparotomy.

RESULTS. After 6 hours of sustained IAH there was no difference in the percentage of cells in early apoptosis in the spleen ($p=0.19$) and intestinal tissue ($p=0.24$). There was difference in the liver ($p=0.01$) and pancreas ($p=0.02$).

There was difference in pancreas ($p=0.04$), kidney ($p=0.01$) and intestinal tissue ($p=0.02$) after 6 hours of sustained IAH in the percentage of cells in late stage apoptosis, and only the pancreatic tissue shown necrosis ($p=0.03$).

CONCLUSIONS. Apoptosis and necrosis presents in pancreas above all, but also in hepatic, splenic, intestinal and kidney tissues after six hours of IAH. Our data suggests that the greatest harm of sustained IAH take place in the pancreas, kidney and intestinal tissue in an early fashion.

ANTECEDENTES

Actualmente la presión intraabdominal (PIA) es uno de los parámetros que el clínico al cuidado de los pacientes críticamente enfermos ha tomado en cuenta en la toma de decisiones de forma cotidiana y ha tomado relevancia a nivel internacional, siendo punto de discusión y desarrollo de estudios de investigación clínica y experimental. Al momento se reconoce la asociación del incremento de la PIA con la afección sistémica e impacto en la mortalidad.

Considerando la cavidad abdominal un compartimento que guarda una presión de estado estacionario dentro de ella, determinándola por norma a través de la vejiga con un volumen máximo de la instilación 25 ml de solución salina estéril al final de la espiración en la posición supina, después de asegurarse que contracciones de los músculos abdominales están ausentes y con el transductor a cero a nivel de la línea axilar media, con valores en condiciones normales de 0-5 mmHg (en el paciente crítico oscila entre 5-7 mmHg). Existen diversas condiciones patológicas (se define HIA como elevación de la PIA mayor a 12 mmHg) que pueden elevar la presión en cifras mucho mayores, produciendo trastornos en la perfusión y en la función de órganos abdominales, como son riñones, hígado e intestino, en el que se encuentra el sistema retículoendotelial. La clasificación de la hipertensión intra-abdominal HIA va del I al IV, con valores de 12-15, 16-20, 21-25 y >25, respectivamente.

Actualmente está descrito que en los niveles más altos de PIA, no sólo hay compresión directa del contenido abdominal, sino también transmisión de dicha presión a la cavidad torácica e intracraneal, teniendo repercusiones hemodinámicas y neurológicas inmediatas. Para la mayoría de los pacientes en estado crítico existen perturbación de la microcirculación cuando la PIA es de 10 a 15 mmHg, y han existido reportes de afección orgánica desde elevaciones de presión intraabdominal desde 5 mmHg en sujetos susceptibles.

La HIA se establece a través de una cascada de eventos, conduce a disminución en la presión arterial media (PAM) y en consecuencia de la Presión de Perfusión Renal (PPR). En general, el trastorno renal originado por la HIA, conduce a hipoperfusión persistente con disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), disfunción tubular y finalmente necrosis tubular aguda (NTA).

El síndrome compartimental abdominal (SCA) primario se define como una PIA sostenida mayor a 20mmHg (con o sin una presión de perfusión abdominal menor de 60 mm Hg) que se asocia con disfunción orgánica y lesión o enfermedad en la región abdominopélvica que con frecuencia requiere intervención temprana quirúrgica o radiológica intervencionista, cuando es secundario se refiere a condiciones que no lo hacen o no proceden de la región abdominopélvica y por último, se considera recurrente a la condición en la que SCA se vuelve a desarrollar seguida de cirugía previa o tratamiento médico de HIA o SCA primaria o secundaria.

Existen factores de riesgo para desarrollar HIA, entre los más comunes: pH arterial <7.20, temperatura corporal < 33.0°C, administración de más de 10 paquetes globulares en menos de 24 horas, resucitación masiva de líquidos, cuenta plaquetaria <55,000/mm³, TTPa más de 2 veces el valor normal, TP <50%, INR >1.5, sepsis, infecciones intra-abdominales, disfunción hepática, ventilación mecánica, neumonía, quemaduras mayores, índice de masa corporal (IMC) >30kg/m², posición prona, PEEP mayor a 10 cmH₂O, entre otros.

A medida que la PIA se aproxima al síndrome compartimental abdominal, comienzan aparecer una gama de factores adicionales como la reducción de en el gasto cardíaco, niveles elevados de catecolaminas, renina, angiotensina y citoquinas inflamatorias, empeorando más la microcirculación renal. Por otra parte, el desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras con persistencia de hipoperfusión tiene impacto en otros órganos al persistir la PIA incrementada, en forma primaria el deterioro de la función renal, hepática e intestinal, que se cree son las más comprometidas.

Han sido publicados estudios sobre el efecto de la HIA en la perfusión hepática en animales de experimentación, comprobando que tanto el flujo de la arteria y vena hepática, como el flujo hepático intravascular disminuyen significativamente, provocando flujo colateral de la vena porta, empeoramiento de la función hepatocelular por alteración del citocromo P450. La HIA se correlaciona inversamente con el verde de indocianina, sustancia que administrada por vía endovenosa se une a las proteínas plasmáticas y se elimina por la bilis inalterada

sin experimentar recirculación hepática. Cade, *et al*, Informó aumentos significativos en la tasa de flujo de orina y el aclaramiento de creatinina después de la reducción de PIA de 22 a 10 mm/Hg en pacientes con cirrosis hepática.

En estados de choque, la vasoconstricción mediada por el sistema nervioso simpático forma cortocircuitos sanguíneos que caracterizan la patogénesis de la HIA y la progresión al SCA, con liberación de citocinas, formación de radicales libres de oxígeno y disminución en la producción celular de ATP. Los largos períodos de isquemia pueden alterar los procesos de transporte de electrones, reduciendo su actividad estructural a través del daño de sus subunidades durante periodos de isquemia cercanos a 60 minutos. El resultado neto es un acumulo de ésteres de Acetil-CoA, disminución de los depósitos de ATP, aumento de fosfatos inorgánicos, incremento de la permeabilidad de membrana, alteración de la glucólisis aerobia, disminución del pH intracelular, liberación de hierro ferroso (Fe^{2+}) y formación de radicales libres de O_2 . Adicionalmente, los procesos de isquemia también conllevan una reducción de los mecanismos antioxidantes de la mitocondria, haciéndola más susceptible al estrés oxidativo, en particular por una disminución de enzimas como la glutatión peroxidasa (GP). La apoptosis celular está asociada a alteración mitocondrial, alteración de mecanismos antioxidantes y activación de proteasas en forma programada, mientras que la necrosis celular esta más directamente relacionada con episodios prolongados de isquemia, fenómenos descritos en muchos pacientes con cirugía abdominal.

Estudios realizados en cerdos han demostrado que el incremento en la presión intraabdominal en más de 20 mmHg disminuye el flujo sanguíneo a las arterias mesentéricas y el pH gástrico. La perfusión de la microvasculatura hepática y el flujo de la arteria hepática se reducen significativamente con presión intraabdominal de tan solo 10 mmHg. La hipertensión intraabdominal produce hipoxia intestinal que ha sido implicada en la liberación de citocinas por las células Kupffer y traslocación bacteriana.

Poblano, *et al*, demostraron que la PIA en el modelo porcino normovolémico repercute en la presión intracraneana (PIC), con elevación de la misma, esto a su vez disminuye la presión de perfusión cerebral (PPC), la disponibilidad de oxígeno tisular disminuye y se incrementa la extracción de oxígeno tisular como mecanismo compensatorio. Describió que la medición la ventilación alveolar, permitirá llevar a cabo medidas para ajustar la programación ventilatoria y mejorar las condiciones de esta, disminuyendo la hipoventilación, facilitando la eliminación de CO₂ y el incremento en la oxigenación, evitando situaciones que agravan la afección multiorgánica.

La respuesta sistémica posterior a HIC se puede diferenciarse en las fases primaria y secundaria. La primera consiste en la respuesta cardiovascular, que suele ser inmediata para compensar los cambios hemodinámicos por hemorragia o dolor, según las causas de la HIC (8). La segunda fase implica cambios inmunológicos, de los que el inicio puede tomar desde minutos hasta días. Esta

fase que produce efectos de mayor duración juega un papel importante en los efectos secundarios de la HIC.

Posterior al insulto ocasionado por la HIC (independientemente de la causa), se desencadena una sólida respuesta inflamatoria local en el encéfalo lesionado. La respuesta implica un componente celular inicial que comprende la activación de células gliales residentes, microglia y astrocitos, así como la infiltración de leucocitos plasmáticos (9).

Posteriormente diversos mediadores inmunes son secretados. Según su orden de aparición: las citoquinas pro-inflamatorias clásicas (interleucina- 1 , factor de necrosis tumoral - alfa , interleucina - 6) , las citosinas antiinflamatorias (IL- 4 , la interleucina - 10 , y TGF - beta), y las citosinas quimiotácticas que impulsan específicamente la acumulación de parénquima y células inmunes periféricas al encéfalo (10). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es uno de los primeros mediadores humorales en ser detectado en sangre periférica (11). Estudios en lesiones por TCE en modelos animales han demostrado que la respuesta inmune-humoral es particularmente violenta en la fase aguda de la lesión, mientras que la activación de células gliales parece ser un efecto más bien prolongada durante varios meses (12).

La neuroinflamación es responsable de efectos benéficos de reparación; tales como angiogénesis, cicatrización y neurogénesis. Por otro lado, su desregulación conlleva a efectos perjudiciales, contribuyendo al daño cerebral secundario además de daño sistémico secundario.

La disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) parece tener un rol importante sobre la diseminación de la respuesta inflamatoria (13). Normalmente una de las funciones de BHE es prevenir rebasamiento actividad inflamatoria hacia el cerebro. La BHE intacta regularmente no puede ser fácilmente penetrado por los neutrófilos o componentes sanguíneos, sin embargo la presencia de HIC aunado a la una respuesta inflamatoria local favorecen a la disfunción de la BHE, la cual es agravada por la secreción de radicales libres de oxígeno (14).

La entrada de citocinas en la circulación es un iniciador clave de la respuesta hiperinflamatoria y el SIRS. El incremento masivo de estos mediadores puede causar falla en órganos previamente no afectados; falla orgánica múltiple (FOM).

Ha sido demostrado que la HIC aislada causa inflamación y necrosis de tejidos extracerebrales (corazón, pulmón, riñón, hígado) en modelos porcinos (15). Todos los órganos examinados mostraron inflamación / apoptosis / necrosis con presencia de infiltración de linfocitos, leucocitos y/o monocitos posterior a la sometimiento de HIA aislada durante un periodo de 4 horas con una PIC en rango de 30 a 40 cmH₂O.

Sin embargo las condiciones descritas anteriormente son extremas. La evidencia actual sostiene que el daño sistémico podría presentarse incluso durante los primeros minutos de la instauración de la HIC y previo a la aparición de repercusiones neurológicas clínicamente evidentes (16). Así mismo se ha demostrado que el tratamiento temprano de la HIC es una de las claves para

mejorar la morbi-mortalidad (17), por lo que es necesario determinar el impacto de la respuesta inflamatoria sistémica inmediata con el objeto de definir la terapéutica más apropiada.

Se ha establecido que la apoptosis y necrosis, aunque distintos, son probablemente parte de un proceso continuo y paralelo, tanto de destrucción neuronal y de aumento en la PIA, con liberación de aminoácidos excitatorios y alteraciones en la homeostasis iónica posterior al insulto. Se ha generado la interrogante sobre si estos tipos de procesos inflamatorios son capaces de inducir necrosis y apoptosis en tejido cardíaco, hepático y renal.

El presente trabajo pretende caracterizar los cambios de apoptosis y necrosis que suceden a nivel renal, esplénico, intestinal, pancreático y hepático, bajo un modelo porcino normovolémico de HIA.

JUSTIFICACIÓN

La presión intra-abdominal (PIA) es uno de los parámetros que el clínico al cuidado de los pacientes críticamente enfermos ha tomado en cuenta en la toma de decisiones de forma cotidiana y ha tomado relevancia a nivel internacional, siendo punto de discusión y desarrollo de estudios de investigación. Se reconoce la asociación del incremento de la PIA con la afección sistémica e impacto en la mortalidad, sin embargo existe poca evidencia del efecto de la PIA sobre el daño en diferentes órganos como el hígado, bazo, páncreas, riñón e intestino. en el presente estudio se desarrollo un modelo porcino normovolémico de PIA, monitoreando diferentes parámetros de ventilación, oxigenación y hemodinámicos, para evaluar el daño celular (apoptosis y necrosis) en los diferentes órganos después de ser sometidos a una PIA constante durante seis horas.

OBJETIVOS

1. Conocer la relación apoptosis y necrosis en diversos órganos tras el incremento de la presión intraabdominal en un modelo porcino experimental.
2. Caracterizar el comportamiento fisiológico al incremento progresivo de la presión intraabdominal en un modelo porcino experimental.
3. Determinar el punto de inflexión inferior de la distensibilidad abdominal en un modelo porcino experimental.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trabajó con 4 cerdos de la línea York-Landrace 50-50, de 30 kg de peso, sanos, euvolémicos, provenientes del centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en producción porcina de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Sedación e intubación de los modelos porcinos:

Inducción con ketamina en dosis de 10 mg/kg de peso IM y 20 mg de Xilacina al 2%. La sedación para intubación traqueal se realizó con propofol, en dosis de 50 mg y posteriormente dosis extra a consideración del investigador. Se realizó intubación traqueal. Se colocó el ventilador Evita-XL® y se dejó en ventilación asistido/controlada limitada por volumen. Con la siguiente programación: FiO₂ 40%; PEEP: 5; Volumen corriente: 10 ml/kg de peso; Relación Inspiración:Espiración (I:E) de 1: 2. Se mantuvo con sedación continua con sevofluorano mediante un dispositivo AnaConda. Se Utilizó vecuronio para mantener relajación, en caso necesario. Se aplicó 50 mg de fentanil cada 15 min, durante todo el estudio.

Se canalizó la vena yugular y se instaló catéter central con medición de Saturación Venosa Continua (SvcO₂), con catéter Presep® y se conectó a equipo Vigileo®. Se canalizó la arteria carótida y se conectó a monitor mediante transductor de presión, para monitoreo continuo de presión arterial media (PAM). Se permeabilizó con solución de salina 250 cc + 1000 UI de heparina, mediante bolsa de presión a

300 mmHg. Se canalizó la arteria femoral y se permeabilizó con solución de salina 250 cc + 1000 UI de heparina, mediante bomba de infusión continua, vía mediante la cual se tomaron muestras para gasometría arterial, posteriormente se instaló equipo de determinación de gasto cardiaco por termodilución transpulmonar PICCO®.

Instalación de catéter intraperitoneal:

Con el modelo en decúbito dorsal se realizó asepsia y antisepsia de la región abdominal con iodopovidona, posteriormente se colocaron campos estériles dejando al descubierto la región abdominal. □ Se realizó incisión a nivel periumbilical de 2 cm y disección roma hasta llegar al peritoneo, el cual se perforó y se instaló catéter de dos vías.

Elevación de la presión intraabdominal:

Mediante un catéter instalado en cavidad abdominal y por medio de un transductor de presión conectado a monitor, se realizó la medición basal de PIA y el modelo de HIA se llevó a cabo con solución salina para incrementó de la PIA por niveles. Cada nivel con una duración de 10 min y el último de 2 horas.

Toma de biopsias:

Se realizó toma inicial de biopsias de riñón, intestino, bazo, páncreas e hígado por medio de laparoscopía y posterior a seis horas de 20 mmHg de PIA sostenida, se realizo autopsia para toma de biopsias de los mismos tejidos. El transporte de las muestras se hizo en solución salina 0.9% en frascos estériles con temperatura

entre 5-10°C, y transportadas de forma inmediata para su procesamiento en el citómetro de flujo. Al final del estudio se sacrificó el modelo porcino, mediante inyección de potasio a través del catéter venoso. Las biopsias fueron escindidas para llevar dos piezas inmediatamente dentro de un dispositivo de disgregación (Medicon con 50 µm, Becton Dickinson) con 1 mL de PBS frío y procesado por 50s en el sistema Medimachine (Becton Dickinson).

Análisis de apoptosis y necrosis:

Para establecer el análisis de las muestras tomadas de tejido renal, intestinal, esplénico, pancreático y hepático, se realizó por medio de prueba 7-aminoactinomicina D (7-AAD) y anexina-V el análisis de las muestras. Ambas pruebas fueron utilizadas para evidenciar la aparición de apoptosis y necrosis celular en las muestras obtenidas. La suspensión celular es recuperada de la unidad Medicon con una jeringa desechable de 5-mL, posteriormente es filtrada a través de 50-µm Filcon (Becton Dickinson) and 25 µm nylon mesh y puesta en hielo. La suspensión celular final fue teñida con 7 AAD y Anexina V- FitC (eBioscience, San Diego, CA, USA). Después de la incubación, las células fueron resuspendidas en 200µL PBS para un subsecuente análisis en el citómetro de flujo usando el citómetro Accuri™ C6 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) y después fue analizado usando el software FlowJo V10 (Tree Star, San Carlos, CA, USA).

RESULTADOS

Cabe señalar que para la determinación precisa del impacto de la HIA, es necesario el monitoreo hemodinámico invasivo, así como la garantía de una adecuada oxigenación y ventilación alveolar; para ello se utilizaron equipos de determinación de gasto cardiaco por termodilución transpulmonar, capnografía continua y equipos de ventilación mecánica invasiva de tecnología de punta. Lo que nos permitió relacionar el comportamiento y relación del aumento en la PIA progresivo con el agua extravascular indexada (EVLWi, por sus siglas en inglés), gasto cardiaco, fracción espirada de CO₂, entre otros, lo que nos brinda la posibilidad de hacer un análisis con fundamentos sólidos.

Los parámetros de ventilación, oxigenación y hemodinamia durante todo el estudio en los 4 modelos porcinos de investigación mantuvieron rangos óptimos. Resumiendo los puntos clave en relación al tópico estudiado, enunciamos los parámetros más sobresalientes; La ventilación alveolar registrada mediante la fracción espirada de CO₂ (etCO₂) se registró en 32.94 ± 3.01 mmHg. La oxigenación sistémica fue registrada mediante presión arterial de O₂ arterial (PaO₂) la cual se mantuvo en 121.6 ± 8.91 mmHg.

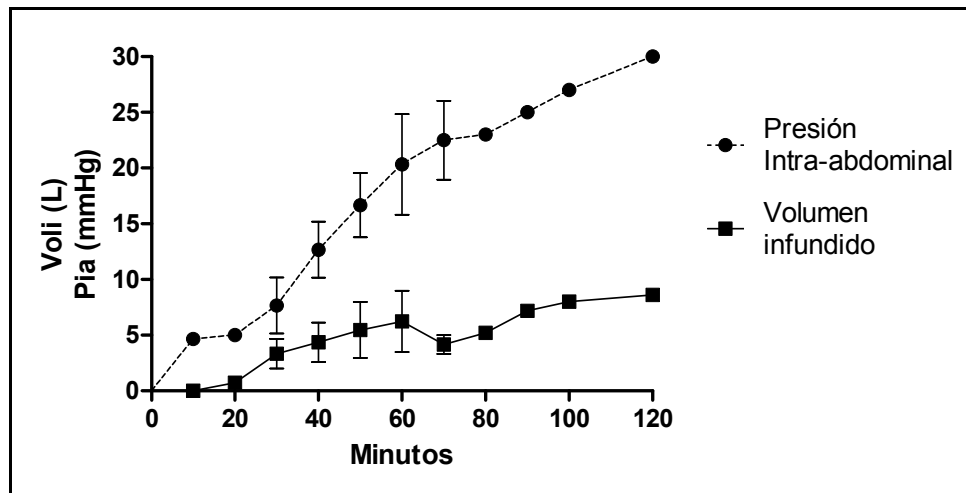
El gasto cardiaco medido por técnica de termodilución transpulmonar se registró en 3.03 ± 0.87 L/min/m²SC y el agua extravascular indexada se registró entre 13.34 ± 2.69 , la estimación de la presión telediastólica del ventrículo derecho mediante la colocación de un catéter tipo Swan-Ganz para la medición de la presión de oclusión de la arteria pulmonar se mantuvo en 12.18 ± 2.09 .

La ventilación mecánica registró un comportamiento de la presión media de la vía aérea de 13.3 ± 1.6 , logrando mantener un nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5, sin evidencia de auto-PEEP o variaciones considerables en el volumen corriente espirado. [Tabla 1]

TABLA 1	
PARÁMETROS	Promedio SD (min-max)
PEEP	5,0±0.0 (5)
Pmed	13,13±1,61 (9.0-17.0)
etCO2	32,94±3,01 (25-43)
EVLWi	13,34±2,69 (9.6-17.0)
GC	3,063±0,870 (1.86-7.72)
PaO2	121,6±8,91 (109.0-137.3)
PaCO2	34,29±3,49 (30.4-41.20)
Lac-a	0,9574±0,197 (0.73-1.3)
PAOP	12,18±2,09 (6.3-16.0)
TP	22.20±0.5 (21.70-22.70)
INR	2.11±0 (2.11)

[TABLA 1. Resumen del comportamiento hemodinámico, respiratorio, gasométrico y hematológico de los modelos porcinos]

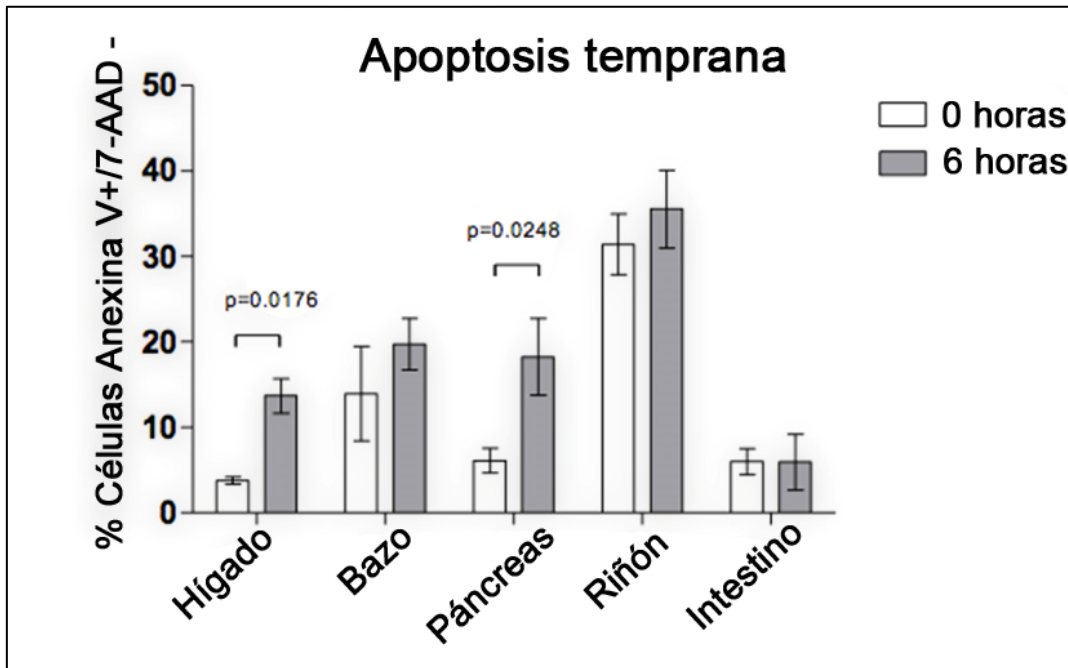
El comportamiento de la PIA posterior a la infusión de solución salina a través del catéter antes descrito, marcó un punto de inflexión inferior cercano a los 5mmHg, punto posterior al cual se observa un cambio en la pendiente de PIA, cambio que se observa alrededor de los 2 litros de volumen administrados. El punto de inflexión superior se observó cercano a los 22mmHg. [Figura 1]



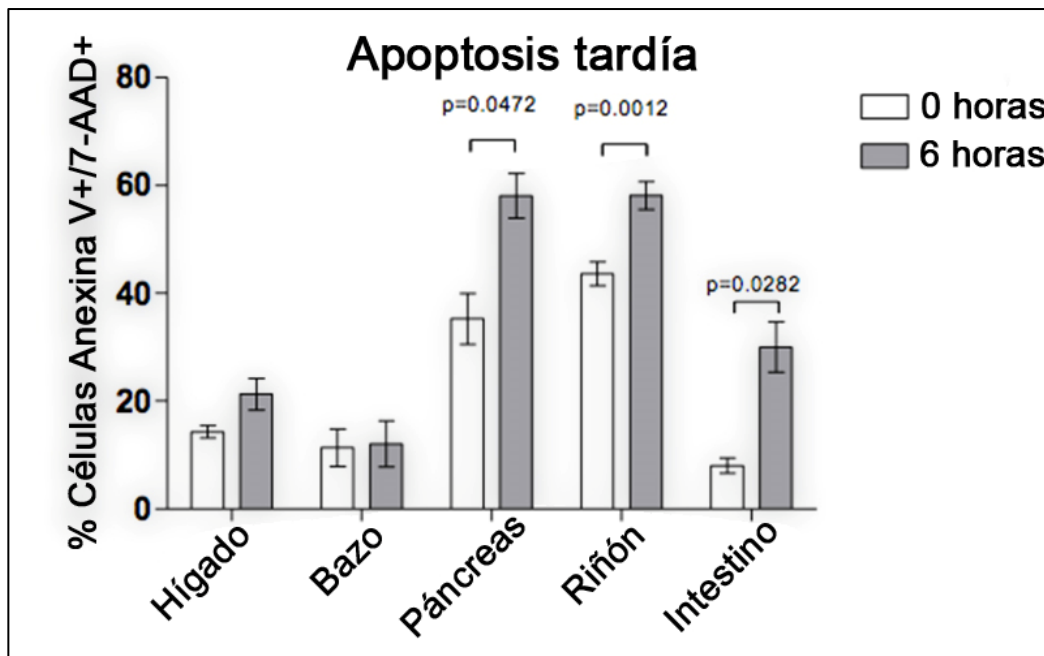
[Figura 1. Gráfico en el que se muestra la relación y comportamiento entre el volumen de líquido infundido a la cavidad peritoneal del modelo porcino y la presión intraabdominal registrada]

Después de 2 horas de HIA no hubo diferencia en el porcentaje de células en apoptosis temprana en el bazo ($p=0.19$) y tejido intestinal ($p=0.24$), no así en tejido hepático ($p=0.01$) y pancreático ($p=0.02$).

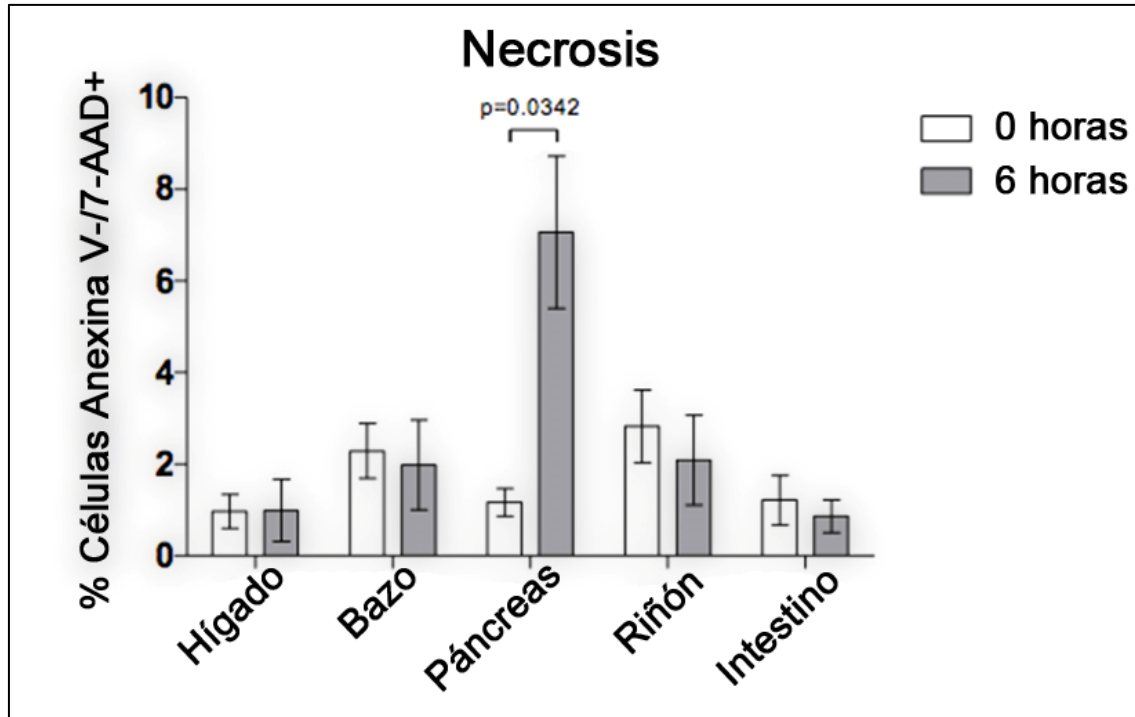
Se encontró diferencia en tejido pancreático ($p=0.04$), renal ($p=0.001$) e intestinal ($p=0.02$) después de 6 horas de HIA sostenida en el porcentaje de células en apoptosis tardía, y solamente el tejido pancreático mostró necrosis ($p=0.03$). Nuestros resultados sugieren un daño mayor de la HIA sostenida en el tejido pancreático renal e intestinal de una forma temprana y de forma más tardía en el hígado. [Figura 2, 3 y 4]



[Figura 2. Células apoptóticas y necróticas en tejido esplénico, hepático, pancreático, intestinal y renal después de una hora de hipertensión intracraneana aguda. La tasa de muerte celular fue analizada por citometría de flujo usando anexina V (Annexin V) marcada con FITC y teñidas con 7-AAD (7- aminoactinomicina D). Las células anexina V positiva / 7-AAD negativo fueron consideradas en apoptosis temprana.]



[Figura 3. Células apoptóticas y necróticas en tejido esplénico, hepático, pancreático, intestinal y renal después de una hora de hipertensión intracraneana aguda. La tasa de muerte celular fue analizada por citometría de flujo usando anexina V (Annexin V) marcada con FITC y teñidas con 7-AAD (7- aminoactinomicina D). Las células anexina V positiva / 7-AAD positiva fueron consideradas en apoptosis tardía.]



[Figura 4. Células apoptóticas y necróticas en tejido esplénico, hepático, pancreático, intestinal y renal después de una hora de hipertensión intracraneana aguda. La tasa de muerte celular fue analizada por citometría de flujo usando anexina V (Annexin V) marcada con FITC y teñidas con 7-AAD (7- aminoactinomicina D). Las células anexina V negativo / 7-AAD negativo fueron consideradas en necrosis.]

CONCLUSIONES

Encontramos que el comportamiento hemodinámico es homogéneo en el grupo de modelos porcinos que utilizamos, con base en la distribución que muestra el gasto cardiaco medido por técnica de termodilución transpulmonar. Durante el incremento progresivo de la presión intra-abdominal se observó una tendencia homogénea hacia el aumento del gasto cardiaco, manteniendo la presión de oclusión de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares sistémicas indexadas, pero observando un incremento en el agua extravascular pulmonar indexada, lo cual advierte una función hemodinámica competente al insulto, pero con un proceso inflamatorio sistémico que activa fuga por la capa endotelial al intersticio, en este caso pulmonar.

Gracias a el monitoreo de la ventilación mecánica observamos que fue posible mantener en todo momento una oxigenación sistémica aceptable, que de mano con el comportamiento hemodinámico antes descrito, se observó un rango de normalidad en el lactato medido por gasometría, lo cual nos expresa que aquellos hallazgos observados en nuestros resultados de necrosis y apoptosis, son secundarios al insulto abdominal inducido y la respuesta inflamatoria posterior, y no a consecuencias propias de una repercusión abdominal sobre la función cardiaca o pulmonar que a su vez impactara en la función celular en órganos distales a la lesión.

El incremento del índice de agua extravascular pulmonar con el aumento progresivo de la PIA, va de la mano y tiene eco en los múltiples estudios que señalan que son varios los escenarios clínicos en los que el aumento del agua extravascular pulmonar no sólo se relaciona con mayor mortalidad y fuga de líquido al intersticio pulmonar, sino que además pudiera tener una relación directa con muchos de los procesos inflamatorios abdominales que incrementasen la presión dentro de la cavidad.

Dependiendo del nivel de la hipertensión intra-abdominal, estudios en cerdos han demostrado la significativa disminución de los índices de precarga y datos de daño celular como acidosis, déficit de base, incremento de lactato, etc. Constatándose efectivamente que la hipertensión intra-abdominal suprime perfusión arterial así como el flujo venoso intra y extra-abdominal, lo que resulta en isquemia del tejido. En el presente estudio, se observó un punto de inflexión inferior en la distensibilidad abdominal en un punto de presión muy por debajo de lo que se considerase anormal en el ser humano, lo que tal vez hable de un proceso inflamatorio temprano que compromete y activa la cascada necrótica y apoptótica en órganos intra y extra-abdominales. Existen ya modelos experimentales animales (porcinos) que mencionan al riñón como un órgano que suele estar afectado al presentar PIA de 15mm/hg, y que deterioro hemodinámico en cerdos a partir de este nivel de hipertensión intra-abdominal, concluyendo en extravasación de fluidos y engrosamiento intersticial de tejidos, isquemia tisular inducida por la presión y daño histopatológico en órganos varios.

Conceptos como un punto de inflexión inferior de distensibilidad abdominal más estricto pudiese motivarnos a considerar una terapéutica más temprana en la patología abdominal como parte de la estrategia del clínico para optimizar la respuesta sistémica ante el insulto. En el presente estudio corroboramos la presencia de daño de los tejidos por isquemia, a cierto nivel de HIA, siendo mayor en tejido pancreático, renal e intestinal.

Sin embargo, es importante destacar el comportamiento de la necrosis a nivel renal, el cual tuvo el mismo comportamiento de daño celular por apoptosis de forma tardía y temprana. Siendo mayor el porcentaje de células en la apoptosis tardía asociada a una PIA sostenida durante 6 horas.

Punto de discusión para nuestro futuro desarrollo en el tema, será el determinar mediante biopsia seriadas el punto de inflexión apoptótica en el cual se pudiese observar el punto mínimo de HIA en el cual se observase apoptosis temprana en diversos órganos de la economía sistémica, punto que pudiese estar relacionado no solo con una cascada inflamatoria activada por la HIA progresiva, sino también por una vía humoral por lo pronto no bien definida.

Probablemente el comportamiento del daño celular por HIA va mas allá de solo caída de precarga e isquemia, sino también del desbalance existente en cuanto al proceso pro-inflamatorio que es activado al elevarse los niveles de presión intra-abdominal, siendo esto más puntual cuando esta persiste por muchas horas.

Los cambios en la presión intra-abdominal que generan síndrome de hipertensión intra-abdominal repercuten directamente a nivel celular en modelos porcinos normovolémicos. □ El comportamiento de HIA en modelos porcinos es similar al de los humanos con afectación tisular y disfunción celular.

Existe un mayor impacto a nivel celular renal al tener un grado de hipertensión intra-abdominal y este puede persistir si la PIA es sostenida por mucho tiempo. □ Nuestros resultados sugieren un daño mayor de la HIA sostenida en el tejido pancreático renal e intestinal de una forma temprana y de forma más tardía en el hígado.

Concluimos que los cambios en la presión intra-abdominal que generan síndrome de hipertensión intra-abdominal repercuten directamente en el páncreas, riñón e intestino de forma temprana y de forma tardía en el hígado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bailey J, Shapiro M: Abdominal compartment syndrome. Crit Care 2000; 4:23–29.
- 2.- Kron IL, Harman K, Nolan SP: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. Ann Surg 1984; 199:28–30.
- 3.- Moore AFK, Hargest R, Martin M, et al: Intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg 2004; 91: 1102–1110.
- 4.- Malbrain ML. Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? Curr Opin Crit Care. 2004;10:132–145.
- 5.- Kirkpatrick AW, DeWaele JJ, Ball CG, et al. The secondary and recurrent abdominal compartment syndrome. Acta Clin Belg Suppl. 2007;(1):60–65.
- 6.- Fietsam R, Villalba M, Glover J, et al: Intraabdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. Am Surg 1989; 55:396–402.
- 7.- Deitch EA: Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. Shock 1998, 9:1-11.
- 8.- Gagangeet S, MD,1* Pavan M, MD,2 Isha G, MD,2 Aditi Ranade, MD,3 Anip BI, MD, Pathophysiology and Management of Acute Kidney Injury in the Setting of Abdominal Compartment Syndrome, American Journal of Therapeutics (2012).
- 9.- Wauters J, Claus P, Brosens N, McLaughlin M, Malbrain M, Wilmer A: Pathophysiology of renal hemodynamics and renal cortical microcirculation in a porcine model of elevated intra-abdominal pressure. J Trauma 2009, 66:713-719

10. Schachtrupp A, Afify M, Lawong AG, Schwab R, Henzler D, Schumpelick V: Organ impairment results as early as 6 h after the onset of intraabdominal hypertension [abstract]. *Intensive Care Med* 2004, 30:570.
- 11.- Polat C, Aktepe OC, Akbulut G, Yilmaz S, Arikan Y, Dilek ON, Gokce O: The effects of increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation. *Yonsei Med J* 2003, 44:259- 264.
- 12.- Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC: Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989, 17:118-121.
- 13.- Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2000;26:1428-1431.
- 14.- Ivatury RR, Diebel L, Porter JM, Simon RJ. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1997;77:783-800.
- 15.- Sugrue M, Jones F, Deane SA, Bishop G, Bauman A, Hillman K: Intraabdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. *Arch Surg* 1999, 134:1082-1085.
- 16.- Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J: Effect of increased intraabdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 1992, 33:279-282.
- 17.- Olofsson PH, Berg S, Ahn HC, Brudin LH, Vikstrom T, Johansson KJ: Gastrointestinal microcirculation and cardiopulmonary function during experimentally increased intra- abdominal pressure. *Crit Care Med* 2009,37:230-239.
- 18.- Berg RD: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999, 473:11-30.

- 19.- Deitch EA: Gut lymph and lymphatics: a source of factors leading to organ injury and dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1207:E103-E111.
- 20.- Kubiak BD, Albert SP, Gatto LA, Vieau CJ, Roy SK, Snyder KP, Maier KG, Nieman GF: A clinically applicable porcine model of septic and ischemia/reperfusion-induced shock and multiple organ injury. *J Surg Res* 2011, 166:e59-e69.
- 21.- Martínez J.,* Poblano M, Tendillo F. Deloya T.* Lomelí M: Evaluación de los efectos del incremento de la presión intraabdominal (PIA) sobre la presión intracraneal (PIC), presión tisular de oxígeno cerebral (PBTO₂) y saturación del bulbo de la yugular (SJVO₂) en modelo porcino normovolémico. *Revista Medicina Critica y Terapia Intensiva*, Vol XXVI: pp :215-225.
- 22.- Lomelí JM., Poblano M., Leco J., Magdaleno G., Evaluación de la ventilación alveolar por capnografía volumétrica en diferentes niveles de hipertensión intraabdominal en modelo porcino sin lesión pulmonar. . *Revista de la Asociación mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva*: Vol XXVII,2: pp 91-98.
- 23.- Deloya T., Poblano M., Hernández D., Tendillo F., Modificaciones de la variabilidad de volumen sistólico(VVS) con incremento de la presión intraabdominal (PIA) en un modelo porcino norvolemico. *Revista de la Asociación mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva*: Vol XXVII,1: pp 25-32.