



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**  
**“DR. ERNESTO RAMOS BOURS”**

**T E S I S**

**USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POR  
ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN EN FUGAS ANASTOMÓTICAS:  
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA:**  
**JUAN FRANCISCO SERNA SOTO**

<b>TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:</b>	<b>DR. FRANCISCO CARLOS CISNEROS JUVERA</b> Instituto Nacional de Cancerología
<b>COORDIRECTOR DE TESIS:</b>	<b>M en C. NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS</b> Universidad de Sonora Hospital General del Estado de Sonora
	<b>DR. LUIS ROBERTO DE LEON ZAMORA</b> Hospital General del Estado de Sonora
<b>COMITÉ TUTOR:</b>	<b>DR. JOAQUÍN SÁNCHEZ GONZÁLES</b> Hospital General del Estado de Sonora
	<b>DR. FERNANDO HERRERA FERNANDEZ</b> Universidad de Sonora Hospital General del Estado de Sonora

**Hermosillo Sonora; julio 2016**



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.

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes han revisado el trabajo del médico residente de cuarto año Juan Francisco Serna Soto y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Cirugía General.



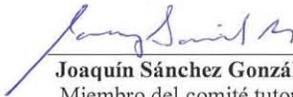
**Francisco Carlos Cisneros Juvera**  
Tutor principal  
Instituto Nacional de Cancerología



**Nohelia G. Pacheco Hoyos**  
Codirector de tesis  
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora



**Luis Roberto de León Zamora**  
Miembro del comité tutorial  
Hospital General del Estado de Sonora



**Joaquín Sánchez González**  
Miembro del comité tutorial  
Hospital General del Estado de Sonora



**Fernando Herrera Fernández**  
Miembro del comité tutorial  
Hospital General del Estado de Sonora



Hospital General del Estado  
"Dr. Ernesto Ramos Bours"  
División de Enseñanza e Investigación  
No. de Oficio: SSS/HGE/EM/086/17  
Hermosillo, Sonora a 25 de marzo de 2017

### OFICIO DE LIBERACIÓN DE TESIS

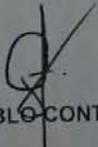
La división de enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: *Serna Soto Juan Francisco*, cuyo título es:

**USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POS ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN DE FUGAS ANASTOMÓTICAS: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS**

Se considera que la tesis reúne los requisitos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México y se acepta para ser presentada en el examen de grado.

**ATENTAMENTE  
SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN.  
EL JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN**



  
**DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX**

C.p. Archivo  
NGPH



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

**Unidos logramos más**

Bld. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro  
Tels. (662) 2592501, 2592809  
Hermosillo, Sonora / [www.saludsonora.gob.mx](http://www.saludsonora.gob.mx)

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarnos apoyo continuo.

A la Secretaria de Salud Pública del estado de Sonora.

Al Hospital General del Estado de Sonora, que considero como mi segundo hogar.

Agradezco a los miembros del comité tutorial de mi tesis, los cuales me brindaron apoyo continuo e incondicional en cualquier momento durante el periodo de este protocolo.

A mi familia, por el apoyo siempre brindado y a pesar de la distancia, continúan estando a mi lado y apoyando mis decisiones en todo momento.

A mis amigos más cercanos, los cuales han sido un soporte muy importante en este camino.

A mis profesores de quienes aprendí demasiadas cosas; algunas buenas, otras malas, pero al final aprendí.

Agradezco al Doctor Roberto de León Caballero del servicio de Anatomía patológica por su apoyo en el trabajo realizado con las piezas histopatológicas utilizadas en este protocolo.

Agradezco a los Doctores: Luis Roberto Olivas Moran y David Romo Montaña, residentes del servicio de Anatomía patológica, quienes me brindaron su apoyo con las preparaciones y estudio de las piezas histopatológicas de este protocolo.

Agradezco a los Doctores: Iván Rodolfo Martínez García e Irasema Salgado Falcón, residentes del servicio de Cirugía General por su apoyo en el procedimiento quirúrgico, así como en la obtención de los segmentos quirúrgicos.

## **DEDICATORIA**

A mi Padre, quien ha sido mi mayor orgullo y ejemplo a seguir. Él que siempre me ha enseñado que cualquier persona tiene la capacidad de lograr sus metas siempre y cuando las tenga muy claras.

## **Síndrome de Procusto**

### **“Aquel que corta la cabeza o los pies de quien sobresale”**

En la mitología griega, Procusto era un posadero que tenía su negocio en las colinas de Ática. Cuando un viajero solitario se alojaba allí, Procusto entraba por la noche en su habitación y le ataba las extremidades a las esquinas de la cama. Entonces, había dos posibilidades. Si el viajero era más grande que la cama, Procusto le cortaba las extremidades que sobresalían (pies, brazos, cabeza...) para que ‘encajase’ exactamente en el lecho. Si por el contrario era más pequeño, le “estiraba” hasta descoyuntarlo para que se adaptase a la medida. De hecho, el verdadero nombre del posadero era Damastes. Procusto era su apodo ya que significa “el estirador”. Lo cierto es que nadie se adaptaba inicialmente a la medida ya que, al parecer, Procusto tenía dos camas para esta tarea, una grande y otra pequeña, y asignaba una u otra habitación en función de la altura del huésped. El héroe Teseo, en el último de sus trabajos, fue quien acabó con Procusto engañándole para que se tumbase en la cama, momento que aprovechó para atarle y aplicarle su propio “método”.

“Hago mención de este relato porque no debemos amoldarnos a las necesidades de otras personas; debemos de perseguir siempre lo que queremos”.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>SUMMARY</b> .....	7
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	11
Definición e incidencia de fuga anastomótica.....	11
Cicatrización intestinal normal.....	12
Factores de riesgo de dehiscencia anastomótica .....	13
Isquemia y reperfusión intestinal .....	14
Montelukast como fármaco preventivo .....	15
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	19
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	21
<b>OBJETIVOS</b> .....	23
OBJETIVO GENERAL: .....	23
OBJETIVOS PARTICULARES:.....	23
<b>HIPÓTESIS CIENTÍFICA</b> .....	24
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	27
Diseño y especificaciones del estudio.....	27
Población y tamaño de la muestra.....	27
Período de estudio .....	28
Criterios de selección del modelo de estudio y los individuos analizados.....	29
Criterios de selección y manejo de individuos.....	29
Criterios de inclusión de individuos.....	29
Criterios de exclusión:.....	30
Criterios de eliminación: .....	30
Criterios para establecer el estado de “individuo moribundo” .....	30
Criterios de ayuda para la aplicación de eutanasia en animales bajo protocolo de experimentación .....	31
Aspectos éticos de la investigación.....	32
Caracterización y categorización de las variables de estudio.....	34
Variables de control .....	34

Variables de estudio .....	36
Descripción general del estudio .....	40
<b>RESULTADOS</b> .....	44
<b>DISCUSIÓN</b> .....	53
<b>CONCLUSIONES</b> .....	56

## RESUMEN

**Introducción:** Se realizó un estudio experimental, comparativo y de eficacia, cuyo objetivo fue determinar si el tratamiento previo con Montelukast, un antagonista reversible selectivo de los leucotrienos, que en estudios experimentales ha mostrado tener un papel importante en la disminución de la lesión por isquemia/reperfusión a nivel intestinal y, por ende una disminución en la fuga posterior a una anastomosis.

**Métodos:** Se seleccionaron y aclimataron a condiciones de bioterio nueve conejos cepa Nueva Zelanda, los cuales fueron divididos en tres grupos de manera aleatorizada. Grupo A: montelukast sódico 2 mg/kg/día, 10 días previos al procedimiento quirúrgico, grupo B: montelukast sódico 2 mg/kg, 60 minutos previos al procedimiento y grupo C: solución NaCl 0.9% (Placebo) vía oral. Todos los grupos continuaron con la dosis de fármaco/placebo durante cinco días posteriores al procedimiento quirúrgico y fueron sacrificados posteriormente al quinto día, resecando el segmento intestinal anastomosado y siendo enviado a la unidad de anatomía patológica para su estudio.

**Resultados:** Se reportaron cambios histológicos en la pieza quirúrgica de los individuos manejados con Montelukast 10 días previos al procedimiento quirúrgico, encontrando una regeneración total de la mucosa. Los individuos en quien se administró Montelukast 60 minutos previos al procedimiento, así como los manejados con placebo presentaron regeneración parcial de su mucosa, encontrando de igual manera que el grado de inflamación regional fue más marcado en estos dos grupos.

**Conclusiones:** Se necesitan más estudios que comprueben la eficacia de este fármaco para prevenir la fuga intestinal, pero por los resultados encontrados en series pequeñas se puede justificar el uso de este fármaco para prevenir la lesión por isquemia/reperfusión y de esta manera disminuir la fuga anastomótica.

## SUMMARY

**Introduction:** The following protocol is an experimental, comparative, and efficacy study that aims to determine whether pretreatment with Montelukast, a reversible, selective leukotriene antagonist, which have shown in experimental studies an important role to reduce ischemia/reperfusion injury at intestinal level, and hence a decrease in a subsequent leakage to an anastomosis

**Methods:** Nine New Zealand rabbits were selected and acclimatized to biotarium conditions. The rabbits were divided into three groups randomly: group A: montelukast sodium 2mg/kg/day, 10 days prior to the surgical procedure, group B: montelukast sodium 2mg/kg/day, 60 minutes before the surgical procedure, and group C: 0.9% NaCl solution (Placebo) orally. All groups continued with the drug/placebo dose for five days following the surgical procedure and were subsequently sacrificed on the fifth day. The anastomosed intestinal segment was resected and being sent to the unit of pathological anatomy for its study.

**Results:** Histological changes were found in the surgical specimen of individuals treated with Montelukast 10 days prior to the surgical procedure, finding a total regeneration of the mucosa layer. Individuals to whom were given montelukast 60 minutes before the procedure, as well as those treated with placebo, presented partial regeneration of their mucosa layer and in the same way the degree of inflammation was higher in these two groups.

**Conclusions:** More studies are needed to demonstrate the effectiveness of this drug to prevent intestinal leakage, however according to the results found in this study of small series, it may be justified the use of montelukast to prevent ischemia/reperfusion injury and thus reduce a subsequent anastomotic leakage.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad las operaciones del tracto gastrointestinal se encuentran entre los procedimientos quirúrgicos realizados con más frecuencia (Anaya et al., 2008). El conocimiento de la cirugía gastrointestinal ha evolucionado gradualmente de un nivel místico a uno científico con el paso de los siglos. No obstante, durante esta evolución se ha puesto mucho énfasis en los materiales de sutura y los métodos, sin mucha comprensión del proceso de cicatrización (Thornton et al., 1997).

A pesar de que el conocimiento del proceso de cicatrización no ha tenido tanto auge como los métodos quirúrgicos, nuestro conocimiento de éste ha avanzado y tenemos una mejor comprensión del impacto de los factores locales y sistémicos en la cicatrización de una anastomosis. No obstante, la fuga anastomótica y la dehiscencia son problemas serios y frecuentes asociados a una morbilidad y mortalidad elevada (Thornton et al., 1997). Para el investigador médico resulta difícil examinar el mecanismo de la cicatrización gastrointestinal en modelos clínicos. Por lo que se opta por los análisis retrospectivos y actualmente se ha comprendido aún más con el estudio en modelos animales; los cuales, presentan una aceptación limitante (Thornton et al., 1997). A pesar del progreso en la investigación, las dehiscencias y fugas secundarias a anastomosis siguen siendo problemas quirúrgicos serios, considerándose como las complicaciones más temidas después de una cirugía con resección y anastomosis intestinal (Canbay et al., 2010). Además, el rango de mortalidad de una fuga anastomótica va del 10 al 15% (Hyman et al., 2007).

Incidir la pared del tubo digestivo suscita una vasoconstricción hemostática inicial, seguida de una vasodilatación y permeabilidad vascular incrementada que inducen sobre todo las cininas. Esto conduce a la aparición de edema de los bordes tisulares. Por lo tanto, este resultado debe de tenerse en cuenta siempre que se realicen cierres o anastomosis con suturas ya que la isquemia y necrosis pueden ser desarrolladas al estrangular con los materiales quirúrgicos el tejido inflamado ([Thornton et al., 1997](#)).

El Montelukast es un fármaco antagonista reversible de los leucotrienos que ha mostrado tener un efecto neuroprotector y antiapoptotico en la lesión por isquemia/reperfusión en experimentos realizados en modelos animales; específicamente en ratones de laboratorio ([Wu et Al., 2015](#)). Dichos estudios comprueban la eficacia del medicamento en disminuir la lesión por isquemia/reperfusión. Sin embargo, no existen reportes en la literatura que comparen el uso de Montelukast días previos a la intervención quirúrgica en comparación con su uso 60 minutos previos a la intervención. El presente protocolo es un estudio de eficacia, comparativo, doble ciego, con tres grupos aleatorizados, en donde se reportan los efectos de este fármaco cuando es utilizado 10 días previos al procedimiento quirúrgico, 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico y, comparando los resultados de ambos grupos con un grupo control que fue tratado con solución NaCl 0.9% como placebo. El fármaco fue utilizado en conejos de laboratorio cepa nueva Zelanda: los cuales, fueron elegidos como especie modelo ya que su cuidado y traslado así como los costos que generan son accesibles, por lo que su uso es recomendable en este tipo de investigaciones ([Guide for the care and use of laboratory animals](#)). Se justifica la comparación de este fármaco 10 días previos al procedimiento quirúrgico

comparado con el uso en los 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico, ya que los efectos del montelukast en la inhibición de los leucotrienos no son inmediatos, encontrando que su mejor respuesta se obtiene alrededor de las 4-6 semanas de iniciado el fármaco (Bermúdez, 2000). Consideramos importante este estudio, ya que en la literatura sólo se reportan estudios en los cuales la administración de Montelukast es en los 60 minutos previos al procedimiento, con resultados favorables en relación a la lesión por isquemia/reperfusión, por lo que consideramos que al administrar este fármaco 10 días previos al procedimiento quirúrgico la respuesta será mejor y se encontrarán cambios histopatológicos que sustenten su eficacia.

## MARCO TEÓRICO

### Definición e incidencia de fuga anastomótica

Históricamente una anastomosis se define como la conexión entre dos estructuras macizas o huecas. El realizar una anastomosis digestiva ha constituido un problema significativo en cirugía y, desde el siglo XIX, se determinó que la cicatrización digestiva por primera intención requería el afrontamiento de borde con borde de las paredes intestinales de una forma hermética y hemostática (Valverde, 2015).

La mayoría de las intervenciones quirúrgicas de cirugía digestiva implican una anastomosis. Ésta puede ser directamente el origen de complicaciones potencialmente mortales. Describiéndose en estudios tasas de mortalidad de hasta el 3,4%, y de morbilidad global del 35%. Entre las complicaciones se observan tasas del 4,4% de fugas anastomóticas (Valverde, 2015).

El Grupo de estudio de infecciones quirúrgicas del Reino Unido (SISG), en 1991, propuso una definición estándar de la fuga anastomótica con la intención de que fuera utilizada en las auditorias clínicas y así establecer las bases de comparaciones objetivas. La fuga anastomótica fue definida como la salida del contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos viseras huecas. Este contenido puede salir a través de la herida o por un drenaje abdominal, o puede coleccionarse cerca de la anastomosis causando fiebre, absceso, sepsis, trastornos metabólicos o fallo multiorgánico (Peel et al., 1991).

Respecto al límite de seguimiento postoperatorio se debe de incluir en la definición de fuga anastomótica las que se encuentran hasta los 30 días posteriores al procedimiento

quirúrgico (Bruce et al., 2001). Sin embargo, para otros autores el seguimiento debe de prolongarse más allá de este periodo por la existencia de fugas anastomóticas de presentación más tardía (Hyman et al., 2007).

### **Cicatrización intestinal normal**

En la fisiología de la cicatrización gastrointestinal la submucosa proporciona la principal fuerza tensil del tracto gastrointestinal intacto; y es el lugar donde se fijan las suturas que mantienen unidos los bordes del intestino después de una anastomosis. El descubrimiento de este hecho presentó un avance mayúsculo y tuvo un efecto directivo en los resultados de las operaciones digestivas. Además, representa la base de las técnicas actuales de engrapado y sutura (Thornton et al., 1997).

El componente mucoso de las anastomosis gastrointestinales se repara por migración e hiperplasia de células epiteliales que recubren el tejido de granulación de la herida. En consecuencia, sellan el defecto y crean una barrera para el contenido luminal. (Anaya et al., 2008). La submucosa se compone sobre todo de fibras elásticas y colágenas gruesas entrelazadas, predominantemente de colágena tipo I (68%), III (20%) y V (12%), junto con un plexo submucoso de fibras nerviosas, ganglios y abundantes vasos sanguíneos y linfáticos (Thornton et al., 1997). La serosa consiste en una fina capa de tejido conectivo que cubre la muscular externa, una buena yuxtaposición de la serosa es necesaria para minimizar el riesgo de fuga de la anastomosis. Además, los segmentos extraperitoneales del tracto gastrointestinal que no están recubiertos por serosa se encuentran con mayor riesgo de complicaciones como se presenta en el esófago y en los dos tercios inferiores del recto (Thornton et al., 1997). El cierre puede completarse en tan sólo tres días si las capas de la

pared intestinal se encuentran afrontadas. Los bordes evertidos o invertidos de la mucosa retrasan este proceso (Anaya et al., 2008).

### **Factores de riesgo de dehiscencia anastomótica**

Numerosos factores pueden ser la causa de una fuga, o están asociados a riesgo de que ésta se produzca. Entre ellos se encuentran la diabetes, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, obesidad, administración preoperatoria de esteroides, desnutrición, anemia, hipoalbuminemia, uso de drenajes, el tipo de sutura; ya sea mecánica o manual, neoplasias avanzadas, cirugía de urgencia, transfusiones sanguíneas, sexo, tratamiento neoadyuvante en el caso del cáncer, deficiencia de vitamina C, Hierro, Zinc y Cisteína. Dichos factores han demostrado ser predictores relevantes en algunas series en relación a la fuga anastomótica (Pickleman et al., 1999).

Existen factores definitivos que predisponen a la fuga anastomótica, siendo de mayor importancia los aspectos técnicos, provocando un aporte sanguíneo deficiente, tensión sobre la línea de sutura y una anastomosis con un inadecuado cierre hermético así como una inadecuada impermeabilidad. Otros factores serían los que encontramos según la localización en el tracto gastrointestinal como es en la región pancreática, ya que en ésta se ve implicada la textura de la glándula y el tamaño del conducto pancreático, influyendo en ésta la experiencia del cirujano y probablemente el tipo de anastomosis. Otra región importante es a nivel colorrectal donde encontramos los segmentos intestinales que se encuentran por debajo de la reflexión peritoneal que incluye los dos tercios inferiores del recto, estos con ausencia de su capa serosa. Por otra parte, encontramos efectos a nivel local como la sepsis, que afecta negativamente la integridad de la anastomosis, ya que reduce la

síntesis de colágeno y aumenta la actividad de la colagenasa, lo que determina un aumento de la lisis de colágeno en la anastomosis (Mahmoud et al., 2015).

### **Isquemia y reperfusión intestinal**

Los periodos de isquemia, seguidos por un restablecimiento del flujo causan la lesión por isquemia/reperfusión (Pontell et al., 2011). La isquemia compromete el continuo suplemento de oxígeno requerido por los tejidos y órganos para sobrevivir y mantener sus funciones fisiológicas normales. Aunque un retorno rápido de la sangre oxigenada es esencial para prevenir la muerte celular, la reperfusión por sí sola contribuye al daño celular y muerte. Esto es un fenómeno conocido como lesión por reperfusión y se asocia con un retorno de la oxigenación.

La reoxigenación del tejido isquémico puede producir la generación de metabolitos reactivos del oxígeno; los cuales, son conocidos por tener efectos negativos en múltiples funciones celulares. Una excesiva respuesta inflamatoria es claramente reconocida como el mecanismo clave de la lesión durante la reperfusión (Ozkan et al., 2010).

La isquemia intestinal y la reperfusión tienen un riesgo significativo en la morbilidad y la mortalidad asociada a disfunciones orgánicas únicas o múltiples. La lesión por isquemia/reperfusión a nivel intestinal puede llevar a cambios irreversibles funcionales y morfológicos distantes al sitio primario de la lesión; como son los pulmones o hígado. (Celik et al., 2013).

La isquemia intestinal generalmente es el resultado de una oclusión arterial por un trombo o émbolo, o más frecuentemente por un proceso no oclusivo, como es el bajo flujo

mesentérico. Las arterias que se ven más comprometidas por obstrucción son el tronco celiaco y las arterias mesentérica superior e inferior. La isquemia conlleva hipoxia, lo que inicia una serie de eventos, primeramente relacionados a la activación plaquetaria y la liberación de mediadores vasoconstrictores, que posteriormente restringirán el flujo sanguíneo al área isquémica. El grado de lesión tisular se mejora y es acelerado por la reperfusión que no sólo se asocia con cambios locales sino con cambios sistémicos (Wu et al., 2015).

La lesión intestinal provocada por la isquemia/reperfusión es un problema clínico con una alta tasa de mortalidad a pesar de la intervención quirúrgica. La lesión por isquemia/reperfusión tiene diferentes características fisiopatológicas, con el mayor daño a la mucosa intestinal, ocurriendo en la fase de reperfusión. Así, el uso de agentes farmacológicos es una importante estrategia para prevenir la lesión intestinal isquémica durante la lesión por isquemia/reperfusión (Wu et al., 2015).

### **Montelukast como fármaco preventivo**

La historia de los leucotrienos comienza en los clásicos estudios de farmacología, que a finales de 1930 realizaron Kellaway y Trethewie (Bradley, 2007). Al investigar las reacciones inducidas por antígeno en cobayos sensibilizados a la albúmina de huevo, identificaron una sustancia de reacción lenta que estimulaba el músculo liso con base en su actividad farmacológica y concluyeron que se trataba de una sustancia peculiar que aparecía sólo en tejidos con sensibilización inmunitaria que eran expuestos más tarde a nueva estimulación con un antígeno. Décadas más tarde la sustancia de reacción lenta se renombró sustancia de reacción lenta de anafilaxia (Bradley, 2007). Dos descubrimientos

trascendentales fueron necesarios para corroborar la importancia de la sustancia mencionada en las respuestas alérgicas. Primero, en 1973 los científicos de la farmacéutica Fisons identificaron un antagonista de la sustancia de reacción lenta de anafilaxia al que llamaron FPL 55712 (Augstein et al., 1973). Segundo, en 1987 se dilucidó la estructura de la sustancia de reacción lenta de anafilaxia como un producto de la acción de la 5-lipooxigenasa en el ácido araquidónico y se le llamó leucotrieno de cisteinilo (Samuelsson et al., 1987). Las estrategias planteadas en este sentido eran disminuir la síntesis de los leucotrienos al inhibir la enzima 5-lipooxigenasa o antagonizar los efectos de aquellos en sus receptores. Los esfuerzos dieron resultados en la década de 1990, con el descubrimiento del Montelukast (Jones et al., 1995).

El Montelukast es un fármaco usado para el tratamiento de mantenimiento del asma y para mejorar los síntomas de las alergias estacionales por ser un antagonista reversible selectivo de los CysLT1 (Wu et al., 2015). Actúa bloqueando la acción de los leucotrienos D4 (secundariamente ligandos, leucotrienos C4 y E4) (Hon et al., 2014). Además, este fármaco se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad va del 60 – 70%; en concentraciones terapéuticas está unido fuertemente a proteínas (99%). El montelukast presenta una vida media entre 3 – 6 horas y las isozimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 lo metabolizan de manera extensa (Bradley, 2007).

Se ha demostrado que la vía de la 5-lipoxigenasa juega un rol significativo en la fisiopatología de la lesión por isquemia/reperfusión. Los cisteinil leucotrienos (CysLTs) son producidos a partir del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipoxigenasa y actúan sobre los receptores cisteinil leucotrienos 1 y 2 (CysLT1 y CysLT2) (Wu et al., 2015). Los

leucotrienos juegan un rol mayor en lesión por isquemia/reperfusión, especialmente en la lesión por isquemia/reperfusión a nivel hepático (Celik et al., 2013).

Múltiples estudios han demostrado que el uso de montelukast no sólo es útil en la lesión por isquemia/reperfusión a nivel intestinal, encontrando publicaciones en las cuales atenúa la lesión por isquemia/reperfusión a nivel hepático, renal, pulmonar y en más recientes estudios en la lesión medular traumática, reduciendo el daño en estos órganos. Esto ha sido probado con hallazgos histológicos y pruebas de función orgánica. Además, se ha reportado que las estrategias preventivas para la protección orgánica son más efectivas cuando se inicia el medicamento antes de que la falla sea evidente (Wu et al., 2015).

Múltiples estudios han investigado el efecto terapéutico y protector del montelukast en la lesión intestinal por isquemia/reperfusión y los mecanismos involucrados (Pontell et al., 2011). El Montelukast ha mostrado tener un efecto neuroprotector y antiapoptótico en la lesión por isquemia/reperfusión en modelos animales, principalmente en ratones, actuando como un antagonista para el receptor CysLT1 a concentraciones de 0.1-1.0 mg/kg. Estos efectos se relacionan a la inhibición de acumulo de neutrófilos, peroxidación lipídica y liberación proinflamatoria de citoquinas (Wu et al., 2015). Varios estudios muestran que el efecto protector del Montelukast en la lesión por isquemia/reperfusión está relacionado a la inhibición de la apoptosis, con la aplicación de Montelukast, la apoptosis intestinal es reducida en el tejido y la expresión de las Caspasas 8 y 9 son menores, indicando que el Montelukast inhibe las caspasa-8 y 9, mediando las vías de la apoptosis intestinal en la lesión por isquemia/reperfusión. (Wu et al., 2015). Sin embargo, el señalamiento detallado

involucrado en los efectos protectores del Montelukast en la lesión por isquemia/reperfusión permanece incierto (Wu et al., 2015).

La inflamación es otro importante contribuyente de exacerbación de la lesión por isquemia/reperfusión donde se ha detectado IL-6 y FNT-a como marcadores de respuesta inflamatoria. El rol del Montelukast para reducir la IL-6 y el FNT-a no ha sido previamente reportado en la lesión intestinal por isquemia/reperfusión. Sin embargo, se ha encontrado que el Montelukast puede proteger no solamente el órgano afectado por la isquemia, sino también mitigar la respuesta inflamatoria sistémica. Por lo tanto, el Montelukast puede tener un potencial benéfico en atenuar las reacciones sistémicas, secundarias a la lesión intestinal (Wu et al., 2015). Por otro lado, la lesión por isquemia/reperfusión a nivel de la línea de sutura anastomótica, o en todo el intestino, puede perjudicar el proceso de cicatrización y afectar de manera negativa y favorecer una fuga o dehiscencia anastomótica (Celik et al., 2013).

Los inhibidores de los leucotrienos como el Montelukast, tienen bajos efectos secundarios, los cuales incluyen reacciones de hipersensibilidad, artralgias, eosinofilia pulmonar, trastornos gastrointestinales, trastornos del sueño, infecciones respiratorias, alucinaciones, crisis convulsivas, elevación de enzimas hepáticas, cefalea, faringitis, dolor abdominal, dispepsia y tos (Hon et al., 2014). Basado en la evidencia disponible, es probable que el Montelukast tenga múltiples efectos, incluyendo efectos citoprotectores en el intestino con la inhibición de la vía de las caspasas, así como mecanismos antiinflamatorios sistémicos (Wu et al., 2015).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las cirugías del tracto intestinal que involucran la resección y anastomosis de un segmento, continúan presentando una elevada morbilidad, con una significativa mortalidad. Aunque el procedimiento quirúrgico se realice de manera electiva, sabemos que se presentan periodos de isquemia. Éstos van seguidos por un periodo de reperfusión, dando pie al proceso de liberación de mediadores inflamatorios de manera local y sistémica, afectando de manera negativa el procedimiento quirúrgico y favoreciendo la presencia de fuga o dehiscencia anastomótica. Múltiples fármacos han sido estudiados para poder ofrecer una ventaja sobre esta problemática. La realidad es que encontrar un fármaco efectivo, con bajo costo y efectos secundarios mínimos o nulos sería de gran ayuda para el paciente y el médico. Además, los gastos institucionales presentados por esta patología serían menores.

Para la elaboración de la presente investigación se postularon las siguientes preguntas de investigación:

¿Existe un efecto significativo en la disminución de fuga anastomótica tras la utilización de Montelukast en los modelos de laboratorio?

¿Qué tan recomendable es el uso de Montelukast para prevenir la lesión por isquemia/reperfusión en modelos animales sometidos a una anastomosis gastrointestinal?

¿Existirán diferencia histopatológica en la pieza quirúrgica de los individuos tratados con montelukast 10 días previos a la cirugía en comparación con los tratados con el medicamento 60 minutos previos al procedimiento?

¿Existe diferencia histopatológica en la pieza quirúrgica de los individuos tratados con montelukast 10 días previos a la cirugía en comparación con los tratados con placebo?

## JUSTIFICACIÓN

Las operaciones del tracto gastrointestinal son procedimientos con los que el cirujano general se enfrenta día a día. Las cirugías que involucran resección y anastomosis de segmentos afectados, independientemente de la causa, conllevan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Además, se sabe que aunque los procedimientos sean realizados de manera electiva, durante la cirugía, por mayor que sea el cuidado y el trato del tejido, hay presencia de periodos de isquemia. Estos periodos van seguidos por una reperfusión regional, con la siguiente liberación de mediadores inflamatorios, lo que encamina a favorecer la presencia de fugas o dehiscencias anastomóticas. Por tal motivo se plantea que la lesión por isquemia/reperfusión a nivel de la zona anastomótica o en todo el intestino puede perjudicar el proceso de cicatrización intestinal y afectar negativamente el procedimiento quirúrgico con una fuga o dehiscencia anastomótica.

Otro aspecto importante es que en la actualidad la fuga anastomótica continua siendo una problemática, la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología es elevada. Además, los pacientes y las instituciones presentan gastos elevados durante el periodo de recuperación. El desgaste físico y emocional de los pacientes y familiares se ve afectado de manera importante. Por lo tanto, encontrar un fármaco que tenga un impacto positivo en la disminución de la incidencia de esta patología ayudará en el estado de salud del paciente y se podrá disminuir los gastos personales e institucionales generados por la enfermedad.

En trabajos de investigación realizados en nuestro nosocomio Salgado-Rodríguez (2016) reportó una incidencia en la presentación de fugas anastomóticas del 22.03% en los procedimientos que involucran una anastomosis intestinal realizados de manera electiva.

Estos resultados colocan al Hospital General del Estado de Sonora por encima de la media reportada a nivel mundial. Por lo tanto, es pertinente mencionar que se sugiere la realización de investigaciones detalladas y oportunas sobre el tema con la finalidad de reducir estas estadísticas.

La literatura actual que evalúa el uso del Montelukast, muestra que éste parece tener efectos significativos en la disminución de la lesión por isquemia/reperfusión, sobre todo a nivel de la mucosa, dando por resultado un mejor cierre hermético en la anastomosis y una mejor cicatrización del tejido. En la literatura se encuentran estudios clínicos experimentales con el uso de Montelukast 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico. Sin embargo, sabemos que el Montelukast es un antagonista reversible de los leucotrienos, que produce mejoría clínica a partir de las tres a cuatro semanas posteriores al inicio del tratamiento. Por tal motivo, nuestro estudio valora sus efectos en un grupo de conejos Nueva Zelanda administrándolo 10 días previos al procedimiento quirúrgico. De esta manera se permite observar su eficacia en las resecciones y anastomosis intestinales de colon; y así, valorar una probable disminución en fugas anastomóticas. Lo anterior se realiza valorando histopatológicamente la cicatrización de la mucosa a nivel de la anastomosis utilizando la escala de Chiu/Park modificada y observando el grado de inflamación de las capas intestinales mediante una tinción de Masson. Lo anterior en conjunto con una buena técnica quirúrgica podrá favorecer tanto al paciente como a las instituciones en la disminución de gastos y en una mejor calidad de vida.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la eficacia del uso de Montelukast en la prevención de lesión por isquemia/reperfusión intestinal posterior a resección y anastomosis así como la disminución en fugas anastomóticas.

### OBJETIVOS PARTICULARES:

- Comparar las diferencias que existen en la disminución de las fugas anastomóticas en individuos que fueron tratados con montelukast 10 días previos al evento quirúrgico y los que fueron tratados con el fármaco 60 minutos previos a la cirugía.
- Evaluar el grado de disminución en la lesión a nivel de la mucosa intestinal en los individuos tratados con Montelukast 10 días previos al evento quirúrgico y comparar los resultados entre grupos con la escala de Chiu/Park modificada.
- Valorar el grado de inflamación a nivel de la región anastomótica en cada grupo de individuos.
- Describir los efectos adversos que presentan los individuos entre los distintos tipos de tratamiento (Montelukast 10 días al procedimiento, vs Montelukast 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico, vs placebo).
- Comparar las diferencias histológicas en la pieza quirúrgica de los individuos tratados con Montelukast y los tratados con placebo (Solución NaCl 0.9%).

## **HIPÓTESIS CIENTÍFICA**

El Montelukast es un fármaco utilizado y aprobado desde hace muchos años, por lo que su uso es seguro. Si bien, las dosis utilizadas para prevenir la lesión por isquemia/reperfusión son más elevadas, aún en estas concentraciones no se encuentran efectos adversos secundarios diferentes a los ya reportados. Con este protocolo se espera encontrar resultados favorables en relación a una disminución de fugas o dehiscencias anastomóticas tras la utilización de este fármaco. Todo esto valorando los segmentos quirúrgicos involucrados y su respectivo reporte histológico.

## **PREDICCIONES HIPOTÉTICAS**

Debido a que la cirugía con resección y anastomosis puede ocasionar fuga o dehiscencia anastomótica, se espera encontrar que el uso de Montelukast previo a la cirugía tendrá como resultado una mejor cicatrización a nivel de la mucosa intestinal de la anastomosis, esto, valorando el grado de daño a la mucosa intestinal con la escala de Chiu/Park modificada y realizando una tinción de tricrómico de Masson en los cortes histológicos para valorar el grado de inflamación regional.

### **Predicción estadística:**

Ho: Se espera encontrar que exista disminución en la presencia de fugas anastomóticas en los individuos a los que se les aplique el medicamento de forma profiláctica 10 días previos al procedimiento quirúrgico en comparación con los otros dos grupos.

## **Predicción hipotética por pregunta de investigación**

**Pregunta de investigación 1:** ¿Existe un efecto significativo en la disminución de fugas anastomóticas en los individuos en quien se realiza resección intestinal tras la aplicación de Montelukast de manera profiláctica 10 días previos al procedimiento quirúrgico?

**Predicción hipotética 1:** Se espera encontrar una disminución significativa de fugas anastomóticas en los individuos tratados con montelukast 10 días previos.

**Pregunta de investigación 2:** ¿Es recomendable la administración profiláctica 10 días previos al procedimiento quirúrgico en relación a 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico?

**Predicción hipotética 2:** Se espera encontrar cambios histológicos que justifiquen el uso profiláctico de Montelukast 10 días previos a la intervención quirúrgica.

**Pregunta de investigación 3:** ¿La lesión a nivel de la mucosa intestinal es menor en los individuos que se aplicó Montelukast 10 días previos a la intervención quirúrgica de tal manera que se justifica su aplicación previa?

**Predicción hipotética 3:** Se espera encontrar un menor grado de lesión según la Clasificación de Chiu/Park a nivel de la mucosa intestinal del segmento quirúrgico en los pacientes tratados con Montelukast 10 días previos al procedimiento quirúrgico en relación con los otros dos grupos.

**Pregunta de investigación 4:** ¿Cuál es el grado de inflamación intestinal a nivel del segmento quirúrgico en el grupo de Montelukast 10 días previos al procedimiento quirúrgico y en relación a los otros grupos analizados?

**Predicción hipotética 4:** Se espera encontrar una ligera disminución en el grado de inflamación regional del segmento quirúrgico en los pacientes tratados con Montelukast 10 días previos en relación con los otros dos grupos.

**Pregunta de investigación 5:** ¿Se justifica el uso de Montelukast en relación a placebo?

**Predicción hipotética 5:** Se esperan encontrar diferencias histológicas en relación a una ligera disminución en el proceso inflamatorio regional, un menor grado de lesión en la mucosa intestinal y por ende un mejor cierre en la pieza quirúrgica de los individuos tratados con Montelukast 10 días previos en relación a los manejados con placebo (Solución NaCl 0.9%).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño y especificaciones del estudio

Se realizó un estudio experimental, comparativo y longitudinal cuya clasificación de punto final fue valorar la eficacia de un fármaco.

### Población y tamaño de la muestra

Con base a los criterios mínimos requeridos en la investigación con animales y a las posibilidades de insumo institucional, se analizó una muestra de nueve conejos de cepa de laboratorio NZB Crl:KBL(NZW)BR. El peso promedio de cada individuo fue de 600 – 1150 g; con ejemplares de ambos géneros: cinco femeninos y cuatro masculinos, cuyas edades fueron entre los dos, tres y cuatro meses. Antes de comenzar el protocolo, los ejemplares fueron previamente aclimatados a condiciones de bioterio por un periodo mínimo de una semana.

Del total de individuos, se realizó una asignación aleatoria de tres grupos paralelos con tres individuos cada uno. Para asignar los individuos en el grupo correspondiente se realizó un procedimiento de aleatorización de muestra. Para ello, se utilizó el programa AleatorMetod.xls; el cual está construido con macros de Excel y emplea una rutina de programación basada en aleatorizaciones sucesivas de los elementos incluidos en una matriz a partir de funciones tipo random (Ramos et al., 2004).

## Período de estudio

El periodo de análisis comprendió de julio a agosto de 2016. Los ejemplares de laboratorio fueron aclimatados durante una semana en el periodo comprendido del 13 al 20 de julio de 2016. La etapa experimental se realizó durante el periodo comprendido entre el 20 de julio al 30 de agosto en donde se dividieron a los individuos en tres grupos de manera aleatoria, obteniendo tres grupos. Al grupo A se le administró medicamento profiláctico 10 días previos basado en Montelukast 2 mg/kg/día, vía oral. Posterior al manejo quirúrgico los individuos continuaron con la administración de 2 mg/kg/día, vía oral de Montelukast por cinco días. El grupo B fue manejado con 2 mg/kg, vía oral, 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico, continuando con dosis de 2mg/kg/día, vía oral, cinco días posteriores al procedimiento. El grupo C fue manejado con solución NaCl 0.9% como placebo, administrándose 60 minutos antes de la cirugía por vía oral y continuando su administración por cinco días posteriores a la cirugía. Los ejemplares se acondicionaron con los cuidados específicos de la reglamentación para el control de experimentos en animales y fueron sacrificados cinco días posteriores a la cirugía para obtención del segmento intestinal anastomosado y su envío a estudio histológico.

### **Criterios de selección del modelo de estudio y los individuos analizados**

El “*American National Research Committee on Animal Models for Research on Aging*” define el término “modelo animal” como: “especie que cumpla con la normalidad biológica y de comportamiento que le permita ser estudiada en cuestiones patológicas espontáneas o inducidas; y en los cuales, el fenómeno se asemeja en uno o más aspectos al humano o a otros animales” (*American National Research Committee on Animal Models for Research on Aging*). Dentro de los modelos animales, se seleccionaron conejos de cepa de laboratorio NZB Crl:KBL(NZW)BR ya que el manejo, transporte, tamaño y las condiciones necesarias para la experimentación es fácil de llevar a cabo. Además su manutención es relativamente económica (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*)

### **Criterios de selección y manejo de individuos**

Los ejemplares seleccionados fueron valorados con pruebas de bioterio provenientes de las empresas encargadas de distribuirlos. Todos cumplieron con las mismas características fenotípicas y fueron incluidos o excluidos según los siguientes criterios:

### **Criterios de inclusión de individuos**

- Ejemplar de ambos géneros.
- Ejemplar con un peso aproximado de 600-1150 g.
- Edades de 2, 3 y 4 meses.
- Individuos que han recibido aclimatación de bioterio.
- Individuos provenientes de la misma línea de criadero pero libres de efectos endogámicos (avalado por la empresa que los distribuye).

**Criterios de exclusión:**

- Ejemplares que no cuenten con estudios de aclimatación y condiciones de manejo previo por parte de la empresa que los distribuye.
- Ejemplares que no cuenten con validez en pruebas de criadero y efectos de endogamia.
- Ejemplares que presenten síntomas visibles de enfermedad.

**Criterios de eliminación:**

- Ejemplar que presente fuga intestinal antes del quinto día.
- Ejemplar que presente dehiscencia de herida.
- Individuos que presenten características de estado “moribundo”
- Individuos que cumplan dos o más criterios para la aplicación de eutanasia.

**Criterios para establecer el estado de “individuo moribundo”**

- Afectación en la movilidad, incapacidad para buscar alimento y/o agua.
- Inhabilidad para mantenerse parado.
- Postura encorvada por más de 48 horas.
- Dificultad respiratoria, cianosis o ambas.
- Deshidratación clínica y/o prolongada.
- Disminución en la ingesta de alimentos (más de 48 horas).
- Atrofia muscular, signos letárgicos y falta de actividad física.
- Emaciación.
- Diarrea o constipación por más de 48 horas.
- Presentación de valores hematológicos o bioquímicos que indiquen falla orgánica.

- Hemorragia por cualquier orificio.
- Sin respuesta a estímulos externos.

### **Criterios de ayuda para la aplicación de eutanasia en animales bajo protocolo de experimentación**

- Pérdida de peso progresiva hacia el estado de emaciación (se observan y/o palpan las espinas vertebrales).
- Hirsutismo, postura encorvada, abdomen distendido, letargia, especialmente debilidad prolongada (tres días).
- Diarrea prolongada (tres días) que provoque debilitamiento.
- Tos, dificultad para respirar y, descargas nasales por más de tres días.
- Crecimiento rápido de masas o signos clínicos de neoplasia.
- Signos neurológicos como torsión de la cabeza, temblor, espasticidad, convulsiones, caminado en círculos, parálisis o paresia y signos asociados con anorexia.
- Hemorragia por cualquier orificio natural.
- Poliuria, anuria y/o orina muy clara.
- Signos clínicos sospechosos de enfermedad infecciosa que requiera la necropsia para su diagnóstico.

## Aspectos éticos de la investigación

La investigación en seres vivos está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres vivos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Los investigadores deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres vivos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*).

El cuidado, la utilización apropiada y el trato humanitario de los animales empleados en la investigación científica, las pruebas de laboratorio y la educación demandan una aplicación profesional y científica basada en el conocimiento de las necesidades de los animales y de los requerimientos especiales de los programas de investigación científica, pruebas de laboratorio y educación (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*).

Aunque se reconoce que el progreso de la investigación científica desarrollada en todas las áreas biomédicas repercute en la mejor calidad de vida de los seres vivos, la experimentación con animales, ha sido un tema de controversia pública desde mediados del siglo XVIII. Al comienzo del siglo XIX los experimentos con animales emergieron como un importante método de la ciencia; lo cual marcó el surgimiento de la fisiología y las neurociencias experimentales, tal como se conocen en la actualidad (Navarro et al., 2012).

Con el incremento del uso de animales, surgió simultáneamente el reconocimiento, por parte de la comunidad científica y de la sociedad, de que son necesarios tanto lineamientos, como leyes, para asegurar la apropiada adquisición y uso de los animales en la investigación científica. Así, en 1963 fue publicada la primera edición de lo que se

USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN EN FUGAS ANASTOMÓTICAS: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS

conoce como la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio, y el servicio de salud pública comenzó a exigir a todos los que recibían apoyo financiero para investigar, la justificación plena del uso de los animales; asimismo implicaba el apearse estrictamente a los lineamientos de este documento (Navarro et al., 2012).

El presente protocolo de investigación se realizó tomando en cuenta la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 1996, National Academy of Sciences), la cual afirma fuertemente la convicción de que todos los que estén a cargo de animales de estudio, enseñanza, o prueba de animales como estudio deben asumir la responsabilidad de su bienestar. El objetivo de esta guía es promover el trato digno de los animales usados en la investigación, enseñanza o prueba biomédica y conductual. El objetivo básico es proveer información que de conocimiento biológico y mejoras relevantes en beneficio de los seres humanos y animales. (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*)

## Recursos empleados

Recursos humanos	Recursos físicos	Recursos financieros
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médico residente de cirugía general de 4to año.</li> <li>- Médico residente de Cirugía general de 1er año (ayudante)</li> <li>- Médico especialista en cirugía general.</li> <li>- Médico especialista de anatomía patológica.</li> <li>- Médico residente de anatomía patología de 1er y 2do año.</li> <li>- Técnico Veterinario Zootecnista.</li> <li>- Personal del área de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bioterio.</li> <li>- Suturas (Vycryl 4-0(10), aguja atraumática, seda 4-0 (10), Equipo de cirugía menor (1), Hojas de Bisturí (15) Guantes (50 pares), Cubrebocas (20), botas (20 pares), batas (20 piezas), Lentes protectores (2 pares), Gasas (50 paquetes), Isodine solución, Isodine espuma.</li> <li>- Medicamentos (Montelukast (10 cajas), Meloxicam 2 ámpulas,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los recursos fueron cubiertos por el investigador</li> </ul>

USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN EN FUGAS ANASTOMÓTICAS: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS

Zoología.

- Isoflorano 2 frascos,  
Solución NaCl 0.9% dos  
bolsas de 1 litro, Hojas  
de papel (100).
- Equipo para la búsqueda  
electrónica de  
información para el  
análisis y procesamiento  
de datos.

## Caracterización y categorización de las variables de estudio

### Variables de control

Para el control de las condiciones de bioterio se seleccionaron variables de control que no tendrán un efecto directamente en el resultado y en la realización de los objetivos de la investigación; pero, son indispensables para el mantenimiento óptimo de los ejemplares.

Dichas variables corresponden a factores físicos, químicos y microbiológicos.

### Factores físicos:

Los factores físicos incluyen desde el diseño y tamaño de la caja para contener a los ejemplares (conejos). Se trabajó con cajas de 36 cm de altura, como lo estipula la norma para conejos menores de 2 kg, en donde la superficie debe de ser de 0.14 m<sup>2</sup>, de material de vidrio para mantener a los individuos de manera individual debido a que los machos suelen ser agresivos cuando están juntos y dadas las condiciones postquirúrgicas, el estrés puede ser mayor. Los contenedores se equiparon con sustrato seco y de materia orgánica de proveniente de la madera y conteniendo zonas de refugio animal ([Norma Oficial mexicana-NOM-062-ZOO-1999](#)).

La temperatura y humedad en los cuartos de los animales (macroambiente), fue monitoreada y mantenida dentro de límites aceptables, por lo general entre los 18 y 29 grados centígrados, con un porcentaje de humedad del 40-70%. La temperatura y humedad en el microambiente es más difícil de monitorear y de controlar. Sin embargo, se consideró y monitoreó el mantenimiento de esas variables en el área de bioterio. Las variaciones en la temperatura y humedad se presentan por influencia de algunos factores como el tipo de filtros de las cajas, la integridad de los tubos de bebederos automáticos, la densidad de la población en las cajas o jaulas, el nivel de actividad de los animales, la localización de la caja o jaula, y la temperatura y humedad del cuarto por sí misma ([Norma Oficial mexicana-NOM-062-ZOO-1999](#)).

También se vigiló la ventilación y la luz artificial cuyo espectro fue de un rango menor de 300 lúmenes ([Norma Oficial mexicana-NOM-062-ZOO-1999](#)).

### **Factores químicos:**

Se trabajó con una dieta en base a Conejina Turbo como lo estipula la norma para el manejo alimenticio del conejo ([Anexo 1](#)). Se considera un alimento con un perfil altamente equilibrado para incrementar las ganancias de peso, mejorar la conversión alimenticia y el costo por kilo de carne producido en granjas con buena sanidad y adecuado manejo, cumple con las características de contener niveles equilibrados de carbohidratos, fibra y proteína, multivitaminas y minerales, todo esto para asegurar el manejo y control de los requerimientos nutricionales prequirúrgicos y posquirúrgicos. La ingesta hídrica fue a base de agua embotellada conforme a requerimientos ([Norma Oficial mexicana-NOM-062-ZOO-1999](#)). Debido a que se utilizaron fármacos anestésicos durante la cirugía, se cuidaron

estos aspectos monitoreando las condiciones físicas de los ejemplares. Ya que cuando los agentes anestésicos son utilizados como parte del experimento, los investigadores deben elaborar las dosis adecuadas y balanceadas para provocar la anestesia, analgesia o contención química, tomando en cuenta el efecto que estos agentes pudieran tener sobre los resultados experimentales. ([Norma Oficial mexicana-NOM-062-ZOO-1999](#)).

### **Factores microbiológicos:**

Los agentes patógenos microbianos pueden afectar la experimentación al causar enfermedades clínicas, lesiones y hasta la muerte. Sin embargo, en los animales de laboratorio las infecciones cursan frecuentemente de forma asintomática, quedando como portadores que desarrollan las enfermedades cuando entran en estrés por transporte o manipulación experimental. Los animales con infecciones latentes pueden no manifestar la enfermedad, aun así, la experimentación puede comprometerse de principio a fin al provocar cambios sutiles en los parámetros bioquímicos, histológicos y fisiológicos.

### **Variables de estudio**

- Talla: variable independiente, la cual se define como la medida de la longitud hocico-zona anal del roedor, con una escala de medición cuantitativa y su indicación en centímetros.
- Peso: variable independiente, cantidad de masa presente en el individuo. Expresado en gramos, con una escala de medición cuantitativa y su indicación en gramos.
- Grupo de estudio: variable independiente, Variable independiente que indica cuál es el grupo al que pertenece un determinado individuo o grupo de individuos, con una escala de medición cuantitativa y su indicación en tres grupos: Grupo A:

USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN EN FUGAS ANASTOMÓTICAS: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS

Montelukast 2 mg/kg/día, 10 días previos al evento quirúrgico, Grupo B:  
Montelukast 2 mg/kg/día, 60 minutos previos al evento quirúrgico, Grupo C:  
Administración de Solución NaCl 0.9% previo al evento quirúrgico.

- Incidencia de fuga: variable dependiente, variable que mide la presencia de fuga o dehiscencia después de realizar una anastomosis, con una escala de medición nominal dicotómica, y un indicador de presente o ausente.
- Reporte de histológico de daño a nivel de la mucosa intestinal por lesión por isquemia/reperfusión: variable dependiente, midiendo el daño intestinal que se presente conforme la escala de Chiu/Park, con una medición cualitativa y un indicador por grados del 0 al 8.
- Inflamación a nivel de la anastomosis: variable dependiente, valoración de la proporción relativa de tejido en el cual se ve afectado el proceso de inflamación normal, con una escala de medición ordinal y un indicador por grados del 0 al 3.
- Efectos adversos relacionados a la ingesta de fármaco: Variable dependiente que valora la presencia de efectos secundarios relacionados a la ingesta del fármaco, con una escala de medición y un indicador de presente o ausente.

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Indicador</b>
Talla	Independiente	Se define como la medida de la longitud hocico-zona anal del roedor.	Cuantitativa	Centímetros
Peso	Independiente	Cantidad de masa presente en el individuo. Expresado en gramos.	Cuantitativa	Gramos
Grupo de estudio	Independiente	Variable independiente que indica cuál es el grupo al que pertenece un determinado individuo o grupo de individuos	Cualitativa	Grupo A: Montelukast 2mg/kg/día, 10 días previos al evento quirúrgico Grupo B: Montelukast 2mg/kg/día, 60 minutos previo a evento quirúrgico. Grupo C: Administración de solución NaCl 0.9%.
Incidencia de fuga	Dependiente	Variable que mide la presencia de fugas después de anastomosis.	Nominal dicotómica	1.Presente 2.Ausente
Reporte histológico de lesión/isquemia reperusión a nivel de la mucosa intestinal	Dependiente	Mide el daño intestinal que se presente conforme la escala de Park/Chiu	Cualitativa	<u>-Chiu</u> 0. Mucosa Normal. 1. Afecta espacio subepitelial en la punta de la vellosidad. 2. Extensión al espacio subepitelial con moderada elevación. 3. Desprendimiento epitelial. 4. Vellosidades denudadas, capilares dilatados. 5. Desintegración

---

				de la lámina propia. -Park 6. Infarto de criptas. 7. Infarto transmucoso. 8. Infarto transmural.
Inflamación a nivel de la anastomosis	Dependiente	Valoración de la proporción relativa de tejido en el cual se ve afectado el proceso de inflamación normal	Ordinal	Grado 0 = No inflamación. Grado I = Leve inflamación. Grado II = Moderada inflamación. Grado III = Severa inflamación.
Efectos adversos	Dependiente	Valora la presencia de efectos secundarios relacionados a la ingesta del fármaco	Nominal	1 Presentes 2 Ausentes

---

## Descripción general del estudio

El presente estudio fue un ensayo experimental y se realizó en el Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours”. En un primer tiempo y después de la aprobación del protocolo de investigación, se seleccionaron nueve conejos de cepa de laboratorio Nueva Zelanda, ambos géneros, edades de dos, tres y cuatro meses y un peso promedio 600 – 1150 gr. Con un diseño de estudio doble ciego, formando tres grupos al azar: A.- Grupo experimental: 2 mg/kg/día de Montelukast Sódico diluido en 4 ml de Solución NaCl 0.9 %, vía oral, 10 días previos al procedimiento quirúrgico, el cual continuó administrándose cinco días posteriores al procedimiento. B.- Grupo experimental: 2 mg/kg/día de Montelukast en 4 ml de Solución NaCl 0.9 %, vía oral, 60 minutos previos al procedimiento, continuando su administración cinco días posteriores al procedimiento quirúrgico y, C.- Grupo control: manejado con placebo en donde se administró 4 ml de solución NaCl 0.9 %, vía oral previo al procedimiento, continuando su administración cinco días posteriores al procedimiento quirúrgico. El protocolo de experimentación siguió los siguientes pasos:

1. Se valoró que los individuos cumplieran con las especificaciones del proyecto.
2. El medicamento utilizado fue “SINGULAIR” (Montelukast Sódico) 4 mg, presentación en sobre granulado, de la farmacéutica MERK (MSD), el cual se preparó mediante dilución de 1 sobre en 4 ml de agua estéril, obteniendo 1 mg por ml aproximadamente y fue administrado vía oral a los individuos.
3. Los individuos se asignaron en tres grupos al azar, cada grupo integrado por tres conejos, en los cuales el grupo experimental A, recibió dosis diaria de Montelukast

2 mg/kg, 10 días previos al procedimiento y se continuó cinco días posteriores al procedimiento. El grupo experimental B, recibió Montelukast 2 mg/kg, 60 minutos previos al procedimiento y continuó durante cinco días posteriores al mismo, mientras que el grupo control C, se manejó con solución NaCl 0.9 %, 60 minutos previos al procedimiento y se continuó por cinco días posteriores al mismo.

4. Se pasó a quirófano a los individuos y previo manejo anestésico con isoflurano en mascarilla con 5% de isoflurano y 1litro de oxígeno de manera de inducción. Se utilizó dosis de mantenimiento de 2 a 4% según requerimiento. Posteriormente se realizó tricotomía abdominal, asepsia y antisepsia con jabón quirúrgico y se aplicó isodine espuma.
5. Se realizó laparotomía, identificando el intestino grueso proximal, y a 4 cm de su llegada al ciego se realizó pinzamiento con clamp intestinal y posterior sección colónica con tijeras, se irrigó con solución salina ambos extremos para eliminar residuos. Posteriormente, se realizó anastomosis primaria con Vycryl 4-0, el borde mesentérico suturado con súrgete continuo y el borde anterior con puntos de Connell-Mayo.
6. Se lavó cavidad abdominal con solución salina, se secó y posteriormente se realizó cierre de pared con Seda 3-0, puntos continuos a nivel de la aponeurosis y piel con puntos subdermicoss con seda 3-0. Por último, se colocó cianocrilato sobre la herida quirúrgica.
7. Se pasaron al área de vigilancia postoperatoria durante tres horas y posteriormente a sus zonas en común.

8. Los individuos permanecieron en ayuno cuatro horas y se inició la vía oral con dieta normal (Conejina y agua).
9. Se vigilaron signos de alarma como: distensión abdominal, presencia de vómitos, intolerancia a la vía oral, disminución de los volúmenes urinarios y deterioro general.
10. El dolor fue manejado con Meloxicam a una dosis de 0.2 mg/kg/día de manera intramuscular.
11. Al quinto día postoperatorio los individuos fueron sacrificados, utilizando Ketamina a dosis de 5 mg/kg, dosis única y aplicando 2 ml de cloruro de Potasio intracardiaco. Posteriormente se realizó laparotomía exploradora, se identificó la zona quirúrgica, se obtuvo el segmento colónico en donde se encontraba la anastomosis, así como 1.5 cm de intestino proximal y 1.5 cm de intestino distal aproximadamente. Posteriormente éste se incidió de manera longitudinal a nivel de su mesocolon y se colocó extendido con la mucosa hacia el exterior sobre tiras de cartón, se fijó en cada esquina con grapas y se introdujo en un frasco con formol para su envío a la unidad de anatomía patológica del Hospital General del Estado de Sonora para su estudio histológico. No fue del conocimiento del cirujano el grupo al que pertenecía el cada individuo ni tampoco del patólogo que se encargó de la pieza quirúrgica.
12. En el servicio de anatomía patológica se realizaron tres cortes longitudinales sobre el segmento quirúrgico, incluyendo en su porción central la zona de anastomosis, cada segmento de intestino de 2.5 cm, se incluyeron en casetes para su procesamiento y posterior inclusión en parafina para realizar cortes y teñirlos con

Hematoxilina/Eosina, así como una tinción de Tricrómico de Masson. No era del conocimiento del patólogo el grupo al que pertenecía el individuo del que provenía cada muestra.

- 13.** Por último, los datos obtenidos de cada individuo fueron analizados y se realizó un reporte descriptivo de los hallazgos.

## RESULTADOS

### Hallazgos Generales

Grupo A (Montelukast 2 mg/kg/día, 10 días previos que continuó por cinco días postoperatorios): el tiempo promedio de cirugía fue de 45 minutos, no se presentaron complicaciones transoperatorias ni postoperatorias. No se encontró infección del sitio quirúrgico ni datos de infección sistémica. No hubo mortalidad, los individuos fueron sacrificados conforme a lo planeado previamente.

Grupo B (Montelukast 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico, con dosis de 2 mg/kg/día, que continuó por cinco días postoperatorios): el tiempo promedio de cirugía fue de 45 minutos, no se presentaron complicaciones transoperatorias ni postoperatorias. No se encontró infección del sitio quirúrgico ni datos de infección sistémica. No hubo mortalidad, los individuos fueron sacrificados conforme a lo planeado previamente.

Grupo C (NaCl 0.9 % 60 minutos previos): El tiempo promedio de cirugía fue de 45 minutos, no se presentaron complicaciones transoperatorias. No se encontró infección del sitio quirúrgico ni datos de infección sistémica. No hubo mortalidad, los individuos fueron sacrificados conforme a lo planeado previamente.

Los hallazgos de los tres grupos se resumen en el siguiente cuadro:

GRUPO	COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS / POSOPERATORIAS	INFECCIÓN EN SITIO QUIRÚRGICO	MORTALIDAD	TIEMPO PROMEDIO DE CIRUGÍA
A	AUSENTE	AUSENTE	0/3	45 MIN
B	AUSENTE	AUSENTE	0/3	45 MIN
C	AUSENTE	AUSENTE	0/3	45 MIN

Tabla 1. Hallazgos generales

## **Evaluación de las fugas anastomóticas**

Grupo A: No se presentó dehiscencia anastomótica o fistula en ninguno de los individuos de este grupo, todo esto valorado hasta el quinto día postoperatorio.

Grupo B: No se presentó dehiscencia anastomótica o fistula en ninguno de los individuos de este grupo, todo esto valorado hasta el quinto día postoperatorio.

Grupo C: No se presentó dehiscencia anastomótica o fistula en ninguno de los individuos de este grupo, todo esto valorado hasta el quinto día postoperatorio.

El resultado de los tres grupos se resume en la siguiente tabla.

## **Evaluación de la lesión a nivel de la mucosa intestinal**

Grupo A: En la pieza quirúrgica de los individuos de este grupo, la mucosa se observa totalmente regenerada sin alteraciones, con una puntuación de 0, lo que corresponde a una mucosa normal de acuerdo a la escala de Chiu/Park (Figura 1).

Grupo B: En la pieza quirúrgica de los individuos de este grupo la mucosa se observó a dos individuos con una puntuación de Chiu/Park de 1, lo que corresponde a una afección al espacio subepitelial en la punta de la vellosidad, el otro individuo presentó una puntuación de Chiu/Park de 2, correspondiendo está a una extensión al espacio subepitelial con moderada elevación (Figura 2).

Grupo C: En la pieza quirúrgica de los individuos de este grupo la mucosa se observó a dos individuos con una puntuación de Chiu/Park de 1 lo que corresponde a una afección al espacio subepitelial en la punta de la vellosidad, el otro individuo presentó una

puntuación de Chiu/Park de 2, correspondiendo está a una extensión al espacio subepitelial con moderada elevación. (Figura 3).

El resultado de los tres grupos se resume en la siguiente tabla.

GRUPO	NÚMERO DE INDIVIDUOS	CHIU/PARK
A	3	0
B	2	1
	1	2
C	2	1
	1	2

Tabla 2. Lesión a nivel de la mucosa intestinal (Chiu/Park)

### **Grado de inflamación a nivel de la región anastomótica.**

Grupo A: El grado de inflamación en los individuos de este grupo fue: dos individuos con inflamación grado 1, la cual corresponde a una leve inflamación regional, y un individuo con inflamación grado 2, que corresponde a una moderada inflamación regional (Figura 4).

Grupo B: El grado de inflamación en los individuos de este grupo fue: dos individuos con inflamación grado 1 que corresponde a una leve inflamación, y un individuo con inflamación grado 2 que corresponde a una moderada inflamación (Figura 5).

Grupo C: El grado de inflamación en los individuos de este grupo fue: dos individuos con inflamación grado 2 que corresponde a una moderada inflamación, y un individuo con inflamación grado 1 que corresponde a una leve inflamación (Figura 6).

El resultado de los tres grupos se resume en la siguiente tabla.

GRUPO	NÚMERO DE INDIVIDUOS	GRADO DE INFLAMACIÓN
A	2	1
	1	2
B	2	1
	1	2
C	2	2
	1	1

Tabla 3. Inflamación a nivel de la región anastomótica

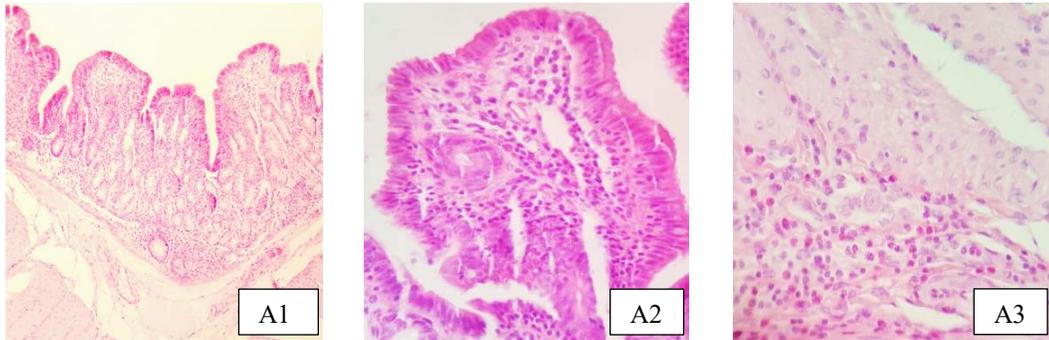
## Efectos adversos

Grupo A: No se presentaron efectos adversos secundarios relacionados a la administración del medicamento en ninguno de los individuos.

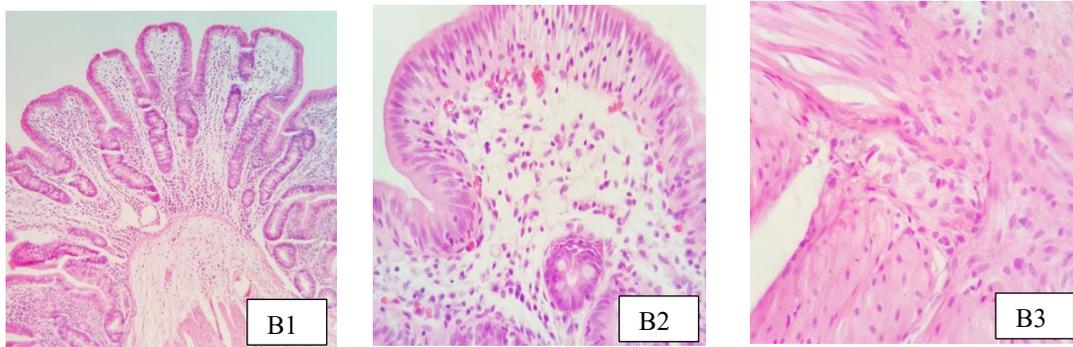
Grupo B: No se presentaron efectos adversos secundarios relacionados a la administración del medicamento en ninguno de los individuos.

Grupo C: No se presentaron efectos adversos secundarios relacionados a la administración del medicamento en ninguno de los individuos.

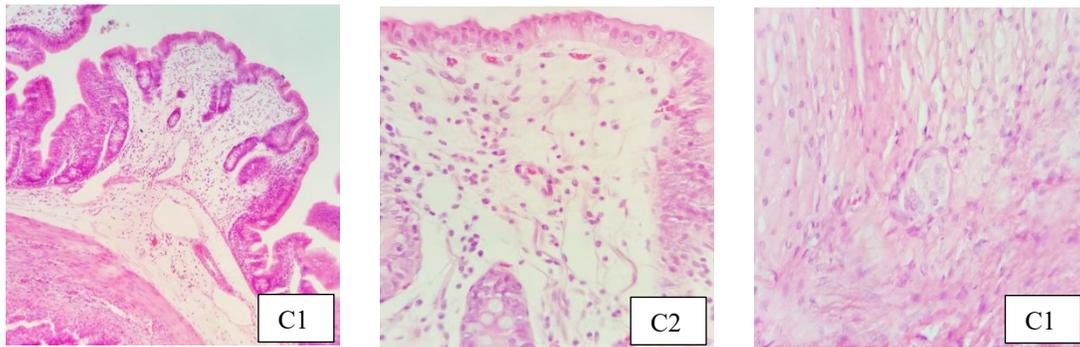
Cortes histológicos representativos, correspondientes a cada grado de lesión según la clasificación de Chiu/Park modificado (Teñidos con H/E, aumento 10x y 40x):



**Figura 1: Cortes histológicos de segmentos de colon sin alteraciones de la capa mucosa, puntuación 0 de la clasificación de Chiu/Park (A1), con leve infiltrado linfoplasmocitario (A2) y células ganglionares conservadas (A3).**



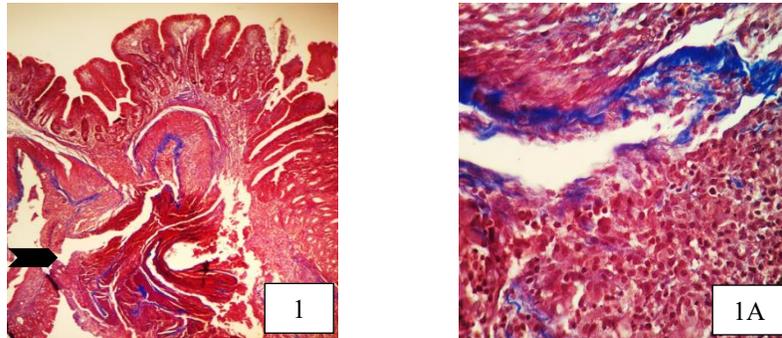
**Figura 2: Cortes histológicos de segmentos de colon con edema de las puntas de las vellosidades puntuación 1 clasificación de Chiu/Park (B1), infiltrado inflamatorio leve linfoplasmocitario (B2) y células ganglionares conservadas (B3).**



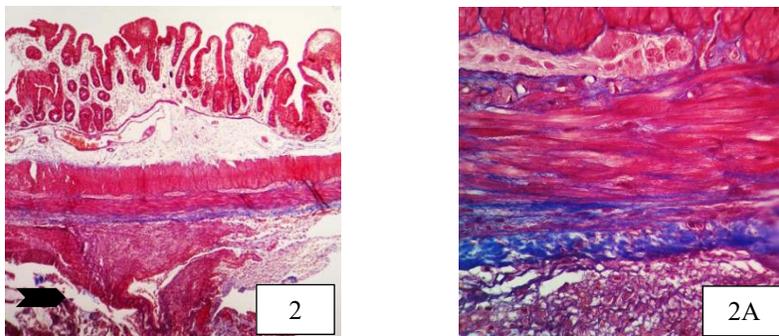
**Figura 3: Cortes histológicos de segmentos de colon con elevamiento de las vellosidades y edema extenso, puntuación 2 de Chiu/Park (C1), escaso infiltrado linfoplasmocitario (C2) y células ganglionares conservadas (C3).**

Cortes histológicos representativos, correspondientes al grado de inflamación regional

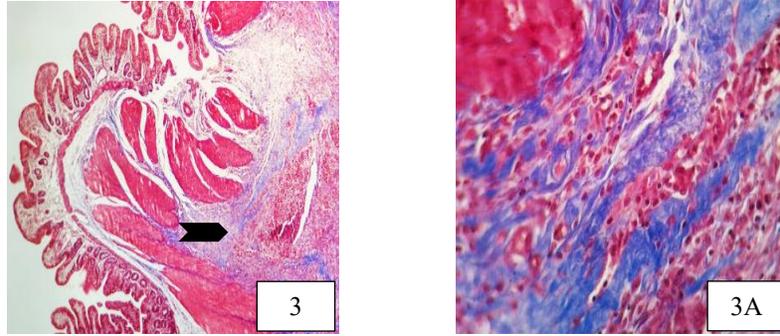
(Cortes teñidos con Tricrómico de Masson, aumento 10x y 40x):



**Figura 4: Cortes histológicos de la pared de colon del grupo con puntuación de 0 de la clasificación de Chiu/Park con zonas de regeneración muscular (punta de flecha), infiltrado inflamatorio agudo y crónico, así como fibrosis (color azul) (1 Y 1A).**



**Figura 5: Cortes histológicos de la pared de colon del grupo con puntuación de 1 (2 y 2A), con presencia de zonas de regeneración muscular (punta de flecha), infiltrado inflamatorio agudo y crónico, así como fibrosis (color azul) .**



**Figura 6: Cortes histológicos de la pared de colon del grupo con puntuación de 2 (3 Y 3A), con presencia de zonas de regeneración muscular (punta de flecha), infiltrado inflamatorio agudo y crónico, así como fibrosis (color azul).**

## **Grado de lesión intestinal**

### **(Escala de Chiu/Park Modificada)**

#### **-Chiu**

0. Mucosa Normal.
1. Afecta espacio subepitelial en la punta de la vellosidad.
2. Extensión al espacio subepitelial con moderada elevación.
3. Desprendimiento epitelial.
4. Vellosidades denudadas, capilares dilatados.
5. Desintegración de la lámina propia.

#### **-Park**

6. Infarto de criptas.
7. Infarto transmucoso.
8. Infarto transmural.

## **Grado de Inflamación regional.**

**Grado 0** = No inflamación.

**Grado I** = Leve inflamación.

**Grado II** = Moderada inflamación.

**Grado III** = Severa inflamación.

## DISCUSIÓN

A pesar de la mejoría continua de las técnicas quirúrgicas, las fugas anastomóticas asociadas con procedimientos quirúrgicos gastrointestinales permanecen siendo una causa elevada de morbilidad y mortalidad en el postoperatorio (Turretine et al., 2015). Los cirujanos nos encontramos familiarizados con las devastadoras consecuencias de una fuga anastomótica. (Hyman et al., 2007). Los rangos de fuga anastomótica varían dependiendo del sitio de la anastomosis: esófago (2% al 16%), estomago (1% al 9%), páncreas (9% al 16%), conductos biliares (10% al 16%), intestino delgado (1% al 3%), colón (3% al 29%), y recto 8% al 41%), y encontrando una mortalidad asociada tan alta con rangos de hasta 35% (Turretine et al., 2015). Durante el protocolo de estudio, los individuos analizados no presentaron fugas o dehiscencias anastomóticas a pesar de la elevada presentación de estas en las anastomosis colónicas, ya que como se mencionó previamente estas van del 3% al 29% en la literatura mundial (Turretine et al., 2015). La tasa de mortalidad de los individuos fue del 0%.

Se sabe que durante los procedimientos quirúrgicos que involucran la resección y anastomosis de un segmento intestinal, la discontinuidad digestiva creada se restaura en tres etapas sucesivas. En la primera etapa encontramos un infiltrado edematoso difuso, secundario a la respuesta vascular al traumatismo: después de la formación inmediata de un coagulo plaquetario, una vasodilatación secundaria permite la llegada de sustancias pro-inflamatorias y la liberación de sustancias proteolíticas (Valverde et al. 2015), lo cual se traduce en un periodo de isquemia que va seguido de un periodo de reperfusión. Podemos suponer que la lesión provocada por la isquemia/reperfusión generada a nivel de la línea de

la anastomosis o la isquemia/reperfusión que se genera en cualquier parte del intestino, independientemente de su origen puede ser la responsable de que se presenten fugas o dehiscencias anastomóticas (Celik et al., 2013). En la segunda etapa se produce una llegada de polimorfonucleares, macrófagos y después fibroblastos, que proceden del tejido intersticial y que se diferencian localmente para producir fibrina, elemento clave para la solidez de la anastomosis. A continuación se forma un tejido de granulación, que da lugar a una esclerosis cicatricial, lo que permite la restitución de la integridad local. Este proceso puede ser afectado ligeramente por la administración de Montelukast, dando lugar a una disminución en las zonas de soporte de la anastomosis. Esto ha sido reportado en estudios por medio de análisis inmunohistoquímico, específicamente en el estudio de Canbay y colaboradores, que encontraron que la proliferación celular y la angiogénesis fueron suprimidas por la administración de Montelukast después de una anastomosis. En contraste a esta disminución, la actividad de los fibroblastos no presentó cambios negativos después de la administración de Montelukast (Canbay et al., 2010).

En la tercera etapa encontramos la reepitelización que comienza muy precozmente después del traumatismo. La capa mucosa y la membrana basal se engruesan a nivel de la herida y las células basales migran a dicha herida, se dividen y producen células hijas. La capa mucosa reconstituida es más fina al nivel de la cicatriz y se apoya en una trama fibrinosa de sostén. (Valverde et al., 2015). En contraste a esto encontramos que por medio de la escala de Chiu/Park modificada (Quaedackers et al., 2000), el grupo que recibió Montelukast previo a la cirugía mostró resultados favorables a nivel de su mucosa, presentando esta última una puntuación de 0, correspondiendo esta a una mucosa normal.

Otros estudios reportan que el malondialdehído, un producto final de la peroxidación lipídica es un buen parámetro para determinar el incremento de la formación de radicales libres, encontrando que este producto es disminuido tras la utilización de Montelukast, indicando que la peroxidación lipídica se reduce, de este modo la integridad celular se mantiene al no haber productos nocivos del oxígeno (Canabay et al., 2010).

El grado de inflamación a nivel de la región anastomótica es otro aspecto importante al momento de una anastomosis intestinal, ya que el colágeno juega un rol muy importante en la cicatrización; y, la formación de nuevas fibras de colágeno son las responsables de desarrollo de la fuerza tensil de la herida (Canabay et al., 2010). El uso de Montelukast a una dosis de 10 mg/kg, en estudios realizados presenta un efecto inhibitorio en la síntesis de hidroxiprolina, esta última es un indicador importante de la síntesis de colágeno (Canabay et al., 2010). En nuestro estudio la inflamación fue ligeramente menor en los dos grupos en quienes se administró Montelukast en comparación con el grupo control con NaCl 0.9%, esto pudo deberse a que la dosis utilizada fue menor en comparación con los estudios realizados en la bibliografía, ya que en este protocolo el medicamento se administró a una dosis de 2 mg/kg. El suprimir demasiado la inflamación pudiera influir de manera negativa al momento de realizar la anastomosis intestinal al inhibir estas vías, por esto sugerimos que la dosis de medicamento se encuentre entre 0.1 mg/kg a 2 mg/kg para evitar efectos supresores.

## CONCLUSIONES

Basados en los resultados de nuestro estudio: encontramos que con la administración de Montelukast 10 días previos al procedimiento, la mucosa intestinal se regeneró de manera total en todos los individuos de este grupo en comparación con los otros dos grupos, de igual manera encontramos que el grado de inflamación regional fue menor en el grupo en el que se administró el Montelukast 10 días previos, estos sin influir de manera negativa en el cierre de la anastomosis. No se encontraron efectos secundarios relacionados a la aplicación del medicamento.

Consideramos que son necesarios más estudios con una población más grande en la muestra, pero con los resultados obtenidos en nuestra serie: es muy probable que haya una disminución notable en la presencia de fugas anastomóticas tras la administración de Montelukast.

## LITERATURA CITADA

- Anaya P. R., González O. A., Arenas M. H. (2008). Cap. 14. **Mecanismos normales y patológicos de la cicatrización**. Tratado de cirugía general. 109-117. Manual Moderno, 2da Edición.
- Augstein J., Farmer J. B., Lee T. B., Sheard P., Tattersall M. L. (1973). **Selective inhibitor of slow reactin substance of anaphilaxis**. Nature. 245:215-217.
- Bermúdez U. C. (2000). **Antileucotrienos**. Alergia, asma e inmunología pediátricas. 9(6):200-205.
- Bradley J. U. (2007). Cap. 27. **Farmacoterapia del asma**. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 717-736 McGraw-Hill. 11ª ed.
- Bruce J., Krukowski Z. H., Al-Khairiy G., Russel E. M., Park K. G., (2001). **Systematic review of the difinition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery**. British Journal of Surgery. 88:1157-1168.
- Canbay E., Agachan B., Ozturk T., Giris M., Asoglu O., Balik E., Bugra D. (2010) **Dual inhibition of wound healing and oxidative process by montelukast in experimental colon anastomoses**. Surgical Inovation. 17(3):248-255.
- Celik A., Ergun E., Koksall N., Celik A. S., Altinli E., Uzun M. A., Eroglu E. Kemik A. (2013). **Effects of montelukast on the healing of ischemic colon anastomoses**. The American Journal Of Surgery. 206:502-508.

-Dahlin A., Litonjua A., Irvin C. G., Peters S. P., Lima J. J., Kubo M., Tamari M., Tantisira K. G. (2015). **Genome-wide association study of leucotriene modifier response in asthma.** The Pharmacogenomics Journal. Nature. 1-7.

-Guide For The Care And Use Of Laboratory Animals. Institute Of Laboratory Animal Resources. Commission On Life Sciences. National Research Council. National Academy Of Sciences. 1996.

-Hon K. L. E., Leung T. F., Leung A. K. C. (2014). **Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are de conclusions from clinical trials and meta-analyses?** Drug Design, Development and Therapy. 8:839-850

-Hyman N., Manchester T. L., Osler T., Burns B., Cataldo P. A. (2007). **Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: Its later than you think.** Annals Of Surgery. 245:254-258.

-Icer M., Zening Y., Gunduz E., Dursun R., Durgen H. M., Turkcu G., Yuksel H., Ustundag M., Guloglu C. (2015). **Is montelukast as effective as N-acetylcysteine in hepatic injury due to acetaminophen intoxication in rats?** Experimental And Toxicology Pathology. Elsevier. 68:55-59.

-Jones T. R., Labelle M., Belley M., Champion E., Charette L., Evans J., Ford-Hutchinson A. W., Gauthier J. Y., Masson P. (1995). **Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist.** Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 73(2):191-201.

-Kuzu M. A., Tanik A., Kale I. T., Aslar A. K., Hoksoy C., Terzi C. (2000). **Effect of ischemia/reperfusion as a systemic phenomenon on anastomotic healing in the left colon.** World Journal of Surgery. 24:990-994.

-Mahmoud N., Kulaylat y Merrill T. Dayton. (2013). Capítulo 13. **Complicaciones quirúrgicas.** Sabiston. Tratado de cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 281-327. Elsevier.

-Navarro J., Ramirez R., Villagrán C. (2012). **Manual de procedimientos recomendables para la investigación con animales.** Editorial Samsara, Primera Edición. 1-159.

-Ozkan E., Yardimci S., Dulundu E., Tapaloglu U., Sehirli O., Ercan F., Velioglu-Ogunc A., Sener G. (2010). **Protective potential of montelukast against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats.** Journal of Surgical Research. 159:588-594.

-Pickleman J., Watson W., Cunningham J., Fisher S. G., Gamelli R. (1999). **The failed gastrointestinal anastomosis: An inevitable catastrophe?** Journal Of The American College Of Surgeons. 188(5):473-482.

-Pontell L., Sharma P., Rivera L. R., Thacker M., Tan Y. H., Brock J. A., Furnes J. B. (2011). **Damaging effects of ischemia/reperfusion on intestinal muscle.** Cell Tissue Research. Springer-Verlag; 343:411-419.

-Quaedackers J. S. L. T., Beuk R. J., Bennet L., Charlton A., oude Egbrink M. G. A., Gunn A. J., Heineman E. (2000). **An Evaluations of methods for grading**

**histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel.**  
Transplantation Proceedings. Elsevier. 32:1307-1310.

-Ramos M. M., Catena A., Trujillo H. (2004). **Manual de métodos y técnicas de investigación en ciencias del comportamiento.** Madrid. Biblioteca nueva.

-Samuelsson B., Dahlen S. E., Lindgren J. A., Rouzer C. A., Serhan C. N. (1987).  
**Leukotrienes and lipoxins: Structures, Biosynthesis, and biological effects.**  
Science. 237:1171-1176.

-Sener G., Sehirli O., Velioglu-Ogunc A., Cetinel S., Gedik N., Caner M., Sakarcan A., Yegen B.C. (2006). **Montelukast protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats.** Pharmacological Research. Elsevier. 54:65-71.

-Thornton F. J., Barbul A. (1997). **Healing in the gastrointestinal tract.** Surgical Clinics Of North America. 77(3):549-573.

-Turrentine F. E., Denlinger C. E., Simpson V. B., Garwood R. A., Guerlain S., Agrawal A., Friel C. M., LaPar D. J., Stukenborg G. J., Jones R. S. (2015).  
**Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks.** Journal of the American College of Surgeons. Elsevier. 220:195-206.

-Wu S., Zhu X., Jin Z., Tong X., Zhu L., Hong H., Zhu X., Liu P., Shen W. (2015).  
**The protective role of montelukast against intestinal ischemia-reperfusion injury in rats.** Scientific Reports. Nature. 1-9.

-Young C. M., Kingma D. K., Neu J. (2011). **Ischemia reperfusion and neonatal intestinal injury.** The Journal of Pediatrics. 158(2):25-28.

-Bruce J., Krukowski Z. H., Al-Khairiy G., Russell M., Park K. G. (2001). **Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery.** British Journal Of Surgery. 88(9):1157-1168.

-Peel A. L. G., Tylor E. W., Ellis B. W., Giles J. A., Hargreave T. B., Hughes S. P. F., Jones D., Karran S., Perdival A. (1991). **Proposed definitions for the audit of postoperative infection: A discussion paper.** Surgical Infection Study Group. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 73:385-388.

- Valverde A. (2015). **Anastomosis digestivas: principios y técnica (cirugía abierta y laparoscópica).** EMC – Técnicas quirúrgicas – Aparato digestivo. Elsevier. 31(3):1-20.

- Valverde A. (2015). **Principios y técnicas de las anastomosis digestivas: particularidades en cirugía laparoscópica y robótica.** EMC – Técnicas quirúrgicas – Aparato digestivo. Elsevier. 31(3):1-10.

## ANEXO 1

### ESPECIFICACIONES DE LA DIETA DE EJEMPLARES DE BIOTERIO



**Conejina Turbo** es el alimento con un perfil altamente equilibrado para incrementar las ganancias de peso, mejorar la conversión alimenticia y el costo por kilo de carne producido en granjas con buena sanidad y adecuado manejo.

Características	Beneficios
Niveles equilibrados de carbohidratos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fermentaciones estabilizadas en el ciego. Protección digestiva.</li> </ul>
Fibra y proteína	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estimula un rápido desarrollo y finalización.</li> <li>Mejora el crecimiento y desempeño.</li> </ul>
Multivitaminas y minerales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sus niveles y bio disponibilidad aseguran el crecimiento y salud en el desarrollo cubriendo las necesidades propias de la etapa.</li> </ul>
Aditivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incrementan la absorción de nutrientes y mejoran los parámetros de engorda, para reforzar la salud intestinal de los animales. Esto prolonga la viabilidad del alimento, controlando el crecimiento de hongos.</li> </ul>

#### ANÁLISIS DE GARANTÍA

Proteína	16.0 % Mín.	Humedad	12.0 % Máx.
Grasa	3.0 % Mín.	E.L.N.	42.5 %
Fibra	17.0 % Máx.	Calcio	1.0 %
Cenizas	10.0 % Máx.	Fósforo	0.55 %

#### OBJETIVOS DE PRODUCCIÓN

Velocidad crecimiento (g/día)	30 - 45 (*)	Rendimiento de la canal	> 58 % (*)
Índice de conversión 35-70 días	2.8 - 3.7 (*)	Temperatura ideal	28° Máx. (verano)
Peso de venta a los 70 días (Kg.)	2.0 - 2.5 (*)		15° Mín. (invierno)



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

COMITÉ DE  
INVESTIGACIÓN

Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"  
División de Enseñanza e Investigación  
Número de Oficio: SSS-HGE-CI 1.02-2016

Hermosillo, Sonora a 01 de julio de 2016

**Juan Francisco Serna Soto**  
Médico Residente de Cirugía.-

Por medio de la presente en relación a su protocolo de investigación con registro 2016 CI 1.02, titulado:

**"USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POR  
ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN EN FUGAS ANASTOMÓTICAS:  
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS",**

El Comité de Investigación emite el siguiente dictamen: **Aprobado.**

Se le comunica que fue evaluado y se observó que cuenta con un diseño metodológico adecuado, cumple ampliamente con los criterios de originalidad, trascendencia y factibilidad, mismos en los que se contempla el respeto a los principios éticos, por lo que no existe inconveniente para su ejecución.

Dicha aprobación cuenta con una vigencia de un año y condicionada a revisión de los avances pertinentes en un periodo no mayor a seis meses.

Así mismo, se le conmina a continuar con el mismo entusiasmo y compromiso,

Atentamente

  
**Dra. Alma Yolanda Camacho Villa**  
Presidente del Comité de Investigación y  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación



c.c.p. Archivo

AYCV/ EVA/ ppg



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

Bld. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro  
Tel. (662) 259 2500 C.P. 83000 Hermosillo, Sonora



Gobierno del  
Estado de Sonora

Secretaría de  
Salud Pública

Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"  
División de Enseñanza e Investigación  
Número de Oficio: SSS-HGE-868-A-2016

Hermosillo, Sonora a 01 de julio de 2016

**Juan Francisco Serna Soto**  
Médico Residente de Cirugía.-

Por medio de la presente en relación a su protocolo de investigación titulado:  
**"USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN EN FUGAS ANASTOMÓTICAS: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS"**, al contar con un dictamen de Aprobado por parte del Comité de Investigación de éste nosocomio, tengo a bien informarle que no existe inconveniente para recomendar su ejecución.

Sin otro particular por el momento reciba saludos cordiales.

Atentamente  
Sufragio efectivo, No reelección



**Dr. Eduardo Horacio Torres Inguanzo**  
Director General

c.c.p. Archivo

AYCV/ pcg



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

Bldv. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro  
Tel. (662) 259 2500 C.P. 83000 Hermosillo, Sonora



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

COMITÉ DE  
INVESTIGACIÓN

Hermosillo, Sonora a 01 de octubre de 2016

**Juan Francisco Serna Soto**  
Médico Residente de Cirugía.-

Por medio de la presente en relación a su protocolo de investigación con registro 2016 CI 1.02, titulado:

**“USO DE MONTELUKAST PARA PREVENCIÓN DE LESIÓN POR  
ISQUEMIA/REPERFUSIÓN Y DISMINUCIÓN EN FUGAS ANASTOMÓTICAS:  
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS”**

Con agrado le comunicamos que el Comité de Investigación hace constar que recibió la versión final de su informe y agradecemos su colaboración y contribución al desarrollo del conocimiento científico en nuestra institución. Estamos seguros de que su investigación proporcionará elementos para continuar con líneas de investigación que contribuyan a elevar la calidad de la atención médica.

Sin otro particular se le conmina a continuar con el mismo entusiasmo que hasta ahora ha manifestado,

*Alma Yolanda Camacho Villa*  
**Dra. Alma Yolanda Camacho Villa**  
Presidente del Comité de Investigación y  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación



c.c.p. Archivo

AYCV/ EVA/ pccg



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

Bld. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro  
Tel. (662) 269 2500 C.P. 83000 Hermosillo, Sonora