

11210

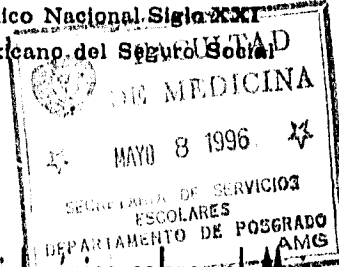
13
2g



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social



Efectos del Acido Hialurónico sobre el Mecanismo
de Cicatrización del Esófago con Quemadura
por Cáustico Alcalino.
Estudio Experimental en Ratas.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO PEDIATRA
P R E S E N T A
DR. JAVIER DE JESUS QUIROZ GUERRERO

Asesor: Dr. Mario Franco Gutiérrez

Colaboradores: Dr. Pinito Alemán Velázquez
Dr. Hermilo de la Cruz Yañez



IMSS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EFFECTOS DEL ACIDO HIALURONICO
SOBRE EL MECANISMO DE CICATRIZACION
DEL ESOFAGO CON QUEMADURA POR CAUSTICO ALCALINO.
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO PEDIATRA

PRESENTA:

DR. JAVIER DE JESUS QUIROZ GUERRERO

ASESOR

DR. MARIO FRANCO GUTIERREZ

COLABORADORES

DR. PINITO ALEMAN VELAZQUEZ

DR. HERMILO DE LA CRUZ YAÑEZ

UN SUEÑO, ES UN GRAN RETO QUE TE PONES A TI MISMO

LA UVA Y LA ESPIGA NO MADURAN EN UN SOLO DIA, TRABAJAR Y SABER ESPERAR : ES
UNA CONSIGNA PARA EL EXITO. NO ES TAN VALIOSO EL TIEMPO COMO LA
OPORTUNIDAD. NO HAY PRISA QUE ADELANTE EL MOMENTO DECISIVO NI DEMORA QUE
LO ATRASE.

NO HAY MAYOR GOZO QUE VER TERMINADO LO QUE HA COSTADO MUCHO ESFUERZO.
NADA VALE EN EL MUNDO SI NO HA COSTADO TRABAJO ARDUO Y VERDADERO
SACRIFICIO.

COMENZAR UNA OBRA BUENA SUPONE UN IDEAL : TERMINARLA RECLAMA TENER VALOR.

MI AGRADECIMIENTO INFINITO A DIOS
DEL CUAL RECIBI LA GRACIA PARA LLEGAR A ESTA SENDA

CON TODO AMOR A MIS PADRES
R. JAVIER Y MA. ELENA
QUE ME DIERON LA BASE Y FIRMEZA DE ESTE CAMINO CON SUS CONSEJOS Y DECIDIDO APOYO EN
TODAS LAS ETAPAS DE MI FORMACION

A MIS HERMANOS LUIS Y GABRIELA

A MIS TIOS ALBERTO Y LOLITA
POR SU BRINDARME UN HOGAR, CARIÑO Y COMPRENSION

AGRADECIMIENTO

AL DR. MARIO FRANCO GUTIERREZ POR SU APOYO INCONDICIONAL EN LA TUTORIA DEL PRESENTE TRABAJO

A LOS DOCTORES PINO ALLMAN Y HERMILO DE LA CRUZ POR SU VALIOSA COLABORACION.

AL DR. JOSÉ PÉREZ GONZÁLEZ POR SU PARTICIPACION Y ORIENTACION INCONDICIONAL EN EL AREA DE
BIOTERIO

A MIS HONORABLES Y SABIOS MAESTROS POR BRINDARME LA LUZ DE LOS CONOCIMIENTOS ILLUMINANDO ASI
LA OSCURIDAD DE MI SABER, PROMETIENDO QUE LAS ENSEÑANZAS RECIBIDAS DE USTEDES APLICARLAS
PARA BIEN DE LA HUMANIDAD.

A ALMA BECERRIL POR EL CARINO Y APOYO QUE SOLO UN VERDADERO AMIGO SABE DAR.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DE AYER, DE HOY Y DE MAÑANA.

INDICE	
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACION.....	12
OBJETIVOS.....	13
HIPOTESIS.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	30
ANEXO 1.....	31
ANEXO 2.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

ANTECEDENTES.

El esófago es un órgano que tolera mal los traumatismos; manifiesta las lesiones de una manera significativa y frecuente. Los lactantes y los niños pequeños son los que realmente prueban la integridad esofágica; desafían al esófago con cuerpos extraños, detergentes, jabones, polvos de limpieza y otros agentes cáusticos. La ingestión de cáusticos puede iniciar una lesión progresiva y devastadora en el esófago y el estómago (1-3). Se calcula que ocurren entre 5000 y 15 000 ingestiones de cáustico anualmente (4,5,6). La edad es bimodal ocurriendo la mayoría en niños menores de 5 años (7,8). Otra elevación se presenta en adultos jóvenes de entre 20 y 30 años de edad, usualmente representan intentos de suicidio (8,9).

Con la introducción de los limpiadores alcalinos líquidos, concentrados en el decenio de 1960, la frecuencia de lesiones cáusticas graves en el esófago aumentó en grado considerable.

Las sustancias cáusticas incluyen gran variedad de materiales que tienen propiedades diferentes y singulares; sin embargo todas tienen en común la capacidad de causar lesiones químicas directas sobre los tejidos. Este grupo de sustancias incluyen agentes oxidantes, como el ácido clorhídrico y nítrico, corrosivos como el fósforo y la lejía y desencantes como el ácido sulfúrico. Muchas sustancias cáusticas se encuentran comúnmente en el hogar. Estos productos usualmente tienen agentes alcalinos o ácidos fuertes.

El hidróxido de sodio y potasio en pasta granulosa y en forma líquida se usan para limpieza de drenajes y hornos, polvos de lavado, tabletas clintest y jabones para el hogar. Las concentraciones de estos álcalis varían de 9.5 a 32% en forma líquida y hasta el 100% en forma sólida (10). Una vez que se ha ingerido un agente cáustico, el grado de lesión depende del tipo de agente, concentración, cantidad, estado físico y duración de la exposición. Las ingestiones accidentales frecuentemente son interrumpidas por el dolor o sabor de la sustancia ingerida. Las soluciones ácidas son de sabor amargo y causan dolor inmediato, en contraparte las soluciones alcalinas con frecuencia son insípidas e inodoras y se degluten antes de que provoquen los reflejos protectores (10). Los agentes granulosos con frecuencia producen lesiones en la bucofaringe y esófago proximal, en comparación con los agentes líquidos que causan lesiones extensas, contiguas en la totalidad del recubrimiento esofágico y gástrico.

Las lesiones cáusticas del esófago se clasifican patológicamente en: lesiones de primer grado que causan hiperemia con descamación superficial; la lesión de segundo grado se caracteriza por la formación de

flictenas y úlceras poco profundas limitadas a la mucosa. Las quemaduras de tercer grado causan ulceración profunda hasta el músculo y pueden ser transmurales (11). Endoscópicamente la presencia y severidad de las lesiones esofágicas se clasifican con el método de Hawkins en: grado 0 ausencia de lesión esofágica; grado 1, quemadura localizada a la mucosa caracterizada por la presencia de edema y/o eritema; grado 2, quemadura que penetra la mucosa caracterizada por la presencia de ulceración y/o membranas blanquecinas y grado 3, perforación (12).

Los sitios más frecuentemente afectados son el tercio superior y medio del esófago. La diferencia principal entre la lesión por ácidos y álcalis es la rápida penetración a los tejidos de los álcalis (11).

Los álcalis tienen una acción solvente potente del recubrimiento de lipoproteínas, de la membrana celular produciendo necrosis licuefactiva, inflamación intensa y saponificación de las capas mucosa, submucosa y muscular del esófago y el estómago (13). Días después de la ingestión de álcalis, las grasas y proteínas de la mucosa se saponifican y los vasos sanguíneos adyacentes se trombosan produciendo necrosis celular y tisular. El esfacelo se produce de 4 a 7 días después de la ingestión inicial y se continúa con la aparición de fibroblastos y depósitos de colágena durante la semana siguiente (11). Las estrecheces pueden aparecer inicialmente a los 21 días mientras su formación completa toma de 28 a 42 días. La historia natural de la quemadura esofágica va a depender del grado y extensión de la quemadura pero en términos generales se divide en tres etapas principales: 1) Aguda, de 0 a 4 días, en donde se desarrolla la necrosis licuefactiva, ulceración, y trombosis vascular. 2) Latente, de 2 a 6 semanas, presencia de tejido de granulación, retracción por bandas de colágena y fibrosis. 3) Crónica, de 3 semanas o más donde se desarrolla degeneración de músculo y nervios; el tejido fibroso reemplaza la mucosa y submucosa con formación de estenosis (13).

Aparte del manejo del paciente en estado agudo y de las complicaciones inmediatas de la lesión (14) para el tratamiento en la quemadura esofágica por cáusticos se han realizado numerosos protocolos de manejo, todos encaminados al objetivo primordial de evitar o disminuir en lo posible el desarrollo de estenosis; así la utilización de antimicrobianos como factor coadyuvante en la disminución de infección y por otro lado la administración de corticoesteroides con efecto antiinflamatorio e inhibición de la fibroplasia (15), favoreciendo la disminución de cicatriz y una continua epitelización. Datos contrarios disputan los efectos de los esteroides en estudios experimentales (16,17) y en la práctica clínica (18-22). Wijburg y colaboradores reportan resultados

favorables con la ferulización del esfago con un tubo de silastic especialmente diseñado, no utilizando esteroides en ninguno de los casos(23-24). Sin embargo esta forma de tratamiento no ha disminuido la incidencia de formación de estenosis en presencia de quemaduras severas.

Hasta el momento se han encaminado los estudios al efecto del proceso infeccioso e inflamatorio sobre la cicatrización, habiendo pocas investigaciones sobre el mecanismo de cicatrización propiamente dicho.

Las heridas en los fetos humanos y de animales sanan característicamente con una gran disminución en la formación de tejido fibroso. Esta hipótesis estriba esencialmente en la diferencia que existe en los niveles de ácido hialurónico (AH) en el feto y en el adulto. Cuando ocurre la reparación de heridas en el feto se mantienen concentraciones elevadas de AH en el sitio de la lesión, organiza la disposición de la colágena y favorece la diferenciación celular temprana de tal modo que se origine cicatriz fina con mínima fibrosis y nula retracción. En el adulto existe la formación de AH con una elevación transitoria y de menor duración en el sitio de la lesión condicionando reparación del tejido por: reepitelización, inflamación aguda y crónica, angiogénesis, contracción y remodelación. En ausencia de AH como un modulador de regeneración predomina la formación de una cicatriz anormal (gruesa, fibrosa, débil, retráctil, estenosante). Este fenómeno fue primeramente observado en la experiencia en cirugía fetal del programa de tratamiento fetal de la Universidad de San Francisco California desde 1981. (25,26,27).

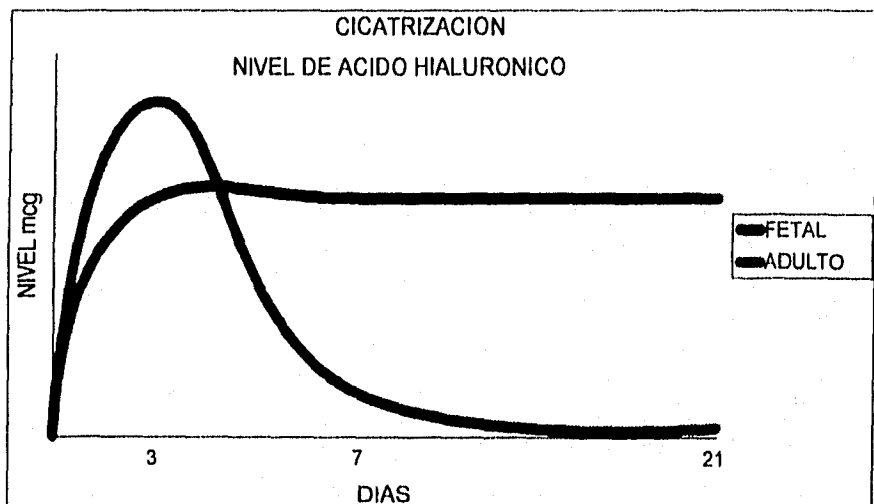
Se atribuyó también la cicatrización, a la presencia de una Matriz Extracelular Única (MEC) con componentes estructurales macromoleculares diferentes comparados con la MEC del adulto. En particular, la aparición de un ambiente rico en AH que facilita la movilidad celular, proliferación celular y regeneración en heridas fetales (27,28).

De Palma-Krummel y colaboradores (29) demostraron que la matriz extracelular contiene grandes concentraciones de ácido hialurónico. Un disacárido compuesto de D-ácido glucurónico y N-acetil-D-glucosamina {->4)-B-D-GlucA-(1->3)-B-D-GluNAc-(1->)} (30-31). El suero fetal, el líquido amniótico, el líquido de las heridas y un gran número de los tejidos en el feto contienen una glicoproteína llamada Sustancia Estimuladora de la Actividad del Ácido Hialurónico, éste factor está presente en el feto por un período prolongado dando por resultado un medio rico en AH, mecanismo ausente en el adulto.

En el adulto ocurre depósito de AH en menor concentración y el cual desaparece por efecto de la enzima hialuronidasa que se libera inmediatamente después de la agregación plaquetaria y disposición de coágulos de fibrina. Se depositan entonces glicosaminoglicanos sulfatados que dan origen a la formación de una cicatriz (32-35). En el feto la AEAH no solo estimula la producción de ácido hialurónico y mantiene concentraciones optimas en el sitio de la lesión, sino también inhibe la acción de la enzima hialuronidasa por tiempo prolongado.

La determinación de niveles de AH se hace mediante el método descrito por Schillings y Hunt, hace más de 20 años obteniendo la concentración en líquidos de una herida fetal y del adulto (36).

Estudios realizados en corderos hembras gestantes reportaron las concentraciones de AH por ser el elemento principal de la MEC, encontrando que en el adulto: al primer día fue posible obtener 1-2 ml de líquido con niveles de AH 7.0 ± 1.2 microgramos, con decremento importante al séptimo día aproximadamente de 0.0 ± 0.9 microgramos. Posteriormente el decremento es tal que para el día 21 de producida la lesión no se encuentran niveles de AH. En contraste, en el feto: en los días 1 y 2 muestra incremento del líquido en la herida hasta de 4 mililitros, alcanzando niveles de AH al tercer día de 4.64 ± 1.1 microgramos. Estos niveles se mantienen hasta el día 21, con disminución lenta hasta el tercer mes (36-38).



Considerando lo anterior y tomando en cuenta la necesidad de mantener concentraciones tempranas, altas y prolongadas de AH en el sitio de la lesión, existe la posibilidad de modular la reparación de tejidos del niño y del adulto de manera que se forme esta cicatriz lo más parecida posible a la del feto (39).

La cicatrización fetal puede orientar a las estrategias terapéuticas que ayuden a modificar la cicatrización y fibrosis.

No existe en la literatura reportes sobre la utilización de ácido hialurónico como recurso terapéutico para la manipulación de regeneración del tejido esofágico con lesión secundaria a quemadura por cáustico. En nuestro medio es posible obtener mediante síntesis directa, extracto de ácido hialurónico ya sea de cordón umbilical humano o bien de tráquea o sinovia de corderos, para reproducción de un modelo experimental en animales y evaluar su utilidad en la práctica médica.

Planteamiento del problema.

La ingestión de cáusticos es un problema mundial común en niños; la más importante complicación de ingestión de cáusticos es la quemadura esofágica la cual puede resultar en estenosis severa. Para disminuir esta complicación se han utilizado múltiples tratamientos sin respuesta favorable . ¿La utilización del ácido hialurónico en el tratamiento de la quemadura esofágica por cáustico, podrá disminuir la reacción inflamatoria , favorecer la regeneración celular y disminuir la formación de fibrosis ?.

Justificación.

El gran número de pacientes con accidentes por ingestión de cáusticos se tratan de primera instancia en los servicios de urgencias de los Hospitales Generales de Zona, enviándose al tercer nivel de atención a los pacientes con complicaciones severas que requieren de manejo médico-quirúrgico intensivo. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se han visto 23 casos en los 3 años del nuevo Hospital, y se atienden un promedio de 4 pacientes por mes en programa de dilatación de esófago por estenosis secundaria. Por lo anterior resulta de utilidad buscar alternativas de tratamiento en la fase aguda, que ayuden a disminuir la respuesta inflamatoria y la fibrosis en el proceso de cicatrización.

OBJETIVOS.

General

Determinar el efecto del ácido hialurónico sobre la cicatrización del esófago con quemadura por cáustico alcalino.

Específicos

1. Determinar las características macroscópicas y microscópicas de la respuesta inflamatoria del esófago con quemadura por cáustico alcalino, tratado con ácido hialurónico.
2. Determinar la cantidad de fibrosis formada en la cicatrización del esófago con quemadura por cáustico alcalino, tratado con ácido hialurónico.
3. Determinar el número y características de los fibroblastos en la cicatrización del esófago con quemadura por cáustico alcalino y tratado con ácido hialurónico.

Hipótesis.

Hipótesis de nulidad .

La respuesta inflamatoria , la formación de fibrosis y la cantidad de fibroblastos en la cicatrización del esófago con quemadura con cáustico alcalino, tratado con ácido hialurónico no se modifica.

Hipótesis alterna .

La respuesta inflamatoria , la formación de fibrosis y la cantidad de fibroblastos en la cicatrización del esófago con quemadura con cáustico alcalino, tratado con ácido hialurónico es menor.

Material y Métodos

En el bioterio del Hospital del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó un estudio preliminar con quemadura de 30 ratas para la determinación de la concentración del hidróxido de sodio necesaria para causar una quemadura de segundo grado de Hawkins y que está fuera en el tercio superior y medio del esófago. Se formaron 4 grupos quemando a cada grupo con hidróxido de sodio a concentraciones de 4%, 8%, 16% y 32%. Las ratas fueron sacrificadas y analizadas en forma macroscópica. Concluyéndose que para producir una quemadura de segundo grado de Hawkins en la parte baja de tercio superior y tercio medio de esófago se requiere:

1. Una dosis de 0.1 mililitros de Hidróxido de sodio al 32% (drano).
2. Aplicado con la cánula (previamente descrita), introduciéndola 4 cm. apartir de la arcada dental.

Se produjo quemadura esofágica con cáustico alcalino a 30 ratas dividiéndolas en dos grupos a uno de los cuales se le administró ácido hialurónico y el otro se utilizó como grupo control, determinándose las características de respuesta inflamatoria y cicatrización en cada grupo.

El estudio desarrollado fue de tipo experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y simple ciego.

Criterios de inclusión.

1. Ratas macho de la raza Sprague Dawley.
2. Ratas de cuatro meses de edad.
3. Ratas de 250 a 350 gr. de peso.

Criterios de no inclusión.

1. Ratas que presentaron complicación respiratoria inmediata a la quemadura.

Criterios de exclusión.

1. Rata que murió antes de los 7 días preestablecidos para el sacrificio por complicaciones como perforación gástrica o afección de la vía aérea.
2. Rata que adquirió o desarrollo alguna enfermedad no inherente con el estudio.

Se estudiaron 30 ratas dividiéndose en dos grupos uno de los cuales se utilizó como control, tomándose un valor de significancia de alfa igual a 0.05.

Se produjo quemadura esofágica de segundo grado con cáustico alcalino (Hidróxido de sodio al 32%) a 30 ratas divididas en dos grupos de 15 ratas cada uno en forma aleatoria, A y B respectivamente, al grupo A se le administró AH y el grupo B se utilizó como grupo control.

Las ratas se sometieron a anestesia general con droperidol a dosis de 1.5 mg/kg, y ketamina a 15 mg/kg, intramuscular. Se introdujo una cánula de metal de 9 cm de longitud especialmente diseñada con mayor volumen en su extremo distal para favorecer la dilatación del esófago, se introdujo hasta alcanzar el tercio superior del esófago de la rata; para este efecto se calibre previamente la cánula bajo visión directa del esófago en ratas sacrificadas. Se produjo la quemadura esofágica, con la administración de 0.2 mililitros de Drano, agente cáustico de uso en el hogar el cual contiene hidróxido de sodio a una concentración del 32% y un pH de 14. Se formaron los dos grupos A y B en forma aleatorizada una vez quemadas las ratas. Al grupo A se le administró 10 microgramos de ácido hialurónico una dosis y una segunda dosis de 5 microgramos en las primeras 24 horas con un intervalo de 12 horas; aplicando la primera dosis una hora después de producida la quemadura. Posteriormente 5 microgramos cada 24 horas por dos días más, imitando la curva de concentración de ácido hialurónico presente en la cicatrización fetal (fig. 1). La administración fue por vía oral con la cánula antes descrita. A las ratas se les dio el aporte de requerimientos en forma líquida por vía oral con solución glucosada al 10% y solución fisiológica en una proporción de 2:1, con ingesta a libre demanda las primeras 72 horas posteriormente se alimentaron con dieta normal. Al séptimo día se sacrificaron las ratas de ambos grupos con sobredosis de anestésico (pentotal); se realizó la autopsia de las ratas con toma de todo el esófago y estómago. Posteriormente se estudiaron en forma específica la parte baja del tercio superior y todo el tercio medio del esófago, al cual se le midieron las siguientes variables:

Macroscópico:

- I) En la toracotomía: proceso inflamatorio periesofágico, adherencias y perforación esofágica
- II) Al corte del esófago se estudio en la mucosa: presencia de hiperemia, hemorragia, edema y/o fibrosis.
- III) Microscópico: determinación del tipo de infiltrado agudo o crónico, número de neutrofilos, linfocitos, congestión, fibroblastos activos y fibrosis; esta serie de variables se midieron con una escala ordinal en leve,

moderada y severa. Características del epitelio determinando la presencia de acantosis, hiperqueratosis, exocitosis y papilomatosis, medidas con escala nominal como sí o no.

Los hallazgos microscópicos se analizaron por un patólogo al cual previamente se le proporciono esófagos normales para el conocimiento de la morfología e histología normal de la rata. El patólogo analizó las biopsias , desconociendo cuales de las biopsias corresponden a las ratas tratadas con ácido hialurónico y cuales a las no tratadas. El análisis estadístico fue con prueba de Chi cuadrada y T de Student.

El extracto de ácido hialurónico es obtenido de cordón umbilical humano procesado en el Instituto Politécnico Nacional.

Definición Operativa de Variables.

No. de rata : Numero de registro de cada rata en forma progresiva.

Macroscópico:

Adherencias periesofágicas: Presencia de bandas de fibrina en la adventicia esofágica. Registradas como presentes o ausentes.

Proceso inflamatorio periesofágico: edema macroscópico de pared esofágica y de neovascularización periesofágica. Registrado como presente o ausente.

Perforación esofágica : Solución de continuidad de pared del esófago detectada a simple vista. registrada como presente o ausente .

Hiperemia: coloración rojiza de la mucosa del esófago. Medido en leve, moderada e intensa, de acuerdo al criterio del investigador.

Edema: Engrosamiento en el espesor de la pared con aspecto mixoide . Medido en leve, moderado e intenso, de acuerdo al criterio del investigador.

Librosis: Presencia de colágena en la pared con aumento en su consistencia. Medida como leve, moderada e intensa, de acuerdo al criterio del investigador.

Microscópico.

Inflamación Aguda: Presencia de Neutrófilos, macrófagos, neovascularización, congestión, fibroblastos activos y fibrosis. Cada uno de los parámetros se registraron como leve, moderado e intenso de acuerdo al criterio del patólogo investigador.

Inflamación Crónica: Presencia de linfocitos, células plasmáticas, neovascularización, fibroblastos y fibrosis. Cada uno de estas variables se registraron como leve, moderada e intensa de acuerdo al criterio del patólogo investigador.

Epitelio con:

Acantosis: Engrosamiento del epitelio presente o ausente de acuerdo al patólogo investigador.

Hiperqueratosis: engrosamiento de la capa cornea presente o ausente de acuerdo al criterio del patólogo investigador.

Exocitosis: migración de leucocitos através del epitelio. Registrado como leve, moderada o intensa de acuerdo al criterio del patólogo investigador.

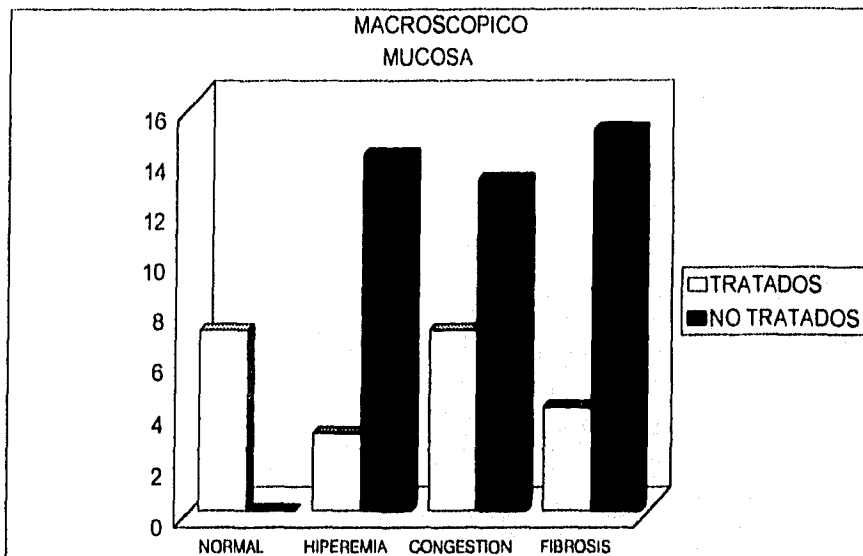
Papilomatosis: presencia de crecimiento epitelial semejando papilas, presente o ausente de acuerdo al criterio del patólogo investigador.

RESULTADOS

Datos Macroscopicos.

Al realizar la toracotomía se encontró adherencias periesofágicas en siete en las ratas tratadas y en 4 de las ratas no tratadas, no se observó diferencia en relación con el proceso inflamatorio periesofágico. En ninguna de las 30 ratas se presentó perforación esofágica.

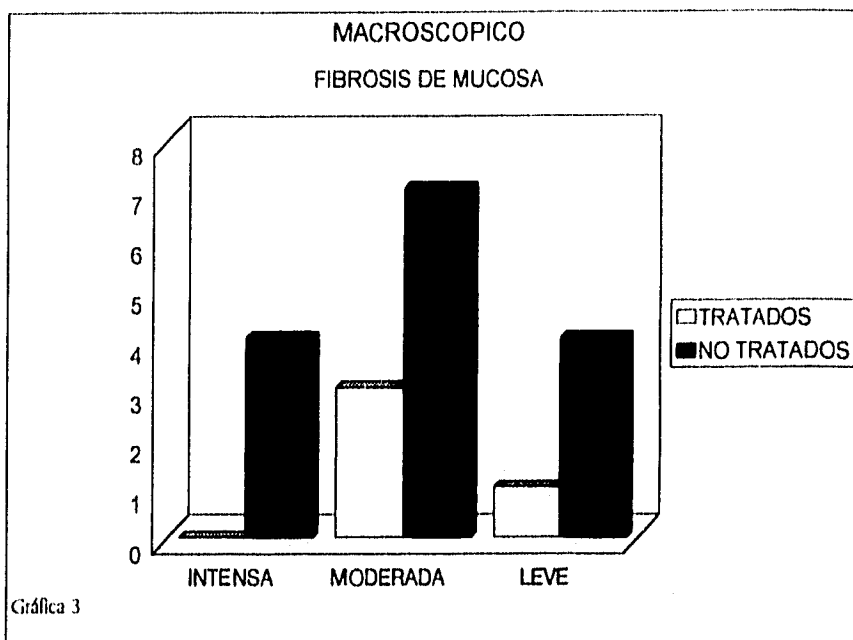
Al corte del esófago la mucosa se observó macroscópicamente normal en 7 de las ratas con tratamiento ($p < 0.05$). Se identificó hiperemia de la mucosa en 3 de las ratas con tratamiento y en 14 del grupo control ($p < 0.05$) (Gráfica 2).



El edema fue más evidente en el grupo sin tratamiento con 13 casos, y en 7 de las ratas tratadas ($p < 0.05$) (Gráfica 2).

Se observó fibrosis en todo el grupo control: 4 de manera intensa, 7 moderada y 4 en forma leve, del grupo con tratamiento 4 tuvieron fibrosis, 3 en forma moderada y una leve (Gráfica 3). Englobando el

número de casos con fibrosis moderada y fibrosis intensa, comparando con fibrosis leve, se observó una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre el grupo tratado y el grupo control.



DATOS MICROSCÓPICOS.

La reacción inflamatoria en los 30 casos estudiados se determinaron como etapa terminal de fase aguda por la presencia importante de neutrófilos y fibroblastos y por otro lado fase inicial de inflamación crónica con la presencia de eosinófilos, linfocitos, fibroblastos y depósito de colágena.

En el epitelio se observó acantosis en el 53% de los casos del grupo control y solo en el 6.6% del grupo tratado, la hiperqueratosis, se presentó en el 60% de las ratas del grupo B y sólo en una de éstas se identificó hiperplasia (Gráfica 4) (foto 1a y 1b).

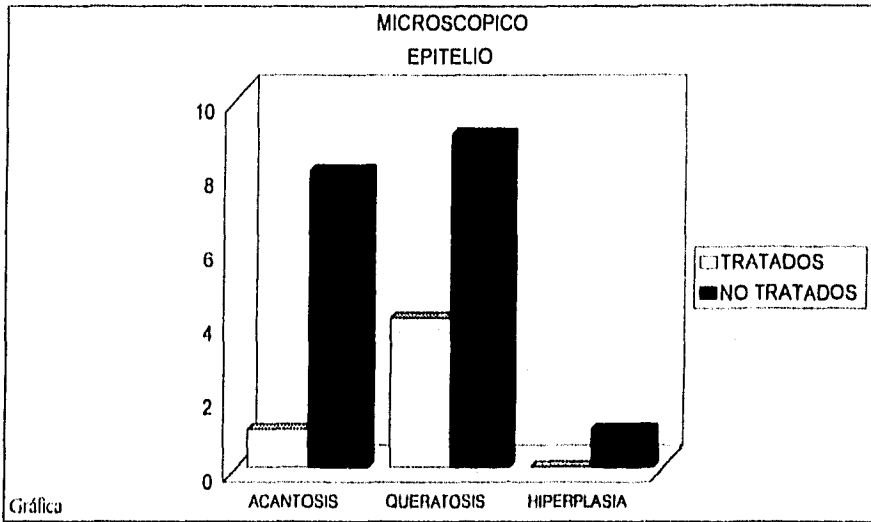




FOTO 1A

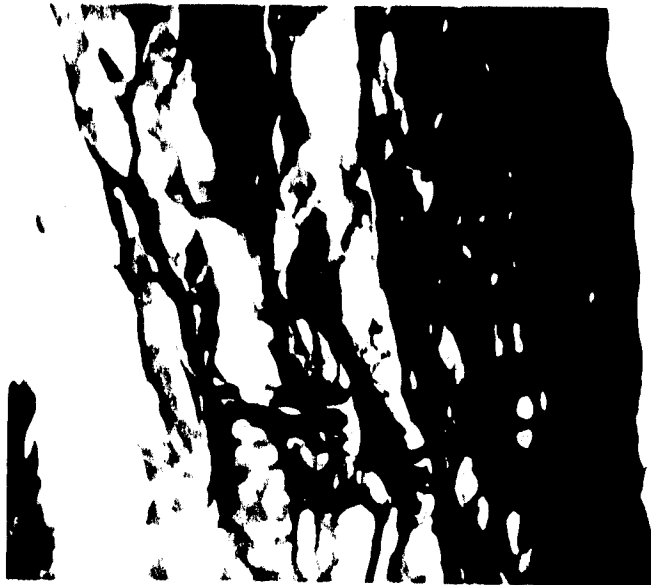


FOTO 1B

En la lamina propia cabe destacar que en el grupo A se identifico mayor condensación de la colágena con una disposición más organizada en relación al grupo B (Gráfica 5 y fotos 2A y 2B).

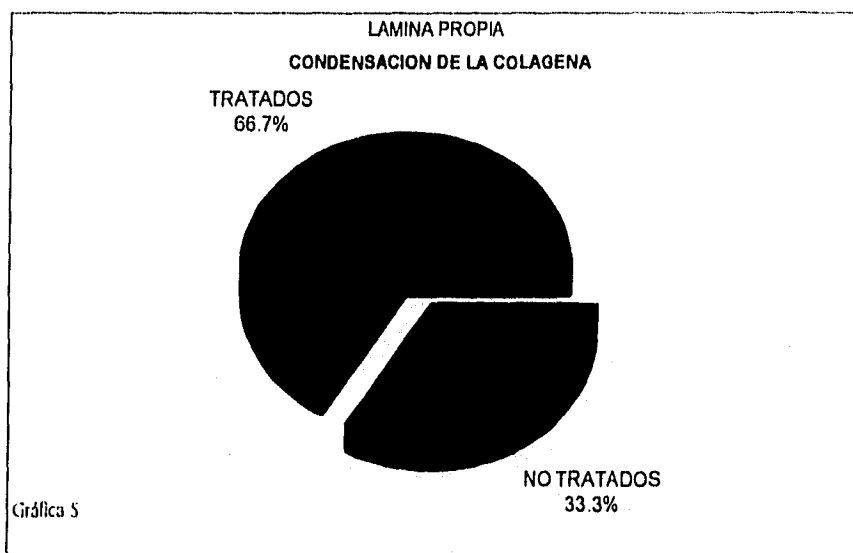




FOTO 2 A

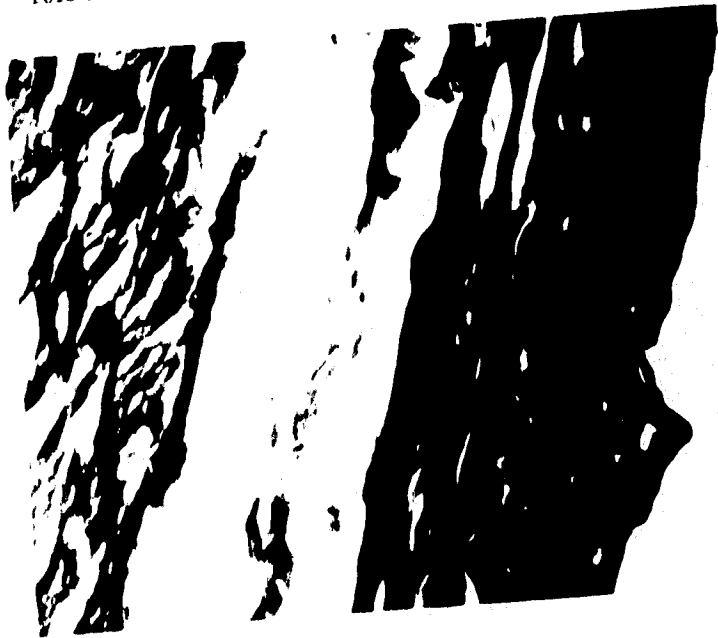
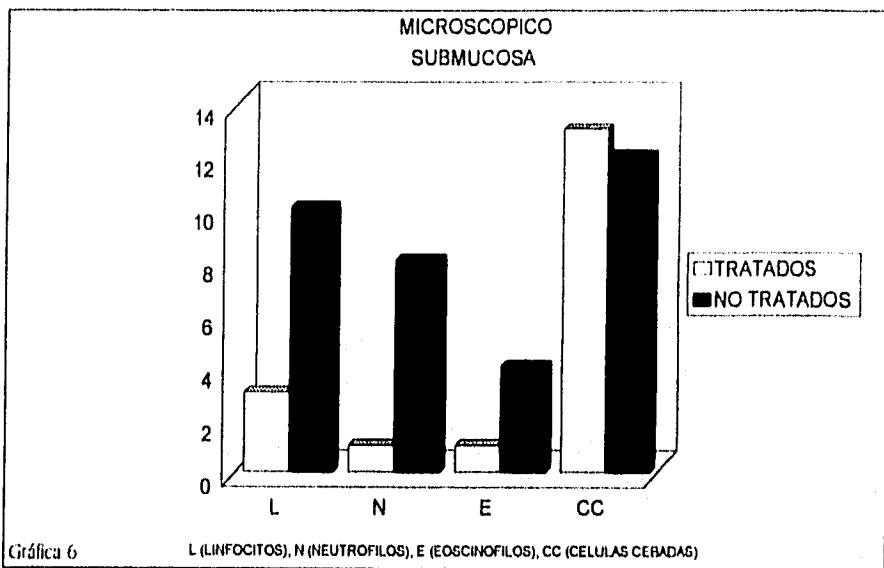
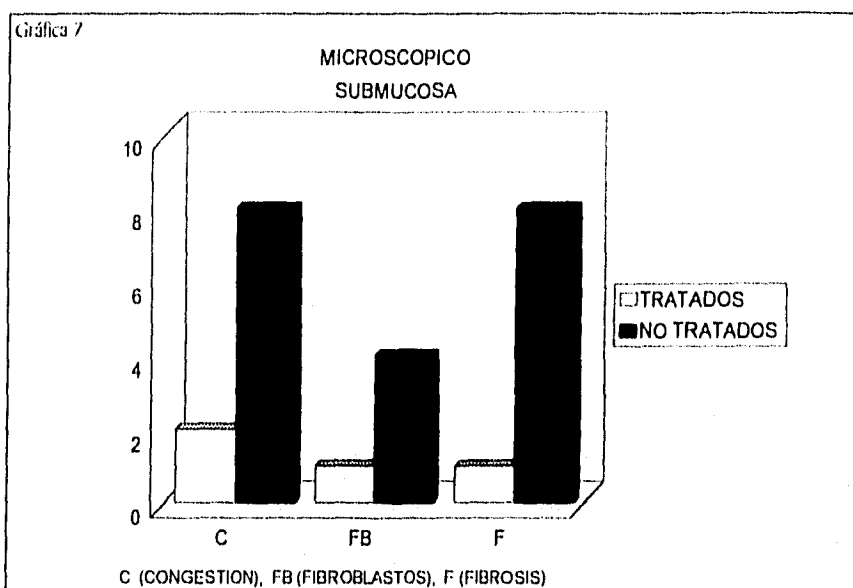


FOTO 2B

En la submucosa se identificó una gran infiltración de linfocitos (66%) y de neutrófilos (53%) en el grupo control con diferencia significativa al grupo con tratamiento 20% y 6% respectivamente ($p < 0.05$) (foto 3a y 3b), los eosinófilos se encontraron en mayor cantidad en el grupo control, la cantidad de células cebadas fue elevado en ambos grupos en forma uniforme (Gráfica 6)



Hubo diferencia significativa en la presencia de congestión de moderada a intensa en 8 (53%) de los casos control y 2 (13%) de los tratados ($p < 0.05$); la fibrosis en esta capa también tuvo diferencia significativa entre los dos grupos, con 7 casos (46%) del grupo B y 2 (13%) del grupo A; no se observó diferencia entre los dos grupos con respecto a la cantidad de fibroblastos activos (Gráfica 7).



En la capa muscular se identificó diferencia significativa solamente en relación a la presencia de congestión moderada a intensa en 6 (40%) del grupo B y 1 (6%) del grupo A. Los hallazgos en la adventicia fueron similares en ambos grupos no identificándose diferencia entre ninguna de las variables analizadas.



FOTO 3A



FOTO 3B

DISCUSIÓN.

A la luz de los conocimientos actuales el tratamiento ideal de los niños con quemadura esofágica por ingestión de cáustico es aún controversial, existiendo múltiples esquemas de tratamiento todos encaminados al objetivo primordial de evitar o disminuir en lo posible el desarrollo de estenosis.

Con los resultados obtenidos se abre la expectativa para incidir en la historia natural de la lesión esofágica que concluye en estenosis de su luz. Al observar las diferencias significativas que se presentaron entre los dos grupos; desde los hallazgos macroscópicos con hiperemia y fibrosis, hasta los hallazgos microscópicos con la queratosis y acantosis además de una respuesta inflamatoria en forma intensa del grupo sin tratamiento.

En el grupo con tratamiento al imitar la curva de ácido hialurónico presente en la cicatrización fetal la cantidad de fibrosis fue menor, tal como lo reportaban los estudios de cicatrización fetal de Longaker y Harrison (25,26).

Es importante resaltar que en la lamina propia del grupo con tratamiento, la condensación de la colágena fue más evidente y el depósito de la colágena es en forma más organizada y uniforme, similar a la cicatrización fetal (35,40).

No identificamos cambios de importancia estadística en la muscular y adventicia entre los dos grupos.

El efecto sobre la estenosis secundaria a la quemadura no se puede definir por el presente estudio dado el tiempo en que se realizó el corte del mismo, encontrándose en la etapa de latencia (inflamación, depósito de colágena y fibroplasia) sin embargo existe la posibilidad de que la estenosis no se presentara o será mínima dado que la respuesta inflamatoria fue mínima con poca formación de fibroblastos y una disposición organizada y uniforme de la colágena, sin embargo se deja el campo abierto para realización de nuevos estudios que incluyan la fase crónica (degeneración tisular, fibrosis y estenosis) y de tal forma definir la utilidad del ácido hialurónico en todas las etapas de la historia natural de la cicatrización del esófago con quemadura por cáustico.

CONCLUSIONES.

En nuestro estudio los resultados proponen la utilización del ácido hialurónico en el tratamiento de la quemadura esofágica por cáustico alcalino, al no existir morbilidad en su uso y si obtener los beneficios de una respuesta y reparación tisular más fina.

- Existe la posibilidad de manipulación farmacológica del proceso de reparación de los tejidos mediante la utilización del ácido hialurónico.
- La utilización de ácido hialurónico es una alternativa de tratamiento en la fase aguda y de latencia de la quemadura esofágica por cáustico.
- La respuesta inflamatoria macroscópica es menor en el grupo tratado con ácido hialurónico.
- La aplicación de ácido hialurónico disminuye la respuesta inflamatoria microscópica y favorece una disposición más organizada y uniforme de la colágena.
- La aplicación local de ácido hialurónico disminuye la fibrosis.

ANEXO I
HOJA DE CAPTURA DE DATOS

No. de rata: _____

Descripción de hallazgos:

Macroscópico:

I) Toracotomía

Adherencias periesofágicas

_____ Proceso inflamatorio periesofágico

_____ perforación esofágica

II) Esófago.

LEVE MODERADA INTENSA

	LEVE	MODERADA	INTENSA
NORMAL			
HEMORRAGIA			
CONGESTIÓN			
HIPEREMIA			
FIBROSIS			

ANEXO 2

HOJA DE CAPTURA DE HALLAZGOS MICROSCÓPICOS.

No. de rata _____

Microscópico.

Inflamación:

	Aguda			Crónica
	SM	LP	MA	
neutrófilos				
macrófagos				
neovascularización				
fibroblastos				
fibrosis				
linfocitos				
C. plasmáticas				

EPITELIO

	PRESENTE	AUSENTE	
ACANTOSIS			
HIPERQUERATOSIS			
PAPILOMATOSIS			
	LEVE	MODERADA	INTENSA
EXOCHTOSIS			

Bibliografía.

1. Messersmith J.K., Olesby J.E., Mahoney W. y col. Gastric erosion from alkali ingestion. *Am J Surg* 1970;119:740-744.
2. Ray J.F., Myers W., Lawton B. y col. The natural history of liquid lye ingestion. *Arch Surg* 1974;109:436-440.
3. William P. Corrosive strictures of the esophagus. En: Welch K.J. Ravitch M. ED. *Pediatric Surgery*. Fourth Edition. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986: vol.2: 698-703.
4. Jeffrey S, Adam M, Herbert G. Pediatric caustic ingestion. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1982;91:656-658.
5. Belio C, Cuevas R, Hernández I. Esofagitis caustica en el niño: un problema social. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989;39: 57-63.
6. Christesen H. Epidemiology and prevention of caustic ingestion in children. *Acta Paediatr* 1994;483: 212-215.
7. Bruce M. Caustic alkali ingestions by farm children. *Pediatrics* 1987;79: 413-416.
8. Fred C. Lesiones causticas del esofago en niños. *Clin Ped North Am* 1984; : 693-702.
9. Howell JM. Alkaline ingestion. *Ann Emerg Med*. 1986;15: 820-825.
10. Elieu F, Jeffrey C, Andrew P. Caustic ingestions symptoms as predictors of esophageal injury. *AJDC* 1984;138: 863-865.
11. Haccar A, Andrews G, White J, y col. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus : Results of treatment in 285 children. *J Pediatr Surg* 1971;6: 578-584.
12. Hawkins D, Demeter M, Barnett T. Caustic ingestions : controversies in management. A review of 214 cases. *Laryngoscope* 1980;90:98-105.
13. Richart L, Ginsburg M. Caustic substance injuries. *J Pediatr* 1985;107:169-174.
14. Spitz L. Caustic ingestion. *Arc Dis Child* 1993;68: 157-158.
15. Friedman E, Lovejoy F. The emergency management of caustic ingestions. *Emerg Med Clin North Am* 1984;77: 165-173

16. Spain M, Molonmot N, Haber A. The effect of cortisone on the formation of granulation tissue in mice. *Am J Pathol* 1950;26 :710-711.
17. Butler C, Madren J, Davis W, et al. Morphologic aspects of experimental esophageal lye stricture. II effect of steroid hormones, bougienage and induced lathyrism on acute lye burns. *Surgery* 1977;81: 431-435.
18. Oakes D, Sherck J, Marck J. Lye ingestions clinical patterns and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;83 : 194-204.
19. Webb R, Koutras P, Ecter R. An evaluation of esterooids and antibiotics in caustic burns of the esophagus. *Ann Thorac Surg*. 1970;9:95-102.
20. Anderson K, Rouse T, Randolph J. A controlled trial of corticoesteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med*. 1990;323:637-40.
21. Loverjoy F. Corrosiv injury of the esophagus in children : Failure of corticoesteroid treatment reemphasizes prevention. *N Engl J Med*. 1990;323: 668-70.
22. Nuutinen M, Uhari M, Karvali T, y col. Consequences of caustic ingestion in children. *Acta Pediatr* 1994;83: 1200-1205.
23. Laurence H, Hans P, Melvin D, y col. Clinical technique and success, of the esophageal stent to prevent corrosive strictures, *J pediatr Surg* 1976 ;11: 443-50.
24. Wisburg F, Heymans H, Urbanus N. Caustic esophageal lesions in childhood. Preventions of stricture formation. *J Pediatr Surg* 1989;24: 171-173.
25. Longaker M, Chlus E, Adzick N, y col. Studies in fetal wound haeling: V. A prolonged presence of hialuronic acid characterizes fetal woun fluid. *Ann Surgery*. 1991;213: 279-290.
26. Harrison M, Adzick N. The fetus as a patient: surgical considerations. *Ann Surg*. 1991;213: 279-290.
27. Sullivan W. Intrauterine repair clet lip: what 's Involved. *Plast Reconst Surg* 1990;80:466-470.
28. Dostal GH, Gamelli RL, Burlington V. Fetal wound healing. *Sur Gynecol Obstet* 1993;176: 299-306.

29. De Palma RL, Krummel TM, Durham LA. III. Characterization and quantitative of wound matrix in the fetal rabbit matrix. 1989;9:224-230.
30. Leniger A. Biochemistry. Second edition. New York: Worth Publishers, 1977: 249-277.
31. Montgomery. Biochemistry. Fourth edition. St. Louis Missouri: C.V. Mosby. 1983: 321-392.
32. Longacker MT, Chiu ES, Harrison MR, Timothy M, y col. Studies in fetal wound healin: IV. Hyaluronic acid stimulating activity distinguest shes fetal wound fluid from adult fluid. Ann Surg. 1989;210: 667-672.
33. Longacker MT, Harrison MR, Timothy M, y col. Studies in fetal wound healing: I. A factor in fetal serum that stimulates deposition of hialuronic acid. J Ped Surg 1989;24: 789-792.
34. Longacker MT, Adzick NS, et al. Studies yn fetal wound healing VII. Fetal wound healing may be modulate by hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid. J Pediatr Surg 1990;25: 430-433.
35. Mast BA, Haynes III, Krummel TM, y col. In vivo degeneration of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasia, collagen deposition, and neovascularization. Plast Reconstr Surg 1992;89: 503-509 .
36. Schilling JA, Joel W, shurley HM. Wound healing : A compresive study of the histochemical cahnges in a granulation tissue contained in staninles stell. Surg 1970;23 : 702-705
37. Hunt TK, Twomey P, Zederfelt B, y col. Respiratory gas tensions and ph in healing wounds. AM J Surg 1967;114: 302-307.
38. Estes JM, Adzick S, Harrison M, Longaker MT. Fetal Wound and hialuronic acid. J Pediatr Surg 1993; 28: 1221-1231.
39. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid . A review of its pharmacology and use as surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. Drugs 1994;43: 536-566.
40. Longaker M, Whitby D, Adzick S y col. Studies in Fetal wound Healing. VI. Second and Early Third Trlimester Fetal Wounds Demonstrate Rapid Collagen Deposition Without Scar Formation. J Pediatr Surg 1990;25:63-69.