

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

83

DETERMINACION DE AMILASA SERICA
POSTINFUSION DUODENAL DE LIDOCAINA
AL 2% EN PANCREATITIS AGUDA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A :
DR. VICTOR QUEZADA SALAS

Asesor: Jesus Arenas Ozuna





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.

A MI ESPOSA DORA LUISA Y A MI HIJA DORA, POR SER LOS MOTIVOS DE MI VIDA...

A MIS PADRES Y HERMANOS POR SU CARÍÑO E IMPULSO...

A MIS MAESTROS, POR SUS ENSEÑANZAS...

A MI SUEGRA, POR SU APOYO INCONDICIONAL...

TESIS PARA GRADO DE ESPECIALISTA

**DETERMINACIÓN DE AMILASA SÉRICA
POSTINFUSIÓN DUODENAL DE LIDOCAÍNA AL
2% EN PANCREATITIS AGUDA.**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL PRESENTA:

DR VÍCTOR QUEZADA SALAS.

ASESOR: DR JESÚS ARENAS OZUNA.

**DETERMINACIÓN DE AMILASA SÉRICA
POSTINFUSIÓN DUODENAL DE LIDOCAÍNA AL 2%,
EN PANCREATITIS AGUDA**

No de REGISTRO 99-690-0031.

DR JOSE FENIG RODRÍGUEZ

Jefe del Departamento Clínico de Cirugía General
Profesor Titular del Curso de Especialización.



DR ARTURO ROBLES PÁRAMO

Jefe de la División de Educación e Investigación
Médicas.

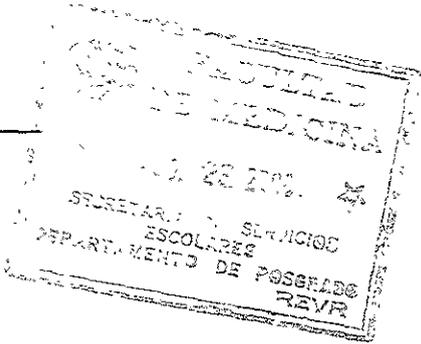
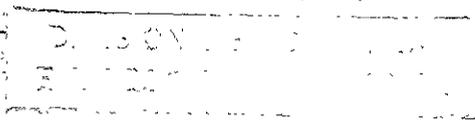


DR VÍCTOR QUEZADA SALAS

Residente de 4º Año de Cirugía
General.



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO LA RAZA



RESUMEN

Título: Determinación de amilasa sérica postinfusión duodenal de lidocaína al 2%, en pancreatitis aguda

Objetivo: Determinar el efecto de la infusión de lidocaína intraduodenal, en etapas tempranas de pancreatitis aguda experimental, inducidas por ligadura del conducto biliopancreático común, en ratas.

Material y Métodos: Es un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y abierto. Se utilizaron ratas Wistar con peso promedio de 387 ± 28.5 gr, las que se dividieron en 3 grupos, realizándose en todas ellas ligadura del conducto biliopancreático común. Al Grupo I se le administró solución fisiológica a través de sonda duodenal, en tanto al Grupo II se le administró lidocaína al 2%, cada 10 minutos, durante 3 horas y por la misma vía, con extracción del páncreas a las 3 horas de la ligadura. Al Grupo III se le administró lidocaína al igual que al Grupo II, con extracción del páncreas una hora después de suspender la lidocaína. A todas las ratas del grupo I y II se les determinó amilasa sérica basal, a los 60 y 180 minutos y a las ratas del grupo III basal, a los 60 y 240 minutos posterior a la ligadura, junto con un estudio histopatológico del páncreas.

Resultados: Grupo I: Este Grupo alcanzó un pico estadísticamente significativo de amilasa de 596 ± 55 UI, comparado con el nivel de amilasa previo a la ligadura (432 ± 28.56). Histológicamente, se encontraron datos de pancreatitis necrótica y hemorrágica, a las 3 horas de haber sido ligado el conducto biliopancreático común. Grupo II: En este Grupo, se observó el efecto de la lidocaína tres horas después de la ligadura, encontrándose una disminución de la amilasa a niveles normales. Los cambios en el páncreas sólo evidenciaron edema focal, sin datos de hemorragia ni necrosis grasa. Grupo III: Se determinó amilasa sérica una hora después de suspender la infusión de lidocaína, encontrándose ésta elevada en forma significativa. Histológicamente, se halló necrosis focal y edema.

Conclusión: El uso de lidocaína, en infusión intraduodenal, mejora el curso bioquímico e histopatológico de una pancreatitis aguda experimental.

Palabras claves: pancreatitis aguda, amilasa; conducto biliopancreático común, lidocaína.

SUMMARY

Title: Determination of amilasa serica postinfusion lidocaina duodenal to 2%, in acute pancreatitis

Objective: To determine the effect of the infusion of lidocaina intraduodenal, in early stages of experimental acute pancreatitis, induced by bond of the conduit common biliopancreatico, in rats.

Material and Methods: It is an experimental, prospective, longitudinal, comparative and open study. Rats Wistar was used with weigth average of 387 ± 28.5 gr, those that were divided in 3 groups, being carried out in all them bond of the conduit common biliopancreático. To the Grupo I we were administered physiologic solution through probe duodenal, as long as to the Group II we were administered lidocaina to 2%, every 10 minutes, during 3 hours and for the same road, with extraction of the pancreas at the 3 hours of the bond. To the Group III we were administered lidocaina the same as to the Group II, with extraction of the pancreas one hour after suspending the lidocaina. To all the rats of the group I and II were determined amilasa basal serica, to the 60 and 180 minutes and to the rats of the basal group III, to the 60 and later 240 minutes to the bond, together with a study histopathologic of the pancreas.

Results: Group I. This Group reached a pick statistically significant of amilasa of 596 ± 55 UI, compared with the level of previous amilasa to the bond (432 ± 28.56). Histologically, was data of pancreatitis necrotic and hemorrhagic, at the 3 hours of having been tied the conduit common biliopancreatico. Group II: In this Group, the effect of the lidocaina was observed three hours after the bond, being a decrease from the amilasa to normal levels. The changes in the pancreas only evidenced focal edema, without hemorrhage data neither fatty necrosis. Group III: Amilasa serica one hour it was determined after suspending the lidocaina infusion, being this risen in significant form. Histologically, was focal necrosis and edema.

Conclusion: The lidocaina use, in infusion intraduodenal, improves the biochemical course and histopathologic of an experimental acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, amilasa; conduit common biliopancreatico, lidocaina.

INTRODUCCION

Actualmente, la pancreatitis aguda ocupa el cuarto lugar como causa de internamiento hospitalario, con una morbilidad de 100% y una mortalidad de 40 a 80%, teniendo un alto costo y estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos, además de múltiples intervenciones quirúrgicas.

La patogénesis de la pancreatitis aguda es todavía pobremente comprendida, siendo un hecho casi unánimemente reconocido que el comienzo del daño a las células acinares y la autodigestión pancreática, se deben a la liberación de las enzimas lipolíticas y proteolíticas (1, 2, 3). A este respecto, existen múltiples teorías acerca del mecanismo disparador de la activación de las enzimas pancreáticas. La más recientemente aceptada, se basa en el concepto de la obstrucción ductal pancreática que puede estar en relación al paso de un litio biliar, ya que esto ocasiona edema e inflamación y podría causar obstrucción del conducto pancreático, continuando la secreción al interior del conducto obstruido y resultando, así, en una hipertensión ductal que detonaría la lesión pancreática (2, 4)

Es conocido que la secreción pancreática está bajo control neurohormonal y que las enzimas digestivas se sintetizan y almacenan en las células acinares pancreáticas, liberándose en respuesta a la colecistoquinina y a la estimulación colinérgica vagal. El tripsinógeno se convierte en tripsina cuando se expone a la enzima duodenal enterocinasa y, en seguida, la tripsina convierte a los otros zimógenos en sus formas activas (4, 8, 9).

Hasta la fecha, no se tiene conocimiento de alguna sustancia moduladora del proceso de la enfermedad, cuando ésta ya se ha iniciado, capaz de controlar el

fenómeno inflamatorio y hacer que las formas graves se presenten con menor frecuencia. Sin embargo, existen algunas sustancias que en procesos experimentales han podido modificar discretamente sus efectos, vg., inhibidores enzimáticos como el Trasylol o inhibidores de los receptores de la colecistoquinina, aunque en la práctica clínica no han demostrado la misma eficacia. Recientemente se han utilizado análogos de la somatostatina, intentando poner en reposo y abatir por completo la secreción pancreática (1, 5, 6, 7).

Por otro lado la lidocaína, inicialmente utilizada como anestésico local y posteriormente en la supresión de arritmias cardíacas (10), causa aumento del umbral de la corriente eléctrica en la membrana celular y, con ello, impide la producción y conducción del impulso nervioso, bloqueando el aumento transitorio de la permeabilidad a los iones de sodio producidos por la ligera despolarización de la membrana (10, 11).

Modelos experimentales de infusión intraduodenal de lidocaína, en perros con páncreas normal, han estudiado la sincronía de la contracción periódica del estómago y del duodeno con la secreción pancreática (10, 12) y constatado que la infusión intraduodenal de lidocaína suprime la motilidad duodenal, así como inhibe espontáneamente la secreción pancreática y la concentración plasmática del polipéptido pancreático, llegándose a la conclusión de que tanto la liberación cíclica del polipéptido pancreático, como la secreción pancreática, pueden estar bajo control del sistema nervioso intrínseco del duodeno, reapareciendo esta secreción pancreática 30 minutos después de la supresión de la lidocaína (10, 12).

La ligadura del conducto pancreático biliar común, en ratas, produce durante la primera hora un marcado edema intersticial, infiltrado inflamatorio mínimo y degeneración de las células acinares, constituyendo de este modo un excelente modelo

experimental de pancreatitis para los estadios tempranos de la enfermedad. (13, 14, 15, 16, 17).

El objetivo central de este estudio fue investigar, en ratas, el efecto de la infusión de lidocaína intraduodenal en etapas tempranas de pancreatitis aguda experimental, inducida por ligadura del conducto bilio-pancreático común.

MATERIAL Y METODOS

Animales

Se utilizaron ratas Wistar con un peso de 387 ± 28.57 grs, las cuales se mantenían en el bioterio en jaulas metabólicas, a temperatura ambiente de $23^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, en condiciones de luz/oscuridad normal, alimentadas con alimento estándar para ratas y con agua a libre demanda. El cuidado de las ratas estuvo de acuerdo a los procedimientos recomendados en la Ley de Protección a los Animales (18).

Anestesia y Procedimientos Quirúrgicos

La anestesia general fue inducida por administración subcutánea de hidrocloreto de ketamina, a una dosis de 87mg/kg previa a la cirugía. Luego se realizó una laparotomía medial, donde se identificó el conducto biliopancreático común, para, posteriormente, ser ligado antes de su entrada al páncreas y antes de penetrar al duodeno, previniendo así el ingreso de bilis a dicho conducto. (Fig. 1) (16). A cada rata se le disecó la yugular externa, para la obtención de las muestras de suero

Ensayo para la determinación de la amilasa sérica

La amilasa sérica fue determinada en un espectrofotómetro Beckman DU-65, con un cambio de absorbancia a los 2 minutos y a 405-nm de longitud de onda (CIBA Corning, Co.). Los resultados fueron expresados como unidades de actividad de amilasa, por litro de plasma (U/l).

Diseño Experimental

Se utilizaron 3 grupos de ratas:

- **Grupo I:** Consistió en un grupo control de 5 ratas, a las cuales se les ligó el conducto biliopancreático común con la técnica descrita, introduciéndoseles una cánula de alimentación al duodeno a través del hocico y procediendo al cierre del abdomen con material de sutura no absorbible. Al mismo tiempo, a las ratas se les determinó la amilasa sérica basal y a la hora de la ligadura. Una hora después de la ligadura se procedió a infundirles solución fisiológica a una velocidad de 0.1 ml cada 10 minutos, durante 3 horas, al término de las cuales se les determinó amilasa sérica y se las sacrificó con inyección intravenosa de 1 cc de cloruro de potasio, bajo anestesia general inducida, para escisión total del páncreas para su estudio histopatológico.
- **Grupo II:** Se utilizaron asimismo 5 ratas, a las cuales se les ligó el conducto biliopancreático común con la técnica antes descrita. Durante el procedimiento, a las ratas de este grupo se les introdujo una cánula de alimentación a duodeno, a través del hocico, procediéndose luego al cierre del abdomen con material de sutura no absorbible y determinándose luego la amilasa sérica basal, cumplida una hora después de la ligadura. En ese momento se inició la infusión intraduodenal de lidocaína al 2%, a una dosis de 5.8 mg/kg/peso, cada 10 minutos, ajustada a un pH de 7.0 (12) durante 180 minutos y con una dosis total de 27.6 mg, al término de los cuales se determinó la amilasa sérica de las ratas y se procedió a sacrificarlas y a extraerles el páncreas, para estudio histopatológico.

- **Grupo III:** Al igual que los dos grupos anteriores, este grupo constó de 5 ratas a las cuales se les ligó el conducto biliopancreático común con la técnica descrita. A este grupo se le infundió lidocaína de manera similar al grupo II con excepción de que, en este grupo, la tercera determinación de amilasa sérica se hizo una hora después de suspender la infusión de lidocaína. Posteriormente, se procedió a extraerles a las ratas el páncreas, para estudio histopatológico.

Preparación de los cortes histológicos

El tejido pancreático fue fijado en formaldehído, luego incluido en bloques de parafina y, después, cortado en secciones de 4 μm , para su tinción con hematoxilina y eosina. Todas las laminillas fueron leídas por triplicado, en doble ciego. La interpretación histológica se basó en métodos previamente descritos (19), (Tabla 1).

Análisis estadístico

Todos los resultados fueron expresados como medias, \pm D.S. La significancia estadística fue determinada mediante la prueba de T-student, en donde aquellos valores dentro de $p < 0.05$ fueron considerados significativos. Las curvas dosis-respuesta, como asimismo los cálculos de regresión no lineal, fueron hechos con apoyo del programa computacional *GraphPad Prism*.

RESULTADOS

La ligadura del conducto biliopancreático común produjo hiperamilasemia en las ratas de todos los grupos experimentales, dentro de la primera hora (Figs. 2, 3 y 4). En el Grupo I, aquellas ratas a las que se les administró solución fisiológica después de una hora de la ligadura, alcanzaron un pico estadísticamente significativo de 596 ± 55 U/l de amilasa sérica tres horas después de la ligadura (Fig. 2), en comparación con el nivel basal de amilasa previo (432 ± 28.56). Por otra parte observamos, en el Grupo II, el efecto de la lidocaína (Fig. 2) tres horas después de la ligadura del conducto biliopancreático común, encontrándose una disminución significativa de amilasa, a niveles normales, en comparación con el Grupo I (para más detalles, ver Fig 2).

Para observar el efecto inhibitorio provocado por la dosis de lidocaína, realizamos una curva dosis-respuesta para obtener la dosis inhibitoria (DI) al 50%, en relación a aquella concentración de amilasa sérica (Fig. 3) donde la DI, al 50%, fue de 2.62 mg de lidocaína, la que correspondió a los 33.7 minutos de infusión. Esto nos hace pensar que el efecto de la lidocaína es sumamente rápido, disminuyendo a la mitad la concentración de amilasa plasmática antes de la primera hora de infusión.

Para corroborar si la disminución de la concentración de la amilasa sérica era debida a la infusión de lidocaína, nosotros incluimos a un Grupo III donde suspendimos la infusión de lidocaína a las 3 horas de la ligadura del conducto biliopancreático común y determinamos, una hora después, la concentración de la amilasa plasmática (Fig. 4). Es de llamar la atención cómo la concentración de amilasa sérica se eleva en forma significativa, cuando la infusión de lidocaína es suspendida.

Los resultados histopatológicos se describen en la Figura 5. Todas las ratas del Grupo I mostraron datos de pancreatitis necrótica y hemorrágica con diferencias estadísticamente significativas a las 3 horas de haberles sido ligado el conducto biliopancreático común (Figs. 5, 6, A y B), mientras que las ratas del Grupo II mostraron evidencias de edema focal, sin datos de hemorragia ni necrosis grasa (Figs. 5, 7, A y B). Al suspender la dosis de lidocaína, es evidente que el daño pancreático vuelve a aparecer con datos de hemorragia focal e inflamación con infiltración leucocitaria (Figs 5, 8, A y B). Es probable que el daño pancreático, debido a las enzimas proteolíticas, se haya acentuado después de las 4 horas de la ligadura del conducto biliopancreático común, pero el objetivo de nuestro trabajo era ver el efecto agudo protector de la lidocaína en infusión, en la pancreatitis.

DISCUSION

La patogénesis de la pancreatitis aguda aún es pobremente entendida. Ésta puede ser causada por liberación de enzimas pancreáticas y, también, por autodigestión pancreática (5). Existen estudios en donde se han administrado grandes dosis de ceruleína, ya sea subcutánea o por inyección retrógrada del conducto biliopancreático común, lo cual produce pancreatitis aguda experimental en todas sus fases (edema, necrosis grasa, vacuolas acinares hemorragia y necrosis extensa). La causa central de este daño fue debida a la activación del tripsinógeno (20, 21 y 22). Sin embargo, estos modelos pueden estar lejos de simular la pancreatitis aguda del humano, ya que la causa más comúnmente aceptada, en la pancreatitis aguda humana, es la obstrucción por un lito biliar (20). La experiencia de varios autores, nos indica que el mejor modelo experimental de pancreatitis aguda es aquella en la cual se liga el conducto biliopancreático común, en la rata (19, 20).

En nuestro estudio, encontramos que la ligadura del conducto biliopancreático común en ratas (Fig. 1), produjo un aumento significativo de la amilasa sérica durante las primeras horas, tal como se observa en las Figs 2 y 4, donde notamos que el modelo fue muy reproducible en los Grupos, ya que durante la primera hora todas las ratas presentaron incremento de la amilasa sérica. Esto último había sido ya demostrado por varios autores (13, 20).

Las enzimas pancreáticas se sintetizan y almacenan en las células acinares pancreáticas y se liberan, en respuesta a la colecistoquinina, una hormona secretada por el duodeno, como respuesta a la presencia de ácidos grasos, oligopéptidos y

algunos aminoácidos en el duodeno. Hay evidencias de modelos experimentales en donde la secreción de esta hormona depende de la inervación intrínseca del duodeno (12). Además, la secreción de las enzimas pancreáticas depende también de la inervación vagal (5). En base a lo anterior, M. H. Chen y colaboradores (12) demostraron que la secreción enzimática del páncreas normal de perro, se bloqueaba en presencia de anestésicos locales, del tipo de la lidocaína.

Nosotros estudiamos el efecto benéfico de bloqueadores del impulso nervioso, del tipo de la lidocaína, en un modelo experimental de pancreatitis aguda en ratas, intentando asimismo correlacionar el incremento de las enzimas pancreáticas con el grado de destrucción histológica pancreática, particularmente hemorragia y necrosis celular, tal como se observa en la Figs. 2, 6A y 6B. Posteriormente, hallamos que la lidocaína disminuyó significativamente la concentración de amilasa sérica plasmática a niveles casi normales, confirmando esto que la liberación de enzimas pancreáticas está regulada tanto por inervación vagal como por el sistema nervioso intrínseco del duodeno, lo que permite correlacionar esto histopatológicamente, ya que en el tejido pancreático, después de la infusión de lidocaína, se observa sólo edema, pero sin hemorragia ni necrosis grasa, lo que comprueba que la lidocaína pudiera mejorar el daño de tejido pancreático ocasionado por la liberación pancreática acinar (Figs. 5, 7A y 7B). Es de hacer notar, además, que en los resultados histopatológicos nosotros no observamos microabscesos –focales o confluentes– ni tampoco necrosis acinar, lesiones todas ellas observadas en estadios avanzados de pancreatitis aguda (19).

Un punto importante a considerar, en nuestro estudio, es que el efecto de la lidocaína mostró mayor eficacia durante la primera media hora de infusión al lograr

disminuir a la mitad la concentración de amilasa sérica, mientras que, durante las dos horas restantes, sólo logró disminuir la otra mitad de dicha concentración (Fig. 2). Este efecto rápido de la lidocaína ha sido confirmado por estudios de la secreción pancreática normal (12). Además, en perros se ha demostrado que, bajo dosis de 50 mg/kg/peso, la lidocaína provoca efecto antiarrítmico (12). En ratas, nosotros utilizamos una dosis de 5.8 mg/kg/peso, sin observar efectos tóxicos.

No conocemos estudios previos que nos informen mayores detalles acerca de este estudio farmacocinético de la lidocaína en pancreatitis aguda, por lo que consideramos que, para llegar a una conclusión más definitiva y certera de este efecto, se deberían realizar nuevos ensayos de eficacia terapéutica, con muestras más amplias y representativas.

Cabe aquí mencionar que el Grupo III se agregó a este ensayo para comprobar la importancia de la infusión continua de la lidocaína sobre la pancreatitis aguda, en donde se suprimió la infusión de lidocaína. Las muestras obtenidas una hora después, permitieron comprobar que hubo un incremento significativo de la amilasa sérica, corroborándose y correlacionándose con cambios histopatológicos de hemorragia focal y edema (Figs. 4, 8A y 8B). Estas evidencias no habían sido comprobadas con anterioridad y apoyan fuertemente la hipótesis de que la lidocaína, en infusión, pudiera tener un efecto terapéutico benéfico en pancreatitis aguda. Hay que advertir, sin embargo, que extrapolar estos resultados para pancreatitis aguda humana, requeriría investigaciones farmacológicas más amplias y estudios clínicos controlados, en fase II.

En resumen, hemos demostrado que la ligadura del conducto biliopancreático común, en ratas, causa una pancreatitis aguda necrótica y hemorrágica con aumento

de la amilasa sérica, desde la primera hora y, también, a las tres horas después de la ligadura.

Por último, la conclusión más importante de este ensayo es que el uso de lidocaína, en infusión intraduodenal, mejora el curso bioquímico e histopatológico de una pancreatitis aguda experimental.

BIBLIOGRAFIA

1. Ohshio G, Saluja AK, Leli U, Segupta A, Steer MI. Enterase inhibitors prevent lysosomal enzyme redistribution in two noninvasive models of experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1989; 96 (3): 853-859.
2. Steer ML. Pathophysiology and pathogenesis of acute pancreatitis. Edgward L Bradley. *Acute Pancreatitis*, Raven Press New York 1993;3-11.
3. O'Keefe SJD, Bennet WM, Zinsmeister AR, Haymond MW. Pancreatic enzyme synthesis and turnover in human subjects. *Am J. Physiol.* 1994; 266: 816-821.
4. Solomon TE. Regulation of pancreatic secretion. *Clinics in Gastroenterology*. Vol. 13, No 3, september 1984; 13 (3): 657-677.
5. Reber HA. Páncreas. Seymour I. Schwarts. *Principios de cirugía*. Editorial Interamericana McGraw-Hill, 6a edición, 1996; 1443-1475
6. Liddle RA. Integrated actions of cholecystokinin on the gastrointestinal tract: use of the cholecystokinin bioassay. *Gastroenterology Clinics of North America*. December 1989; 18 (4): 735-775
7. Vázquez-Echarri J, Baumgartner D, Singer MV. Dose-response effects of atropine on pancreatic secretory response to intestinal tryptophan in dogs. *Am J Physiol* 1986; 251: 847-851.
8. Campos F, Cervantes C. *Complicaciones de la pancreatitis aguda*. *Complicaciones en cirugía general* 1a edición. 1994; 99-113.

9. Otsuki M, Tani S, Okabayashi Y, Fujii M, Nakamura T, Fujisawa T, Koide M, Itoh H. Fasting prevents acute pancreatitis induced by cerulein in rats. *Digestive Diseases and Sciences* 1990; 35 (7): 840-848.
10. Boytes RN, Adams HJ, Duce BR. Oral absorption and disposition kinetics of lidocaine hydrochloride in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 174 (1): 1-8.
11. Ritchie MJ, Anestésicos locales. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Panamericana. 7a edición, 1986; 300-317.
12. Chen MH, Joffe SN, Magee DF, Murphy RF, Naruse S. Cyclic changes of plasma pancreatic polypeptide and pancreatic secretion in fasting dogs. *J Physiol* 1983; 341: 453-461.
13. Waiker NI Ultrastructure of the rat pancreas after experimental duct ligation. *Am J Pathol* 1987; 126: 439-451.
14. Bilchik AJ, Leach SD, Zucker KA, Modlin MI. Experimental models of acute pancreatitis. *J Surg Res* 1990, 48: 639-647.
15. Ohshio G, Saluja A, Steer L. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology* 1991; 100: 196-202.
16. Samuel I, Toriumi Y, Yokoom H, Wilcockson, DP, Trout JJ, Joehl RJ. Ligation-induced acute pancreatitis in rats and opossums: a comparative morphologic study of the early phase. *J Surg Res* 1994; 57 (2): 299-311.
17. Lerch MM, Saluja K, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 1992; 103 (1): 205-213.

18. Ley de protección a los animales del Distrito Federal. Publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 7 de enero de 1981. Reglamento de Tránsito del Distrito Federal. Editorial Sista, S. A. de C. V. 231-241.
19. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215 (1): 44-56.
20. Merriam LT, Wilcockson D, Samuel I, Joehl RJ. Ligation-induced acute pancreatitis increases pancreatic and circulating trypsinogen activation peptides. *J Surg Res* 1996; 60 (2): 417-421.
21. Adler G, Hahn C, Kern HF, Rao KN. Cerulein-induced pancreatitis in rats. Increased lysosomal enzyme activity and autophagocytosis. *Digestion* 1985; 32:10-13.
22. Yamaguchi H, Kimura T, Mimura K, Nawata H. Activation of proteases in cerulein-induced pancreatitis. *Pancreas* 1989; 4:565-567.

LEYENDAS DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1.- Criterios histopatológicos de pancreatitis aguda experimental, en ratas (19).

Fig. 1: Diagrama de sistema biliopancreático de la rata, mostrando la ligadura que se realizó antes de su entrada al páncreas y antes de su entrada al duodeno (16).

Fig. 2: Efecto de la infusión de solución salina, en ratas, con ligadura del conducto biliopancreático común sobre la concentración de amilasa sérica. El signo (&) indica la concentración de amilasa sérica antes de la ligadura, *versus* 3 horas después, con una $P < 0.01$. El asterisco (*) indica una $P < 0.01$ a 3 hrs, de solución salina vs lidocaína.

Fig. 3: En escala similogarítmica, se calculó la dosis inhibitoria al 50%. El porcentaje de esta dosis fue obtenida de la diferencia entre la concentración máxima de amilasa, con y sin lidocaína, encontrándose que la DI al 50% de lidocaína, fue de 2.62 mg y correspondió a los 33.7 minutos de infusión.

Fig. 4: Efecto de suspender la infusión de lidocaína a las 3 horas de ligar el conducto biliopancreático y observar, una hora después, el curso de la amilasemia. Se nota un incremento significativo de la amilasa, en relación al Grupo que recibió la infusión de lidocaína. Se hace notar que en este Grupo, una hora después de la ligadura, se incrementó la amilasa en forma similar que en los otros Grupos.

Fig. 5: Hallazgos histopatológicos de los resultados obtenidos de cada grupo. Los asteriscos (*) indican los valores altos de significancia del Grupo I, en relación de los tejidos pancreáticos de los Grupos II y III ($P < 0.001$). Es notorio que a una hora de suspender la lidocaína, hay un ligero incremento de la lesión acinar (+) ($P < 0.001$).

Fig. 6A: Muestra una pancreatitis, con necrosis grasa severa y hemorragia. Corte realizado en páncreas de rata del Grupo I. (H y E 40x).

Fig. 6B: Muestra una pancreatitis, con hemorragia severa difusa. Corresponde a páncreas de rata del Grupo I. (H y E 40x).

Fig. 7A: Muestra edema leve, intraparenquimatoso. Corresponde a corte realizado en páncreas de rata del Grupo II. (H y E 40x).

Fig. 7B: Muestra edema focal leve, intraparenquimatoso. Corresponde a corte realizado en páncreas de rata del Grupo II. (H y E 40x).

Fig. 8A: Muestra edema moderado intraparenquimatoso, sin hemorragia. Corresponde a corte realizado en páncreas de rata del Grupo III. (H y E 10x).

Fig. 8B: Muestra edema moderado y hemorragia focal intraparenquimatoso. Corresponde a corte realizado en páncreas de rata del Grupo III. (H y E 10x).

TABLA 1. CRITERIO DE PUNTUACION HISTOPATOLOGICA

EDEMA

- 0 Ausente.
- 0.5 Expansión focal del tabique interlobar.
- 1 Expansión difusa del tabique interlobar.
- 1.5 Igual que 1, más expansión focal del tabique interlobular.
- 2 Igual que 1, más expansión difusa del tabique interlobular.
- 2.5 Igual que 2, más expansión focal del tabique interacinar.
- 3 Igual que 2, más expansión difusa del tabique interacinar.
- 3.5 Igual que 3, más expansión focal de espacios intercelulares.
- 4 Igual que 3, más expansión difusa de espacios intercelulares.

NECROSIS ACINAR

- 0 Ausente.
- 0.5 Necrosis focal de 1 a 4 células.
- 1 Necrosis difusa de 1 a 4 células.
- 1.5 Igual que 1, más necrosis focal de 5 a 10 células.
- 2 Necrosis difusa de 5 a 10 células.
- 2.5 Igual que 2, más necrosis focal de 11 a 16 células.
- 3 Necrosis difusa de 11 a 16 células.
- 3.5 Igual que 3, más necrosis focal mayor de 16 células.
- 4 Más de 16 células necróticas / (Necrosis confluyente extensa).

HEMORRAGIA Y NECROSIS GRASA

- 0 Ausente.
- 0.5 1 foco.
- 1 2 focos.
- 1.5 3 focos.
- 2 4 focos.
- 2.5 5 focos.
- 3 6 focos.
- 3.5 7 focos.
- 4 \geq 8 focos.

INFLAMACION E INFILTRADO PERIVASCULAR

- 0 – 1 Leucocitos intralobulares o perivasculares.
- 0.5 De 2 a 5 leucocitos intralobulares o perivasculares.
- 1 De 6 a 10 leucocitos intralobulares o perivasculares.
- 1.5 De 11 a 15 leucocitos intralobulares o perivasculares.
- 2 De 16 a 20 leucocitos intralobulares o perivasculares.
- 2.5 De 21 a 25 leucocitos intralobulares o perivasculares.
- 3 De 26 a 30 leucocitos intralobulares o perivasculares.
- 3.5 Más de 30 leucocitos o microabscesos focales.
- 4 Más de 35 leucocitos o microabscesos confluentes.

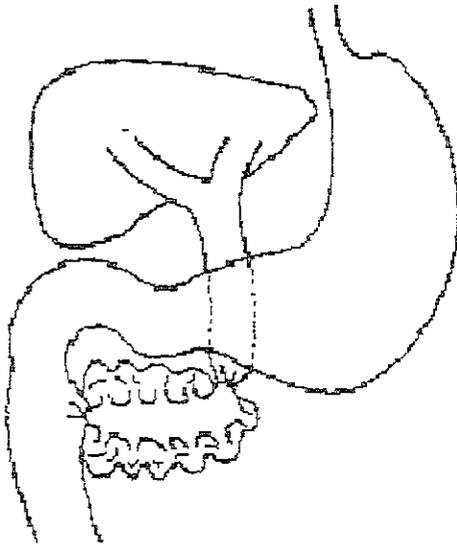


Fig 1.

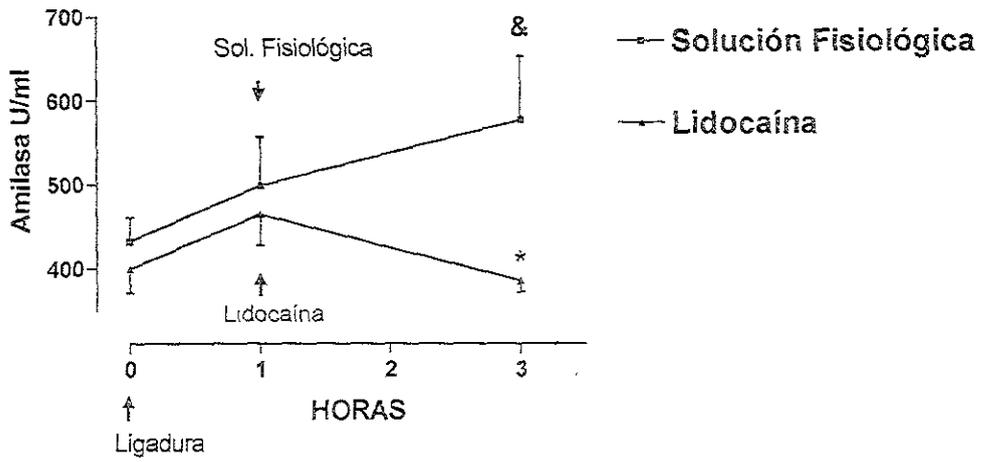


Fig. 2.

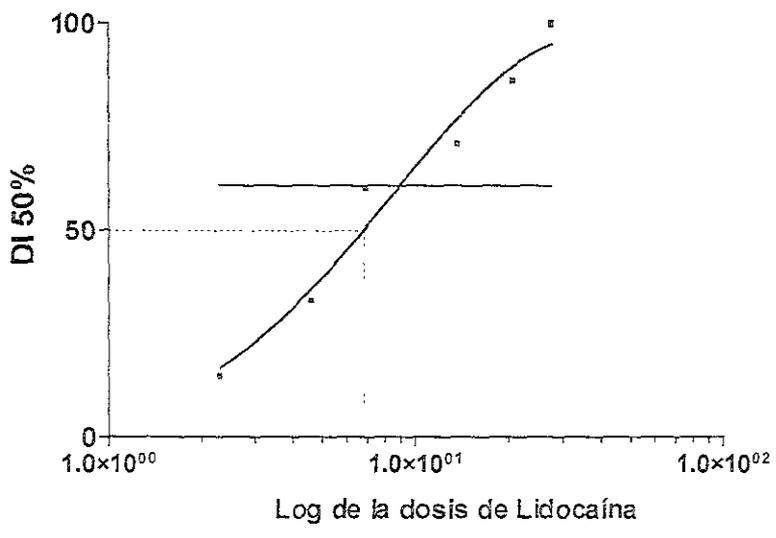


Fig. 3.

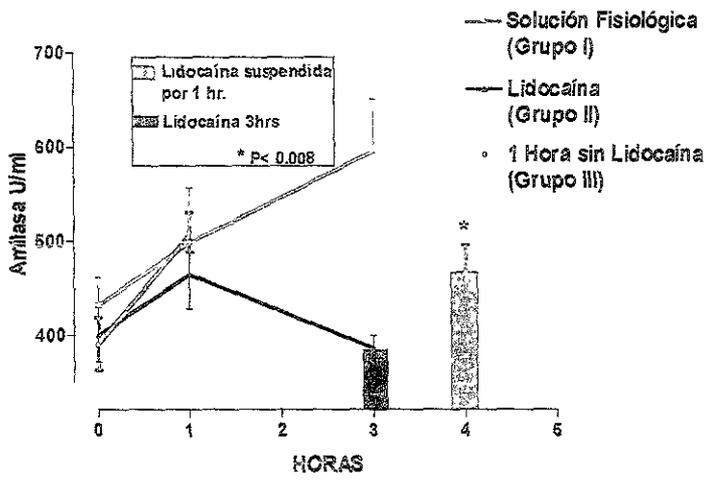


Fig. 4

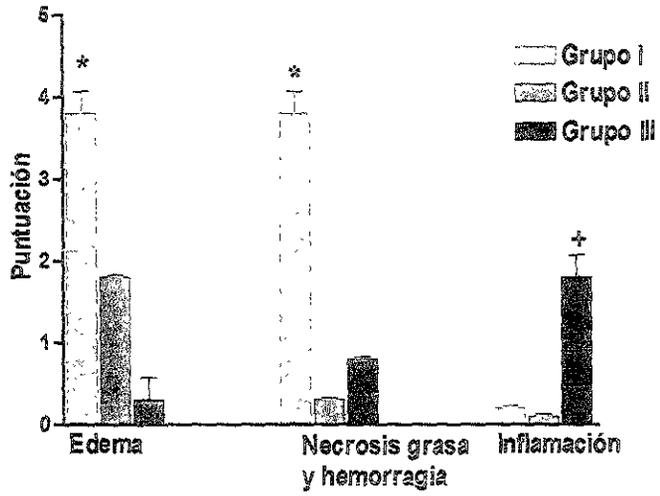


Fig. 5



FIG. 6A.



FIG. 6B.

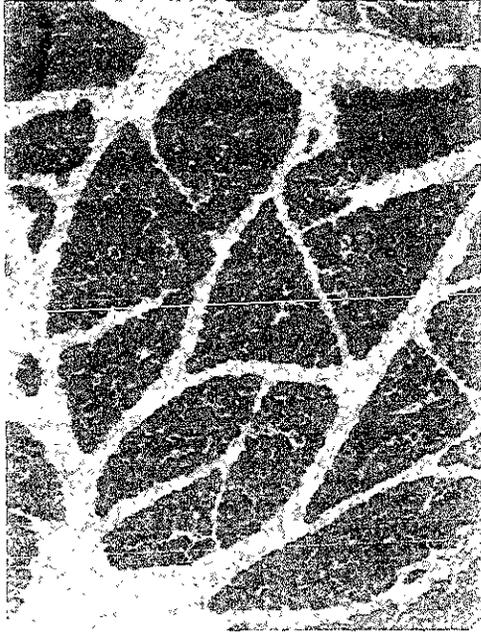


FIG. 7A.



FIG. 7B.



FIG. 8A.



FIG. 8B.