

11209^s



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

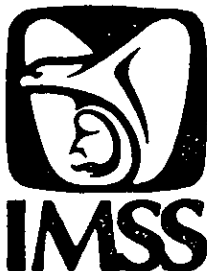
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

EVOLUCION DE LA PANCREATITIS AGUDA
EXPERIMENTAL EN RATAS WISTAR SOMETIDAS
A VAGOTOMIA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
**MEDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGIA GENERAL**
PRESENTADA POR:
DR. RAFAEL ALVAREZ CASTELLO

ASESOR: DR. JESUS ARENAS OSUNA

200897



NO. 2000 — 690 — 0130

MEXICO, D.F., 2001



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.

Este es el verdadero disfrute de la vida: el ser utilizado para un propósito reconocido por uno mismo como extraordinario; el ser agotado totalmente antes de morir; el ser una fuerza de la naturaleza en lugar de un individuo egoísta, pequeño, inestable, lleno de temores y achaques, quejándose porque el mundo no se dedica a hacerlo feliz.

Creo que mi vida pertenece a toda la humanidad y, mientras yo viva, es mi privilegio hacer por ella cuanto pueda. Mientras más duro trabaje, más demostraré mi amor y mi regocijo en la vida por la vida misma.

La vida no es una vela efímera. Es una antorcha espléndida y quiero que ilumine con el mayor brillo posible, antes de entregarla a las generaciones futuras.

George Bernard Shaw

RESUMEN

Título: Evolución de la pancreatitis aguda experimental en ratas wistar sometidas a vagotomía.

Objetivo: Determinar el efecto de la vagotomía troncular en etapas tempranas de la pancreatitis aguda experimental, inducida por ligadura del conducto de drenaje pancreático en ratas wistar.

Material y Métodos: Estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo. Se utilizaron ratas wistar con peso promedio de 307 +/- 21 gr, divididas en 2 grupos de 5 ratas cada uno. Se realizó en todas ellas oclusión del conducto de drenaje pancreático. Al grupo control no se le realizó otro procedimiento. Al grupo experimental se le realizó vagotomía troncular inmediatamente después de haber ligado el conducto pancreático. A todas las ratas se les determinó amilasa sérica antes de iniciar el experimento así como a las 2 y 4 horas de ocluir el conducto pancreático. Todas las ratas fueron sacrificadas y sometidas a extracción del páncreas para estudio histopatológico a las 4 horas de ser ocluido dicho conducto.

Resultados: El grupo control presentó elevación promedio de 522 U/l de amilasa a las 2 horas de la ligadura del conducto pancreático contra un incremento promedio de 138 U/l en el grupo experimental respecto a la muestra basal. A las 4 horas de la ligadura el incremento promedio fue de 1,149 con respecto al valor basal en el grupo control mientras que en el grupo experimental fue de 534 U/l. En cuanto a la valoración histopatológica de severidad de la pancreatitis el grupo control presentó un valor promedio de 3.1 contra 2.3 del grupo experimental. Aparte del edema pancreático que fue más severo en el grupo control se encontró hemorragia y necrosis grasa únicamente en el grupo control. Todas las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas.

Conclusión: La vagotomía troncular sí mejora el curso de la pancreatitis aguda experimental en ratas wistar en etapas iniciales según criterios bioquímicos e histopatológicos.

Palabras clave: pancreatitis aguda, vagotomía, amilasa, conducto pancreático.

SUMMARY

Title: Evolution of experimental acute pancreatitis in wistar rats which underwent vagotomy.

Objective: To determine the effect of vagotomy in early stages of experimental acute pancreatitis induced by occlusion of the pancreatic duct in wistar rats.

Material and Methods: Experimental, prospective, longitudinal and comparative study. Wistar rats with 307 +/- 21 gr. weight average were used. These were divided in 2 groups of 5 rats. All rats underwent occlusion of the pancreatic duct. There was not other procedure for the control group. The experimental group also underwent vagotomy. Measurements of seric amylase were taken before the occlusion of the pancreatic duct, 2 and 4 hours later. All rats were sacrificed and submitted to excision of the pancreas for histopatologic study.

Results: Both groups had similar basal levels of amylase. Two hours after the occlusion of the pancreatic duct, control presented a 522 U/l average increment compared with 138 u/l average increment in the experimental group. After 4 hours the increment was 1,149 U/l in the control group against 534 U/l in the experimental group. The final histopatologic score of severity was 3.1 for the control group and 2.3 for the experimental group. Both groups presented edema which was more severe in the control group but fat necrosis and hemorrhage was only present in the control group. All differences between groups were statistically significant.

Conclusion: The use of vagotomy improves the course of an experimental acute pancreatitis in early stages in wistar rats.

Key words: acute pancreatitis, vagotomy, amilasa, pancreatic duct.

INTRODUCCION

Hace un año los doctores Victor Quezada y Hector Martínez realizaron el trabajo de Tesis "Determinación de amilasa sérica postinfusión duodenal de lidocaina al 2% en pancreatitis aguda" encontrando que el uso de **lidocaina en infusión intraduodenal mejora el curso de la pancreatitis aguda experimental**. Platicando con el Dr. Quezada acerca del tema surgió la idea de realizar el presente trabajo. No encontramos en la literatura médica otro trabajo que planteara la realización de vagotomía para mejorar el curso de la pancreatitis aguda, pero si encontramos evidencia científica que nos orientó a pensar en la veracidad de dicha hipótesis.

El propósito del presente trabajo es **determinar si la Pancreatitis Aguda podría llegar a ser tratada exitosamente con el procedimiento quirúrgico de vagotomía en humanos**. Para lograrlo, es necesario determinar inicialmente si la evolución de la Pancreatitis Aguda en animales de experimentación sometidos a vagotomía sigue un curso de menor severidad. No siempre concuerdan los resultados de experimentos en animales con lo que ocurre en los humanos. Sin embargo esto permitiría pasar a las siguientes etapas de investigación con la idea de demostrar que la vagotomía puede mejorar la evolución de pacientes con Pancreatitis Aguda. En caso contrario el presente estudio habría contribuido a entender mejor los mecanismos de la enfermedad.

Expondremos los antecedentes científicos que justifican nuestra hipótesis de trabajo refiriéndonos a la enfermedad con sus mecanismos de origen y evolución, al procedimiento de la vagotomía con los efectos que ejerce en el organismo, para posteriormente mencionar la manera como suponemos que ambos interactuarían para que la enfermedad desarrolle un curso de menor severidad.

EL PANCREAS ver figura 1

El Páncreas es un **órgano glandular** tanto **endocrino** como **exocrino**, de consistencia carnosa, con muy poco tejido conectivo, que integra una parte del **Sistema Digestivo**. Fue el sitio **donde se demostró por primera vez la acción hormonal**. Sirvió para el estudio de las

interacciones entre hormonas y receptores hormonales. Se ha utilizado de **modelo para el estudio de la síntesis y exportación de proteínas.**

Está ubicado en el espacio **retroperitoneal**, detrás del estómago. **Carece de una cápsula** bien desarrollada, situación que permite en caso de proceso inflamatorio (pancreatitis aguda), que éste se disperse libremente y afecte cualquiera de los siguientes órganos: duodeno, ducto biliar terminal, arteria y vena esplénicas, bazo, mesocolon, omento mayor, mesenterio del intestino delgado, ganglios celiacos y mesentéricos superiores, saco omental menor, mediastino posterior, espacios pararenales y diafragma. Pesa aproximadamente **100 gramos**. Está formado por **cabeza, proceso uncinado, cuerpo y cola**. En su interior existe un **conducto de drenaje principal** llamado conducto de **Wirsung** que empieza en la cola del páncreas y desemboca en la carúncula mayor de la segunda porción del duodeno. En el **10%** de los humanos existe un **conducto pancreático accesorio** o conducto de Santorini que entra al duodeno de manera caudal al conducto principal. El páncreas está dividido en **lóbulos separados por septos** de tejido conectivo. Bajo criterios funcionales el páncreas se divide en: **pancreas exocrino** que abarca el **98% del volumen** de la glándula y pancreas endocrino con solo el 2%. El pancreas exócrino provee la luz intestinal de **bicarbonato de sodio y enzimas digestivas**. Secreta **1500 a 3000 mL** de líquido isoosmótico alcalino (pH>8.0) al día, con cerca de **20 enzimas y zimógenos**. Las secreciones pancreáticas proporcionan las enzimas necesarias para la **mayor parte de la actividad digestiva** del aparato gastrointestinal y **aportan un pH óptimo** para la función de dichas enzimas, facilitando así la asimilación de nutrientes. El pancreas endocrino secreta insulina y glucagon (hormonas del metabolismo sistémico) entre otras sustancias.

La **unidad funcional** del pancreas exocrino es el **acino**. Está formado por dos elementos funcionales: las **células acinares**, que secretan principalmente enzimas digestivas y las células centroacinares también llamadas **ductales**, que secretan líquido con electrolitos. Morfológicamente están constituidos por numerosas células epiteliales piramidales unidas por complejos de unión estrechos. Los acinos se encuentran rodeados por una membrana basal y son esféricos. Un polo contiene las células centroacinares, las más distales del sistema ductal. Estas drenan a los **conductos intralobulares**, que a su vez drenan en **conductos interlobares** de mayor tamaño. Los conductos se encuentran recubiertos por **epitelio simple cuboideo**. El páncreas endocrino está formado por los **islotes de Langerhans**, que se encuentran separados de

los lóbulos pancreáticos exócrinos. Cada islote está rodeado por delgadas hojas de tejido conectivo. Carecen de ductos. Se encuentran irrigados por un rico plexo capilar. Las células pancreáticas acinares comprenden el 82% del total del volumen del páncreas, otros tipos celulares el 9%, y los espacios extracelulares el resto.

Las **células acinares** están especializadas para **secretar proteínas** utilizadas en los procesos digestivos mientras que las **células ductales secretan bicarbonato**, según evidencia de algunos estudios. Estas enzimas son secretadas en formas tanto activas como inactivas. Las **enzimas inactivas son el tripsinógeno y la fosfolipasa**, mismas que son activadas por la enterocinasa en el duodeno. La enterocinasa también es secretada por las células acinares pancreáticas. Las formas activas secretadas son la amilasa, la lipasa de triacilglicerol, la DNAasa y la RNAasa. Las células acinares secretan adicionalmente el inhibidor de la tripsina. Contienen un núcleo y nucleolo prominentes con abundante eucromatina. Estas características soportan la síntesis de mRNA y rRNA. La porción celular basal es más ancha que la porción apical y se encuentra empacada con cisternas paralelas de retículo endoplásmico rugoso. Las mitocondrias y los ribosomas libres ocupan el espacio entre las cisternas. El mRNA para las enzimas digestivas, se mueve del núcleo al citoplasma y se une a los ribosomas donde inician la síntesis de las cadenas polipeptídicas en la membrana del retículo endoplásmico rugoso. Las cadenas nacientes protruyen a su luz. Muchas enzimas pancreáticas son glucoproteínas. En estos casos la glucosilación inicia en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y es completada en el aparato de Golgi. Las vesículas transicionales formadas salen llenas de proteínas del RER a la cara convexa del aparato de Golgi donde se fusionan con sus membranas, formando posteriormente pequeñas vacuolas en la superficie apical cóncava de dicho complejo. Las vacuolas condensadas se fusionan entre sí, concentrando el producto de la secreción. Forman así gránulos de zimógeno estables que son almacenados en el citoplasma apical de las células acinares. (1) **El tripsinógeno es convertido a tripsina cuando es expuesto a la enzima duodenal enterocinasa. Posteriormente la tripsina convierte a los otros zimógenos en sus formas activas.**

El páncreas exocrino está bajo control de los sistemas hormonal y nervioso que actúan en estrecha colaboración. La secreción está regulada por cuando menos cinco hormonas conocidas. Al entrar el quimo ácido al duodeno estimula a las células enteroendócrinas a secretar hormonas al espacio vascular. Las "**células I**" **secretan colecistoquinina**

y las células "S" secretan secretina. En las células acinares, la colecistoquinina estimula la exocitosis de granulos de zimógeno (gránulos con enzimas digestivas inactivas) y también estimula la liberación de bilis al duodeno. La secretina estimula a las células centroacinares (ductales) a secretar líquido pancreático alcalino rico en bicarbonato. A medida que el quimo ácido es neutralizado, el tripsinógeno pancreático es activado a tripsina por la enterokinasa. La tripsina a su vez, activa otras proenzimas e inicia la digestión. El bicarbonato secretado por las glándulas duodenales de Brunner y por el páncreas neutraliza el ácido gástrico, estableciendo un pH óptimo para el funcionamiento de las enzimas pancreáticas, permitiendo que continúe la digestión. La elevación del pH en duodeno también disminuye la secreción de colecistoquinina y de secretina. Los reflejos nerviosos estimulan a los islotes de Langerhans a liberar polipéptido pancreático que contrarresta los efectos de la colecistoquinina y secretina. Las "células K" del duodeno liberan polipéptido inhibidor gástrico (GIP) que frena la secreción de ácido gástrico y estimula las "células B" en los islotes de Langerhans para liberar insulina. Las "células D" liberan péptido intestinal vasoactivo" (VIP), que estimula las células epiteliales del intestino para secretar electrolitos y agua.

La secretina es un potente estimulante de la secreción pancreática de agua y bicarbonato, dando un flujo alto de líquido. La secretina es un estimulante débil de la secreción de proteínas. Por otro lado la colecistoquinina estimula al páncreas a secretar jugo en bajas cantidades de volumen y poca concentración de bicarbonato pero con una alta concentración de proteínas. Administradas conjuntamente sinergizan sus efectos. El Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) es estructuralmente similar a la secretina y se le considera un agonista débil de la secretina. El glucagon también comparte porciones de su estructura y algunas funciones con la secretina. El VIP es un inhibidor de la secreción de volumen pancreático. La presencia de insulina parece ser necesaria para que la secretina y la CCK promuevan la secreción exócrina ejerciendo así, un papel permisivo. Las proteasas de la serina inhiben la secreción pancreática al actuar sobre un péptido liberador de CCK en la luz del intestino delgado. El óxido nítrico es también un estimulante de la secreción pancreática. La inhibición de la síntesis endógena de óxido nítrico disminuye la secreción pancreática en vivo. La sintetasa de óxido nítrico (NOS) se encuentra presente dentro del páncreas en el endotelio, fibras nerviosas y en los islotes de Langerhans. Esta puede estar involucrada en el control de la entrada de calcio a la célula. Las fibras

nerviosas nitrérgicas juegan un papel importante en el control de la secreción pancreática independientemente de otras fuentes pancreáticas de óxido nítrico. (2) **Las interacciones hormona-receptor son acompañadas de un subsecuente incremento de calcio libre, AMP cíclico y GMP cíclico.** Estudios bioquímicos indican que **con reservas adecuadas de calcio, estimulación sostenida con acetilcolina, ceruleína o bombesina el resultado es la secreción pancreática sostenida.** En ausencia de calcio extracelular, la estimulación resulta únicamente en secreción breve, sin embargo, al agregar calcio extracelular, hay una recuperación inmediata y sostenida de la secreción. Hasta ahora **se conocen** en las células acinares pancreáticas los **receptores para las siguientes hormonas: Pancreozimina y péptidos relacionados (CCK-OP, decapeptido, ceruleína, gastrina), VIP, Secretina, Bombesina, Litorina, Fisalemina, Eleudoisina, Acetilcolina, y otros receptores posibles para insulina, glucagon y toxina del cólera.** (1)(3)(4)

El **control neuronal** de la secreción pancreática es regulado por el **nervio vago** entre otros. En animales anestesiados, la secreción pancreática puede ser evocada por estimulación eléctrica del nervio vago cortado. **En todas las especies examinadas, la estimulación eléctrica del nervio vago desencadena la secreción de amilasa o proteínas pancreáticas.** De manera similar, la secreción de enzimas pancreáticas puede ser estimulada por fármacos colinérgicos. Ambos modos de estimulación pueden ser bloqueados con atropina. Las observaciones indican **vías vagales con mediación colinérgica.** (5) En el puerco la estimulación eléctrica del nervio vago también produce salidas moderadas de bicarbonato desde el páncreas. Este efecto no es bloqueado por atropina pero si es bloqueado por bloqueadores ganglionares como el hexametonio. Fahrenkrug y colaboradores reportaron aumentos en las concentraciones de VIP en la sangre venosa pancreática que fueron paralelos a la elevación de secreción de bicarbonato bajo estimulación eléctrica del vago. (6) Debido a los estudios con anticuerpos inmunofluorescentes que han mostrado la presencia de nervios que contienen VIP en el Páncreas, se sugiere que la **secreción de bicarbonato en el puerco puede ser exitada por vías vagales con mediación peptidérgica (por VIP).** (5) Las hormonas y los agentes colinérgicos no son mediadores de la secreción basal de acuerdo a algunos estudios experimentales. (1) **En humanos, la hipoglicemia inducida por insulina (presumiblemente por excitación vagal) aumenta la secreción pancreática de proteínas en respuesta a**

secretina. Tanto en humanos como en animales de experimentación, la transección vagal reduce las respuestas pancreáticas a los estimulantes intestinales perfundidos. (7)(8) También la secreción de Tripsina es reducida por la Vagotomía Truncal. (5)(9)(10)

El páncreas es sujeto de diversas alteraciones entre las que tenemos trastornos de origen congénito como malformaciones (tejido ectópico, páncreas anular, páncreas divisum) o la fibrosis quística (alteración bioquímica de origen autosómico recesivo); tumores de diversos tipos (cistadenoma, carcinoma) o enfermedades inflamatorias como la pancreatitis aguda o la pancreatitis crónica.

PANCREATITIS AGUDA

La Pancreatitis Aguda es una enfermedad que se caracteriza por presentar inflamación de origen no bacterial en el páncreas a consecuencia de la activación, liberación intersticial y digestión de la glándula por sus propias enzimas. Este concepto fue introducido por Chiari en 1896 en un artículo publicado en la revista "Z Heilkunde". Previamente se pensaba que era una enfermedad de origen infeccioso. Se caracteriza clínicamente por dolor abdominal agudo, concentraciones elevadas de enzimas pancreáticas en sangre y aumento de la excreción de enzimas pancreáticas en la orina. Puede manifestarse como un episodio aislado o como varios episodios recurrentes. En general 40% de los casos son debidos a ingesta alcohólica y otro 40% a colelitiasis.(11) Existen dos criterios diagnósticos para definirla: el primero es la elevación de los niveles plasmáticos de las dos enzimas pancreáticas principales (amilasa, lipasa) a un nivel mayor de cinco veces el límite superior del rango normal (rangos normales: Amilasa 4-25 unidades/ml, Lipasa 0-2 unidades/ml), y el segundo es la evidencia de pancreatitis aguda por hallazgos ultrasonográficos, tomográficos, quirúrgicos, o de necropsia. La Pancreatitis Aguda, rara vez progresa a Pancreatitis Crónica, que es caracterizada por perpetuación de la inflamación, lo que lleva a cambios estructurales irreversibles y a insuficiencia permanente de las funciones pancreáticas endocrina y exócrina. (12) De acuerdo a las clasificaciones generalmente aceptadas, la Pancreatitis Crónica es considerada de mejor manera, una enfermedad distinta a la Pancreatitis Aguda, más que una etapa tardía de la variedad aguda. (13)(14)

Las estadísticas mundiales reportan **tasas entre el 9 y 28 por 100,000 habitantes por año para los primeros ataques de pancreatitis aguda**. En México no contamos publicaciones que informen las tasas locales, sin embargo el "**Síndrome de Dependencia del Alcohol**" fuertemente asociado a dicha patología, ocurre en el lugar dieciseis entre las principales causas de mortalidad general en hombres con 2,883 defunciones reportadas en 1998 y ocurre en el lugar nueve de mortalidad del grupo de edad entre 35 y 44 años para ambos sexos, según las estadísticas más recientemente publicadas del Sector Salud correspondientes a 1998. Esto representa incremento de dos lugares con respecto a las estadísticas del año previo en ambos grupos. (15) **La pancreatitis clínica es reconocida en 0.9 a 9.5% de los pacientes alcohólicos y existe evidencia patológica de pancreatitis en 17 a 45% de dichos pacientes.** (16) Por otro lado, los **calculos biliares** también frecuentemente asociados a Pancreatitis Aguda **se presentan en el 11% de la población adulta en Estados Unidos**, lo que nos hace pensar que el riesgo de padecer Pancreatitis Aguda es muy alto en los adultos. La Pancreatitis Aguda es una de las Patologías presentadas con mayor frecuencia en los Servicios de Cirugía de Hospitales de Especialidades en México ocupando el cuarto lugar como causa de internamiento hospitalario en algunos servicios de cirugía y presentando una morbilidad del 100% y una **mortalidad del 40 al 80% según el grado de severidad**. Al manifestarse de manera severa conlleva una alta mortalidad con los manejos actualmente establecidos. La mortalidad de la pancreatitis asociada a litos biliares es de 12% en el primer ataque. La mortalidad en los ataques iniciales es 1.6 veces mayor que en las recurrencias y es ligeramente superior cuando la causa es litiasis biliar que cuando es por ingesta alcohólica. La presencia de litos biliares es reconocida aproximadamente en 60% de pacientes con pancreatitis aguda. **Una serie de pacientes reportó que las piedras estuvieron presentes en el ámpula de vater en 75% de los pacientes con pancreatitis aguda debida a litos biliares, que fueron sometidos a operación antes de las 48 horas de inicio de los síntomas.** Estudios de las heces de los pacientes que se recuperan de pancreatitis secundaria a piedras biliares han demostrado la presencia de dichos litos en 84 a 94% de las ocasiones. (16)

Existe una **clasificación** de la Pancreatitis Aguda establecida por **Ranson** que en base a determinados parametros establece un pronostico. (17) Estos parametros son medidos cuando el paciente ingresa al hospital

y a las 48 horas de su ingreso. Al ingreso se consideran como criterios: edad mayor a 55 años, cuenta leucocitaria superior a 16,000 por microlitro, glucosa sanguínea superior a 200 mg/dL, LDH sérica superior a 350 U.I. por L, y AST mayor a 250 U.I. /dL. Se consideran a las 48 horas: caída del hematocrito en un 10%, aumento del BUN a más de 8 mg/dL, Calcio sérico menor a 8 mg/dL, Presión Arterial de Oxígeno menor a 60 mmHg, déficit de base menor a 4 mEq/L y más de 6 litros de líquido corporal secuestrado. **La mortalidad llega a ser del 40% al presentar 5 o 6 criterios positivos y llega al 100% cuando se presentan 7 a 8 criterios.** (11)

La localización retroperitoneal del páncreas es la llave para entender la involucración de los órganos adyacentes en el curso de la enfermedad. Al no haber una cápsula pancreática bien establecida se facilita la diseminación del proceso inflamatorio. Las **etapas tempranas** son caracterizadas por **necrosis grasa peripancreática confluyente** que se extiende a lo largo de los septos intersticiales dentro de la glándula y que contiene algunos leucocitos polimorfonucleares. El todavía parénquima pancreático intacto muestra **edema intersticial**. Únicamente las células acinares asentadas en la necrosis grasa son involucradas. Aparecen aplanadas, con pérdida de las microvellosidades luminales. Muestran depleción y fusión de los gránulos de zimógeno y dilatación tanto de las cisternas del retículo endoplásmico como del complejo de Golgi. Aparecen vacuolas autofágicas que contienen varios elementos celulares incluyendo los gránulos de zimógeno. **Estos cambios son consistentes con la liberación inicial de enzimas activas a través de la pared basolateral de las células acinares** ubicadas en la periferia y son similares a los cambios encontrados en la pancreatitis inducida por ceruleína en ratas. Hasta aquí se considera **pancreatitis edematosa aguda**. La enfermedad puede **progresar a necrosis por coagulación de los elementos glandulares y del tejido graso circundante, llamándose así pancreatitis necrotizante**. Los factores determinantes de esta progresión son desconocidos pero la ruptura o la oclusión trombótica de los vasos sanguíneos posiblemente mediada por elastasa pancreática pueden ser importantes. La necrosis no suele afectar la glándula de manera uniforme. Existen áreas rojas friables de necrosis franca, zonas grisáceas de necrosis isquémica y áreas blancas que indican necrosis grasa, acompañándose de deposición de jabones de calcio. Estas áreas alternan con otras de arquitectura preservada para darle al páncreas una apariencia moteada. **Esta masa de páncreas inflamado con parches de necrosis es llamada flegmón**. La hemorragia franca por ruptura de los vasos

sanguíneos dentro o alrededor de la glándula puede llevar a **colecciones de sangre** dentro del páncreas o en los espacios retroperitoneales vecinos. Esta etapa se conoce como **pancreatitis hemorrágica**. La sangre extravasada que diseca los planos tisulares resulta en los **signos de Turner y de Cullen**. Los restos tisulares, el jugo pancreático, la sangre, y las gotas de grasa de las células adiposas rotas puede acumularse entre las áreas de necrosis formando los llamados **pseudoquistes**. Los **abscesos pancreáticos** y peripancreáticos resultan de la infección secundaria del tejido necrótico y de colecciones de líquido por bacterias entéricas. En ocasiones se puede acompañar de **lesiones distantes** como necrosis grasa subcutánea o intramedular ósea, necrosis epifiseal aséptica o poliserositis involucrando el sinovio articular, la pleura o el pericardio.

La etiopatogenia de la pancreatitis aguda todavía es mal comprendida. Se piensa que la enfermedad resulta de la digestión enzimática de la glándula por sus propias enzimas a pesar de que se desconoce el mecanismo exacto por el cual ocurre la activación de dichas enzimas en los humanos. Existen algunas **teorías que intentan explicar la forma en que se origina la enfermedad** y que son expuestas a continuación:

1. Canal común y reflujo biliar: Descrito por primera vez por **Opie** en **1901** cuando reportó dos casos de autopsia donde se encontró alojamiento de un cálculo en el ámpula de Vater. Esta situación permitió la existencia de un canal común entre el colédoco y el conducto pancreático lo que favoreció el reflujo biliar hacia el conducto pancreático provocando pancreatitis. (18) El reflujo ocurre cuando existe un **conducto común lo suficientemente largo** que permite la comunicación entre colédoco y conducto pancreático (situación que se da entre el **10 y el 20%** de la población). Es necesario que cambie el **gradiente de presión** hidrostática normal a uno donde la presión de la vía biliar sea mayor que la del drenaje pancreático. Esta hipótesis continua siendo debatida. Se sabe que la bilis infectada contiene **sales biliares** desconjugadas y bilis mezclada con jugo pancreático que contiene lisolecitina. Estos **dañan el recubrimiento de los conductos pancreáticos**, provocando aumento de la permeabilidad. De esta manera las enzimas pancreáticas pueden fugarse al parénquima pancreático circundante, y ser la causa del inicio de la pancreatitis. La bilis fresca es inocua a los ductos. (19) La bilis puede activar la fosfolipasa, que a su vez activa la lisolecitina y la lisocefalina. Estas son citotóxicas para los eritrocitos. La lisolecitina en alta concentración puede dañar extensamente el páncreas de la rata. Los substratos para la liberación de lisolecitina y

lisocefalina por acción de la fosfolipasa se encuentran en el contenido intestinal y en la bilis.

2. Reflujo Duodenal: El paso de líquido duodenal a través de la papila de Vater hacia el conducto pancreático causa pancreatitis en animales experimentales. Esta teoría explica la activación de enzimas pancreáticas por el paso de **enterokinasa duodenal** al conducto pancreático. Se ha visto en modelos experimentales que la inyección de enzimas pancreáticas activadas con bilis en el conducto pancreático producen pancreatitis. También se ha visto la enfermedad en presencia de asa ciega duodenal, situación que favorece el paso de contenido intestinal al Páncreas. Hay reportes de casos de obstrucción duodenal asociada a Pancreatitis en humanos. El paso de un cálculo por el esfínter lo lesiona, permitiendo el reflujo duodenal al páncreas y ocasionando una activación prematura de enzimas con autodigestión. **La presencia de sales biliares y/o de alcohol aumenta la permeabilidad de los conductos pancreáticos permitiendo la fuga de dichas enzimas activadas al parénquima pancreático favoreciendo la enfermedad.** (20) Esta Teoría no es aceptada totalmente ya que no se observa pancreatitis en pacientes sometidos a esfinterotomía y pancreatoyeyunoanastomosis generalmente. Existe un caso raro de pancreatitis después de una Gastrectomía Billroth II con obstrucción del asa aferente. (21)

3. Hipertensión del conducto pancreático: La obstrucción del conducto pancreático por un cálculo biliar ocasiona un aumento en la presión dentro del conducto secundario a secreción pancreática continua, resultando en la extravasación de enzimas pancreáticas en el parénquima, que junto con las hidrolasas lisosomales activa a la tripsina, que a su vez activa otras enzimas pancreáticas. La ligadura del conducto pancreático en algunos animales resulta en edema del páncreas que simula la pancreatitis edematosa leve en humanos. Esta sé autolimita y resuelve en una semana. A lo largo de los meses siguientes el tejido acinar es reemplazado por una cicatriz fibrosa. **La obstrucción parcial del conducto con la estimulación de la secreción pancreática produce una inflamación pancreática más severa.** Lo anterior explica la etiología de la pancreatitis biliar. En el caso de la pancreatitis alcohólica, **el alcohol en el estómago estimula la secreción de ácido gástrico**, misma que entra en el duodeno y libera secretina, provocando a su vez estimulación al páncreas para secretar. **El alcohol además provoca espasmo del esfínter de Oddi**, lo que obstruye el flujo de jugo pancreático. Se ha observado la presencia de Pancreatitis en varios casos de ingesta abundante de alimentos después

de un periodo prolongado de ayuno. (22) La descompresión permanente de un coledococelo ha prevenido ataques de Pancreatitis subsecuentes en varios pacientes, presumiblemente por remoción de la obstrucción intermitente al flujo pancreático. (23) Existe asociación entre la presencia de divertículos duodenales periampulares y pancreatitis. (24) Esta teoría no explica el mecanismo por el cual las enzimas pancreáticas son activadas.

4. Activación de enzimas intracelulares: En condiciones normales el páncreas posee mecanismos de protección natural para evitar la autodigestión. Estos mecanismos incluyen por un lado la síntesis, almacén y secreción de **enzimas inactivas como proenzimas** también llamadas **zimógenos** que se localizan en varios organelos. Por otro lado existen **antitripsinógenos y antiproteasas circulantes** que previenen la activación de las proenzimas en los conductos o en el parénquima pancreático. Estos inhibidores de proteasa se encuentran en la célula acinar, en las secreciones pancreáticas y en las fracciones alfa 1 y alfa 2 de la globulina del plasma. En animales experimentales, la **autoactivación de tripsinógeno ocurre desarrollando pancreatitis cuando la secreción pancreática es estimulada por dosis supramaximas de ceruleina (análogo de la colecistoquinina) o cuando los animales son nutridos con dietas deficientes en Colina suplementadas con Etionina.** Son formas de activación que no requieren de enterokinasa duodenal. En ambos casos existe una **mezcla intracelular de proenzimas digestivas e hidrolasas lisosomales dentro de las mismas vacuolas** que son segregadas por la región basolateral de la pared celular de la célula acinar al intersticio y al tejido graso peripancreático. En el caso de animales con dietas deficientes en Colina y suplementados con Etionina, existe un proceso donde se fusionan los lisosomas y los gránulos de zimógeno llamado **Crinofagia**, quedando ambos grupos de enzimas en las mismas vacuolas. En el caso de los animales inyectados con dosis supramaximas de Ceruleina; no existe separación de las distintas enzimas en vacuolas separadas desde que se forman. In vitro, **las enzimas lisosómicas como la catepsina B pueden activar al tripsinógeno**, y la tripsina puede activar a los otros precursores de las proteasas. (25)(26)(27) Además hay estudios donde se ha observado que **la inhibición ya sea de tripsina o de catepsina B limita la lesión de la célula acinar durante la hiperestimulación por ceruleina en el roedor**, lo que soporta la hipótesis que la iniciación de la pancreatitis ocurre en una vesícula que contiene ambas enzimas. Esta observación en animales puede no correlacionarse con lo que sucede en humanos. Se cree sin

haberse podido comprobar plenamente, que la redistribución subcelular de enzimas lisosómicas en la fracción de granulos enriquecida de zimógeno, también llamado **cosedimentación**, pueden ser una de las causas de la activación enzimática en la pancreatitis. Otra teoría dice que **la activación del tripsinógeno ocurre en la vía secretoria intracelular con un pH bajo en presencia de calcio y se convierte en patológica al existir un bloqueo secretor**. Recientemente las dos teorías tienden a unificarse para explicar el proceso de activación enzimática.

5. Aumento de la Permeabilidad del Conducto Pancreático: Los experimentos en animales han mostrado una variedad de condiciones que pueden incrementar la permeabilidad de los conductos pancreáticos favoreciendo la fuga de enzimas pancreáticas. Estas incluye la **ingestión aguda de etanol**, exposición directa del ducto a **sales biliares desconjugadas**, **secreción pancreática contra obstrucción**, **hipercalcemia aguda**. En estos casos, si las enzimas han sido activadas, pueden causar pancreatitis. (T)

6. Otras causas: Pueden también jugar algún papel en la enfermedad: la **ruptura** del parénquima o de los conductos, la obstrucción de los **linfáticos**, la **estabilidad alterada de las células acinares**, la activación del **complemento**, la presencia de **radicales libres** derivados del oxígeno y la **oclusión embólica** de los vasos pancreáticos. (28) Actualmente se cree que la **isquemia** por sí misma puede activar al tripsinógeno y producir lesión pancreática. Estas teorías explican parcialmente la patogénesis de la pancreatitis. Se cuenta con estudios limitados al respecto. (11)(29)(30)

La pancreatitis tanto por litiasis biliar como por alcoholismo son debidas probablemente a obstrucción del drenaje pancreático y reflujo biliar al páncreas. El **uso crónico de alcohol puede incrementar la concentración de proteínas en las secreciones pancreáticas**, llevando a la formación de coágulos proteinaceos en los conductos pancreáticos que obstruyen el drenaje. Además el alcohol puede inducir espasmo del esfínter de Oddi lo cual también ofrecería resistencia al drenaje pancreático. La pancreatitis asociada a **trauma, infección viral, toxinas y vasculitis es debida quizá a daño directo a la célula acinar**, favoreciendo fuga de enzimas activadas. La pancreatitis por **carcinoma se debe presumiblemente a obstrucción del drenaje**. En el **hiperparatiroidismo** quizá sea secundaria a la activación del tripsinógeno

por el calcio. En la hipertrigliceridemia probablemente se deba a toxicidad por los ácidos grasos libres.

Independientemente de la manera como dichas enzimas son activadas, esta activación es el paso central en la patogénesis de la pancreatitis aguda. En estudios experimentales, la tripsina y la quimotripsina activadas por ellas mismas no causan la necrosis por coagulación ni la leve respuesta inflamatoria características de la enfermedad humana en etapa temprana. **El tripsinógeno es autoactivado lenta y espontáneamente en un pH ligeramente alcalino. La tripsina formada es entonces rápidamente inactivada por un inhibidor específico presente en el tejido y las secreciones pancreáticas.**(31) Las inmensurablemente pequeñas cantidades de tripsina necesitadas para la activación de otras proenzimas pueden existir bajo ciertas condiciones, siendo suficientes para disparar la cascada de la autodigestión que origina la pancreatitis aguda. **La fosfolipasa A2 causa severa necrosis del parénquima pancreático y del tejido adiposo en presencia de bajas concentraciones de ácidos biliares.** Este efecto es mediado por las propiedades citotóxicas de la lisolecitina y lisocefalina, sustancias que son producidas por hidrólisis parcial de los fosfolípidos de la membrana celular. Ácidos grasos incluyendo el ácido araquidónico son otros productos de la hidrólisis de fosfolípidos. El ácido araquidónico liberado es convertido mediante las vías de la ciclo-oxigenasa y lipoxigenasa en varias sustancias bioactivas incluyendo la prostaglandina I₂ y los tromboxanos. Estos son vasoactivos y afectan la **coagulación sanguínea.** La **elastasa también activada por la tripsina,** principalmente **disuelve las fibras elásticas de los vasos sanguíneos** favoreciendo hemorragia. (32) La tripsina además activa las vías clásica y alternativa del **complemento** con producción local de sustancias citotóxicas. La coagulación sanguínea es alterada también, por la activación de factores trombolíticos y trombóticos. (12)(33)

Una vez activada la tripsina el balance entre proteasas activadas e inhibidores de las proteasas determina el curso subsecuente de la pancreatitis. Los mayores inhibidores de las proteasas son el inhibidor pancreático de la tripsina producido localmente y los que circulan: alfa-macroglobulina, alfa1-antitripsina e inhibidor de la C1-esterasa. (34) Mucha de la apariencia histológica de la pancreatitis aguda humana es explicada por los efectos de la fosfolipasa A2 y elastasa. Cualquier reflujo de bilis dentro del conducto pancreático intensificaría esta secuencia deletérea al aumentar los efectos citotóxicos de la fosfolipasa A2, al activar la lipasa y

por medio del efecto detergente de los ácidos biliares en las membranas celulares. Persiste sin embargo, la duda a la pregunta central **¿Qué evento permite a la actividad de la tripsina elevarse lo suficiente para activar las múltiples cascadas bioquímicas locales y sistémicas de la pancreatitis aguda?** (12)

Múltiples sustancias son liberadas del Páncreas agudamente lesionado y son responsables de los signos y síntomas de la pancreatitis. Las principales sustancias liberadas son: **calicreinas que producen edema e inflamación; quimotripsina que produce daño vascular y edema; elastasa que produce daño vascular, hemorragia y necrosis; fosfolipasa que produce coagulación y necrosis; y lipasa que produce necrosis grasa.** La bradiquinina y la calidina son liberadas de los quinínógenos por la calicreina. Los quinínógenos son globulinas alfa 2 presentes en plasma y linfa. La calicreina está presente como calicreininógeno inactivo en el páncreas, las glándulas salivales y el plasma. Este es activado a calicreina por la plasmina, por la misma calicreina generada y por la tripsina. La generación de quininas es en cambio inhibida por la alfa 1-antitripsina circulante, por la alfa 2-macroglobulina y experimentalmente por la aprotinina, que es una proteína encontrada en el pulmón bovino y la glándula parótida. Las quininas una vez liberadas son rápidamente inactivadas por una variedad de factores locales pancreáticos y sistémicos. Tienen un amplio espectro de actividad biológica que incluye vasodilatación e incremento en la permeabilidad vascular ambos promoviendo el choque, además de dolor y acumulación leucocitaria. Recientemente se han descubierto sustancias como el **factor nuclear factor-kB**, que es **activado por dosis supramaximas de ceruleína** en las células acinares resultando en elevación de ciertas citoquinas como TNF-a, IL-6, y KC que son mediadoras de la muerte de células acinares y de la inflamación, sugiriendo que la activación de dicho factor es un evento temprano importante **pudiendo ser el lazo al daño inicial de la célula acinar que a su vez es la base de la enfermedad.** (35) Todas estas acciones en conjunto dan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. (29) Recientemente se ha descubierto que **la activación del receptor de la IL-1 es necesaria para la máxima propagación de la lesión pancreática y su inflamación asociada.** (36) También se ha encontrado que la progresión de la Pancreatitis Aguda, la respuesta de citoquinas asociada a la enfermedad y la mortalidad temprana son **independientes de la acción de las endotoxinas**, lo que sugiere la existencia de algún estímulo no caracterizado como responsable de disparar la cascada de las citoquinas en la enfermedad. (37)(38)

Se desarrolla **hipocalcemia transitoria** en un tercio de los pacientes durante la enfermedad a pesar de que rara vez ocurre tetania. La frecuencia y grado de la hipocalcemia son paralelos a la severidad clínica de la enfermedad. Esta puede ser explicada por el secuestro de calcio en áreas de necrosis grasa y por el efecto hipocalcemiante del glucagon pancreático que podría estar mediado por liberación de tirocalcitonina. El daño a los islotes de Langerhans se refleja por **hiperglicemia transitoria** en 15 a 25% de los pacientes a consecuencia del exceso de glucagon secretado por la glándula sobreestimulada por la inflamación y por el déficit de insulina secundario a los islotes perdidos. Los **efectos lipolíticos de la cantidad inadecuada de insulina circulante y los niveles elevados de cortisol y glucagon, sé convinan para producir incremento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres no esterificados**. La mayoría de los pacientes desarrollan **hipoxia arterial debida principalmente a cortocircuitos pulmonares** derecha a izquierda, posiblemente causados por microtrombos secundarios al estado de coagulación intravascular diseminada (CID) subclínica. Este es debido a liberación de **proteasas pancreáticas activas a la circulación que pueden llevar a un cuadro franco de CID**. Se desarrolla **SIRPA por la lesión de la capa de surfactante pulmonar** debida a la fosfolipasa A circulante y a las elevadas concentraciones de ácidos grasos libres. La **función renal está alterada por la hipovolemia** secundaria al secuestro de líquidos que genera el aumento de la permeabilidad capilar y al aumento de la resistencia vascular renal. Lo anterior lleva a un estado circulatorio hiperdinámico y choque.

Existen varias condiciones claramente asociadas a la pancreatitis aguda, de las cuales las más frecuentes son la colelitiasis y el abuso de etanol. Las **pedras en la vesícula se encuentran presentes en cerca del 50% de los pacientes con pancreatitis aguda admitidos a hospitales privados y 30% de los admitidos a hospitales públicos**, en Estados Unidos. En estos casos y en los de alcoholismo se piensa que el mecanismo etiopatogénico pueda deberse a obstrucción del drenaje pancreático y reflujo biliar. Existe una asociación muy bien documentada entre el exceso en la ingesta de alcohol y pancreatitis. Hasta un **66% de los episodios iniciales de pancreatitis se dan en la enfermedad de origen alcohólica**. Los pacientes alcohólicos están más propensos a desarrollar pancreatitis crónica. Otras condiciones asociadas son: algunos **fármacos** (antimetabolitos, derivados de las sulfonamidas, etc.), **cirugías** abdominales en sitios cercanos al páncreas, **hiperlipidemia** (por liberación

de ácidos grasos libres citotóxicos), **inyecciones al ducto pancreático** (en estudios radiológicos), **trauma** (en niños y adolescentes principalmente), **hipercalcemia** (por cálculos de calcio intraductales o por activación del tripsinógeno en presencia de calcio), **embarazo** (coexiste en un 90% con colelitiasis y esta favorece la enfermedad), **úlceras pépticas penetradas al páncreas**, obstrucción al drenaje de la glándula (**pancreas anular**, **ascariasis**, etc.), **pancreas divisum** (posible **obstrucción funcional** al drenaje), **transplante de órganos** (por terapia **inmunosupresora** entre otras condiciones), **falla renal terminal** (asociada a diálisis), **herencia (calcificaciones asociadas)**, **mordedura de escorpión** (por incremento de liberación de acetilcolina por neuronas colinérgicas postgangliónicas), **isquemia**, **enfermedades virales** (Parotiditis, Coxsackie, Citomegalovirus), **Síndrome de Reye** (hígado graso con encefalopatía secundario a infección viral y asociado a ingesta de ácido acetil salicílico) y **hepatitis viral fulminante**. De cualquier manera existe un **8 a 25%** de pacientes en que no se conoce ninguna situación asociada, situación conocida como **pancreatitis idiopática**.

La pancreatitis aguda se manifiesta clínicamente por **dolor abdominal** que suele ser continuo y severo en la región **periumbilical** y puede radiarse a la región **lumbar**. **Nausea y vómito** ocurren en el 70% de los casos. El dolor abdominal no suele estar acompañado de rebote ni de posiciones antiálgicas. Hay disminución o **ausencia de peristalsis**. Se palpa una **masa epigástrica**. Se puede apreciar en la variedad hemorrágica un **hematoma periumbilical llamado signo de Cullen y otro en el flanco llamado signo de Turner**. El diagnóstico está basado en la presentación clínica, especialmente en pacientes con una historia de pancreatitis previa. Existe además una **elevación de la amilasa sérica** que también puede deberse a otras causas (como úlcera perforada, infarto intestinal, obstrucción intestinal, embarazo ectópico roto, tumores productores de amilasa, enfermedad de las glándulas salivales, disminución de la eliminación de amilasa en la falla renal) y de la **lipasa sérica**. El radio de **depuración renal de amilasa** a creatinina puede elevarse arriba de lo normal. La **radiografía** de abdomen puede mostrar **ileo localizado (asa centinela)** en la región adyacente al páncreas. En los casos más severos, la muerte puede ocurrir por **colapso cardiovascular, SIRPA, hemorragia intraabdominal, falla renal aguda o sepsis**.

Actualmente el **tratamiento** de la pancreatitis aguda no complicada es **médico** y está dirigido al establecimiento de **balance de líquidos y electrolitos, analgesia y anulación de la estimulación secretora del**

páncreas a través de reposo intestinal. Esto se obtiene con terapia intravenosa de líquidos y electrolitos; administrando analgésicos, dejando al paciente en ayuno y colocándole una sonda nasogástrica para drenar las secreciones gástricas y evitar estimulación de la glándula. En casos **más severos** el manejo se encamina a corregir las complicaciones causadas por las cascadas bioquímicas activadas, y a realizar **lavado de cavidad y extracción de tejido pancreático necrosado**, con lo que se pretende disminuir los mediadores bioquímicos que perpetúan la enfermedad. El **manejo quirúrgico únicamente se aplica en las complicaciones de la pancreatitis (pseudoquiste y absceso)**. En ninguno de estos casos se corrigen las causas que desencadenan la enfermedad. Recientemente se trabaja en otras posibilidades terapéuticas para la enfermedad. Se ha comprobado que la transferencia del **gene regulador de la citoquina IL-10 en pancreas murino disminuye la severidad de la pancreatitis** demostrando los beneficios de la terapia génica. (39) Existen **inhibidores de la esterasa sintéticos como el mexilato de gabexato (FOY) y el camosato (FOY 305) que en modelos de pancreatitis aguda experimental previenen la hiperamilasemia, el edema pancreático y la vacuolización de las células acinares** que caracteriza a la pancreatitis inducida por secretagogos y también previenen la hiperamilasemia y mortalidad que caracterizan a la pancreatitis inducida por dieta. (40) Se han descubierto **moléculas de adhesión como el ICAM-1 que parecen ser mediadores importantes de lesión pancreática y pulmonar en pancreatitis, para las cuales se han creado anticuerpos que previenen las lesiones tisulares**. (41) Otro manejo que se experimenta en animales es el **antagonista del receptor de endotelina**. Este ha mostrado reducir la mortalidad temprana en pancreatitis experimental, probablemente al reducir el secuestro de líquidos y mejorar la microcirculación. (42) **El paciente que se recupera de un primer ataque de pancreatitis aguda tiene un 25% a 60% de riesgo de recurrencia en los siguientes 1 a 2 años.**

PANCREATITIS EXPERIMENTAL

Algunos modelos para el estudio de la pancreatitis tienen limitaciones para el estudio de terapias nuevas. Mientras algunos producen pancreatitis leve autolimitada, otros resultan en lesión necrotizante repentina. Un grupo de autores de los departamentos de Cirugía y Patología, del Massachusetts General Hospital y de la Escuela de Medicina de Harvard

desarrollaron un mejor modelo que provee lesión pancreática homogénea moderada a severa por medio de sobreponer hiperestimulación bajo mínima exposición intraductal de ácidos biliares. Las pruebas se realizaron en ratas Sprague-Dawley que recibieron ácido glicodesoxicólico (GDOC) a bajas presiones intraductales y a concentraciones muy bajas (5 a 10 mmol/L), seguidas de ceruleina intravenosa. La ceruleina o el GDOC aislados, causaron unicamente inflamación leve. La ceruleina combinada con GDOC, se asoció uniformemente con mayor edema, necrosis acinar, inflamación y hemorragia. La lesión pancreática fue posteriormente incrementada, y la muerte fue potenciada al incrementar el volumen y la duración de la infusión intraductal de GDOC en baja dosis. Hubo progresión morfológica significativa entre las 6 y las 24 horas. **Se concluyo que: al combinar mínima exposición de ácidos biliares intraductales con hiperestimulación intravenosa, se produce pancreatitis homogénea de severidad intermedia que puede ser modulada por el investigador, la lesión es progresiva durante cuando menos 24 horas con un radio finito de mortalidad**, y que dicho modelo provee una oportunidad superior para el estudio de terapia novedosa. (43)

Otro modelo consiste en la **obstrucción del conducto pancreático**. En este modelo se encuentra **edema pancreático como hiperamilasemia**. La hidrolasa lisosomal catepsina B es redistribuida de la fracción subcelular rica en lisosomas a la fracción rica en gránulos de zimógeno. Este fenómeno de redistribución puede llevar a la activación de enzimas digestivas ya que se sabe que la catepsina B es capaz de activar el tripsinógeno. Al administrarse ceruleina se incrementaron la hiperamilasemia y el edema pancreático pero no se incrementó la redistribución de catepsina B. La administración del antagonista "L-364,718" del receptor de CCK que también bloquea la acción de la ceruleina, redujo la hiperamilasemia pero no alteró el edema pancreático o la redistribución de catepsina B. La lesión inicial en este modelo de pancreatitis involucra a las células acinares. Por lo que las observaciones indican que **la colecistoquinina puede modular algunos pero no todos los efectos de la obstrucción ductal**. Este modelo también es útil para evaluar el desarrollo de la pancreatitis. (44)(45)

NERVIO VAGO

El nervio vago (del latín "vagus", vagabundo) es el **décimo nervio par craneal** y tiene actividad neuronal desde la faringe hasta la flexura esplénica del colon. Como todos los nervios, son cordones blanquecinos compuestos de muchos filamentos o fibras nerviosas cuya función es **conducir impulsos eléctricos** y de esta forma contribuir al control neuronal de los órganos inervados por los mismos. Los nervios vagos forman parte de la **inervación extrínseca del sistema nervioso entérico**. Los nervios vagos son nervios **mixtos con un componente aferente de 90% y eferente del 10%**. De las fibras de los troncos vagales, 70 a 90% son neuronas aferentes no mielinizadas con cuerpos celulares ubicados en el ganglio nodoso. Las fibras eferentes son una mezcla de fibras colinérgicas, adrenergicas y no adrenergicas no colinérgicas. Del cuello hacia abajo, el vago presenta numerosas comunicaciones con los ganglios simpáticos y sus ramas. A pesar de que en la practica quirúrgica, el nervio vago es algo variable es conveniente mencionar su anatomía. **Los núcleos motores vagales comprenden el núcleo ambiguo (NA) y el núcleo motor dorsal (DMN)**. El NA está ubicado en la médula ventrolateral y presenta subdivisiones alineadas rostrocaudales. El DMN es la fuente de eferentes a la región de músculo liso del intestino, que presenta sinapsis con las neuronas del plexo mientérico. El vago **emerge del bulbo raquídeo y pasa por la parte media del agujero rasgado posterior**. En el agujero presenta un ganglio superior o yugular y por debajo del mismo un ganglio inferior o nodoso. Estos ganglios contienen los cuerpos celulares de las fibras aferentes y tienen numerosas conexiones con los nervios craneales VII, IX, XI y XII, los nervios C1 y C2 y el simpático. Por debajo del ganglio inferior se une al vago la rama interna del nervio espinal, cuyas fibras se distribuyen con las ramas del vago. El vago desciende dentro de la vaina carotídea, entre la vena yugular interna y las arterias carótida interna y primitiva. El derecho pasa entre la vena yugular interna y la primera porción de la arteria subclavia. El izquierdo pasa entre la arteria carótida primitiva izquierda y la primera porción de la subclavia. En el tórax contribuyen a formar los plexos pulmonares y después continúan hacia el esófago, donde forman el plexo esofágico. En la parte **inferior del esófago el plexo se une con un vago anterior y uno posterior, ambos descienden a través del orificio esofágico del diafragma**. Estos troncos descienden sobre el esófago hacia las caras anterior y posterior del estómago, respectivamente. El **tronco vagal anterior** proporciona varias **ramas hepáticas** que se dirigen por el epiplon

menor hacia el plexo hepático, de las cuales, algunas fibras descienden por la arteria hepática y llegan a los órganos irrigados por ramas de esta arteria. El tronco vagal anterior proporciona varias **ramas gástricas y celiacas**. El **tronco vagal posterior** también tiene cierto número de ramas gástricas y celiacas. Las fibras vagales que penetran en el tronco celiaco se dirigen por las ramas de los plexos celiaco y mesentérico superior para llegar al **estómago, páncreas, hígado, intestino delgado e intestino grueso, hasta el ángulo cólico izquierdo**.

Se piensa que las aferentes vagales median sensaciones fisiológicas como la saciedad y la náusea. Estudios experimentales sugieren que las aferentes vagales que actúan a través del tallo cerebral ejercen influencia tanto inhibitoria como excitatoria en la transmisión espinal nociceptiva. **La función gastrointestinal está modulada por una serie de reflejos mediados por el nervio vago que incluyen el reflejo gastrogástrico, el enterogástrico, el hepatopancreático y el gastrocólico.** (46) El circuito de estos reflejos está organizado en la médula, donde las aferentes vagales son integradas con eferentes vagales. **Los núcleos vagales del tallo cerebral proveen el circuito para el control básico de los reflejos, pero también se encuentran modulados por regiones cerebrales superiores.**

La **lesión** dependiendo a que nivel, puede ser causa de múltiples alteraciones fisiológicas entre las que están: **disfagia** debida a parálisis de los constrictores faríngeos; parálisis palatina secundaria a parálisis del músculo elevador palatino con **lenguaje nasal**; **ronquera** secundaria a parálisis de las cuerdas vocales; **ausencia de los reflejos cardioinhibitorio, respiratorio y gastrointestinal** mediados por el nervio vago; **anorexia, vómito y pérdida de peso** progresivo en casos de vagotomía subdiafragmática bilateral. (47)

VAGOTOMIA

A lo largo de la historia de la cirugía se han creado técnicas quirúrgicas que consisten en seccionar cordones nerviosos a distintos niveles buscando alguna utilidad terapéutica superior a los efectos adversos. Ejemplos de lo anterior son la **vagotomía y la simpatectomía**. La **vagotomía fue propuesta por Dragstedt** después del desarrollo de procedimientos quirúrgicos para el **tratamiento de la úlcera péptica**,

donde se encontró relación de dicha enfermedad con el aumento de la secreción de ácido. Dragstedt observó que el buen resultado de dichos procedimientos se debía a la reducción que estos ocasionaban en el potencial para secretar ácido. Como se sabía que el vago estimulaba la secreción de ácido, concluyó que la sección de dicho nervio sería benéfica en el tratamiento de la úlcera. Sus primeros informes de operaciones apoyaron su idea. (48)(49) El vaciamiento gástrico se produce en gran medida por contracción de la musculatura antral. La vagotomía troncal **desnerva la bomba antral**, lo que produce retraso en el vaciamiento. Dragstedt al percatarse de lo anterior, utilizó un **procedimiento de drenaje**, la gastroenterostomía posterior, como intervención coadyuvante. Weinberg aplicó una modificación de la piloroplastia de Heineke-Mikulicz como procedimiento alterno de drenaje. Hubo una gran resistencia inicial a la adopción de los procedimientos de vagotomía y drenaje, pero la simplicidad de los mismos y su baja mortalidad hicieron ganar muchos adeptos. Sin embargo, más adelante, la elevada incidencia de recaídas, acompañada además de diarrea postoperatoria, mostró claramente que todavía no se cuenta con el procedimiento ideal para dicha patología. (50)

Existen tres tipos de Vagotomía realizados en seres humanos: la **Vagotomía Troncular**, que **desnerva todo el estómago, el tracto biliar, el páncreas, el intestino delgado y el colon proximal**; la **Vagotomía Gástrica Selectiva** que **conserva las ramas hepatobiliares y celíacas, pero desnerva el aparato motor y secretor de ácido de todo el estómago**; y la **Vagotomía Superselectiva**, también llamada **Gástrica Proximal o de Células Parietales**, que **desnerva el aparato secretor ácido y las fibras motoras del cuerpo y el fundus, pero conserva todas las otras ramas, incluyendo aquellas del antro gástrico**. Cada uno de estos procedimientos realizados en humanos, puede provocar ciertos efectos fisiológicos. De éstos conocemos en el periodo temprano posterior a la cirugía: la **disminución de la secreción gástrica**, la **atonía gástrica**, el **vaciamiento gástrico retardado**, la **disfagia** que puede llegar a acalasia y la obstrucción funcional del tracto de salida gástrico por desnervación excesiva de la región antropilórica en casos de Vagotomía Superselectiva. Como efectos tardíos pueden existir: **diarrea, esofagitis por reflujo y colelitiasis**. (51) Existen probablemente algunos otros efectos de la vagotomía aun no descritos en humanos que podrían ser útiles en otras patologías como los que deseamos demostrar en el presente trabajo para la pancreatitis.

VAGOTOMIA EN PANCREATITIS

No encontramos en la literatura médica **ningún estudio previo que hable sobre los efectos de la vagotomía en animales inducidos experimentalmente con pancreatitis aguda**. Hay estudios en humanos con lesiones pancreático duodenales tratadas efectivamente con exclusión pilórica y vagotomía. (52) Un reporte de **Mouret publicado en 1895 menciona que perros tratados con altas dosis de acetilcolina desarrollaban pancreatitis**. El nervio vago libera acetilcolina a nivel pancreático. Mouret sugirió que dicha lesión era inducida por la generación de tripsina activa. (53)(54) De acuerdo a la información que tenemos sobre la etiopatogenia y fisiopatología de la pancreatitis aguda, así como lo que sabemos de los efectos de la vagotomía, contamos con elementos para pensar que la realización de vagotomía en enfermos de pancreatitis podría lograr un curso con menor severidad de la enfermedad. Esta situación en el futuro podría contribuir al manejo de los pacientes que padezcan pancreatitis aguda. A continuación exponemos los argumentos del presente estudio.

Para que se produzca pancreatitis, es necesario que se den **cuatro situaciones: que existan enzimas pancreáticas en suficiente cantidad, que estas enzimas sean activadas, que dicha activación no sea anulada por inhibidores, y que estas enzimas se ubiquen donde puedan iniciar y perpetuar las cascadas de acciones bioquímicas que desencadenan la Pancreatitis Aguda**. El nervio vago es mediador de algunas de las situaciones necesarias para que se inicie y se perpetúe la serie de eventos que desarrollan la pancreatitis aguda a través de varios mecanismos. Con la **vagotomía quedarían bloqueadas algunas de estas mediaciones resultando en dificultad para el progreso de la enfermedad**.

I. Existencia de enzimas pancreáticas en suficiente cantidad

Para que existan enzimas pancreáticas en suficiente cantidad debe existir producción de las mismas. El estímulo para su producción es intracelular y ocurre cuando la célula acinar es depletada de las enzimas que ya tenía fabricadas en su interior. Esta depleción ocurre al haber secreción. Así, al estimularse la secreción pancreática, se está estimulando la producción de enzimas. **El sistema nervioso**

parasimpático a través del nervio vago, ejerce un control significativo sobre la secreción pancreática. (55)(56) Existe un componente importante de la secreción enzimática basal dependiente de estimulación colinérgica. La administración de atropina dramáticamente reduce la secreción interdigestiva de proteínas y enzimas pancreáticas. (57) **Tanto la fase cefálica de la secreción pancreática como la fase gástrica que es mediada por la distensión gástrica, son bloqueadas por la vagotomía.** Se sabe además que **en la fase intestinal, los estímulos por péptidos, aminoácidos, ácidos grasos y monoglicéridos son mediados por reflejos vagales.** Probablemente los hidrogeniones también estimulan la secreción pancreática por vía vagal. (58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)

El nervio vago favorece la liberación de ácido gástrico en el estómago. El ácido gástrico estimula la liberación de secretina al permitir un pH ácido en duodeno y yeyuno que es necesario para su liberación. La secretina estimula la liberación de jugo pancreático rico en agua y electrolitos que a su vez aporta un pH adecuado para la activación de enzimas pancreáticas. En la mayoría de las especies, la secreción pancreática basal es normalmente baja cuando el jugo gástrico es derivado fuera del intestino. (64) La estimulación vagal también libera péptido intestinal vasoactivo (VIP) que es agonista de la secretina. La gastrina aunque tiene un tetrapéptido terminal idéntico al de la colecistoquinina, estimula débilmente la producción de enzimas pancreáticas. La secreción provocada por la secretina depende de papeles permisivos de vías vagales aferentes y eferentes.

La liberación de colecistoquinina (CCK) en el duodeno y en el yeyuno es desencadenada en gran parte por los ácidos grasos de cadena larga; por algunos aminoácidos esenciales como el triptofano, la fenilalanina, la valina y la metionina; y por el propio ácido gástrico. (65) La colecistoquinina provoca una secreción pancreática rica en enzimas. **La secreción provocada por la colecistoquinina también depende de papeles permisivos de vías vagales aferentes y eferentes.** Esto es especialmente cierto en el caso de la secreción enzimática, mientras que la secreción de agua y bicarbonato depende en gran medida de los efectos hormonales de la secretina y la colecistoquinina. La CCK bajo condiciones fisiológicas actúa **estimulando las vías vagales aferentes para mediar la secreción de enzimas pancreáticas.** Se ha visto que la vagotomía **anula los incrementos en la secreción pancreática sin anular la elevación de niveles plasmáticos de CCK.** (66) Dosis de CCK-8 (análogo de la CCK) que producen niveles plasmáticos fisiológicos de CCK

actúan por medio de la estimulación de vías vagales aferentes que se originan en la mucosa gastroduodenal. (67) En contraste, las dosis de CCK-8 que producen niveles plasmáticos suprafisiológicos de CCK actúan en las neuronas intrapancreáticas y en menor grado en los acinos pancreáticos. Se ha observado en los modelos experimentales de separación del jugo biliar-pancreático y en la infusión intraduodenal de caseína para liberar CCK endógena, que la vagotomía aguda bilateral subdiafragmática anula completamente el incremento en la secreción de proteínas pancreáticas observada en dichos modelos. (66) La secreción pancreática inducida por dosis bajas de CCK está alterada en los humanos después de la vagotomía. (68)

La vagotomía truncal y extragastrica así como la administración de fármacos anticolinérgicos dramáticamente **disminuyen** la respuesta a la secreción pancreática de bicarbonato y enzimas estimuladas por productos de la digestión de proteínas y grasas, y por HCL. (69) Existen para esto, **cuatro posibles explicaciones**: la vagotomía y los anticolinérgicos pueden interferir con la acción de la CCK y secretina del páncreas; la liberación de CCK y secretina es dependiente de estimulación colinérgica; la vagotomía bloquea la liberación o la acción de algunas hormonas todavía no identificadas que median la fase intestinal de la secreción pancreática; y la más factible, es que la vagotomía y los anticolinérgicos bloqueen un reflejo vago-vagal del intestino al páncreas que es mediador de gran parte de la respuesta enzimática y potencia la respuesta de secreción de bicarbonato a los estimulantes intestinales. Esta última explicación es la más factible, ya que se ha demostrado en perros que la latencia de la respuesta secretora enzimática a estimulantes intestinales es mucho más corta que el tiempo más corto requerido para la liberación y acción de la CCK. (64)(70) Existe evidencia de que la atropina y la vagotomía tienen un efecto inhibitorio en la secreción pancreática tanto en el período interdigestivo como en la estimulación por alimentos. En estudios recientes se ha llegado al concepto de que la secreción de enzimas pancreáticas es predominantemente dependiente de tono colinérgico y que la CCK modula la respuesta de secreción de enzimas. La **CCK estimula la secreción pancreática no solo a través de receptores específicos en las células acinares, sino también por interacción con el sistema colinérgico**. En perros y humanos, una dosis baja de atropina fue efectiva para inhibir la secreción pancreática. (71)(72)(73)(74)(75)(76) Existen estímulos duodenales tanto dependientes como independientes de CCK que estimulan las fibras vagales aferentes de la mucosa gastroduodenal y que

utilizan una vía colinérgica común para mediar la secreción pancreática. (77) **La somatostatina originalmente aislada de extractos de hipotálamo es un potente inhibidor de la secreción pancreática de enzimas. En estudios recientes se ha observado que dicho efecto está mediado por vías vagales.** (78) Por otro lado, Singer y colaboradores han presentado estudios demostrando disminución de la secreción pancreática de bicarbonato después de **autotransplante canino** yeyuno ileal en respuesta a ácido clorhídrico intrayeyunal. Esta secreción disminuida fue probablemente secundaria a disminución en la liberación de secretina por parte del yeyuno autotransplantado y por lo tanto, **extrínsecamente denervado.** (79)

Después de la vagotomía ocurren **cambios adaptativos** que involucran el reclutamiento de una subpoblación de neuronas colinérgicas mientéricas duodenales que activan una vía neuronal intrapancreática dependiente de una vía neural liberadora de gastrina (GRP) para mediar la secreción pancreática. Esta vía previamente no respondía a CCK. (80)

Existe una variedad rara de pancreatitis en las Indias Occidentales asociada a la **picadura de escorpión** *Tityus trinitatis* de la familia Buthidae, donde cuando menos el **50% de los casos que sufren picadura desarrollan pancreatitis** leve manifestada por salivación excesiva, diaforesis, disnea y arritmias cardíacas. El mecanismo de acción es un incremento en la liberación de acetilcolina por neuronas colinérgicas postgangliónicas que sugieren que la terapia con agentes anticolinérgicos puede ser beneficiosa. En estos casos no se desarrolla inmunidad. (81)

Las sales biliares estimulan la secreción pancreática. Estas se encuentran en la bilis que es vertida al duodeno tanto por estimulación del vago como de la CCK. En estudios experimentales se ha visto que la bilis humana o bovina, o incluso las sales biliares aisladas, provocan liberación de enzimas y bicarbonato pancreático cuando son inyectadas o infundidas al duodeno en humanos. (82)

La activación **vagal** central por un análogo de la TRH **estimula** la liberación de **óxido nítrico** gástrico en ratas. (83) Por otro lado el óxido nítrico endógeno **estimula** la **secreción pancreática** exócrina y endocrina en humanos. (84)

Si la estimulación vagal es eliminada por medio de vagotomía, **disminuirá la secreción de ácido gástrico**, impidiendo la acidificación

adecuada en duodeno y yeyuno lo que reducirá la secreción de secretina. Esto evitará la liberación de líquido suficiente para permitir un aumento de la presión hidrostática dentro de los conductos pancreáticos y de bicarbonato suficiente para alcalinizar el fluido permitiendo la activación de las enzimas pancreáticas. La vagotomía, al disminuir la secreción de ácido gástrico, indirectamente disminuye la estimulación para la liberación de colecistoquinina. Al disminuir la colecistoquinina disminuye la secreción pancreática rica en enzimas. Al realizar vagotomía se anularían los papeles permisivos de las vías vagales aferentes y eferentes para permitir la secreción provocada por la secretina y la colecistoquinina. La vagotomía disminuiría la liberación de péptido intestinal vasoactivo y por consiguiente de la secretina. La vagotomía disminuye además la liberación de bilis que lleva las sales biliares que también estimulan la secreción pancreática. La vagotomía al bloquear algunas de las vías para liberación de óxido nítrico endógeno puede también contribuir a la disminución de la secreción pancreática.

Por otro lado, el polipéptido pancreático se encuentra principalmente bajo control colinérgico siendo responsable de parte de la secreción pancreática. (85) Este inhibe la secreción pancreática in vivo pero no in vitro. Actúa en el núcleo motor dorsal para modular el tono vagal en el páncreas y por consiguiente inhibir la secreción pancreática. (86) Existe también una acción inhibitoria en la secreción de enzimas pancreáticas por el Péptido relacionado al Gene de la Calcitonina (CGRP) que al parecer depende de los nervios vagos intactos. (87) En estos casos la vagotomía tendría un efecto adverso a lo que buscamos, pero de poca intensidad comparado con los otros efectos.

Concluyendo el primer punto, hay evidencia para pensar que el balance de efectos de la vagotomía sería disminuir la secreción pancreática y por lo tanto, disminuiría el número de enzimas pancreáticas necesarias para iniciar la enfermedad.

II. Activación Enzimática

La activación de las enzimas pancreáticas es la siguiente condición necesaria para que se desarrolle pancreatitis. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual esta ocurre. Sin embargo existe un modelo experimental en animales que muestra que al inyectar dosis supramáximas de

ceruleina, (análogo de la colecistoquinina), puede ocurrir la activación enzimática y en consecuencia pancreatitis. Esto ocurre al no segregarse las proenzimas digestivas de las hidrolasas lisosomales en las células del páncreas. La máxima estimulación por ceruleina llevó a un incremento moderado en la actividad de la catepsina B (hidrolasa lisosomal), mostrando apariencia ultraestructural de cuerpos multivesiculares. La estimulación supramáxima resultó en la formación de grandes vacuolas citoplásmicas y destrucción progresiva de las células acinares, que fue paralelo a un incremento marcado de la actividad de las enzimas lisosomales. (88) La ceruleina es un análogo de la colecistoquinina que tiene efectos similares. La colecistoquinina es estimulada por el ácido gástrico que a su vez es estimulado por el nervio vago. La secreción de colecistoquinina depende de papeles permisivos de las vías vagales aferentes y eferentes. Al realizar vagotomía, disminuirá la secreción gástrica que permite la liberación de colecistoquinina y será anulado el papel permisivo vagal para la liberación de colecistoquinina. Al disminuir la colecistoquinina será dificultada la activación enzimática y en consecuencia el desarrollo de pancreatitis. (89) Por otro lado, la bilis puede activar las enzimas pancreáticas al entrar en contacto con ellas. Con la vagotomía disminuimos la secreción de bilis y de contenido duodenal, lo que lleva a disminuir el riesgo de poner en contacto bilis con enzimas pancreáticas. (90)(91) Como tercer mecanismo y de manera indirecta, al haber menor cantidad de enzimas por la menor estimulación, habrá menor cantidad de enzimas que puedan ser activadas. (92)(93) Con la vagotomía también se disminuiría la cantidad de secretina, llevando a menor liberación de líquido alcalino y por lo tanto, dificultando el medio para la activación enzimática.

III. Anulación enzimática por los inhibidores

En cuanto al papel de los inhibidores de las proteasas no encontramos algún mecanismo de la vagotomía para estimular la presencia de inhibidores y frenar la pancreatitis. La vagotomía quizá podría tener algún efecto beneficioso en la circulación del páncreas mejorando su irrigación a través de modulación del tono vascular y por lo tanto favoreciendo la llegada de inhibidores enzimáticos circulantes a las distintas partes de la glándula. Hay evidencias de que una mala irrigación favorece la enfermedad. Por otro lado la vagotomía disminuye la presión intraductal al disminuir la secreción. Esto lleva a disminuir el riesgo de

lesionar el recubrimiento ductal por disminución de la presión hidrostática. Este recubrimiento también está más protegido al disminuirse la entrada en contacto con sales biliares. La vagotomía al disminuir la secreción de sales biliares protege indirectamente dicho recubrimiento. **Los inhibidores enzimáticos intraductales perderán el contacto con las enzimas pancreáticas si estas se fugan del espacio intraductal al haber lesión del recubrimiento.** Esta situación evitará la inhibición de las mismas y por lo tanto favorecerá la lesión tisular.

IV. Ubicación de las enzimas en donde son nocivas

Para que las enzimas pancreáticas se ubiquen en el sitio donde puedan iniciar las cascadas de acciones bioquímicas que desarrollen la pancreatitis es necesario **que salgan de las células donde se formaron y activaron, y que salgan de los conductos de drenaje pancreático donde existen los inhibidores de las mismas.** Es necesario que salgan de la célula acinar por la región basocelular de la pared, pasen a los ductos y posteriormente al intersticio y al tejido graso peripancreático. Sabemos que un aumento de la presión hidrostática dentro del drenaje pancreático puede dañar el recubrimiento del mismo, formando rasgaduras por las cuales se podrían fugar las enzimas activadas y entonces desencadenar en el intersticio toda la serie de fenómenos bioquímicos que iniciarían la pancreatitis. El nervio vago estimula la liberación de secretina directamente y a través del ácido gástrico. La secretina produce líquido pancreático abundante. Al haber líquido abundante aumenta la presión hidrostática y se da el fenómeno mencionado. Por lo tanto al realizar vagotomía podríamos contribuir a contrarrestar dicho fenómeno disminuyendo la secretina y la lesión intraductal. Además con la vagotomía disminuimos el líquido biliar y duodenal, disminuyendo las probabilidades de que al llegar la bilis con sales biliares al drenaje pancreático, estas sales lesionen el recubrimiento, aumentando la permeabilidad y la fuga de enzimas. Así también la inversión del gradiente de presión del páncreas al drenaje biliar es más improbable al tener vagotomía. Otro mecanismo que se bloquearía con la vagotomía, después de la activación de la tripsina, ocurre al disminuir la bilis y los ácidos grasos hay menor lisis de membranas celulares. Al disminuir la lisis de membrana celular, hay menos cantidad de substratos para desencadenar las cascadas bioquímicas.

No sabemos si la vagotomía tiene algún efecto real sobre la irrigación del páncreas, sobre el tono del esfínter de Oddi, sobre los gradientes de presión entre el drenaje biliar y el drenaje pancreático, o sobre alguna otra situación que influya en la evolución de la enfermedad. Suponemos que estos efectos pueden existir e interactuar con la enfermedad de maneras mencionadas.

Otra ventaja que tendría la vagotomía en pancreatitis es que **disminuye la secreción pancreática en el evento agudo de la enfermedad pero posteriormente esta se normalizaría al reclutar nuevas vías neuronales para su funcionamiento.** (80)

JUSTIFICACION CIENTIFICA DEL ESTUDIO

La realización de vagotomía troncular en animales con pancreatitis aguda permitirá:

- A. **Disminuir la secreción pancreática** y por lo tanto disminuir tanto el número de enzimas activables por otros mecanismos, como disminuir el número de enzimas activadas intracelularmente. Esto ocurriría al anular los mecanismos de estimulación vagal y al anular la permisividad del vago para la estimulación hormonal.
- B. **Disminuir la posibilidad de activación enzimática intracelular** al disminuir tanto la concentración como la mediación para la actividad de la colecistoquinina, según el modelo de activación enzimática de ceruleína que es un análogo de la CCK.
- C. **Disminuir la posibilidad para la activación enzimática extracelular** en los ductos de drenaje pancreático, al disminuir la secreción mediada por la secretina. De esta manera se disminuye la presencia de flujo pancreático que provee un pH alcalino óptimo para la activación enzimática intraductal.
- D. Al disminuir la secreción pancreática mediada por la secretina y por el jugo gástrico, también disminuiría la secreción rica en cantidad de fluido pancreático en los conductos y por lo **tanto disminuiría la presión intraductal**. Así se dificultaría la fuga de enzimas al espacio intersticial. En este espacio no hay inhibidores enzimáticos como dentro de los

ductos pancreáticos, que frenen la progresión de las cascadas bioquímicas de la enfermedad.

- E. **Disminuir la posibilidad de entrada de bilis** y por consiguiente de sales biliares a los ductos pancreáticos (el vago estimula la secreción de bilis directamente y por mediación de la CCK) que favorecerían la activación enzimática intraductal. La activación vagal probablemente sea más intensa para el drenaje biliar que para el pancreático, por lo que al anular dicha estimulación con la vagotomía, será más improbable que se invierta el gradiente de presión entre vía biliar y drenaje pancreático. Esto dificultará todavía más la llegada de bilis al páncreas.
- F. Al disminuir las sales biliares intraductales también se **disminuiría el riesgo de lesión del recubrimiento de los conductos** y por consiguiente se disminuiría la fuga de las enzimas al espacio intersticial donde iniciaría las cascadas bioquímicas de la enfermedad al no haber inhibidores que las frenen en dicho espacio.
- G. La vagotomía quizá podría tener algún **efecto en la irrigación del páncreas** al modular el tono vasomotor o a través de la liberación de óxido nítrico. Una mala irrigación evita la llegada de los inhibidores circulantes a los sitios iniciales de acción de las enzimas pancreáticas.
- H. También podría tener algún **efecto en el tono del esfínter de Oddi**. Cuando este se cierra, se favorece una mayor presión intraductal con la consiguiente fuga enzimática, como ocurriría en la ingesta de alcohol.

¿**Existe mejoría** en la evolución de la pancreatitis aguda, manifestada por criterios histopatológicos y elevación enzimática en suero, en un grupo de ratas wistar inducidas experimentalmente a la enfermedad y sometidas a vagotomía troncular en comparación con otro grupo inducido de igual manera a la enfermedad sin ser sometido a vagotomía?

El **objetivo central de este estudio** fue investigar en ratas wistar la evolución de la pancreatitis aguda utilizando criterios de severidad histopatológica y medición de amilasa sérica en dos grupos sometidos al mismo modelo de inducción de pancreatitis y de los cuales, un grupo fue sometido adicionalmente al procedimiento de vagotomía troncular teniendo como hipótesis de trabajo que **las ratas sometidas a vagotomía troncular presentarían un curso de menor severidad** en la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Animales

Se utilizaron **dos grupos de cinco ratas Wistar** con un **peso de 307 +/- 21 grs.** Estas fueron mantenidas en un bioterio dentro de jaulas metabólicas dentro de un rango de temperatura ambiental entre 18 y 24 grados centígrados en condiciones normales de luz/oscuridad. Fueron alimentadas con alimento estandarizado para ratas y agua, ambos a libre demanda. Las ratas fueron manejadas según los **procedimientos recomendados por la Ley de Protección a los Animales (95)** y por la **Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio editada por el National Research Council de Estados Unidos (114).**

Anestesia y Procedimientos Quirúrgicos

Se administró a las ratas anestesia general utilizando **Ketamina** para uso veterinario a dosis de **60 mg/kg por vía intramuscular** y **Xilacina** a dosis de **20 mg/kg** también por vía intramuscular. Se realizó incisión abdominal sobre línea media disecando los tejidos de la pared abdominal hasta llegar a la cavidad abdominal. Dentro de la cavidad abdominal fueron identificados con mínima manipulación de los tejidos el duodeno, el páncreas y el conducto de drenaje pancreático y biliar. Este **conducto fue ligado con un nudo simple de seda calibre tres ceros en la región previa a su unión con el conducto de drenaje biliar y de la desembocadura a duodeno** evitando así el ingreso de bilis al páncreas.

Diseño Experimental

Fueron utilizados 2 grupos de ratas:

Grupo Control: Constituido inicialmente por 8 ratas de las cuales fallecieron 3 al momento de la inducción anestésica o durante el procedimiento por efectos de la misma. De las **5 ratas** restantes a cada una se le tomó muestra intracardiaca de **sangre para determinación de amilasa sérica** antes de realizar otros procedimientos. Posteriormente les

fue **ligado el conducto de drenaje pancreático** de acuerdo a la técnica ya descrita sin realizarles algún otro procedimiento, y cerrando la pared abdominal con surgete continuo utilizando nylon calibre 4 ceros en un solo plano. Este grupo fue sometido nuevamente a **toma de muestra de sangre intracardiaca a las 2 horas y a las 4 horas** de la ligadura del conducto de drenaje pancreático. Inmediatamente despues de la toma de la última muestra de amilasa, las ratas fueron sacrificadas con inyección intravenosa de 1 ml de cloruro de potasio bajo efectos de anestesia general y se les realizó **escisión total del pancreas** y estructuras vecinas para su estudio histopatológico.

Grupo Experimental: Integrado inicialmente por 7 ratas de las cuales una falleció antes de concluir el estudio y la otra fue excluida del estudio por ocurrir alteración de una de sus muestras de sangre extraida, quedando **5 ratas**. Este grupo fue sometido a **ligadura del conducto** de drenaje pancreático utilizando el mismo procedimiento que en el grupo control. Se realizó además **vagotomía troncular total infradiaphragmática realizando sección de un tramo de 3 mm de esofago terminal** y ligando con nudos simples de seda calibre tres ceros tanto el cabo distal del esófago como el cabo de la unión al estómago. De igual manera se cerró la pared adominal con nylon calibre 4 ceros utilizando surgete continuo en un plano. Este grupo también fue sometido a tomas de **muestra de sange** por vía intracardiaca a las **2 y a las 4 horas de la ligadura** del conducto de drenaje pancreático. Posteriormente fueron sacrificads con inyección intravenosa de 1 ml de cloruro de potasio bajo anestesia general y sometidas a **escisión total del pancreas** y estructuras vecinas para su estudio histopatológico.

Ensayo para la determinación de amilasa sérica

Después de extraer el suero mediante **centrifugación** de las muestras de sangre, este fue colocado en **tubos ependorf** y procesado para determinación de amilasa en un **autoanalizador de química clínica llab 600**, con un **cambio de absorbancia a los 2 minutos y a 405 nm de longitud de onda** (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA). Los resultados fueron expresados como unidades de actividad de amilasa, por litro de plasma (U/l).

Preparación de los cortes histológicos

El tejido pancreático fue fijado en **formaldehido**. Posteriormente fue incluido en **bloques de parafina** y cortado en secciones de **5 micrometros**. Fue teñido con **hematoxilina y eosina**. Las laminillas obtenidas fueron **leídas por dos patólogos utilizando técnica ciega aleatoria**. La interpretación histológica llevó a una **calificación de severidad de la pancreatitis** donde la mayor cantidad equivale a una mayor severidad en base a la tabla 2 de la referencia 94. (Tabla 2)

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como **promedios de cada grupo** y sometidos a analisis estadístico utilizando la **Prueba T para muestras independientes asumiendo varianzas iguales** con el programa de computación **SPSS**. Los valores de **P menores a 0.005** fueron **considerados como diferencias significativas** entre grupos, no debidas al azar.

RESULTADOS

La ligadura del conducto de drenaje pancreático produjo hiperamilasemia en las ratas de ambos grupos experimentales a las dos y a las cuatro horas de la misma. En el grupo control la media de la amilasa basal fue 630 U/l y en el grupo sometido a vāgotomía la media fue de 553 U/l. El grupo control presentó una elevación promedio de 522 U/l con respecto a la basal a las dos horas de la ligadura mientras que el grupo experimental únicamente presentó un incremento promedio de 138 U/l para el mismo periodo. A las 4 horas la elevación promedio de la amilasa en el grupo control fue de 1,149 U/l con respecto a la basal y en el grupo experimental fue de 534 U/l para las mismas variables.

Los resultados de histopatología mostraron una calificación de severidad promedio de 3.1 en el grupo control y de 2.3 en el grupo experimental. La principal diferencia se observó valorando el edema pancreático. En el grupo control el promedio de calificación fue de 2.9 mientras que en el grupo experimental fue de 2.3. La otra diferencia entre grupos se encontró valorando necrosis hemorrágica que se presentó en una sola rata del grupo control sin presentarse en el grupo experimental.

Se utilizó la Prueba T para muestras independientes asumiendo varianzas iguales con el programa SPSS encontrando el valor de alfa para la medición basal de amilasa en ambos grupos en 0.202 que no es significativo. El valor de alfa para la medición de amilasa a las 2 horas en ambos grupos fue de 0.023. El valor de alfa a las 4 horas fue 0.030 y el valor de alfa para la calificación de patología fue de 0.035 siendo ambos también significativos. Lo anterior nos expresa en la muestra basal de ambos grupos que no existe diferencia significativa entre los grupos, lo cual es de esperarse ya que las condiciones de ambos grupos son similares antes del experimento. Todos los valores de alfa fueron significativos después de iniciar el experimento, lo cual confirma nuestra hipótesis de trabajo como verdadera.

Ver Tablas 1 y 2, y Figuras 2 y 3.

DISCUSION

El **tratamiento de la pancreatitis** aguda continúa siendo **sujeto de debate médico**. Los manejos encaminados al tratamiento de la misma están basados en los conocimientos que tenemos de su patogenesis y fisiopatología. Sabemos que la pancreatitis aguda ocurre por la **autodigestión del páncreas** por sus propias enzimas en una etapa terminal de la enfermedad. Sin embargo para que estas enzimas existan, sean activadas y autodigieran el páncreas, es necesario que se den fenómenos fisiológicos en los que el **nervio vago y otras vías nerviosas ejercen un papel de mediadores**. El modelo utilizado para el presente estudio es reconocido como uno de los mejores para el estudio de la pancreatitis aguda experimental. (94)

En el presente estudio **confirmamos la presencia de pancreatitis aguda utilizando la ligadura del conducto principal** de drenaje pancreático de acuerdo a lo descrito por otros investigadores.

Las enzimas pancreáticas son sintetizadas y almacenadas en las células acinares pancreáticas. Estas son liberadas al drenaje pancreático, y de ahí al duodeno por la acción de la colecistoquinina. Esta hormona es liberada por el duodeno al torrente circulatorio en respuesta a la presencia de ácidos grasos, oligopéptidos y algunos aminoácidos en la luz duodenal. Según otros trabajos de investigación existe **evidencia de que la secreción de colecistoquinina requiere de impulsos nerviosos transmitidos por terminales nerviosas duodenales que utilizan vías vagales** para su efecto. Se ha demostrado en perros que la **secreción enzimática del páncreas normal en el perro es bloqueada por anestésicos** locales como la lidocaina. Incluso un trabajo de compañeros nuestros realizado el año anterior concluyó que el uso de lidocaina en infusión intraduodenal mejoró el curso de la pancreatitis aguda inducida experimentalmente.

Pese a que la evidencia científica con la que contamos nos orienta a pensar en la importancia del nervio vago para permitir los impulsos nerviosos que llevan a la aparición de pancreatitis aguda, **no encontramos en la literatura médica ningún trabajo** que demuestre que al seccionar el nervio vago, la secuencia de efectos fisiopatológicos de la enfermedad sería interrumpida al menos parcialmente para lograr un curso de menor severidad.

En este estudio pudimos observar que ambos grupos sometidos a oclusión del drenaje pancreático presentaron datos tanto bioquímicos como histopatológicos de pancreatitis aguda. Sin embargo, el grupo que además **fue sometido a sección del nervio vago (grupo experimental), mostró un curso de menor severidad estadísticamente significativo.** En este grupo las elevaciones de amilasa sérica a las 2 y a las 4 horas de la ligadura del conducto pancreático fueron considerablemente menores que en el grupo que no fue sometido a vagotomía. El grupo experimental presentó también una calificación de histopatología de menor severidad para edema, y no presentó necrosis o hemorragia. En el grupo control el edema pancreático fue mayor y además fue el único donde se presentó necrosis y hemorragia.

Los resultados nos orientan a pensar que los **mecanismos fisiopatológicos de la pancreatitis aguda interactúan con la vagotomía de la manera expresada en la introducción del presente trabajo.** Hace falta estudiar en **nuevos protocolos de estudio** estos fenómenos de manera más profunda cada uno de los mecanismos propuestos. También es necesario realizar estos estudios en otras especies animales y comparar los resultados para que en un futuro se pueda pensar en este procedimiento como una **alternativa para el manejo de la pancreatitis aguda en humanos.**

Para cualquier médico o investigador que desee continuar la línea de investigación iniciada en el presente trabajo nos ponemos a su servicio en la localización indicada al final del presente escrito.

CONCLUSION

La vagotomía aguda mejora el curso temprano de la pancreatitis aguda inducida experimentalmente por oclusión del drenaje pancreático en ratas wistar utilizando criterios bioquímicos e histopatológicos como medio de evaluación de la severidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Singh M, Webster P. Pancreatic Exocrine Secretion de Clinics in Gastroenterology, Saunders Company LTD. Vol. 10, No. 3, Septiembre 1981, p. 555-581.
2. Vaquero E, Molero X, Puig-Divi V y col. Contrasting effects of circulating nitric oxide and nitrenergic transmission on exocrine pancreatic secretion in rats. *Gut*, 1998; 43: 684-691.
3. Schreurs V, Swarts H, DePont J, y col. Role of calcium in exocrine pancreatic secretion. Comparison of calcium and magnesium movements in rabbit pancreas. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1976; 436: 664-674.
4. Petersen O, Iwatsuki N. The role of calcium in pancreatic acinar cell stimulus-secretion coupling: An electrophysiological approach. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1978; 307: 599-617.
5. Meyer J. *Pancreatic Physiology. The Pancreas*.
6. Fahrenkrug J, Schaffalitzky O, Holst J y col. Vasoactive intestinal polypeptide in vagally mediated pancreatic secretion of fluid and HCO₃. *Am J Physiol* 1979; 237: 535.
7. Debas H, Konturek S y Grossman M. Effect of extragastric and truncal vagotomy on pancreatic secretion in the dog. *Am J Physiol*, 1975; 228: 1172.
8. Malagelada J, Go V y Summerskill W. Altered pancreatic and biliary function after vagotomy and pyloroplasty. *Gastroenterology*, 1974; 66: 22.
9. MacGregor I, Parent J y Meyer J. Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man. *Gastroenterology* 1977; 72: 195.
10. Mayer E, Thomson J, Jehn D y col. Gastric emptying and sieving of solid food and pancreatic and biliary secretions after solid meals in patients with nonresective ulcer surgery. *Gastroenterology* 1984; 87: 1264.
11. Schwartz S, Shires G. Spencer F. *Principles of surgery*. Nueva York: Mc Graw Hill, 1994: 1406-1416.
12. Soergel K. *Acute Pancreatitis. The Pancreas*.
13. Sarner, M., y Cotton, P.B. Classification of Pancreatitis. *Gut*, 1984; 5: 756.
14. Singer, M. V., Gyr. K., y Sarles, H. Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology*, 1985; 89: 683.

15. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas del sector salud y seguridad social, cuaderno núm. 16. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 2000; 16: 47-67.
16. Ranson J. Acute Pancreatitis: Pathogenesis, Outcome and Treatment. Tomado de *Clinics in Gastroenterology*, Vol. 13, No. 3, Septiembre 1984: 843-863.
17. Ranson J. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1974; 139: 69-81.
18. Opie, E. L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1901; 12: 182.
19. Anderson, M. C., Mehn, W. H., y Methad, H. L. An evaluation of the common channel as a factor in pancreatic or biliary disease. *Ann. Surg.*, 1960; 151: 379.
20. Farmer, R. C., Maslin, S. C. y Reber, H. A. Acute Pancreatitis - role of duct permeability. *Surg. Forum* 1983; 34: 224.
21. Creutzfeldt, W., y Schmidt, H. Aetiology and pathogenesis of pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1970; 5 (Suppl. 6): 47.
22. Ming-Chai, C. Diet-induced pancreatitis in China. *J. Clin. Gastroenterol* 1987; 8: 611.
23. Venu, R. P., Geenen, J. E., Hogan, W. J. y col. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and treatment of choledochocoele. *Gastroenterology*, 1984; 87: 1144.
24. Lotveit, T., Aune, S., Johnsrud, N. K., y col. The clinical significance of juxta-papillary duodenal diverticula. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1975; 10 (Suppl. 34): 22.
25. Adler, G., Rohr, G., y Kern, H. F. Alteration of membrane fusion as a cause of acute pancreatitis in the rat. *Dig. Dis. Sci.*, 1982; 27: 993.
26. Klöppel, G., Dreyer, T., Willemer, S. y col. Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch.*, 1986; 409: 791.
27. Rao N, Lombardi B. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis in mice. Intraparenchymal activation of zymogens, and other enzyme changes in pancreas and serum. *Gastroenterology*, 1976; 70: 720.
28. Ranson J. Acute Pancreatitis: Pathogenesis, Outcome and Treatment. de *Clinics in Gastroenterology*, vol. 13, No. 3, Septiembre de 1984, pp. 843-863.

29. Pong-Tejeda C, Malagón-Hidalgo H, Wanzke-del Angel V, y col. Pancreatitis aguda: Tendencias actuales en su diagnóstico y manejo. *Rev Med La Salle* 1999; 20(2): 127-144.
30. Calleja GC, y col. Acute Pancreatitis. *Med Clin North Am* 1993; 77(5): 1037-1056.
31. Pubols, M. H., Bartelt, D. C., Greene, L. J. Trypsin inhibitor from human pancreas and pancreatic juice. *J. Biol. Chem.*, 1974; 249: 2235.
32. Geokas, M. C., Rinderknecht, H., Swanson, V, y col. The role of elastase in acute hemorrhagic pancreatitis in man. *Lab. Invest.*, 1968; 19: 235.
33. Lason A. Acute pancreatitis in man. A clinical and biochemical study of pathophysiology and treatment. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984; 19 (Suppl. 99): 1.
34. Borgström, A., Lason, A. Trypsin-alpha1-protease inhibitor complexes in serum and clinical course of acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984; 19: 1119.
35. Gukovsky I, Gukovskaya A, Blinman T y col. Early NF-kB activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am J Physiol*, 1998; 275: G1402-G1414.
36. Norman J, Fink G, Franz M y col. Active Interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis. *Ann Surg*, 1996; 223: 163-169.
37. Eubanks J, Sabek O, Kotb M y col. Acute pancreatitis induces cytokine production in endotoxin-resistant mice. *Ann Surg*, 1998; 227: 904-911.
38. Eubanks J, Sabek O, Kotb M y col. Acute Pancreatitis Induces Cytokine Production in Endotoxin-Resistant Mice. *Ann Surg*, 1998; 227: 904-911.
39. Denham W, Denham D, Yang J y col. Transient human gene therapy. A novel cytokine regulatory strategy for experimental pancreatitis. *Ann Surg*, 1998; 227: 812-820.
40. Ohshio G, Saluja A, Leli U, y col. Esterase inhibitors prevent lysosomal enzyme redistribution in two noninvasive models of experimental pancreatitis. *Gastroenterol.* 1989; 96: 853-859.
41. Werner J, Z'graggen K, Fernández C y col. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1. *Ann Surg*, 1999; 226: 834-842.
42. Foitzik T, Faulhaber J, Hotz H, y col. Endothelin receptor blockade improves fluid sequestration, pancreatic capillary blood flow, and survival in severe experimental pancreatitis. *Ann Surg*, 1998; 228: 670-675.
43. Schmidt J, Rattner D, Lawandrowski K, y col. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*, 1992; Enero: 44-56.

44. Ohshio G, Saluja A, Steer M. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterol*, 1991; 100: 196-202.
45. Lerch M, Saluja K, Dawra R, y col. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterol*, 1992; 103: 205-213.
46. Powley T, Berthoud H, Fox E, Laughton W. The dorsal vagal complex forms a sensory-motor lattice: the circuitry of gastrointestinal reflexes. En: Ritter S, Ritter RC, Barnes CD, eds. *Neuroanatomy and physiology of abdominal vagal afferents*. Boca Raton, FL: CRC, 1992: 55-79.
47. DeMyer W. *Neuroanatomy*. Pennsylvania: Harwal Publishing Company, 1988: 150.
48. Dragstedt L. Vagotomy for gastroduodenal ulcer. *Ann Surg* 1949; 122: 973.
49. Dragstedt L y Owens F. Supradiaphragmatic secretion of vagus nerves in treatment of duodenal ulcer. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1943; 53: 152.
50. Sabiston D. *Tratado de patología quirúrgica*. México: Editorial Interamericana, 1995: 871.
51. Zinner M. *Maingot Operaciones Abdominales*. 1998. 10a edición. Editorial Médica Panamericana.
52. Buck J, Sorensen V, Fath J y col. Severe Pancreatico-Duodenal Injuries: The Effectiveness of Pyloric Exclusion with Vagotomy. *Am Surg*, 1992; 58: 557-561.
53. Mouret J. Contribution a l'étude des cellules glandulaires (pancreas). *Anat Physiol*, 1895; 31: 221-236.
54. Gorelick F, Matovcik L. Lysosomal Enzymes and Pancreatitis. *Gastroenterol*, 1995; 109-2: 620-625.
55. Fried G, Ogden W, Greeley G. Correlation of release and actions of cholecystokinin in dogs before and after vagotomy. *Surgery*, 1983; 93: 786.
56. Strah K, Pappas T, Melendez R, y col. Contrasting cholinergic dependence of pancreatic and gallbladder responses to cholecystokinin. *Am J Physiol*, 1986; 250: G665.
57. Singer M, Solomon T, Rammert H y col. Effect of atropine on pancreatic response to HCl and secretin. *Am Jour Fisiol*, 1981; 240: G376-G380.
58. Gardner J, Jensen R. Gastrointestinal peptides: The basis of action at the cellular level, en *Recent Progress in Hormone Research*, vol. 39, Nueva York, Academic, 1983.

59. Solomon T. Regulation of pancreatic secretion. *Clin Gastroenterol*, 1984; 13: 657-60.
60. Greenberger N, Toskes P, Isselbacher K. Pancreatitis Aguda y Crónica, en *Principios de Medicina Interna de Harrison, Wilson, Braunwald, Isselbacher*. Ed. Interamericana, México, 1991: vol. 2: 1977.
61. Bunch G, Shields R. The effects of vagotomy on the intestinal handling of water and electrolites. *Gut*, 1973; 14: 116.
62. Masclee A, Jansen J, Driessen W y col. Effect of truncal vagotomy on cholecystokinin release, gallbladder contraction, and gallbladder sensitivity to cholecystokinin in humans. *Gastroenterol*, 1990; 98: 1338.
63. Lundberg J, Hökfelt T, Nilsson G, y col. Peptide neurons in the vagus, splanchnic and sciatic nerves. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1978; 104, 499-501.
64. Solomon T. Regulation of Pancreatic Secretion, de *Clinics in Gastroenterology*, vol. 13, No. 3, Septiembre de 1984, p. 657-678.
65. Grossman M, Konturek S. Gastric acid does drive pancreatic bicarbonate secretion. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1974; 9: 299-302.
66. Li Y, Owyang C. Endogenous Cholecystokinin Stimulates Pancreatic Enzyme Secretion Via Vagal Afferent Pathway in Rats. *Gastroenterol*, 1994; 107: 525-531.
67. Li Y, Owyang C. Vagal afferent pathway mediates physiological action of cholecystokinin on pancreatic enzyme secretion. *J Clin Invest*, 1993; 92: 418-424.
68. Malagelada J, Go V, Summerskill W. Altered pancreatic and biliary function after vagotomy and pyloroplasty. *Gastroenterol*, 1974; 66: 22-27.
69. Moreland H, Johnson L. Effect of vagotomy on pancreatic secretion stimulated by endogenous and exogenous secretin. *Gastroenterol*, 1971; 60: 425-431.
70. Beglinger C, Grossman M, Solomon T. Interaction between stimulants of exocrine pancreatic secretion in dogs. *Am Jour Physiol*, 1984; 246: G173-G179.
71. Owyang C, May D, Louie D. Trypsin suppression of pancreatic enzyme secretion. Differential effect on cholecystokinin release and the enteropancreatic reflex. *Gastroenterology*, 1986; 91: 637-643.
72. Malagelada J, Go V, Summerskill W. Altered pancreatic and biliary function after vagotomy and pyloroplasty. *Gastroenterology*, 1974; 66: 22-27.

73. Valenzuela J, Weiner K, Saad C. Cholinergic stimulation of human pancreatic secretion. *Dig Dis Sci*, 1986; 31: 615-619.
74. Adler G, Beglinger C, Braun U. Interaction of the Cholinergic System and Cholecystokinin in the Regulation of Endogenous and Exogenous Stimulation of Pancreatic Secretion in Humans. *Gastroenterology*, 1991; 100: 537-543.
75. Singer M, Niebel W, Uhde K, y col. Dose-response effects of atropine on pancreatic response to secretin before and after truncal vagotomy. *Am J Physiol*, 1985; 248: G532-G538.
76. Singer M, Niebel W, Jansen J, y col. Pancreatic secretory response to intravenous caerulein and intraduodenal tryptophan studies: before and after stepwise removal of the extrinsic nerves of the pancreas in dogs. *Gastroenterology*, 1989; 96: 925-934.
77. Li Y, Hao Y, Owyang C. Cholecystokinin (CCK) and non-CCK stimulated pancreatic enzyme secretion are mediated by gastroduodenal mucosal vagal afferent fibers: functional evidence for distinct membrane afferent receptors. *Gastroenterol*, 1994; A: 303.
78. Li Y, Owyang C. Somatostatin inhibits pancreatic enzyme secretion at a central vagal site. *Am J Physiol*, 1993; 265: G251-G257.
79. Singer M, Niebel W, Beglinder C. Pancreatic exocrine secretion in dogs with an autotransplanted entire jejunioileum. *Gastroenterology*, 1989; 96: A475.
80. Li Y, Owyang C. Pancreatic adaptation following vagotomy is mediated by recruitment of CCK-sensitive duodenal myenteric neurons: involvement of a gastrin-releasing (GRP) neural pathway. *Gastroenterol*, 1994; A: 303.
81. Gallagher, S, Sankaran H, Williams J. Mechanisms of scorpion toxin-induced enzyme secretion in rat pancreas. *Gastroenterol*, 1981; 80: 970.
82. Wormsley R. Stimulation of pancreatic secretion by intraduodenal infusion of bile salts. *Lancet*, 1970; ii: 586-588.
83. Saperas E, Mourelle M, Santos J, y col. Central vagal activation by an analogue of TRH stimulates gastric nitric oxide release in rats. *Am J Physiol*, 1995; 268: G895-G899.
84. Konturek J, Hengst K, Kulesza E, y col. Role of endogenous nitric oxide in the control of exocrine and endocrine pancreatic secretion in humans. *Gut*, 1997; 40: 86-91.
85. Katschinski M, Dahmen G, Reinshagen M y col. Cephalic Stimulation of Gastrointestinal Secretory and Motor Responses in Humans. *Gastroenterology*, 1992; 103: 383-391.

86. Okumura T, Pappas T, Taylor I. Pancreatic Polypeptide Microinjection into the Dorsal Motor Nucleus inhibits Pancreatic Secretion in Rats. *Gastroenterol*, 1995; 108: 1517-1525.
87. Li Y, Jiang Y, Owyang C. Central CGRP inhibits pancreatic enzyme secretion by modulation of vagal parasympathetic outflow. *Am J Physiol*, 1998; 275: G957-G963.
88. Adler G, Hahn C, Kern H, y col. Cerulein-induced pancreatitis in rats: increased lysosomal enzyme activity and autophagocytosis. *Digestion*, 1985; 32: 10-18.
89. Li Y, Owyang C. Endogenous Cholecystokinin Stimulates Pancreatic Enzyme Secretion Via Vagal Afferent Pathway in Rats. *Gastroenterol*, 1994; 107: 525-531.
90. Fisher R, Rock E, Malmud L. Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterol*, 1985; 89: 716.
91. Hopman W, Jansen J, Lambers C. Plasma cholecystokinin response to a liquid fat meal in vagotomized patients. *Ann Surg*, 1984; 200: 693.
92. Steer M. y col. Pancreatitis. The role of lysosomes. *Dig Dis Sci*, 1984; 29: 934.
93. Leach S, Modlin I, Scheele G, y col. Intracelular activation of digestive zymogens in rat pancreatic acini. Stimulation by high doses of cholecystokinin. *J Clin Invest*, 1991; 87: 362-366.
94. Schmidt J, Rattner D, Lewandrowski K, y col. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*, 1992; 215 (1): 44-56.
95. Ley de protección a los animales del Distrito Federal. Publicada 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.
96. Becker S, Biebel W, Sender M. Nervous control of gastric and pancreatic secretory response to 2-deoxy-D-glucose in the dog. *Digestion*, 1988; 39: 187-196.
97. Quezada V, Martinez H. Determinación de amilasa serica postinfusión duodenal de lidocaina al 2% en pancreatitis aguda. Tesis de Especialidad, UNAM, IMSS, 1999.
98. Larsson, L, Rehfeld. Localization and molecular heterogeneity of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system. *Brain Research*, 1979; 165, 201-218.
99. Larsson L, Rehfeld J. Peptidergic and adrenergic innervation of pancreatic ganglia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1979; 14, 433-437.
100. Konturek S, Becker H, Thompson J. Effect of vagotomy on hormones stimulating pancreatic secretion. *Archives of Surgery*, 1974; 108: 704-708.
101. Moreland H, Johnson L. Effect of vagotomy on pancreatic secretion stimulated by endogenous and exogenous secretin. *Gastroenterology*, 1971; 60: 425-431.

102. Okumura T, Pappas T, Taylor I. Pancreatic Polypeptide Microinjection into the dorsal motor nucleus inhibits pancreatic secretion in rats. *Gastroenterol*, 1995; 108: 1517-1525.
103. Li P, Chang T, Chey W. Secretin inhibits gastric acid secretion via a vagal afferent pathway in rats. *Am J Physiol*, 1998; G22-G28.
104. Lüthen R, Niederau C, Niederau M y col. Influence of ductal pressure and infusates on activity and subcellular distribution of lysosomal enzymes in the rat pancreas. *Gastroenterol*, 1995; 109: 573-581.
105. Li Y, Owyang C. Endogenous cholecystokinin stimulates pancreatic enzyme secretion via vagal afferent pathway in rats. *Gastroenterol*, 1994; 107: 525-531.
106. Montesano Delfin JR. Manual del protocolo de investigación. México: Auroch, 1999:123-137.
107. Mayer J, y col. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, 1999; 46 (29): 2757-63.
108. Niederau C, y col. New developments in the pathophysiology of inflammatory pancreatic disease. *Hepatogastroenterology*, 1999; 46 (29): 2722.
109. Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Engl J Med*, 1987; 316: 144.
110. Nagai H, Henrich H, Wünsch PH, y col. Role of pancreatic enzymes and their substrates in autodigestion of the pancreas: in vitro studies with isolated rat pancreatic acini. *Gastroenterology*, 1989; 96: 838.
111. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from, and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am*, 1990; 19: 793.
112. Cameron JL, Mehigan D, Zuidema GD. Evaluation of atropine in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1979; 148: 206.
113. Steinberg WM, Schlesselman SE. Treatment of acute pancreatitis: comparison of animal and human studies. *Gastroenterology*, 1987; 93: 1420.
114. Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio editada por el "Institute of Laboratory Anima Resources" de la "Commission on Life Sciences" del "National Reseach Council" de Estados Unidos y traducida al español por la Academia Nacional de Medicina; México, 1999.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1

CRITERIOS HISTOPATOLOGICOS PARA EVALUAR LA SEVERIDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA

TABLA 2

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO

FIGURA 1

A. ANATOMIA DEL PANCREAS (arriba)

B. ANATOMIA DEL DRENAJE PANCREATICO (abajo)

FIGURA 2

GRAFICA DE RESULTADOS DEL EXPERIMENTO

FIGURA 3

IMÁGENES DE LOS CORTES HISTOLOGICOS DEL PANCREAS

CRITERIOS DE EVALUACION HISTOPATOLOGICA

Tabla 1

EDEMA

- 0 AUSENTE
- 0.5 EXPANSION FOCAL DE SEPTOS INTERLOBARES
- 1 EXPANSION DIFUSA DE SEPTOS INTERLOBARES
- 1.5 IGUAL QUE 1 + EXPANSION FOCAL DE SEPTOS INTERLOBULARES
- 2 IGUAL QUE 1 + EXPANSION DIFUSA DE SEPTOS INTERLOBULARES
- 2.5 IGUAL QUE 2 + EXPANSION FOCAL DE SEPTOS INTERACINARES
- 3 IGUAL QUE 2 + EXPANSION DIFUSA DE SEPTOS INTERACINARES
- 3.5 IGUAL QUE 3 + EXPANSION FOCAL DE ESPACIOS INERCELULARES
- 4 IGUAL QUE 3 + EXPANSION DIFUSA DE ESPACIOS INTERCELULARES

NECROSIS ACINAR

- 0 AUSENTE
- 0.5 OCURRENCIA FOCAL DE 1 A 4 CELULAS NECROTICAS
- 1 OCURRENCIA DIFUSA DE 1 A 4 CELULAS NECROTICAS
- 1.5 IGUAL QUE 1 + OCURRENCIA FOCAL DE 5 A 10 CELULAS NECROTICAS
- 2 OCURRENCIA DIFUSA DE 5 A 10 CELULAS NECROTICAS
- 2.5 IGUAL QUE 2 + OCURRENCIA FOCAL DE 11 A 16 CELULAS NECROTICAS
- 3 OCURRENCIA DIFUSA DE 11 A 16 CELULAS NECROTICAS
- 3.5 IGUAL QUE 3 + OCURRENCIA FOCAL DE MAS DE 16 CELULAS NECROTICAS
- 4 MAS DE 16 CELULAS NECROTICAS

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 8 O MAS FOCOS

INFLAMACION E INFILTRADO PERIVASCULAR

- 0 0 A 1 LEUCOCITOS INTRALOBULARES O PERIVASCULARES
- 0.5 2 A 5 LEUCOCITOS INTRALOBULARES O PERIVASCULARES
- 1 6 A 10 LEUCOCITOS INTRALOBULARES O PERIVASCULARES
- 1.5 11 A 15 LEUCOCITOS INTRALOBULARES O PERIVASCULARES
- 2 16 A 20 LEUCOCITOS INTRALOBULARES O PERIVASCULARES
- 2.5 21 A 25 LEUCOCITOS INTRALOBULARES O PERIVASCULARES
- 3 26 A 30 LEUCOCITOS INTRALOBULARES O PERIVASCULARES
- 3.5 MAS DE 30 LEUCOCITOS O MICROABSCESOS FOCALES
- 4 MAS DE 35 LEUCOCITOS O MICROABSCESOS CONFLUENTES

TABLA DE RESULTADOS

NUM RATA	VALORES DE AMILASA SERICA			CALIFICACION DE SEVERIDAD HISTOPATOLOGICA				
	BASAL	2 HRS	4 HRS	EDEMA	NECR ACIN	HEMO NECR	INFLA	TOTAL

GRUPO CONTROL (SIN VAGOTOMIA)								
2	550	1056	1125	3	0	1	0	4
3	563	706	2554	3	0	0	0	3
4	816	1191	1535	3	0	0	0	3
5	588	1640	1894	3	0	0	0	3
7	633	1169	1791	2.5	0	0	0	2.5
PROM	630	1152	1779	2.9	0	0.2	0	3.1

GRUPO EXPERIMENTAL (CON VAGOTOMIA)								
9	618	876	1455	2.5	0	0	0	2.5
11	541	638	1274	1.5	0	0	0	1.5
12	466	473	818	2.5	0	0	0	2.5
14	578	781	946	2.5	0	0	0	2.5
15	566	691	946	2.5	0	0	0	2.5
PROM	553	691	1087	2.3	0	0	0	2.3

Tabla 2

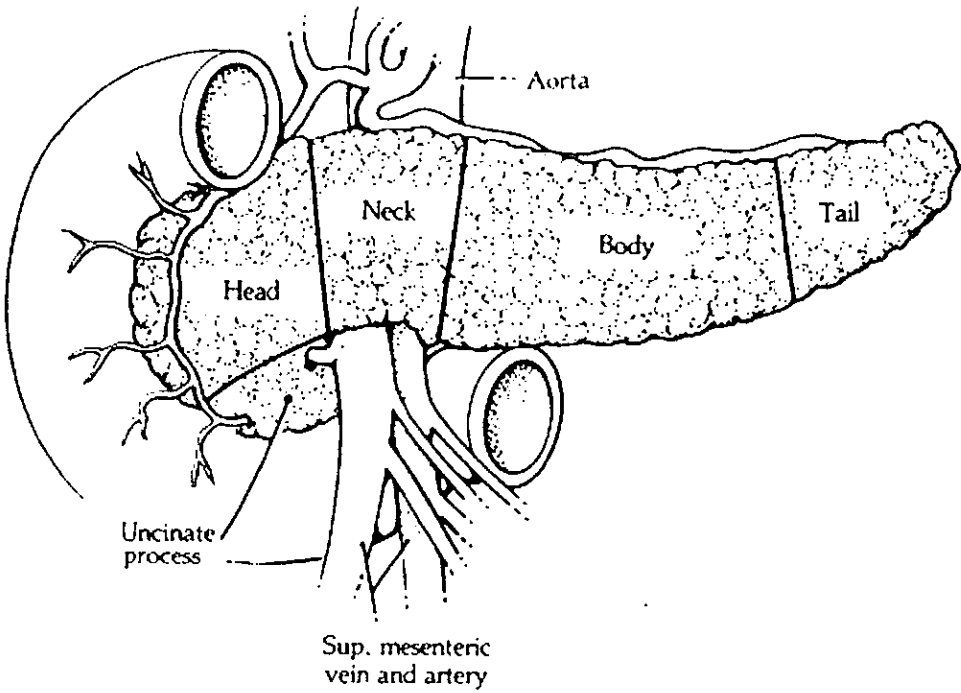


Figura 1A - ANATOMIA DEL PANCREAS

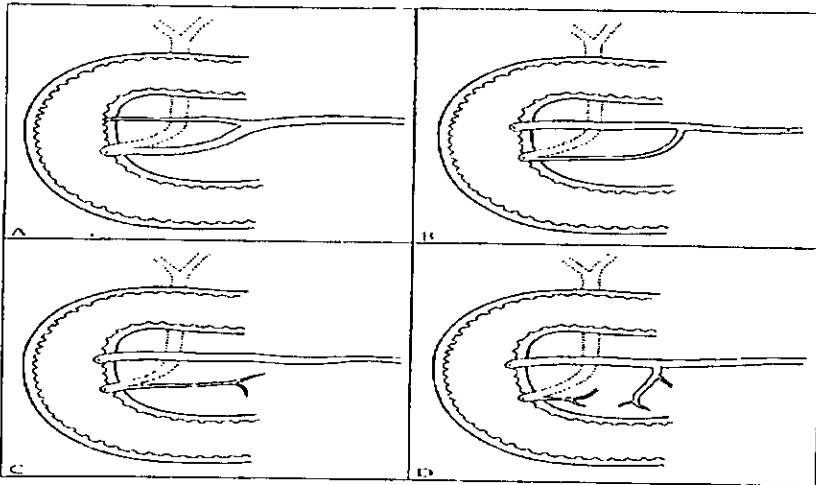


Figura 1B - ANATOMIA DEL CONDUCTO DE DRENAJE PANCREATICO

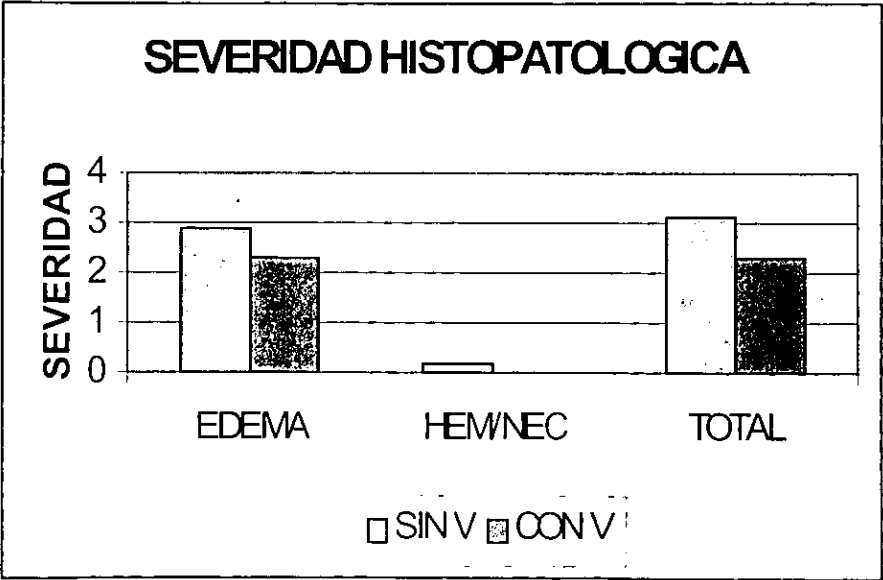
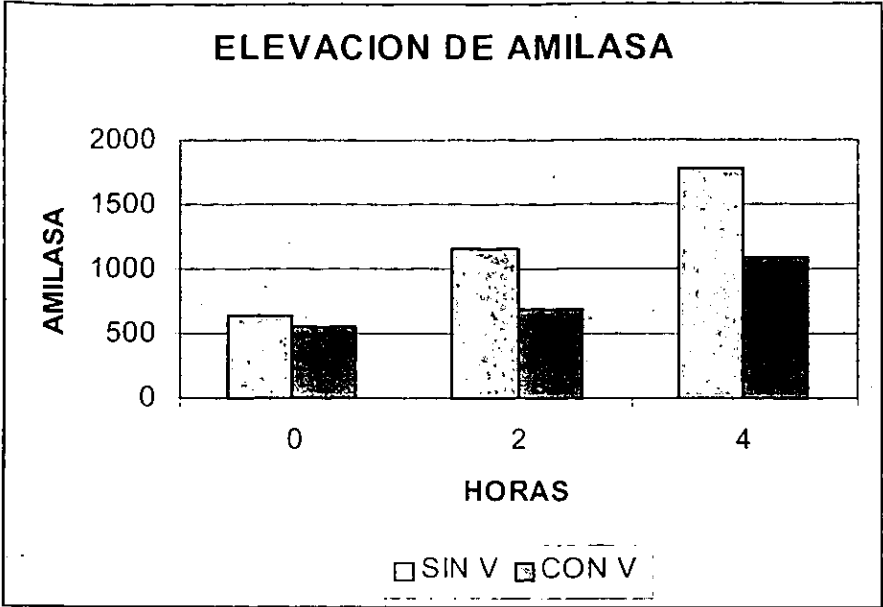


Figura 2

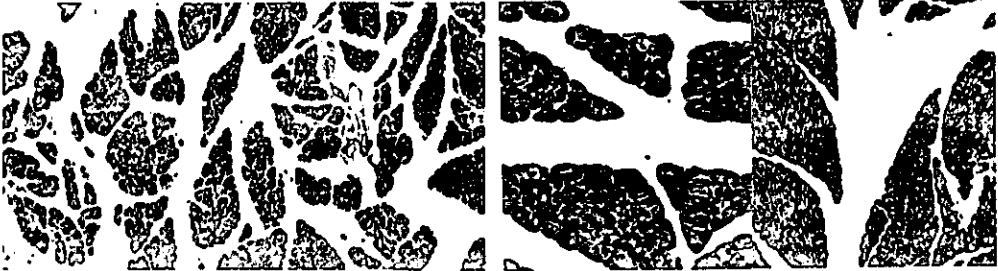
CORTES HISTOLOGICOS

Figura 3

GRADOS DE SEVERIDAD HISTOPATOLÓGICA



GRADO 0.5



GRADO 1.0

GRADO 2.5



GRADO 3

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Jesús Arenas Osuna** por su asesoría en el estudio y por facilitar los medios para su realización.

Al **Dr. Víctor Quezada Salas** por sugerir la idea original de realizar el presente estudio, por su apoyo y por su asesoría en el mismo.

Al **Dr. Hector Martínez Gómez** por su asesoría.

Al **Dr. Daniel Salazar Exaire** por su asesoría y por proporcionar el area física para el estudio con parte del instrumental de trabajo.

A los **Químicos del Laboratorio de Inmunohistoquímica del Hospital Infantil Federico Gómez** que colaboraron y facilitaron la realización del presente estudio en todo momento.

Al **Dr. Benjamín León** por su asesoramiento, proporcionar las ratas y colaborar en el trabajo de laboratorio.

Al **Quim. Armando Aranda Melgar** por su colaboración en el trabajo de laboratorio ayudandonos con el procesamiento de los sueros.

A la **Dra. Guadalupe Alvarez y Químicos del Laboratorio del HE CMR** por procesarnos las muestras de amilasa.

Al **Dr. Guillermo Gómez Campos** por procesar, calificar y fotografiar las muestras de patología.

Al **Dr. Mario Ayala Zavala** por dar una segunda opinión sobre la calificación histopatológica de las muestras.

Al **Lic. Enrique Bledí Bernal** por su apoyo para la interpretación estadística de los resultados.

Al **Instituto Mexicano del Seguro Social** por darnos la formación que nos permitió realizar el estudio y proporcionarnos parte del material.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por fomentar la realización de estos trabajos y por aportar parte del material.

Dr. Rafael Alvarez Castelló
Av. Cuiclahuac 2906, Col. Clavería, Azcapotzalco
Tel. 55-62-61-52, 50-49-30-45, 50-49-30-46