

32



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

EVALUACION DEL pH DE JUGO GASTRICO EN RATAS CON LESION TRAUMATICA DE MEDULA ESPINAL EN ESTADO AGUDO

290547

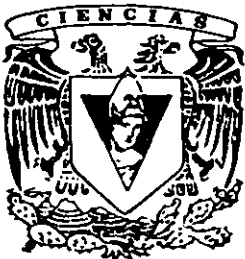
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A

JOSE ANTONIO CAMARILLO IBARRA



DIRECTOR DE TESIS: DRA. PATRICIA GARCIA LOPEZ

2001



FACULTAD DE CIENCIAS SECCION ESCOLAR



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

M. en C. Virginia Abrín Batule
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

Evaluación del pH de jugo gástrico en ratas con lesión -
traumática de médula espinal en estado agudo.

realizado por José Antonio Camarillo Ibarra

con número de cuenta 8918753-9 , pasante de la carrera de Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario

Dra. Patricia García López

Propietario

Dr. Gabriel Guízar Sahagún

Propietario

Dra. María Teresa Benítez Rodríguez

Suplente

M. en C. Enrique Moreno Saenz

Suplente

Biol. Julio Alejandro Prieto Sagredo

FACULTAD DE CIENCIAS
U.N.A.M.

Consejo Departamental de Biología

Edna María Suárez Díaz

Dra. Edna María Suárez Díaz.



DEPARTAMENTO
DE BIOLOGIA

**Dedico este trabajo con mucho
cariño a mis padres**

Magdalena Ibarra Muñoz y

Enrique Camarillo Barrientos.

A mis hermanos

Erika
Elia
Enrique
Eulalia
Magdalena
Jaime
Jacqueline
Jorge Alberto

A mis amigos Laura Pérez, Rosa, Ángel y Guadalupe

A mis familiares, amigos profesores y compañeros de trabajo.

Gracias a Dios, por haberme permitido seguir laborando en mi trabajo y al mismo tiempo llegar a la culminación de esta tesis.

Agradezco a todos mis hermanos que me brindaron su apoyo durante mis estudios y durante la realización de esta tesis, especialmente a mi hermana Eulalia que siempre me motivo a seguir adelante desde donde estuviera, a mi madre que siempre estuvo conmigo, aún en los momentos mas difíciles de mi carrera y a mi padre por su gran apoyo económico y moral desde Los Ángeles.

Agradezco respetuosamente.

A los señores Raquel y Salvador Harari que por su gran ímpetu de lucha en buscar una cura para la parálisis en Proyecto Camina sigue en pie, a todos mis compañeros de Proyecto Camina: Ana Laura, Angelina, Edson, a la Srita. Laura Baldwin, al señor Guillermo González y familia, Sra. Mary y al señor Fidel López; quienes de alguna manera contribuyeron a la realización de este trabajo.

Agradezco infinitamente a la Dra. Patricia García y al Dr. Gabriel Guízar, su asesoría, apoyo, tiempo y dedicación incondicional en la realización del presente trabajo.

A los miembros del jurado por su valiosa revisión y sugerencias

Dra. María Teresa Benítez Rodríguez

M. en C. Enrique Moreno Saenz

Biol. Julio Alejandro Prieto Sagredo

INDICE GENERAL

Indice general	1
Indice de figuras y tablas	3
Lista de abreviaturas	4
Resumen	5
Introducción	7
Importancia de la lesión medular	7
Antecedentes	8
Fisiopatología de la lesión medular	8
Daño vascular local de la microcirculación de la médula espinal	9
Cambios bioquímicos	9
Intercambio de electrolitos	10
Edema	11
Sitio de lesión	11
Alteraciones sistémicas del daño de la médula espinal	13
Alteraciones gastrointestinales después de una lesión traumática de médula espinal	13
Planteamiento del problema	23
Hipótesis	25
Objetivos	25
Metodología	26
Aspectos éticos y legales	26
Animales de experimentación	26

Diseño experimental	26
Métodos para la medición del pH gástrico en ratas sometidas a laminectomía	26
Obtención de muestras gástricas en ratas sometidas a lesión de médula espinal	28
Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión	30
Procedimientos generales	30
Laminectomía y lesión medular	30
Cuidados post-operatorios	31
Análisis estadístico	32
Resultados	33
Discusión	41
Conclusiones	46
Bibliografía	47

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de la división simpática y parasimpática del Sistema Nervioso Autónomo.	16
Fig. 2 Diagrama de eventos fisiopatológicos después de un daño de la médula espinal	22
Tabla 1 Promedio del pH de la secreción gástrica en ratas sometidas a laminectomía	34
Fig. 3. Valores individuales del pH del jugo gástrico de sección medular y sus respectivos controles	35
Fig. 4. Valores de los tres controles T1, T8 y sin cirugía	36
Fig. 5. Comparación de pH de la secreción gástrica de ratas con sección T1 y sus controles	37
Fig. 6. pH de la secreción gástrica en ratas con lesión T8 sus controles	38
Fig. 7. pH de la secreción gástrica en ratas con lesión T8 y sus controles	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análisis de varianza
e.e.	error estándar
Fr	French
GI	Gastrointestinal
i.m.	por vía intramuscular
i.v.	por vía intravenosa
LTME	Lesión traumática de médula espinal
ME	Médula espinal
NMDA	N-metil-D-Aspartato
NO	Oxido nítrico
pH	Potencial de ión hidrógeno
SNC	Sistema Nervioso Central
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
T1	Torácica 1
T8	Torácica 8

RESUMEN

La lesión traumática de médula espinal (LTME) es una de las afecciones más devastadoras del sistema nervioso central, es por ello que ha recibido un gran interés entre las diferentes disciplinas biomédicas. En la actualidad se conoce poco acerca de alteraciones gastrointestinales aunadas a una lesión medular y en particular cuando se trata de la evaluación de pH de la secreción gástrica en estado agudo, siendo este un factor primordial en el proceso de absorción gastrointestinal. Su estudio es de gran interés, principalmente en casos clínicos en los cuales los pacientes se ven en la necesidad de ser sometidos a una gran cantidad de medicamentos por vía oral. Se tienen evidencias de que la absorción de fármacos como el acetaminofén y la teofilina, administrados por vía oral disminuye en pacientes con una lesión traumática de la médula espinal (LTME) (Segal 1989). Recientemente se ha demostrado que la absorción de acetaminofén (García-López y cols., 1995), ciclosporina y ácido acetil salicílico disminuye también, después de una lesión traumática experimental de la médula espinal.

Como el pH es una de los factores que influyen en el proceso de absorción de fármacos, en el presente trabajo se evaluó el posible cambio en el pH GI después de una LTME, estableciendo un método práctico y sencillo para la obtención y evaluación de pequeñas muestras de secreción gástrica en un modelo experimental de lesión medular en estado agudo empleando ratas hembras Sprague-Dawley. El método consistió en la obtención de la secreción

gástrica con ayuda de una sonda orogástrica infantil de calibre 8 French (Fr) para la medición del pH de la muestra.

Para evaluar el pH de la secreción gástrica se sometieron 24 ratas de 210-250 gr. de peso corporal a una lesión de médula espinal por el método de sección completa a nivel de torácica 1 (T1) y torácica 8 (T8); a las 24 horas post-lesión (estado agudo), se obtuvo una cantidad de secreción gástrica para medir el pH gastrointestinal GI empleando un microelectrodo. Las mediciones demuestran que después de una LTME en estado agudo, el pH del jugo gástrico no presenta cambios significativos cuando son comparados con sus respectivos controles 24 h después de la lesión, la ausencia de diferencias probablemente se deba a un fenómeno de reflujo duodeno-gástrico.

INTRODUCCIÓN

Importancia de la lesión medular

La LTME es una de las afecciones más devastadoras del sistema nervioso central, es por ello que ha venido retomando un gran interés entre las diferentes disciplinas biomédicas y asistenciales debido al alto impacto que este daño representa en términos económicos, sociales y sobre todo personales (Blumer y Quine 1995) ya que pone en riesgo la vida del paciente en estado agudo y produce una serie de secuelas incapacitantes (Stover y Fine, 1987; Tempel, 1992; Anderson, 1992), tales como alteraciones motrices y sensitivas, incontinencia intestinal y vesical, así como otras complicaciones que van desde úlceras de presión hasta las alteraciones psicológicas. La incidencia anual de la LTME en la ciudad de México es de 18.1 por millón de habitantes (Ibarra, 1998). La principal manifestación de este tipo de lesión es la pérdida de la función motriz y sensitiva por debajo del nivel de lesión (Young, 1989). Dependiendo del nivel afectado se produce paraplejía que se refiere a la afección de los miembros inferiores o tetraplejía que es la pérdida de las funciones tanto de los miembros inferiores como superiores (Segal y Brunnerman, 1989; Tator y Fehling, 1991).

En la actualidad se ha visto una disminución en la tasa de mortalidad y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con este daño gracias al desarrollo de disciplinas como la farmacología, la rehabilitación y la cirugía entre otras. A mediados del siglo pasado muchos pacientes con LTME morían a consecuencia de diversas complicaciones tempranas (Nockels y Young, 1992). Los estudios epidemiológicos muestran que las principales causas de la LTME

son los accidentes automovilísticos, los accidentes en la práctica deportiva y actividades de recreación, accidentes en el trabajo, caídas en el hogar y violencia (Tator, 1995). Sin embargo, en la ciudad de México en un estudio realizado entre 1993-1997 se reportó que la principal causa de lesión de ME es la caída de altura seguida por las heridas de arma de fuego y los accidentes automovilísticos (Ibarra 1998). Los estragos que deja una LTME no sólo son alteraciones somáticas y sensoriales, sino también anomalías del sistema nervioso autónomo (SNA).

ANTECEDENTES

Fisiopatología de la lesión medular

Gracias a las observaciones en estudios clínicos y experimentales se han logrado evidenciar dos eventos muy importantes en el daño de la médula espinal: la lesión primaria y la lesión secundaria, la primera es causada al momento de infringir el daño de tipo mecánico como: compresión, laceración, contusión y estiramiento, dando como resultado fracturas, dislocaciones y ruptura de discos así como el daño mecánico en las membranas de las células nerviosas, las neuronas y las células gliales (Blight,1993) por su parte la lesión secundaria postulada primeramente por Allen (1911, 1914) y posteriormente conceptualizada por Nemecek (1978) considerada como la autodestrucción, sigue hasta la fecha caracterizándose por diversos eventos fisiopatológicos posteriores del daño primario, dichos trastornos se describen a continuación brevemente.

Daño vascular local de la microcirculación de la médula espinal.

En todos los estudios experimentales y clínicos se observa a menudo un desarrollo temprano y progresivo de hemorragias en la zona central de la médula espinal principalmente en la materia gris, la fuerza mecánica inicial ya sea por distorsión, estiramiento o laceración, provoca una ruptura de capilares, vénulas y algunas arteriolas; en estudios angiográficos y microangiográficos se ha observado un alargamiento de arterias después de una LTME (Koyanagi y cols, 1993^{a,b}). La mayor parte de la pérdida de la microcirculación incide en capilares y vénulas, no sólo en el sitio de lesión sino a considerables distancias rostrales y caudales; la progresiva isquemia postraumática aparece en diferentes modelos de lesión, considerándose como posibles causas la irritación mecánica directa que produce vasoespasmo y el daño bioquímico a la microcirculación por agentes como las catecolaminas, el glutamato y las prostanglandinas (Koyanagi y cols., 1993^b).

Cambios bioquímicos

Uno de los desórdenes bioquímicos más evidentes y considerado como daño secundario al tejido neural es la acumulación del aminoácido neurotransmisor excitatorio glutamato (Faden y Simon, 1988). Este causa una elevación de calcio intracelular al incidir en la activación de proteasas dependientes de calcio y lipasas que posteriormente provocan un daño adicional debido a la descomposición de componentes del citoesqueleto, incluyendo neurofilamentos y la disolución de membranas celulares. Adicionalmente este aminoácido actúa simultáneamente mediante un fenómeno conocido como

excitotoxicidad, al producir una elevada excitación de las neuronas viables mediada por el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Holtz y Gerdin, 1991; Faden y Salzman 1992). La producción excesiva de ácido araquidónico y eicosanoides como las prostanglandinas pueden estar relacionadas con la lipoperoxidación que contribuye al daño progresivo y necrosis del tejido después de la lesión primaria. En condiciones normales dicho proceso se inicia por la generación de radicales libres de oxígeno, que se originan principalmente por la respiración mitocondrial, en la autooxidación de catecolaminas y en la invasión de leucocitos polimorfonucleares al tejido medular (Volker y Sonnatang, 1990; Hughes y Phil, 1987). El fenómeno de la lipoperoxidación actúa principalmente en la degradación oxidativa de lípidos de membranas constituidas principalmente de colesterol y ácidos grasos poliinsaturados, los cuales son blanco de compuestos activos de oxígeno (radicales libres de oxígeno como el ión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo) (Hall y Braugher, 1993). La liberación de eicosanoides vasoactivos de las membranas neurales dañadas pueden ocasionar isquemia postraumática progresiva favoreciendo al vasoespasmo (Faden *et al* 1981).

Intercambio de electrolitos.

Después de una LTME se origina un elevado intercambio de electrolitos entre los compartimientos intra y extracelular y destacando la participación activa del calcio, ya que se observa un elevado incremento de este a nivel intracelular (Young y cols., 1982 Stokes y cols. 1983) el cual desempeña un papel importante en la patogénesis de todos los daños neurales especialmente en la

isquemia y en los daños traumáticos. Después del traumatismo este ión puede pasar al interior de las neuronas a través de diferentes caminos, por ejemplo: en membranas celulares dañadas, por despolarización y a través de receptores mediados por canales de calcio activados por glutamato. Tymianski (1993), en un estudio *in vitro* de lesión medular observó que la isquemia secundaria puede incrementar el calcio intracelular por medio de glutamato liberado, de este modo el calcio puede disparar la neurotoxicidad por diversas formas en las que se incluye a las proteasas. Es posible también que el trauma medular incremente el calcio intracelular en la vascularidad del músculo liso, en la microcirculación del sitio dañado por LTME dando lugar a vasoespasmo e isquemia postraumática. Lo anterior se caracterizó gracias a estudios *in vitro* en modelos experimentales de LTME donde se confirmaron los efectos del daño del glutamato al causar un incremento intracelular de calcio en un cultivo de neuronas de médula espinal.

Edema

Después de una lesión de ME puede presentarse edema progresivo y significativo (Wagner y Stewart, 1981); sin embargo, no se sabe si éste es producto de la lesión o si es un epifenómeno de otro mecanismo de alteración como la isquemia o la toxicidad por glutamato; este fenómeno puede extenderse en la médula desde el sitio de lesión hasta distancias considerables rostrales y caudales tanto en modelos experimentales (Wang y cols., 1993) como en casos clínicos (Wolman, 1965).

Sitio de lesión

Se han publicado algunos estudios sobre el daño en la región central de la lesión donde se ha corroborado la severidad de una lesión aguda por compresión, en ésta se observa a la sustancia blanca mucho más afectada en comparación con la sustancia gris. (Wolman, 1965). En el período posterior al trauma se producen numerosas hemorragias petequiales debido a la infiltración de pequeñas vesículas sanguíneas al sitio dañado, principalmente en la materia gris; el sangrado habitualmente proviene de los capilares, vénulas y arteriolas; se pueden también presentar hemorragias rostrales y caudales, por lo general en la base dorsal de la columna entre la conexión de la comisura dorsal blanca y la materia gris adyacente al canal central (Kakulas, 1984; Kiss y Tator, 1993). Por otro lado se ha evidenciado en un modelo en ratas que muchas de las hemorragias remotas se originan en las venas. (Koyagi 1993).

Estudios autorradiográficos de flujo sanguíneo en monos, han revelado zonas de isquemia en el sitio del daño con una pérdida casi total del flujo sanguíneo; prevaleciendo por 24 horas después del trauma (Sandler y Tator 1976).

En otras publicaciones relacionadas con el daño axonal, en estudios realizados en la práctica clínica y experimental se han observado cambios axonales en los primeros 15 minutos posteriores al trauma, los cuales se van incrementando progresivamente durante las siguientes 24 horas. Los cambios más notorios respecto a lo anterior son: la ruptura del axolema con el derrame de organelos dentro del espacio extracelular, la degradación granular del axoplasma e inflamación axonal, dando lugar al desarrollo de axones gigantes y

la acumulación excesiva de organelos como mitocondrias dentro del axoplasma alrededor de un núcleo filamentosos. Los cambios en las vainas de la mielina también se suceden rápidamente dentro de la primeras horas, estos cambios incluyen: ruptura de vainas de mielina, separación de la mielina de los axones con el subsecuente desarrollo de grandes espacios periaxoniales y mielina vesicular. (Dohrman y cols., 1972; Balentine 1978; Bresnahan 1978).

Alteraciones sistémicas del daño de la médula espinal (Choque neurogénico).

La LTME es una de las principales causas de choque neurogénico, se ha postulado que la magnitud de éste depende directamente del nivel y de la severidad del daño. La LTME completa a nivel cervical ocasiona cambios sistémicos severos, al grado de llegar a producir bradicardia e hipotensión, que inicialmente se tornan profundas y posteriormente se prolongan por días o incluso meses. Así mismo se presume que el choque neurogénico en las lesiones medulares altas se debe a la combinación de la disminución del tono simpático y del parasimpático (Guha y Tator, 1988; Kiss y Tator, 1993).

Alteraciones gastrointestinales después de una LTME.

Para comprender mejor las alteraciones gastrointestinales que se presentan después de una lesión de ME es importante indicar como se encuentra innervado el tracto gastrointestinal y que factores podrían estar modificados después de una LTME.

El aparato digestivo se encuentra inervado por el sistema nervioso parasimpático, así como por el sistema nervioso simpático. La inervación parasimpática se divide en parasimpático sacro y parasimpático craneal la mayor parte del parasimpático craneal está incluido en el nervio vago. A la altura del tracto digestivo, dichas fibras suministran inervación a esófago, estómago, intestino delgado, vesícula y primera mitad de intestino grueso. Por su parte el parasimpático proveniente de los segmentos sacros segundo, tercero y cuarto de la médula espinal se dirigen a la segunda mitad del intestino grueso (Ganong, 1994).

La estimulación parasimpática incrementa la contractilidad, la motilidad y el tono del músculo liso involuntario del tubo digestivo (peristálsis) además relaja el músculo liso y el estriado voluntario de los esfínteres (esfínter pilórico, esfínter ileocecal y esfínter interno del ano), (Noback y Darnerest, 1980).

La inervación simpática se extiende del nivel medular T1 al L3. Las fibras preganglionares (que tienen sus núcleos en los cuernos intermediolaterales de los segmentos medulares antes mencionados) penetran en las cadenas simpáticas, las atraviesan y siguen hasta los ganglios periféricos incluyendo a los ganglios celiaco y mesentéricos, de donde salen las fibras postganglionares, distribuyéndose primordialmente en las porciones inicial y final del tubo digestivo, siendo el simpático el que inerva la totalidad de éste (Nino y Friedman, 1991). (Ver figura 1)

La estimulación del sistema nervioso simpático (SNS) origina una disminución en la contractilidad, la motilidad y el tono del tubo digestivo,

constricción de los músculos esfíntereanos e inhibición de las glándulas digestivas.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que los únicos neurotransmisores del SNA eran la acetilcolina, la adrenalina y noradrenalina, actualmente se tiene conocimiento de la existencia de otros neurotransmisores no-adrenérgicos no-colinérgicos, incluyendo al óxido nítrico (NO), el polipéptido intestinal vasoactivo y otros; la función más conocida de estos neurotransmisores en el tubo gastrointestinal es la relajación del músculo liso (Desai y cols., 1991; Burleigh, 1992).

De la alteraciones del SNA, los trastornos gastrointestinales son de particular interés para este trabajo. Se ha reportado que después de una lesión de ME existe una serie de cambios funcionales en el tracto digestivo que ocasionan un retardo en el vaciamiento gástrico y disminución de la motilidad (Rajendran y cols., 1992), si bien, no se conoce lo que sucede con el sistema no-colinérgico no-adrenérgico en la actualidad se está investigando y caracterizando lo que sucede con éstos (Guízar y cols.1996).

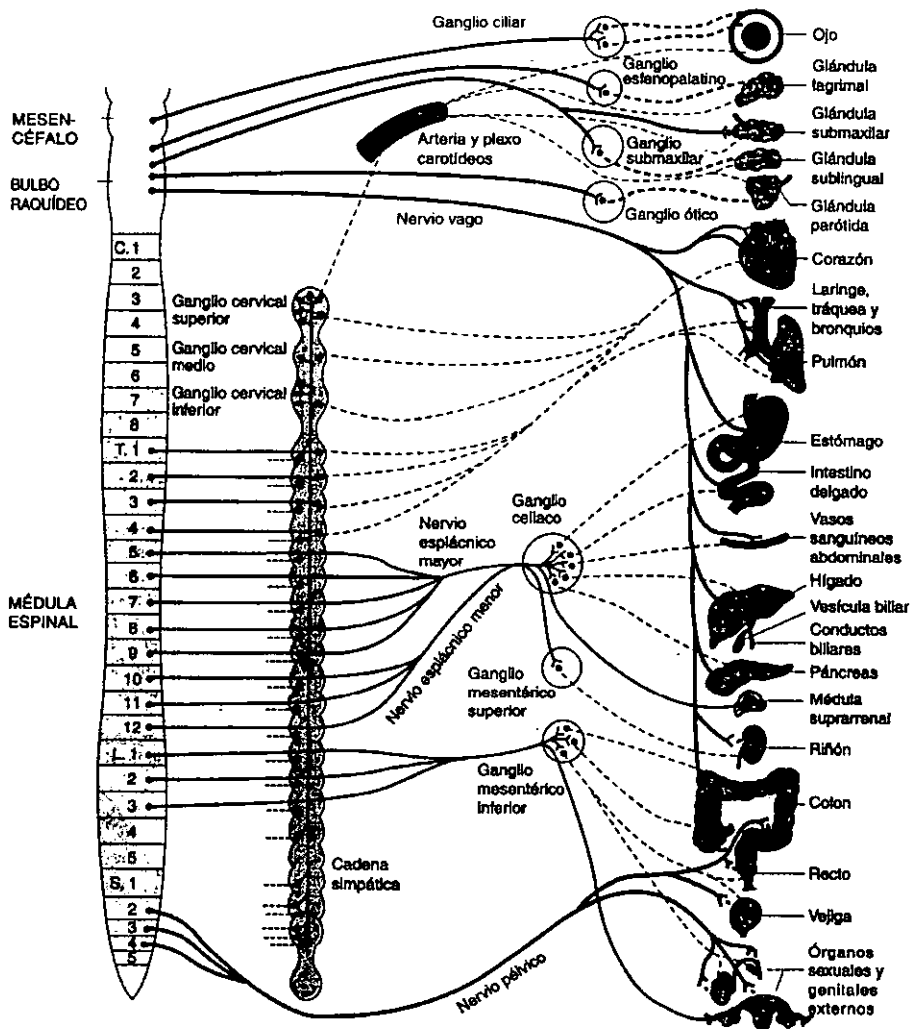


Diagrama de la división simpática y parasimpática del Sistema Nervioso Autónomo (Ganong, 2000).

Se ha demostrado un incremento del óxido nítrico (NO) en neuronas del plexo mientérico después de un daño de ME en estado agudo en ratas (Guízar y cols., 1996). De la misma manera, durante un choque séptico (Evans y cols., 1993; Castillo y cols., 1993), se manifiesta un incremento en la producción del NO. En el estado crónico, el simpático, actúa de manera refleja, esto es sin la influencia de centros superiores y en ocasiones se llega a incrementar notablemente produciendo una actividad simpática excesiva (Braddon y Roco, 1991; Colachis, 1991; Amzallag, 1993). Los pacientes con LTME en estado crónico a menudo presentan graves anomalías de tipo gastrointestinal como parte del complejo conocido como hiperreflexia o disreflexia autonómica acompañada además de hipertensión ortostática, ausencia de termorregulación y sudoración sobre la superficie corporal, esto principalmente en lesiones superiores a nivel de T1 (Fealey, 1984).

Los problemas gastrointestinales que más frecuentemente se manifiestan después de una LTME en fase crónica (Stone y cols., 1990) son:

- Dilatación excesiva de porciones del tubo digestivo.
- Dificultad en la evacuación .
- Distensión post-prandial.
- Síntomas de reflujo gastroesofágico.
- Dolor crónico (que por las alteraciones en la sensibilidad suele referirse a síntomas atípicos generalmente referidos a otras partes del cuerpo).
- Emisión involuntaria.

Estas anormalidades se diferencian en su patología y sus manifestaciones clínicas de aquellas que se presentan en la población en general, por lo tanto estos pacientes con dichos problemas requieren de una intervención médica especial (Glick y cols., 1984; Stone y cols., 1994)

Cabe señalar que estas investigaciones se han llevado a cabo única y exclusivamente en la fase crónica del trauma, en periodos que oscilan desde 1 hasta 30 años. Además en un período de hiperreflexia autonómica se ha demostrado una asociación entre la disminución de la motilidad y el incremento de la actividad esplácnica, corroborando así el predominio de la actividad del sistema nervioso simpático que causa una inhibición de la motilidad gastrointestinal y por consiguiente un retardo en el vaciado gástrico (Fealey, 1984). Sin embargo, el mecanismo que participa durante la disminución de la motilidad gastrointestinal en una etapa aguda de LTME no se ha dilucidado completamente, pero se ha observado que después de una LTME en fase aguda las neuronas parietales del tubo digestivo incrementan la producción de NO (Guizar y cols., 1996) lo que por consiguiente podría explicar la disminución de la motilidad gastrointestinal.

La LTME no afecta al nervio vago, sin embargo, es posible que ocurran repercusiones adversas cuando la relajación entre la actividad simpática y parasimpática al tracto gastrointestinal llega a estar sin balance. Este desbalance entre la actividad nerviosa simpática y parasimpática en el tracto gastrointestinal se evidencia por un retardo en el vaciamiento gástrico (Rajendran y cols., 1992), provocando anormalidades en la coordinación antral-duodenal que se manifiestan probablemente por una disminución del flujo sanguíneo esplácnico y

la inhibición de la fase III de la motilidad iniciada en el antro y propagada al duodeno (Fealey, 1984; Nino y Friedman, 1992).

La motilidad gastrointestinal es una de las funciones más afectadas después de una LTME. Se sabe que para que se realice una motilidad normal es necesario entre otros factores de la integridad del músculo liso y la del sistema nervioso, (Smout, 1992); en etapas tempranas de la lesión debido al choque medular y a la desconexión de los centros simpáticos medulares de la influencia cerebral, la actividad simpática se ve disminuída (Frankel, 1987; Volker y Sonntang, 1990; Hong y cols., 1994).

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles. Dado que muchos fármacos son absorbidos por difusión pasiva en su forma no ionizada, la magnitud con la cual se presentan las formas ionizadas o no ionizadas a un cierto pH es de gran importancia. La concentración de iones hidrógeno, influye en las propiedades físicas y químicas asociadas con la absorción tales como la solubilidad del fármaco y la permeabilidad de la membrana. La integridad del sistema gastrointestinal (GI) participa en la absorción de fármacos administrados por vía oral, así que cualquier factor que modifique o influya sobre la motilidad GI, alterará la absorción de cualquier fármaco administrado por vía oral. El proceso de absorción se describe como el paso de un fármaco desde su sitio de administración hasta la circulación general (Gibaldi, 1991)

Durante la etapa de choque medular, así como a lo largo de su vida, los individuos que padecen de una lesión de ME son sometidos a un considerable número de medicamentos tales como: antibióticos, diuréticos, sedantes,

simpaticomiméticos, antiespasmódicos, antihipertensivos y analgésicos entre otros (Segal y Brunnermann, 1989; Amzallag, 1993). La gran mayoría de medicamentos que se administran a este tipo de sujetos es a través de la vía oral. En una administración por vía oral se requiere que el fármaco se disuelva en el fluido gastrointestinal y penetre a las células de la mucosa intestinal; las moléculas liposolubles, así como también hidrofílicas pequeñas y iones se absorben en el tracto gastrointestinal de manera pasiva (Ritschel, 1992).

Existen diversos factores que influyen en el proceso de absorción como es el flujo sanguíneo en el sitio de absorción, la superficie total disponible para la absorción, el tiempo de contacto con el área de exposición, el efecto del pH sobre el proceso de absorción, punto en el cual se centró el presente trabajo. Un cambio en la concentración de pH al nivel del sitio de absorción ocasionaría cambios en la proporción de la forma ionizada y no ionizada de un fármaco, siendo esta última la forma del fármaco que va a estar disponible para su absorción y por lo tanto, para ejercer un efecto farmacológico.

La forma no-ionizada del fármaco tiene la capacidad de atravesar las membranas, el equilibrio entre las formas ionizadas y no ionizadas dependen del pH gastrointestinal y del pka del fármaco (pH del medio biológico en el cual el fármaco se encuentra en su forma ionizado en un 50%). Un fármaco se absorbe más si predomina la forma no-ionizada. Las alteraciones del pH en el sitio de absorción ocasionan cambios en la proporción de la forma no-ionizada y por lo tanto cambios en la absorción de un fármaco (Ritschel, 1992).

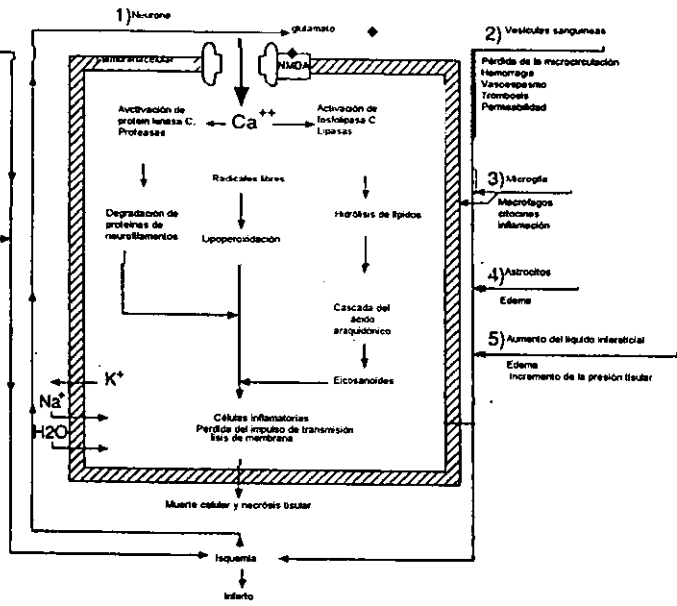
Las lesiones superiores a nivel de T1 llegan a producir anomalías en la coordinación antro-duodenal (Fealey, 1987); al mismo tiempo se ha observado la

presencia de hipotensión ortostática, ausencia de termorregulación, sudoración sobre la superficie del cuerpo y una tendencia a desarrollar hiperreflexia autonómica; esto debido a la interrupción del flujo simpático toracolumbar intacto de los centros más altos del cerebro. Por el contrario, en las lesiones por debajo de T10 no se presenta una interrupción entre los centros supraespinales autonómicos y el flujo simpático al tracto gastrointestinal superior (T5-T6).

A Efectos sistémicos del daño

- 1) Choque neurogénico
- 2) Daños adicionales
- Choque sistémico
- daño a pulmón e hígado

B Efectos locales del daño de médula espinal



Eventos Fisiopatológicos después de un daño de médula espinal (Tator, 1995).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aún cuando existe una gran variedad de información sobre la fisiopatología de la LTME, existe poca información de esta afección respecto a problemas gastrointestinales en estado agudo, sin embargo, destacan algunos trabajos como el de Harvey y colaboradores (1983), quienes reportan el desarrollo de úlceras gástricas a las 12 horas post-lesión en un modelo experimental en ratas con lesión de ME a nivel cervical; así también se ha observado que en ratas lesionadas por sección a nivel cervical C7, la hipotermia juega un papel importante en la formación de úlceras gástricas; en estos estudios se observa que los animales seccionados a este nivel no mantienen su temperatura corporal en condiciones ambientales al grado de presentar hipotermia. Es posible que otros factores estén implicados en este fenómeno como la interrupción de las aferentes adrenérgicas del flujo esplácnico por el daño al sistema nervioso simpático en una sección cervical (Harvey, 1981). En estudios realizados en nuestro laboratorio (García y cols., 1996) en un modelo experimental de LTME en estado agudo, empleando ratas Sprague-Dawley, se encontró que la biodisponibilidad del acetaminofén y del ácido acetil-salicílico se encuentran alterados debido fundamentalmente a una reducción de la velocidad de absorción del fármaco. Sin embargo la disminución en la absorción del acetaminofén fue más evidente con una disminución del 50% en su absorción, comparada con una disminución del 25% en la absorción del ácido salicílico (metabolito activo de la aspirina). Sin embargo, la absorción de la aspirina como tal no se vió afectada. Tanto el acetaminofén como el ácido salicílico, se absorben en la primera porción del intestino delgado, posiblemente la disminución en la absorción

de ambos se deba principalmente a una disminución en el vaciamiento gástrico. Sin embargo, el ácido acetil-salicílico es un fármaco ácido, cuya absorción tiene lugar tanto a nivel de estómago como en la primera porción del intestino delgado; es posible entonces que un cambio en la disminución del pH gastrointestinal influya en la posible alteración de la absorción del ácido acetil-salicílico después de una LTME; favoreciendo de esta manera que a un pH más ácido el ácido acetil-salicílico permanezca mayor tiempo a nivel de estómago, y por lo tanto la absorción no disminuya con la misma intensidad comparada con la absorción del acetaminofén. Después de una LTME, los pacientes se someten a un gran número de medicamentos como son: antibióticos, diuréticos, sedantes, antidepresivos, broncodilatadores, anticolinérgicos, simpaticomiméticos etc. Sin embargo tanto el acetaminofén, como el ácido acetil-salicílico no son fármacos de primera elección que se emplean en una LTME, estos fármacos se utilizaron en el laboratorio como marcadores de absorción; el acetaminofén es un medicamento que se utiliza como marcador de vaciado gástrico y su absorción como se mencionó, se lleva a cabo casi en su totalidad en la primera porción del intestino delgado, mientras que en la absorción del ácido acetil-salicílico, este factor es menos crítico, debido a que parte del fármaco se absorbe en el estómago.

Como consecuencia de una LTME se afectan diferentes mecanismos homeostáticos, incluyendo los regulados por el SNA. La lesión de ME no afecta la inervación parasimpática que proviene del nervio vago, pero sí afecta la inervación simpática. Se desconoce si este desequilibrio del SNA influye en el pH de la secreción gástrica, uno de los factores que están involucrados en el proceso de la absorción de fármacos.

HIPOTESIS

El pH gastrointestinal es uno de los factores involucrados en la absorción de fármacos. Si en una LTME se presentan alteraciones gastrointestinales, entonces la LTME en etapa aguda a nivel de T1 y T8 puede modificar el pH del jugo gástrico de manera diferente y por lo tanto la absorción de fármacos que son administrados por vía oral.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Cuantificar el pH del jugo gástrico de ratas en estado agudo por lesión experimental de la médula espinal.

Objetivos particulares:

- 1.- Establecer un método para la obtención del jugo gástrico y evaluación del pH en ratas con LTME.
- 2.- Medir el pH del jugo gástrico en ratas con lesión de ME a nivel de T8.
- 3.- Medir el pH del jugo gástrico en ratas con lesión de ME a nivel de T1.

METODOLOGIA

Aspectos éticos y legales.

Todos los procedimientos quirúrgicos y experimentales se llevaron a cabo siguiendo las normas del Reglamento de Investigación del I.M.S.S. y de la Ley General de Salud.

Animales de experimentación:

Se utilizaron ratas adultas de la cepa Sprague-Dawley con un peso de 210-250 g mantenidas en bioterio con temperatura controlada y con alimento y agua *ad libitum*.

Diseño experimental.

Se dividió en dos etapas:

1) Se estableció un método adecuado para la obtención de la secreción gástrica. Se utilizaron 30 ratas divididas en 3 grupos los cuales se sometieron únicamente a laminectomía (exposición de la ME sin recibir lesión). El grupo 1, se sometió a extirpación completa de estómago; al grupo 2, se les realizó una gastrotomía y; al grupo 3, se le colocó una sonda orogástrica hasta estómago. A los tres grupos se les tomó una muestra de secreción gástrica a las 24 hr de realizar la cirugía y se procedió a medir el pH.

Métodos para la medición del pH del jugo gástrico en ratas sometidas a laminectomía.

Obtención del jugo gástrico por extirpación completa de estómago.

A los animales seleccionados para el estudio ($n = 10$) se les retiró el alimento 24 horas previas a laminectomía, inmediatamente después del procedimiento quirúrgico mencionado el agua también les fue retirada. A las 24 horas post-cirugía las ratas de cada grupo se anestesiaron con éter etílico inhalado a demanda. Se realizó una incisión sobre la piel con el fin de exponer el estómago completo, el cual se disecó, se aisló y se extirpó completamente. Una vez extirpado se enjuagó con solución fisiológica con el fin de retirar el exceso de material contaminado con sangre. Se realizó una incisión en la parte del fondo gástrico y se obtuvo todo el contenido gástrico mediante el exprimido manual y total del estómago, el cual se depositó en tubos Eppendorf y se centrifugó a 4000 rpm por 10 min; se separó la secreción gástrica de los residuos del alimento, se colocó en tubos Eppendorf y se procedió a la medición de pH mediante la utilización de un micro-electrodo (Orion Research 310 Boston MA). Al final del experimento todas las ratas fueron sacrificadas.

Obtención de secreción gástrica realizando una gastrotomía.

Los animales seleccionados ($n = 10$) para esta etapa se sometieron al mismo procedimiento quirúrgico y a las mismas condiciones de alimentación mencionados anteriormente. Bajo condiciones de anestesia con éter etílico inhalado a demanda las ratas se colocaron en posición de decúbito lateral y se realizó una incisión en la piel a nivel del estómago; se realizó una gastrotomía. A

nivel del antro se fijó una sonda delgada la cual se pasó a través de piel y músculo. Para la obtención de la secreción gástrica, se dejó drenar el líquido y se colectó durante 24 horas; la secreción gástrica se pasó a tubos Eppendorf y se procedió a medir el pH con la ayuda del microelectrodo con las características mencionadas anteriormente.

Obtención de secreción gástrica utilizando una sonda orogástrica

A las ratas sometidas a los mismos procedimientos de lesión y alimentación mencionados anteriormente se les introdujo una sonda orogástrica hasta estómago. Se obtuvo la secreción gástrica a través de una jeringa de insulina. La sonda se retiró, y la secreción gástrica se depositó en tubos Eppendorf para la medición del pH con el microelectrodo mencionado anteriormente.

Para los objetivos particulares 2 y 3, se determinó el pH de la secreción gástrica en ratas lesionadas y testigos con el método que resultó más sencillo y más reproducible, siendo éste el último que se describió.

Obtención de muestras gástricas en ratas sometidas a lesión de médula espinal.

Una vez elegido el método adecuado para la obtención de muestras gástricas, las ratas programadas para experimentación así como sus respectivos controles fueron aisladas y sometidas a una dieta blanda líquida, durante 3 días previos a la cirugía consistente en leche de Soya (Sobee Mead-Jhonson) *ad libitum*,

haciendo cambios de alimentación cada 12 horas. A las 72 horas se les retiró el alimento dejándolas únicamente con agua *ad libitum* posteriormente se llevaron a cabo los procedimientos quirúrgicos para lesión y laminectomía antes mencionados. Después de la cirugía a todas las ratas se les administraron 10 ml de solución fisiológica por vía intraperitoneal (i.P), con el fin de hidratarlas. Al día siguiente, por la mañana, recibieron nuevamente la misma cantidad de solución fisiológica por vía I.P., así como otros 7 ml por vía oral. Cumplidas las 24 horas de cirugía se procedió a la obtención de la secreción gástrica utilizando la sonda orogástrica descrita anteriormente; una vez tomadas las muestras, estas se depositaron en tubos Eppendorf para su inmediata medición del pH.

2) Evaluación del pH de la secreción gástrica.

Se utilizaron 30 ratas divididas en 5 grupos. A los animales del grupo 1 y 2 se les realizó lesión de ME a nivel de T1 y T8 respectivamente, utilizando el método de sección completa. El grupo 3 y 4 se sometieron a laminectomía (exposición de la médula espinal sin recibir lesión) a nivel de T1 y T8 respectivamente. Al grupo 5 no se le realizó ningún método quirúrgico, solamente se le extrajo la muestra del jugo gástrico. Estos grupos se utilizaron como controles. A los grupos 3 y 4 pasadas 24 horas después del procedimiento quirúrgico, todas las ratas fueron sometidas a evaluación del pH del jugo gástrico.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todas las ratas que al ser sometidas a sección medular se mostrara la presencia del corte completo de la ME, que se verificó con la ayuda

de un gancho de microcirugía, corroborando que el corte fuera completo y que la médula quedara sin ninguna conexión axónica y que además, al recuperarse de la anestesia, presentarían parálisis flácida y completa por debajo del nivel de lesión. De los grupos control se incluyeron a todas las ratas que después del procedimiento quirúrgico presentaron una marcha normal al recuperarse de la anestesia. (n = 6)

Criterios de exclusión

Se excluyeron todas las ratas lesionadas que al recuperarse de la anestesia mostraron alguna actividad motora por debajo del nivel de lesión. De los grupos control se excluyen a las ratas que no presentaron marcha normal al recuperarse de la anestesia. (n = 0)

Procedimientos Generales

Anestesia

Para los procedimientos de lesión de ME y de laminectomía, se aplicó una dosis intramuscular de una mezcla de xilacina (12.5 mg/kg) y clorhidrato de ketamina (77.5 mg/kg).

Laminectomía y Lesión Medular

a) Laminectomía a nivel de T1 y T8

Bajo el efecto de la anestesia y en condiciones estériles, se practicó una incisión en la piel de la región correspondiente, seguida de disección de músculos paravertebrales de las apófisis espinosas. Posteriormente se separó el periostio

de las láminas vertebrales. Se extirpó una apófisis espinosa para visualizar la lámina correspondiente. Finalmente, se extirpó la lámina en los dos niveles accesibles, lo que permitió una visualización amplia de la porción dorsal de la médula espinal. Este procedimiento se realizó teniendo cuidado de que las meninges se mantuvieran intactas.

b) Lesión medular por sección a nivel de T1 y T8.

Una vez concluida la laminectomía al nivel correspondiente y teniendo la ME expuesta se procedió a realizar el corte transversal con bisturí, procurando que el corte fuera completo. Terminando el corte se procedió a suturar la fascia muscular y la piel con puntos simples.

Cuidados post-operatorios:

Al final del procedimiento quirúrgico, las ratas fueron colocadas en una unidad de cuidados intensivos para animales pequeños con temperatura, oxígeno y humedad controlados, todas las ratas recibieron los mismos cuidados generales. Los animales se colocaron dentro de tubos cilíndricos y en jaulas individuales.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para evaluar las posibles diferencias estadísticamente significativas entre los grupos utilizados para establecer el método de obtención de jugo gástrico, se realizó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) de una vía seguida de una prueba de Student-Newman-Keuls; un valor de $P < 0.05$ se consideró significativo. Para la comparación de los grupos sometidos a lesión y sus controles se realizó una prueba de ANOVA de una vía. Para la comparación de los grupos sometidos a lesión con sus respectivos controles, se realizó una prueba de t –student.

RESULTADOS

Objetivo 1:

Métodos para la medición del pH de la secreción gástrica.

Método 1 (extirpación completa de estómago)

En este método el volumen obtenido de cada muestra fue casi nulo, resultando así imposible determinar el pH; se podría considerar que la misma manipulación del estómago influyó a tal grado que se provocó el vaciado gástrico hacia la porción del intestino delgado, por lo cual el método se descartó para medición de pH de la secreción gástrica. (n = 10)

Método 2 (Gastrotomía).

El volumen de la secreción gástrica obtenido mediante este método fue mínimo; impidiendo la adecuada medición del pH en muestras con volúmenes pequeños. El principal problema fue la obstrucción de la cánula al dejarla drenar durante las 24 horas previas a la medición; por otra parte se presentó contaminación de sangre en las muestras, lo cual provocó un valor de pH erróneo.

Método 3 (Sonda orogástrica)

El procedimiento no presentó problemas para la manipulación de los animales, la colocación de la sonda orogástrica al tracto gastrointestinal fue sencilla, no se presentó contaminación de las muestras. Este método además de

ser sencillo y rápido resultó tener un menor error estándar en la evaluación del pH de la secreción gástrica en ratas sometidas a lesión medular.

Los datos de estos 3 procedimientos evaluados se muestran en la tabla 1. Se observa que el valor promedio del pH del jugo gástrico fue en el grupo en cual se utilizó una sonda orogástrica alcanzó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los grupos sometidos a extirpación completa de estómago y gastrotomía.

Tabla 1. Promedio del pH de la secreción gástrica en ratas sometidas a laminectomía $n = 10 \pm e.e.$

	pH de la secreción	Método de evaluación
Laminectomía	5.02 ± 0.59	Extirpación completa de estómago
Laminectomía	4.57 ± 0.64	Gastrotomía
Laminectomía	$2.20 \pm 0.42^*$	Sonda orogástrica

* Diferencia estadísticamente significativa con respecto a los grupos de gastrotomía y extirpación completa de estómago, Student-Newman-Keuls (P= 0.003)

En la figura 3 se muestran los resultados obtenidos de todas las evaluaciones del pH del jugo gástrico en ratas sometidas a sección T8 y sección T1 comparados con sus respectivos controles y sin cirugía.

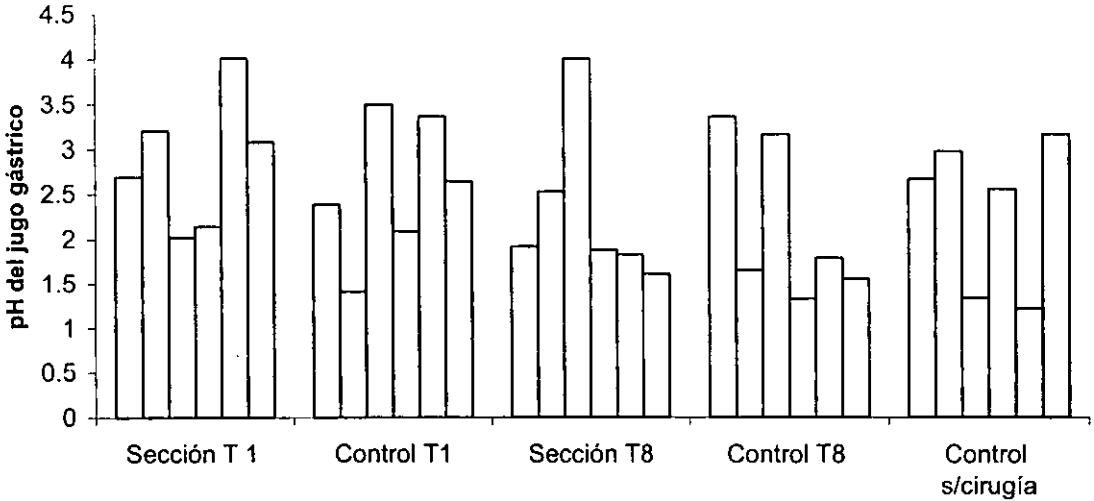


Figura 3. Valores individuales del pH del jugo gástrico en los grupos sometidos a sección medular con respecto a sus grupos control y control sin cirugía. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

ANOVA (P = 0.664).

En la figura 4 se observa que el valor del pH del jugo gástrico de las ratas no sometidas a ningún procedimiento quirúrgico (control), fue similar al valor de pH gástrico de las ratas sometidas a laminectomía a nivel de T1 (control T1) y T8 (control T8), así que la laminectomía por sí sola no produce cambios en el valor del pH gástrico; no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

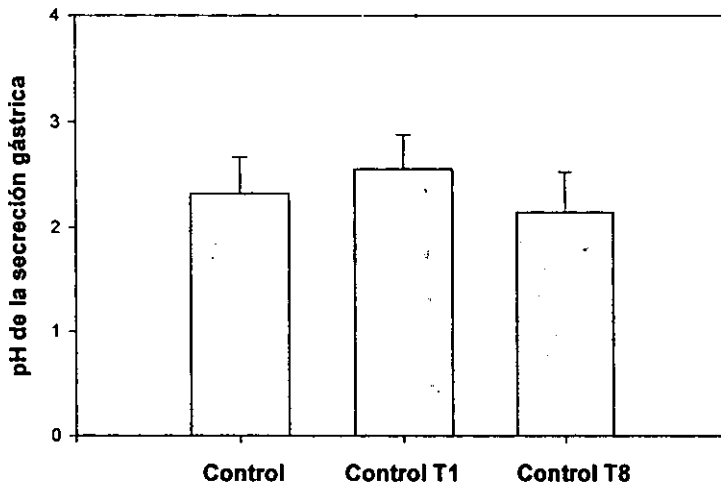


Figura 4 comparación entre el grupo control (ratas sin cirugía), grupo control T1 (laminectomía T1) y grupo control T8 (laminectomía T8). Los datos se expresan como el promedio de 6 determinaciones \pm e.e. ANOVA ($P = 0.660$)

En la figura 5, se observa que las ratas sometidas a una sección completa a nivel de T1 tienen una tendencia al incremento del valor del pH de la secreción gástrica con respecto a su grupo control, sin embargo; no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.

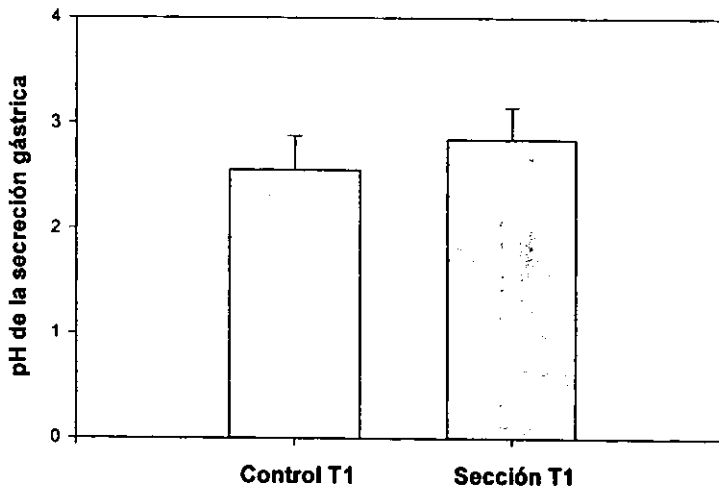


Figura 5. Comparación de pH de la secreción gástrica en ratas sometidas a sección T1 en estado agudo comparadas con su grupo control. Los datos se expresan como el promedio de 6 determinaciones \pm e.e. ($P = 0.513$)

En la figura 6 se presentan los resultados de la evaluación del pH gástrico de ratas obtenidos a nivel de T8 comparados con su respectivo control, no observando diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos

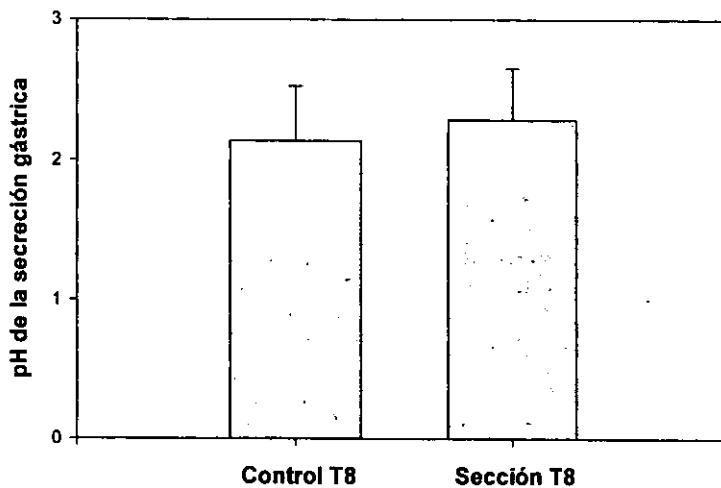


Figura 6. pH de la secreción gástrica en ratas hembras control (laminectomía T8) y sometidas a sección T8 en estado agudo. Los datos se expresan como el promedio de 6 determinaciones \pm e.e. ($P = 0.834$)

Figura 7. Cuando se comparan los datos del pH de la secreción gástrica de ratas sometidas a sección T1 y sección T8, podemos observar que hay una tendencia al incremento del valor del pH cuando la sección es a nivel de T1.

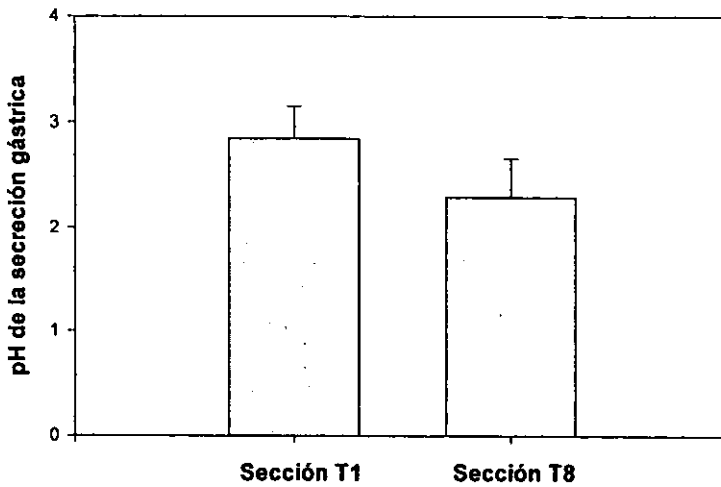


Figura 7. Comparación de pH de la secreción gástrica en ratas sometidas a Sección T1 y Sección T8 respectivamente en estado agudo. Los datos se expresan como el promedio de 6 determinaciones \pm e.e. ($P = 0.26$)

DISCUSIÓN

La LTME ocasiona alteraciones estructurales y funcionales que van desde el bloqueo transitorio de la conducción del impulso nervioso, hasta la sección completa de la médula espinal. Este tipo de lesión tiene un alto costo, tanto para el paciente como para las instituciones de salud: en el paciente desde el punto de vista tanto psicológico como socioeconómico; para las instituciones de salud, por la implicación de recursos económicos, tecnológicos, médicos y paramédicos (Bedrook, 1987). Es por ello que se ha puesto especial interés en este fenómeno últimamente, ya que por un lado se pone en riesgo la vida de los pacientes en estado agudo y por otro por las secuelas permanentes que se hacen acompañar (Stover y Fine, 1987; Tempel, 1992; Anderson, 1992).

Aunque los problemas gástricos en pacientes con LTME están bien documentados, poco se conoce acerca de sus problemas gastrointestinales. Estos se presentan muy a menudo siendo muy recurrentes al grado de alterar el estilo de vida de los pacientes, por lo que requieren terapia y tratamiento durante el resto de su vida (Stone, 1990). La prevalencia de los síntomas gastrointestinales se incrementa con el tiempo después de una lesión medular, por lo tanto estos deben ser prevenibles (Stone, 1990). Otros estudios tanto clínicos como experimentales de lesión medular han llegado a confirmar una alteración en el vaciado gástrico (Fealey, 1984; Segal 1987).

Así pues, tomando en consideración las repercusiones de la LTME en la salud humana, en este trabajo se investigó el papel que desempeña la secreción gástrica, factor importante en la absorción de fármacos, utilizando un modelo

experimental de lesión de ME en ratas de la cepa Sprague-Dawley, esto con el fin de simular lo que ocurre con el daño medular en el ser humano en estado agudo. A estos animales se les sometió a 2 diferentes niveles de lesión medular para evaluar su efecto sobre el pH del jugo gástrico.

De acuerdo a los resultados de la primera etapa del diseño experimental, (estandarización de un método óptimo para la obtención de muestras de jugo gástrico), se comenta lo siguiente. Se pudo observar una diferencia estadísticamente significativa en el valor del pH del jugo gástrico entre los grupos de extirpación completa de estómago y gastrotomía con respecto al grupo en el cual se utilizó una sonda orogástrica, presentando este último un valor de pH más cercano a la acidez, la explicación a esto quizá se deba a que la obtención del jugo gástrico en los dos primeros métodos fue difícil, sometiendo a las ratas de estos grupos a cirugía de estómago, en estos dos métodos mencionados se pudo observar también que la presencia de alimento interfería en la obtención adecuada del jugo gástrico, por lo tanto el valor de pH registrado puede no ser un valor real. Podemos mencionar además que la obtención de las muestras utilizando una sonda orogástrica, fue de manera sencilla, y las ratas no se sometieron a ningún stress; otra ventaja de este método (sonda oro-gástrica) con respecto a los dos anteriores es que la obtención de las muestras se realizó en ratas consientes sin someterlas a ningún tipo de anestesia.

Los problemas gastrointestinales en pacientes con LTME que pudieran estar participando en el posible cambio del pH del jugo gástrico son: úlceras, reflujo duodeno-gástrico, sangrado a nivel gástrico etc.

Existen varios reportes en donde se describe la incidencia o el riesgo de personas quienes sufren de un daño medular de desarrollar úlceras gástricas (Fabian y cols. 1993), sangrados (Kuric y cols. 1989), reflujos gastro-esofágicos (Singh y Triadafilopoulos, 2000). Sin embargo el mecanismo exacto de estos problemas se desconoce.

Se ha reportado además, que en pacientes que presentan lesiones altas (a nivel cervical) tienen una probabilidad mayor de desarrollar este tipo de problemas gastrointestinales (MacLellan y cols., 1986; Sigman y Gillich, 1981). Experimentalmente se ha demostrado que la sección medular a nivel cervical produce erosiones en la porción glandular del estómago (Ligumsky y cols., 1983; Schwartz y cols., 1978). De la misma manera se han realizado observaciones tempranas en estos mismos estudios en los cuales se ha demostrado que todos los animales desarrollaron úlceras a las 12 horas después de una sección medular a nivel cervical. Sin embargo en nuestro estudio no se realizaron estudios histológicos que pudieran confirmar este hallazgo. La importancia del posible cambio del pH gastrointestinal sobre el proceso de absorción de fármacos administrados después de una LTME en estado agudo se desconoce. Si bien sabemos que la absorción de fármacos administrados por vía oral (acetaminofén, metilprednisolona y ácido acetilsalicílico) disminuye después de una LTME experimental en etapa aguda, desconocemos por que esta disminución de la absorción no se presenta con la misma magnitud en los fármacos mencionados. Por esta razón se planteo estudiar el pH del jugo gástrico en lesiones de ME en etapa temprana de lesión, y correlacionar el posible cambio del pH gástrico con el

mecanismo de absorción de los fármacos evaluados cuya absorción disminuye después de una LTME.

Los resultados demostraron que el pH de la secreción gástrica no se altera 24 h después de una LTME a nivel de T1 o T8 (figuras 1,3,4 y 5). Sin embargo, la ausencia de diferencias significativas entre los grupos sometidos a lesión contra su respectivo control puede deberse a diferentes variables. En sujetos sanos se ha descrito que la existencia del reflujo duodeno-gástrico influye en la composición del jugo gástrico, y por lo tanto en el valor del pH gástrico, para llegar a estas conclusiones se han realizado monitoreos continuos del pH gástrico durante 24 h y se ha demostrado que sustancias tales como la bilis, el jugo pancreático, la salivación y los bicarbonatos contribuyen en las variaciones del pH (Fuchs, 1999; y Just 1996). Un estudio realizado en pacientes con LTME demuestra que la prevalencia y severidad de la enfermedad de reflujo gastroesofágico es mucho más alta comparada con sujetos sanos (Singh y Triadafilopoulos, 2000). De esta manera, es posible que después de una LTME, también se pueda presentar un reflujo duodeno-gástrico más acentuado que en la población en general. Por lo tanto, es posible que el valor del pH del jugo gástrico de pacientes con lesiones medulares presente mayor variabilidad comparado con los valores del pH del jugo gástrico de sujetos sanos.

Existen estudios que sugieren que la caída en la temperatura corporal tiene un papel importante en la formación de úlceras gástricas en pacientes con lesiones medulares a nivel de C7 correlacionando estos resultados con las variaciones de la secreción de ácido gástrico y funciones endócrinas de la

mucosa gástrica (Li y Zhang, 1989). En otros casos en la práctica clínica la incidencia de formación de úlceras gástricas en pacientes con enfermedades intracraneales son muy recurrentes; éstos llegan a desarrollar este tipo de afección dentro de las 24 h posteriores al trauma, si bien para ellos este fenómeno no está completamente esclarecido proponen que el ácido gástrico y la pepsina juegan un papel significativo en la patogénesis de úlceras gástricas. Así que posiblemente con las condiciones experimentales utilizadas en nuestro modelo de lesión medular, no se lograron ver cambios significativos de pH gastrointestinal y posiblemente los cambios en la secreción gástrica podrían presentarse en etapas crónicas de lesión, o en lesiones más altas.

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo, proponemos que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y los tratados se debe a los cambios continuos del pH del jugo gástrico debido a un fenómeno de reflujo duodeno-gástrico, y que la medición del pH a las 24 horas (una sola vez) no sea suficiente para concluir que no hay cambios en el pH, por lo que proponemos que un monitoreo continuo del pH gástrico durante 24 horas nos proporcionaría mayor información sobre el pH del jugo gástrico después de una LTME.

CONCLUSIONES

El método mas adecuado para la obtención y medición del pH de la secreción gástrica resulto ser la utilización de una sonda orogástrica. Este procedimiento fue práctico y económico.

Con las condiciones experimentales utilizadas en el presente trabajo se concluye que la lesión de ME a nivel de T1 o T8 no influye sobre el pH del jugo gástrico a las 24 horas de producida la lesión.

Es posible que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del pH gastrointestinal se deba a un reflujo duodeno-gástrico y a diversas sustancias tales como ácido biliar, jugo pancreático, bilirrubinas, salivación y bicarbonatos.

BIBLIOGRAFIA.

- Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. A preliminary report. J A M A 1911; 57: 878-880.
- Allen AR. Remarks on the histopathological changes in the spinal cord due to impact. An experimental study. J. Nerv. Ment. Dis. 1914; 41: 141-147.
- Amzallag M. Autonomic hyperreflexia. Int Anesthesiology Clin 1993 31: 87-102
- Anderson DK; and Means, D. E. Iron induced lipid peroxidation in spinal cord: protection with mannitol and methylprednisolone. J. Free Rad. Biol. Med. 1985;1: 59-64.
- Anderson DK. Chemical and cellular mediators in spinal cord injury. J. Neurotrauma. 1992; 9: 143-146.
- Balentine JD. Pathology of experimental spinal cord trauma. II Ultrastructure of axons and myelin. Lab. invest. 1978; 39: 254-266.
- Bedrook GM. The development and core of spinal cord paralysis (1918-1986). Paraplejia 1987, 25: 239-240.
- Blumer CC; Quine S. Prevalence of spinal cord injury an international comparison. Neuroepidemiology. 1995; 14: 258-268
- Branddom LR., Roco JF. Autonomic Disreflexia. Arch. Phys Med Rehabil. 1991; 102: 679-683.
- Blight A. R. Remyelination, revascularization, and recovery of function in experimental spinal cord injury. Advances in Neurology. 1993, 59: 91-104.
- Bresnahan JC. An electron-microscopic analysis of axonal alterations following blunt of the spinal cord of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). J. Neurolog. Sci. 1978; 37:59-82.
- Burleigh DE. N-nitro-L-arginine reduces noradrenergic, noncholinergic relaxations on human gut. Gastroenterology 1992; 102: 679-683.
- Castillo L. , Sásnchez M. Septic shock: Patogénesis and treatmen. Indian J Pediatric.1993, 60: 367-369.
- Colachis CS., Autonomic Hipereflexia in spinal cord injury associated with pulmonary embolism. Arch. Physiol Med Rehabil. 1991, 72: 1814-1816.

- Demediuk, P. and Faden, AI. Traumatic spinal cord injury in rats causes increases in thromboxane but not peptidoleukotrienes. *J. Neurosci. Res.* 1988; 20: 115-121.
- Demediuk, P., Saunders, RD., Anderson, DK., Means DE. and Horrocks, LA. Membrane lipid changes in laminectomized and traumatized cat spinal cord. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82: 7071-7075.
- Desai KM.; Sessa WC.; Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1991; 351: 477-479.
- Dohrmann GH., Wagner FC jr., Bucy PC. Transitory traumatic paraplegia: Electron microscopy of early alterations in myelinated nerve fibers. *J. Neurosurg.* 1972 36: 407-415.
- Duffo OM. Seminario permanente. Lesiones por accidentes: Análisis de traumatismos raquimedulares Ciudad Universitaria; 1997.
- Evans T., Carpenter A., Kinderman H., Cohen J. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis. *Cir-Shock* 1993; 41(2): 77-81.
- Fabian TC., Boucher BA., Croce MA., Kulhl DA., Janning SW., Coffey BC and Kudsk KA. Pneumonia and stress ulceration in severely injured patients. A prospective evaluation of the effects of stress ulcer prophylaxis. *Arch. Surg.* 1993;128(2):185-191.
- Faden AL., Jacobs TP., Mougey E. et al. Endorphins in experimental spinal injury: Therapeutic effect of naloxone. *Ann. Neurol.* 1981; 10: 326-332.
- Faden AL., Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann. Neurol.* 1988; 23: 623-626
- Faden AI., Salzman S. Pharmacological strategies in CNS trauma. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(1): 29-35.
- Fealey RD., Szurszewski JH., Merrit JL. et al. Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterology* 1984; 87: 69-75.
- Frankel H. Spinal Cord Injury uniti. Paraplegia. 1987; 25: 239-240
- Fuchs KH, Fein M, Maroske J, Heimbucher J, Freys SM. The role of 24-hr gastric pH-monitoring for duodenogastric reflux. *Hepatogastroenterology.* 1999 46 (25): 60-65

- Gibaldi M. Gastrointestinal absorption-Biologic considerations Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Drug Intelligence Publication Inc. Halminton 1992; pp: 156-185, 225-269.
- Glick ME., Meshkinpour H., Haldeman S., Hoeler F., Downey N., Bradley WE. Colonic Dysfunction in patients with Thoracic spinal cord injury. Gastroenterology 1984; 86: 287-294.
- Hall ED., Braughler JM. Central nervous system injury. Ann Emerg. 1993; 22(6): 102-1027.
- Hughes JT., Phil D., Historical review of paraplegia before 1918. Paraplegia. 1987; 25: 168-171.
- Ganong WF. Sistema nervioso autónomo. Fisiología médica. Manual Moderno 19ª ed. 2000. 248 pp.
- Garcia-López P, Pérez-Urizar J, Madrazo I, Guízar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G. Oral paracetamol bioavailability in rats submitted to experimental spinal cord injury. Biopharmaceutics and Drug Disposition 1996.
- Guha A., Tator CH. Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. J. Trauma. 1988; 28: 481-490.
- Guízar-Sahagún G., Grijalva I., Madrazo I., Franco-Bourland R., Salgado H., Ibarra I., Oliva E., Zepeda A. Development of post-traumatic cysts in the spinal cord rats subjected to severe spinal cord contusion. Surg. Neurol. 1994; 41: 241-249.
- Guízar-Sahagún G, García-López, Espitia AL, Mendez S, Castañeda Hernández G, Madrazo I, Franco-Bourland RE. Histochemical evidence of the increased expression of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent diaphorase in neurons of the myenteric plexus after acute spinal cord injury in adult rats. Neuroscience Letters 1996; 206: 185-188.
- Guttman L. Spinal cord injuries, 2nd ed. Oxford. U.K.: Blakwell Scientific. 1970: 237-473.
- Guyton AC. Trastornos gastrointestinales. Fisiología Médica. Interamericana 1974; pp
- Harvey H. ; Sigman MD.; Anton Gillich. BSc. and Louis Begin MD. Treatment of established spinal cord injury induced gastric erosions in rats with cimetidine and 16,16-Dimethyl prostaglandin E2. Digestive Diseases and Sciences 1983; 28 (8): 712-715.

- Holtz A., Gerdin B. Mk 801, and OBS N. methyl-aspartate channel bloker, does not improve the functional recovery nor spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats. *Acta Neural Scan* 1991; 84:334-338.
- Hong Y.; Cechetto DF.; Weaver LC. Spinal cord regulation of sympathetic activity in intac and spinal rats. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: H1485-H1493.
- Ibarra LG. Epidemiología de la lesión medular traumática en el Distrito Federal. Trabajo de tesis. Secretaría de Salud del Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación 1998.
- Jonsson, H.T. and Danieli, H.B. Altered levels of PGF in cat spinal cord tissue following traumatic injury. *Prostaglandins* 1976; 11:51-59
- Just RJ, Leite LP, Castell DO. Changes in overnight fasting intragastric pH show poor correlation with duodenogastric bile reflux in normal subjects. *Am. J. Gastroenterology.* 1996 91 (8): 1567-1570.
- Kakulas BA. Pathology of spinal injuries. *Cent. Nerv. Syst. Trauma.* 1984; 1: 117-129.
- Kiss ZHT., Tator CH. Neurogenic shock. In : *Shock and Resuscitation*, Geller ER. (ed), 1993 pp. McGraw Hill New York. pp.421-440
- Koyanagi I., Tator CH., Lea PJ. Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts Part 1: Normal spinal cord. *Neurosurgery* 1993; 33: 277-284. (a)
- Koyanagi I., Tator CH., Lea PJ. Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts Part 2: Acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1993; 33: 285-292. (b)
- Koyanagi I., Tator CH., Theriault E. Silicone rubber microangiography of the acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery.*1993 (c) 32: 260-268. (c)
- Kuric J., Lucas CE., Ledgerwood AM., Kiraly A., Salciccioli GG and Sugawa C. Nutritional support: a prophylaxis against stress bleeding after spinal cord injury. *Paraplejia.* 1989; 27(2):140-145.
- Li XR; Zhang XJ. Studies on the mechanism acute gastric ulceration induced by spinal cord injury transection. *Sheng Li Hsueh Pao.* 1989; 41 (6) : 583-591.
- Ligumsky M.; Goto Y.; Debas H. and Yamada T. Prostanglandins mediate inhibition of gastric acid secretion by somatostatin in the rat. *Science.* 1983; 219: 301-303.

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Lu WY, Rhoney DH, Boling WB, Johnson JD and Smith TC. A review of stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 1997; 41(2): 426-425.
- MacLellan DG.; Shulkes A, and Hardy KJ. Profile of gastric stress ulceration following acute cervical cord injury: an animal model. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1986; 456: 449-504.
- McIntosh, TK. Neurochemical sequelae of traumatic brain injury: therapeutic implications. *Cereb. Brain Metab. Rev.* 1994; 6: 109-162.
- Nemecek ST. Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. *Advances Neurol.* 1978, 20: 395-405.
- Nino MM., Friedlan GW. Functional abnormalities of the gastrointestinal tract in patients with spinal cord injuries: evaluation with imaging procedures. *AJR* 1992; 158:279-281.
- Noback CR.; Deamarest RJ. Sistema nervioso autónomo. Eds: De la Vega AL.; Galindo LG. Sistema nervioso humano. Mc Graw-Hill 1975; pp.
- Nockels R., Young W. Pharmacologic strategies in the treatment of experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 1991; 9: 211-217.
- Pollock L.; Finkelmanl. The digestive apparatus in injuries of the spinal cord and cauda equina. *Surg Clin. North Am.* 1954; 34: 259-268 .
- Rajendran SK., Reiser JR., Brauman W. , Zhang RL., Gordon SK., Korsten MA. Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect cisapride. *Am J. Gastroenterology*. 1992; 87: 1614-1617.
- Regan, RF. and Choi, DW. Excitotoxicity and central nervous system trauma. In: *The neurobiology of central*
- Ritschel Wa. Handbook of basic pharmacokinetics. Drug. Intelligence Publication Inc. Halminton 1992; pp: 156-185, 225-269.
- Sandler AN., Tator CH. Effect of acute spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. *J. Neurosurg.* 1976; 45: 660-676.
- Schwartz TW.; Holst JJ.; Fahrenkrug J. and others. Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J. Clin. Invest.* 1978; 61: 781-789.
- Segal JL.; Brunnemann SR.; Gordon SK. Decrease theophylline bioavailability and impaired gastric emptying in spinal cord injury. *Curr. Ther. Res.* 1985; 38 (6): 831-846.

- Segal JL.; Milne N.; Brunnemann SR. Lyons KP. Metoclopramide-induced normalization of impaired gastric emptying in spinal cord injury. *Am. J. Gastroenterology* 1987; 82 (11): 1143-1147.
- Segal JL.; Brunnemann SR. Clinical Pharmacokinetics in patients with spinal cord injury. *Clin Pharmacokinetics* 1989; 17(2):109-129.
- Shay H.; Sun DCH, and Gruenstein M. A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology*. 1954; 26: 906-913.
- Sigman HH. and Gillich A. Role of hypothermia in the production of gastric ulcers in a rat spinal cord transection model. *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26: 6064.
- Smout AJ.; Akkermans LM. Fisiología y patología de la motilidad gastrointestinal. Butler and Tanner. Reino Unido 1992; pp. 11-39, 87-114.
- Stokes BT., Fox P., Hollinden G. Extracellular calcium activity in the injured spinal cord. *Exp. Neurol.* 1983; 80: 561-572.
- Stone JM.; Murcia MN.; Wolfe VA. et al Chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients: A prospective analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 1114-1119.
- Stover sl.; Fine PR.; The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Paraplejia* 1987; 25: 225-228.
- Tator CH.; Fehlings mg. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with special emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991; 75: 15-26.
- Tator HC. Update on the Pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathology* 1995; 5: 407-413.
- Tempel GE. The beneficial effects of thromboxane receptor antagonist on spinal cord injury perfusion following experimental cord injury. *J. Neurol. Sci.* 1992, 109: 162-167.
- Tymianky M., Charlton MP., Carlen PL. et al Secondary Ca²⁺ overload indicates early neuronal injury which precedes staining with viability indicators. *Brian Res.* 1993; 607: 319-323.
- Volker KH.; Sonntang AD. Pathology and pathogenesis of spinal cord injury. *Neurosurgery Clin. North Am.* 1990; 1 (3): 730-750.
- Wagner FC jr., Stewart WB. Effect of trauma dose on spinal cord edema. *J. Neurosurg.* 1981; 54: 802-806.

- Wang R., Ehara K., Tamaki N. Spinal cord edema following freezing injury in the rat: Relationship between tissue water content and spinal cord blood flow. *Surg. Neurol.* 1993; 39: 348-354.
- Wolman L. The disturbance of circulation in traumatic paraplegia in acute and late stages: A pathological study. *Paraplegia.* 1965; 2: 213.
- Young W., Yen V., Blight A. Extracellular calcium ionic activity in experimental spinal cord confusion. *Brain Res.* 1982; 253: 105-113.
- Young W. Recovery mechanism in spinal cord injury: Implications for regenerative therapy. *Regeneration and Transplantation*; (F. J. Seil Ed). New York, A. R. Liss, 1989.]