

Cambio del flujo gástrico en la rata quemada. Factores que pueden inducir la formación de úlceras de Curling.

Daisy Benítez e Ivonne Córdoba, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

Se usan ratas Wistar macho anestesiadas con pentobarbital sódico. Se miden los parámetros siguientes: tensión arterial, frecuencias cardíaca y respiratoria, presión venosa gástrica, flujo gástrico y se calcula la resistencia vascular periférica. Las ratas se agrupan en la forma siguiente: control, quemadas; control, adrenalectomizadas, y quemadas, adrenalectomizadas. Además dos grupos de ratas para el estudio de la relación flujo gástrico (FG) y hematocrito (Ht): uno control y otro adrenalectomizado. Las ratas después de una hora de quemadas presentan hemoconcentración (Ht de $59.2 \pm 0.7\%$) y flujo gástrico, 45.1% menor que las ratas control. Este porcentaje se reduce a 33% cuando se considera la mayor viscosidad y a 26.9% en ausencia de las suprarrenales.

Los resultados sugieren que ambos factores, Ht y suprarrenales, son importantes en la disminución del FG de la rata quemada, lo que posteriormente inducirá a la formación de úlceras de Curling. Además confirman nuestra hipótesis: antes de la aparición de una úlcera gástrica se presenta disminución del flujo sanguíneo.

Summary

Male Wistar rats anesthetized with pentobarbital were used. The following data were recorded: arterial pressure, cardiac and respiratory frequencies, gastric venous pressure and gastric flow. The peripheral vascular resistance was calculated. The rats were grouped as follows: control, scald burned control, adrenalectomized, and scald burned, adrenalectomized. An hour after being scald burned the rats presented hemoconcentration (hematocrit of $59.2 \pm 0.7\%$) and 45.1% less gastric flow than the controls, this percentage is reduced to 33% when the greater viscosity is considered and to 26.9% in the adrenalectomized rats.

These results suggest that both factors, hematocrit and adrenals, are responsible for the decrement in the gastric flow that afterwards will induce the formation of Curling ulcers. Besides, they confirm our hypothesis: before the gastric ulcer appears there is a decrease of the blood flow.

Introducción

Las úlceras de Curling, complicación gastrointestinal del paciente quemado, pueden ser reproducidas experimentalmente en la rata. El mecanismo de producción de las úlceras de Curling es incierto debido a que participan en su etiología variados factores y mecanismos; entre estos se pueden citar: a) cambios en la difusión retrógrada de los iones de H^{13} ; b) baja en el contenido de moco gástrico¹⁴; c) tromboembolismo paquetario⁴; d) cortocircuitos A-V en la pared del estómago¹⁷; e) mayor producción de HCL⁷. Además hay que recordar que en todo estado de estrés "se activa el mecanismo hipotálamo-

hipófisis-suprarrenales. Por otro lado, la formación de edema se debe al movimiento anormal de líquidos a través de la pared capilar, no sólo en el área quemada, sino también a distancia^{5 6}. Ninguno de estos mecanismos, por sí solo, explica satisfactoriamente la formación de las úlceras de Curling. Su fisiopatología es compleja, los diversos mecanismos podrían actuar simultáneamente o uno a continuación del otro.

Después de analizar lo anterior, pensamos que antes de que se manifieste cualquiera de estos mecanismos o se inicie la formación de una úlcera deben producirse otros cambios en la fisiología de la pared gástrica. Entre éstos estarían los microvasculares y la vasoconstricción, que de-

terminarían un menor flujo sanguíneo, con las consiguientes alteraciones metabólicas que terminan con isquemia tisular y formación de úlceras.

Como índice de modificaciones en la microvasculatura gástrica se consideró la medición del flujo sanguíneo del estómago y, en efecto, los resultados muestran una disminución del flujo gástrico en la rata quemada, antes de la aparición de una úlcera de Curling.

Material y Métodos

Se usó rata Wistar macho de 145 a 235 g de peso; estos animales permanecieron por espacio de tres días en el laboratorio con alimento y agua *ad libitum*. Las ratas se agruparon en la forma siguiente: 4 grupos control los que se designarán como: control (n=7), control con hematocrito (Ht) modificado (n=20), control-A (adrenalectomizadas, n=20) y control-A con Ht modificado; un quinto grupo de ratas quemadas (n=20); y el sexto grupo de ratas quemadas-A (adrenalectomizadas, n=20). Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (Anestosal, Smith Kline, 30 mg/Kg de peso) por vía intramuscular. El dorso rasurado de la rata anestesiada se quemó en aproximadamente 20% de la superficie corporal¹¹ por inmersión en agua a 93°C durante 20s. En estas condiciones y después de una hora, la rata presenta quemadura de 3er grado y aún no hay formación de úlceras gástricas. La adrenalectomía se hizo en forma aguda y bilateral; en el grupo control-A se realizó una hora antes de comenzar los registros y en el grupo quemada-A, antes de provocar la quemadura.

En todas las ratas se siguió el mismo procedimiento quirúrgico: anestesia, traqueostomía y cateterización de las arterias femorales. Con el catéter izquierdo, por medio de un transductor (statham P23 AC) conectado a un canal de polígrafo (Grass, M5) se registró la tensión arterial (TA) y las frecuencias cardíaca (FC) y respiratoria (FR). El catéter femoral derecho se utilizó para mantener el valor de la TA al conectarlo al sistema de presión constante (un frasco con solución de Ringer-gel al 1%, pH 7.4, 36°C y con 100 mm Hg de presión aproximadamente). Realizada la laparotomía media se exteriorizó el estómago y cubrió con apósitos humedecidos en solución de Ringer-gel a 36°C. Se cateterizó la vena gástrica¹² y por medio de otro transductor (statham P23 AC) conectado al polígrafo, se registró la presión venosa gástrica (PVG). Este mismo catéter sirve para medir flujo gástrico (FG) con un cuenta gotas (LKB 7004, Produkter AB) conectado a otro canal de polígrafo. También se mantuvo constante

la presión venosa de salida de flujo sanguíneo gástrico. al colocar el extremo del catéter y el cuenta gotas a 7 cm, por encima del estómago de la rata en cada uno de los experimentos. El registro de todos estos parámetros empezó a los 65 min (tiempo promedio) después de que las ratas fueron quemadas. Terminados los registros se extirpó el estómago, se lavó con solución Ringer-gel y se pesó para hacer los cálculos del flujo y de la resistencia vascular periférica (RVP) por gramo de tejido. El microhematocrito por pares, de la sangre de la vena gástrica, se midió (centrifugación a 11,000 rpm durante 5 min) antes de fijar la TA y a los 5 y 10 min de iniciado el experimento. Para modificar el Ht, parte de la sangre de la rata fue reemplazada por masa celular o plasma de otra rata o por solución de Ringer-gel. Todos los animales fueron heparinizados (100U/100 g de peso Reparine, Abbot Labs, S.A.) antes de cateterizar la vena gástrica. La RVP se calculó y expresó como P/Q mmHg.ml.g⁻¹.h⁻¹ (P, diferencia de presiones arterial y venosa; Q, flujo gástrico por gramo de tejido y por hora,¹⁶).

Los registros se hicieron a los 5 y 10 min de fijar la TA. Sólo se anotarán los resultados tomados a los 5 min y se expresan como media \pm la desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de "t" de Student.

Resultados

La Fig. 1 muestra los registros de dos experimentos típicos, uno hecho en rata control y el otro en quemada. En la columna A, los registros iniciales de las presiones arterial y venosa gástrica. En la B, los mismo registros después de que la TA fue fijada a 100 mm aproximadamente. Finalmente en la C, la TA sigue controlada y el catéter de la vena gástrica se ha conectado al cuenta gotas. La frecuencia de gotas en la rata control es francamente mayor que en la rata quemada lo que indica que el FG en esta última es menor.

Aunque los valores de TA y PVG de la columna B, ambos grupos, son menores a los de la A, la diferencia no es significativa. Lo mismo sucede con las frecuencias cardíaca y respiratoria, de manera que no nos referiremos a los valores iniciales de estos parámetros.

En el grupo control la TA es de 94.5 ± 1.5 mm Hg y la PVG de 27.8 ± 1.5 mm Hg; en cuanto a los valores de las frecuencias cardíaca y respiratoria fueron de 329 ± 2.3 /min y de 69.5 ± 3.4 /min respectivamente (Cuadro I).

A los 65 min de efectuada la quemadura se registraron estos mismos parámetros. El valor de la TA es semejante al del grupo control, 92.4 ± 1.9 mm Hg. no así la PVG

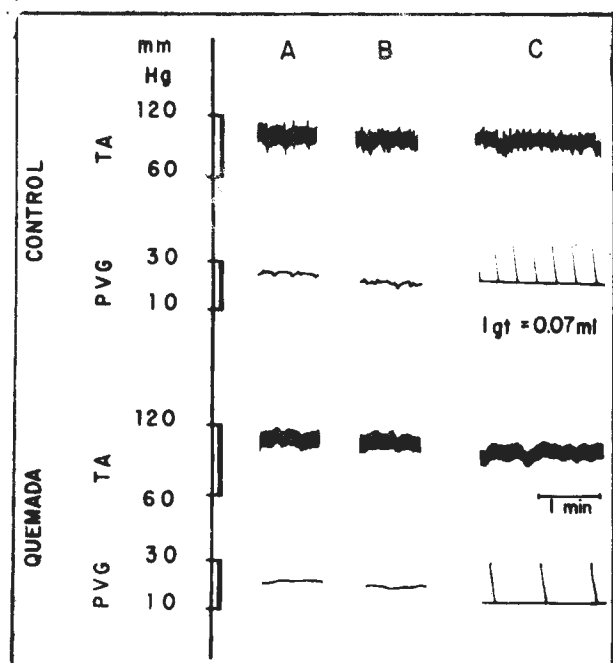


Figura 1 Registros hechos en todos los experimentos. Se muestran dos de ellos: control y quemada. Columna A, tensión arterial (TA) y presión venosa gástrica (PVG) iniciales. Columna B, los mismos registros con TA controlada. Columna C, TA controlada y gotas de flujo gástrico (FG). Calibración del cuenta gotas, cada gota tiene el volumen de 0.07 ml. Calibración de tiempo, 1 min.

Cuadro I

	TA mmHg	PVG mmHg	FC /min	FR /min
Control	94.5 ± 1.5	27.8 ± 1.5	329 ± 2.3	69.5 ± 3.4
Quemada	92.4 ± 1.9	21.8 ± 0.9	341 ± 6.1	70.0 ± 2.9
probabilidad	0.5	0.01	0.001	0.5
Control-A	107.2 ± 3.2	27.7 ± 1.4	310 ± 7.6	53.9 ± 2.5
Quemada-A	104.2 ± 2.1	30.5 ± 1.4	288 ± 8.8	57.4 ± 2.5
probabilidad	0.1	0.1	0.001	0.01

(21.8 ± 0.9 mmHg) que es significativamente menor (cuadro I).

La frecuencia cardíaca es mayor, 340.9 ± 6.1/min, la diferencia es significativa (P=0.001) con el control. Mientras que la frecuencia respiratoria de 70.0 ± 2.9/min es similar (Cuadro I).

El Ht control es de 49.2 ± 0.7 % (Cuadro II) en cambio en la quemada es más alto, 59.2 ± 0.7%. Lo opuesto sucede con el FG, al comparar el de la rata control (10.2 ± 0.9 ml/g/h) con el de la rata quemada (5.6 ± 0.5 ml/g/h) se observa que en esta última el FG ha disminuido en un 45.1%. El cálculo de la RVP, en estos dos grupos de ratas,

demuestra que a mayor FG de la rata control corresponde menor Ht y menor RVP. En cambio en la rata quemada con menor FG se presenta un Ht alto y mayor RVP (Cuadro II).

Cuadro II

	Ht %	FG ml.g ⁻¹ .h ⁻¹	%	RVP ml.g ⁻¹ .h ⁻¹
Control	49.6 ± 0.7	10.2 ± 0.9		6.5
Quemada	59.2 ± 0.7	5.6 ± 0.5	45.1	12.6
Control-A	50.6 ± 0.9	9.4 ± 0.6		8.5
Quemada-A	58.2 ± 0.9	6.3 ± 0.5	33.0	11.7

El menor flujo sanguíneo y mayor RVP pueden deberse, en parte, a la hemoconcentración. Para conocer la magnitud de la participación del Ht en el FG, se midió este último parámetro en ratas con Ht modificado desde 45 a 65%. La Fig. 2 muestra la interrelación proporcionalmente inversa entre los dos parámetros, es una línea recta con inclinación dada por la siguiente ecuación: $Y = (-0.14)X + 16.9$. Si se usa esta recta para calcular el FG de la rata control con Ht correspondiente al de la rata quemada (59.2%) se obtiene un valor de 8.6 ml.g⁻¹.h⁻¹ diferente al flujo medio (5.6 ± 0.5 ml.g⁻¹.h⁻¹ Fig. 2). Ahora, la diferencia del FG de la rata quemada con el de la control a igualdad de Ht es más pequeña, del 35%, de donde se deduce que la mayor RVP y el menor FG de la rata quemada se deben en parte, a la viscosidad de la sangre.

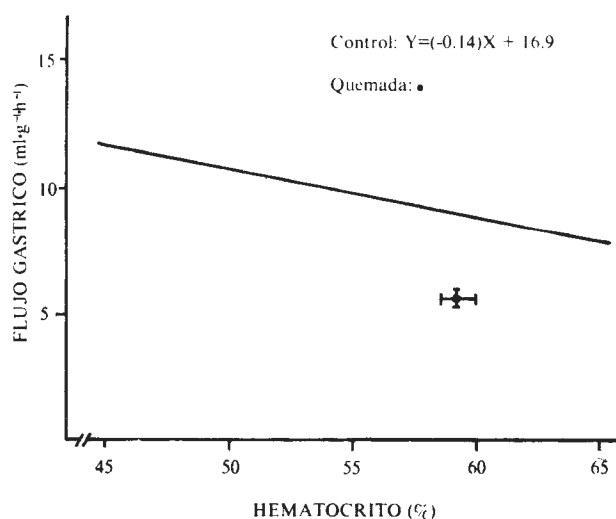


Figura 2. Relación hematocrito/flujo gástrico (Ht FG) en la rata control. El punto por debajo de la recta corresponde a la media de los valores de Ht y FG medidos en las ratas quemadas. Se anotan sus respectivas DE.

Existe otro factor que modificaría la magnitud del volumen sanguíneo gástrico: la acción vasoconstrictora de las catecolaminas de la médula suprarrenal. Para conocer esta acción se estudiaron los dos grupos de ratas adrenalectomizadas: control-A y quemada-A.

En la rata control-A, después de una hora de la adrenalectomía bilateral las presiones fueron: TA de 107.2 ± 3.2 mmHg y PVG de 27.7 ± 1.4 mmHg.

La FC de 310 ± 7.6 /min. y la FR de 53.9 ± 2.5 /min, ambas menores a las del grupo control (Cuadro I). Como se puede observar la adrenalectomía modificó principalmente la FR. Los parámetros que no se modificaron significativamente fueron el Ht ($50.6 + 0.9\%$) y el FG ($9.4 + 0.6$).

El cálculo de la RVP da 8.5 mmHg.ml.⁻¹g.⁻¹, superior al control (Cuadro II). en este grupo de ratas también se analizó la relación entre Ht y FG y se obtuvo la gráfica de la Fig. 3, una recta con nivel e inclinación similares a los del control, aunque un poco por encima como lo indica la ecuación: $Y = (-0.13)X + 16.6$.

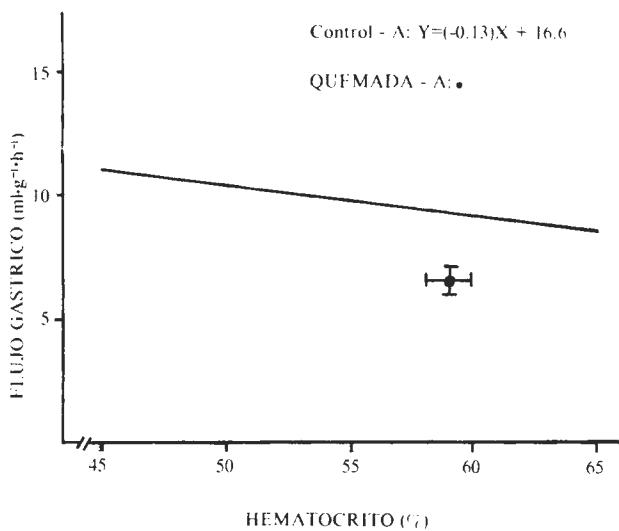


Figura 3. Relación hematocrito / flujo gástrico en la rata control adrenalectomizada (control-A). El punto por debajo de la recta corresponde a la media de los valores de Ht y FG medidos en las ratas quemadas adrenalectomizadas (quemadas-A). Se anotan sus respectivas DE.

La rata quemada y adrenalectomizada (quemada-A) tiene una TA de 104.2 ± 2.1 mmHg y PVG de 30.5 ± 1.4 mmHg, valores similares a los del control-A. En cambio la FC de 287.9 ± 9.8 /min es significativamente ($P=0.001$) menor a la de su grupo control-A. Por su parte la FR es mayor que la del grupo control-A ($57.4 + 2.5$ min) debido,

probablemente, a la falta de uno de los mecanismos de compensación en el "estrés".

La hemoconcentración provocada por la quemadura en este grupo, alcanza un valor de Ht de $58.2 \pm 0.8\%$ muy similar a la rata quemada con suprarrenales intactas (Cuadro II).

Las ratas quemadas-A tienen un FG de 6.3 ± 0.5 ml.g.⁻¹.h.⁻¹ menor al del control A. La diferencia es de sólo 33% ya que en estas ratas no ha habido vasoconstricción. El porcentaje es menor al que se presentó en la rata quemada con suprarrenales. La diferencia del FG de la quemada-A con sus correspondientes control y Ht es de sólo 26.9%.

El cálculo de la RVP da un valor de 11.7 mmHg.ml.⁻¹g.⁻¹ para la rata quemada-A (Cuadro II).

Discusión:

Hay varios métodos para medir el flujo gástrico (para referencias, ver¹⁶). Pensamos que el usado en este trabajo es apropiado para nuestros propósitos aun cuando es un método abierto. Después de 10 min de medición continua del flujo gástrico con TA controlada no hay cambios apreciables en el Ht. En el grupo control, la modificación es del $5.4 + 1.1\%$ y en las quemadas de $6.6 + 1.0\%$. Con estas variaciones en la viscosidad de la sangre se obtienen pequeños cambios, inferiores al 3%, en el flujo gástrico. Además el volumen de sangre que sale de la vena gástrica durante los 10 min de medición es menor al 10% de la volemia total de la rata³. Por lo tanto los cambios hemodinámicos durante los primeros 5 min de medición en cada experimento deberán ser aún menores.

Se escogieron los parámetros de 20% de superficie corporal con quemadura de 3er grado y los registros después de una hora para evitar la formación de úlceras gástricas, ya que éstas aparecen con el doble de superficie corporal quemada y a más largo tiempo.

La TA inicial fue similar en los grupos experimentales a sus respectivos controles. Con la PVG no sucede lo mismo, en el grupo de quemadas fue significativamente menor a su control.

Los resultados que aquí se describen no coinciden con la teoría de otros autores^{1, 17}, los que han observado menor circulación sanguínea en la mucosa gástrica debido a la presencia de corto-circuitos AV en el estómago del ser humano. Estas anastomosis al abrirse podrían desviar la sangre arterial provocando isquemia y adelgazamiento de la mucosa gástrica, lo que favorece la acción del HCl y finalmente la formación de una úlcera. Pero Bell² informó que no hay evidencia de la existencia de estos corto-

circuitos en la pared del estómago de la rata. Guth y Rosenberg⁹ en estudios de microscopía, tampoco las encuentran. Además si existieran las anastomosis en la pared gástrica de la rata el FG medido en la vena gástrica debería ser similar tanto en la rata control como en la quemada. Nuestros resultados, en cambio, indican que el FG es de 45.1% menor en las ratas quemadas comparado con el de las controles. Esto favorece nuestra idea basada en la participación de la microvasculatura gástrica en la microcirculación de cada una de las capas de la pared del estómago.

Uno de los factores que disminuye el FG en la rata es el aumento de la viscosidad de la sangre. Se demostró que al aumentar el Ht en la rata control provoca una caída del FG y un aumento de la RVP., pero la magnitud de este cambio es menor a la obtenida con las quemadas. Este factor es importante ya que tomando en cuenta la relación Ht/FG la diferencia entre control y quemada se hace menor, es de sólo 35%. De todos modos no es suficiente como para explicar la gran disminución del FG en la rata quemada. El otro factor analizado es la vasconstricción provocada por la mayor producción de catecolaminas como respuesta al trauma. En el cuadro II se puede apreciar que la rata quemada y adrenalectomizada tiene menor FG que su correspondiente control; esta diferencia es menor a la obtenida entre los grupos de ratas con las suprarrenales intactas. La diferencia que aún persiste podría ser explicada por lo descrito por Zingg¹⁸; la viscosidad de la sangre, independientemente del Ht, está aumentada en el paciente quemado en comparación con los no quemados. Además, Muir y Jones¹³ sugieren que la menor velocidad de circulación de la sangre y mayor Ht y viscosidad son condiciones que facilitan la formación de

úlceras gastrointestinales.

Los resultados aquí descritos sugieren que el mayor Ht y viscosidad de la sangre de la rata quemada son los principales factores determinantes del menor flujo sanguíneo gástrico. Esto se demuestra al desglosar el 45.1% de reducción del FG en la rata quemada en relación a la control (5.5 y 10.2 ml.g⁻¹.h⁻¹ respectivamente). Si se considera la hemoconcentración este porcentaje se reduce al 35%. Ahora, al eliminar la participación de las suprarrenales la diferencia se hace aún menor, 26.9%.

Hay otros factores descritos últimamente^{8 10 15} que podrían ser responsables de este 26.9% y que actúan sobre la pared de los microvasos tanto sanguíneos como linfáticos. Desgraciadamente estos son trabajos con experimentos de larga duración (72 horas), lo que dificulta la comparación con nuestros resultados. Sin embargo, es interesante citar a Harms y cols.¹⁰ quienes trabajan en ovejas quemadas en 25% de la superficie corporal. Sus primeros datos registrados a las dos horas de las quemaduras muestran un aumento de la permeabilidad microvascular a las proteínas de menos de 108 CA de diámetro y aumento del flujo de linfa. Por su parte los resultados de Pitt et al¹⁵, a las tres horas postquemadura muestran, en el perro, cambios hemodinámicos que determinan aumento de la presión capilar de filtración y de la permeabilidad capilar. Ellos deducen que estos cambios son los responsables de la formación de edema en el quemado. Los resultados descritos por estos autores nos llevan a pensar que en nuestras ratas una hora después de quemadas se empiecen a producir estos cambios en la pared de los microvasos.

Estos cambios estarían alterando el equilibrio de las "Fuerzas de Starling" a través de la pared capilar, modificando, a su vez, el flujo gástrico de la rata quemada.

Referencias

- 1.- Barlow, T.E., Bentley, F.H., and Walder, P.N.: Arteries, veins and arteriovenous anastomoses in the human stomach. *Surg. Gynecol. Obstet.* 93:657-671, 1951.
- 2.- Bell, P.R.F., Gastric arterio-venous shunts. An investigation using a dye dilution technique. *Scand. J. Gastroent.* 2:59-67, 1967.
- 3.- Benítez, D., Córdoba, Y., Zimbrón A. y Sastré, N.: Volumen plasmático en ratas quemadas determinado con Cr⁵¹ *Cir. Plast. Iber. Latin.* X:401-406, 1984.
- 4.- Boykin, J.V., Eriksson, E., and Pittman, R.N.; In vivo microcirculation of a scald burn and the progression of postburn dermal ischemia. *Plast. and Reconstructive Surg.* 66:191-198, 1980.
- 5.- Demling, R.H., Kramer, G.C., y Harms, B.A: Role of thermal injury induced hypoproteinemia of fluid flux and protein permeability in burned and nonburned tissue. *Surgery.* 95:136-144, 1984.
- 6.- Ferguson, M.K., Seifert, F.C. y Replegle, R.L.: The effect of thermal injury on skeletal muscle microcirculation *J. Trauma.* 22:880-883, 1982.
- 7.- Foss, D.L., L. Stanton, S., Haraguachi, T., Harkings, N., and Myhus, L.M. Pathophysiologic and therapeutic considerations of Curling's ulcer in the rat. *J.A.M.A.* 187:124-126, 1964.
- 8.- Green, M., Helloway, S.A. y Heimbach, D.M.: Lasser doppler monitoring of microcirculation changes in acute burn wounds. *J. Burn Care Rehabil.* 9:57-62, 1988.
- 9.- Guth, P.H., Rosenberg A. In vivo microscopy of the gastric microcirculation. *Digestive Diseases.* 17:391-398, 1972.
- 10.- Harms, B.A. Bodai, B.I., Kramer, G.C. y Demling, R.H.: Microvascular fluid and protein flux in pulmonary and systemic circulations after thermal injury. *Microvasc. Res.* 23:77-86, 1982.

- 11.- Lee, M., Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *Amer. J. Physiol.* 89:24-33, 1929.
- 12.- Lynn, G., Wheaton M., Schlosberg S.L. and Bulkley, G.B., In, *Measurements of Bloodflow. Application to the splanchnic circulation* Edited by D. Neil Granger and Gregory B. Bulkley. Williams and Wilkins. Baltimore/ London. p. 37. 1981.
- 13.- Muir, F.K.I. and Jones, P.F., Gastric and duodenal ulceration after burns. *British Med. J.* 2:796, 1979.
- 14.- O'Neill, Jr., J.A., Ritchney, C.R., Mason, Jr., A.D. and Villarreal, y; Effect of thermal burns on gastric mucus production. *Surg. Gynecol. Obstet.* 131:29-33. 1970.
- 15.- Pitt, R.M., Parker, J.C. Jurkovich, G.J., Taylor, A.E. y Cuneri, P.W. Analysis of altered capillary pressure and permeability after thermal injury. *J. Surg. Res.* 42:693-702. 1987.
- 16.- Semn, B.K.H., Gastric flow measured with hydrogen clearance technique *Scand. J. Gastroent.* 14:641-646. 1979.
- 17.- Walder, D.N., Arteriovenous anastomoses of the human stomach. *Clin Sci.* 11:59-71, 1952.
- 18.- Zingg, W., Suley, J.C. and Morgan, C.D. Relationship between viscosity and hematocrit in blood of normal persons and burn patients. *Can. J. of Physiol. and Pharmacol.* 48:202-205. 1970.