

Valor de la noradrenalina local en el control de las hemorragias por úlceras gástricas agudas

Dr. Néstor Campos Pierri, Bres. Miguel Villar e Ismael Reyes,
Dres. José Alberto Varela, Luis Yametti, Roberto Bonaba
y Carlos Gómez Fossati*

En 24 perros se reproduce un modelo experimental de úlceras gástricas agudas, según procedimiento ideado por LeVeen. Se dividen los animales en 3 series iguales de ocho. Una se deja como testigo y a las 2 restantes se les trata con solución de noradrenalina (a concentraciones y durante tiempos diferentes) en forma tópica, endogástrica, para intentar cohibir el sangrado. Se comprueba que a una concentración de 16 mg/lit, la droga condiciona un mayor número de sobrevivientes que en los animales no tratados, sin efectos colaterales indeseables.

Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDLARS: Hemorrhage, Gastrointestinal/therapy. Stomach ulcer/therapy. Norepinephrine/therapeutic use.

Las úlceras gástricas agudas son una causa cada vez más frecuente de hemorragias digestivas, en parte por un aumento de los casos que se diagnostican a medida que se difunde el uso de la fibroendoscopia precoz (10, 11) en las hemorragias digestivas altas y en parte por un aumento real de su incidencia (6).

El tratamiento médico inicial de las mismas, en base a reposición de volemia, antiácidos, anticolinérgicos, lavados y refrigeración locales (1) es efectivo en un gran número de casos. Cuando es ineficaz, se plantea la necesidad de la cirugía, pudiéndose optar entre técnicas conservadoras (vagotomía con drenaje gástrico o resecciones parciales), todas ellas seguidas por un elevado porcentaje de resangrado o exéresis más amplias (subtotales o totales (7) más seguras pero gravadas con elevadísima morbimortalidad.

Este hecho, unido a la transitoriedad de los factores etiopatogénicos determinantes de la lesión, ha llevado a diversos autores a buscar

Laboratorio de Cirugía Experimental del Departamento de Cirugía (Prof. Dr. Uruguay Larre Borges). Facultad de Medicina. Montevideo.

procedimientos terapéuticos que a la vez que seguros, no comporten mutilaciones definitivas de importancia. Dentro de esta línea se destacan las perfusiones selectivas con vasoconstrictores (8, 9) y su empleo tópico por vía endogástrica (2, 3, 4) o peritoneal (2, 3).

El presente trabajo busca valorar los resultados obtenidos con la noradrenalina local endogástrica en el control del sangrado de un modelo experimental de úlceras agudas en el perro.

MATERIAL Y METODO

Se reprodujo el modelo experimental ideado por Le Veen (3, 4). Por gastrotomía anterior se reseca un medallón circular de mucosa de cara posterior del estómago, de 5 cm de diámetro. Se confecciona una gastrostomía exteriorizando una sonda de Pezzer por contraabertura y se cierra la gastrotomía en 2 planos de lino. Se completa el procedimiento con una ligadura del píloro. Se utilizaron animales de peso uniforme, entre 7 y 9 kilos, a los que previamente a la gastrotomía se les heparinizó por vía sistémica con 5000 unidades de heparina sódica intravenosa, repitiendo igual dosis 4 horas más tarde. De este modo se llevó el tiempo de coagulación de 5-7 minutos (valor preoperatorio promedio) a 30 minutos o más, impidiendo que los mecanismos hemostáticos, condicionaran por sí el cese del sangrado.

Los perros fueron operados bajo anestesia general con pentobarbital sódico i/v, 25 mg/kilo peso.

En el postoperatorio inmediato se realizaron lavados periódicos durante plazos variables por la sonda de gastrostomía, dejándoles en libertad de beber apenas despiertos, lo que hacían con frecuencia ya que la ligadura pilórica les impedía saciar su sed.

Se utilizaron 24 animales divididos en 3 series iguales de 8:

Presentado al Forum Experimental del XXV Congreso Uruguayo de Cirugía, el 3 de diciembre de 1974.

* Médicos colaboradores y Colaboradores no-médicos del Departamento de Cirugía. Asistente del Departamento de Anatomía Patológica y Asistente del Departamento de Cirugía.

Dirección: Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Av. Gral. Flores 2125, Montevideo.

Serie 1 (testigo): en la que se usó para los lavados gástricos postoperatorios y para dar de beber, solución salina isotónica.

Serie 2: en la que la solución salina fue reemplazada por una solución de noradrenalina en glucosa isotónica, a razón de 8 mg/lt. Los lavados se realizaron cada 30 minutos, durante 4 horas.

Serie 3: en la que se empleó solución similar pero a concentración doble (16 mg/lt.) y los lavados gástricos se prolongaron con igual frecuencia hasta las 8 horas del postoperatorio. En esta serie se apreció "de visu" el efecto de la noradrenalina realizando toques de la zona sangrante con gasa embebida en su solución.

Seis estómagos fueron estudiados microscópicamente para apreciar posibles efectos nocivos de la noradrenalina sobre la mucosa gástrica. Otros animales fueron sometidos a pruebas de tolerancia de la inyección i/portal del fármaco, realizando controles tensionales de presión portal y presión arterial sistémica, mediante canulación de la vena mesentérica y arteria femoral respectivamente.

RESULTADOS

Se midieron fundamentalmente en término de sobrevividas a las 24 horas.

En la *Serie 1*, todos los animales tuvieron gastrorragia importante por la sonda Pezzer y sólo uno sobrevivía aún a las 24 horas. En la necropsia no se observó ninguna otra lesión macroscópica de la mucosa gástrica.



Fig. 1.— Úlcera aguda gástrica sangrante. Fig. 2.— La misma úlcera luego de aplicación tópica de solución de noradrenalina (16 mg/lt en solución glucosada). Fig. 3. Esquema representativo de los resultados: las columnas de las derechas son los perros sobrevivientes a las 24 horas, según las series antes detalladas.

En la *Serie 2*: si bien se observó una disminución transitoria del sangrado luego de los lavados, 5 animales fallecen y 3 sobreviven.

En la *Serie 3*: la aplicación intraoperatoria tópica de la noradrenalina condicionó una franca disminución del sangrado en 7 de 8 casos (ver Figs. 1 y 2). La gastrorragia postoperatoria fue menor y 5 perros sobreviven a las 24 horas.

Los estudios anatomopatológicos mostraron en general la indemnidad de la mucosa gástrica tratada, salvo pequeñas exulceraciones microscópicas agudas encontradas en 2 casos.

Los estudios hemodinámicos luego de la inyección intraportal mostraron que con una dosis de hasta 0,015 mg/min/kilo de peso no se apreciaron modificaciones significativas de los parámetros estudiados. Dosis mayores de 0,05 mg/min/kilo condicionaron un franco aumento de la presión arterial (del orden de 50 mm Hg) y un moderadísimo incremento de la presión portal.

CONCLUSIONES

1) En el modelo experimental elegido el uso tópico de una solución de noradrenalina a la concentración de 16 mg/lt se mostró efectiva en controlar el sangrado en 5 de 8 animales frente a una sobrevida en la serie testigo. Concentraciones menores y un tiempo de acción más corto, determinaron una eficacia más limitada (Fig. 3).

2) En ninguno de los casos estudiados se demostró acción nociva de importancia de la droga sobre la mucosa gástrica en los tiempos y a las concentraciones empleadas. La presencia de microulceraciones en 2 casos abre un interrogante sobre su posible curso evolutivo, de prolongarse el período de observación de los animales y sobre el rol patogénico que pueda caberle al fármaco empleado.

3) No se comprobaron efectos sistémicos de la droga y las experiencias de inyección i/portal demostraron que el hígado es capaz de metabolizar hasta 0,015 mg/min/k de peso de la misma. Ello coincide con la apreciación de Le Vein (4) de que en un individuo de 70 kilos se puede inyectar hasta 1 mg/min de noradrenalina i/portal sin efectos generales. Se conoce además que la mayor parte de la droga se inactiva en la mucosa digestiva por la acción de la monoaminoxidasa (5) y que la porción absorbida es muy pequeña. La vasoconstricción local condicionada por el fármaco entorpece además dicha absorción. Todo ello explica que autores como Kiselow (2) emplean concentraciones 4 veces mayores que las señaladas sin apreciar por ello efectos sistémicos.

4) Por último, su utilización es muy sencilla, ya que no requiere equipos complejos ni personal técnico especializado, como en el caso de las perfusiones selectivas.

Todos estos datos unidos a la experiencia favorable de otros autores (2, 3) creemos que justifica la utilización del procedimiento en situaciones clínicas seleccionadas y la prosecución de los estudios experimentales en curso.

AGRADECIMIENTO: Al Laboratorio Winthrop por su colaboración para realizar el presente trabajo.

RESUMÉ

La noradrénaline locale dans le contrôle des hémorragies par ulcères gastriques aiguës.

Le modèle expérimental d'ulcères gastriques aiguës, dont le procédé est dû à Le Veen, est reproduit sur 24 chiens, que l'on divise en trois groupes de huit. L'un de ces groupes sert de témoin et les deux autres sont traités avec une solution de noradrénaline (de concentrations et de durée d'application différentes) sous forme topique, endogastrique, afin de tenter d'endiguer le saignement. On constate que pour une concentration de 16 mg/lt le nombre des survivants est plus grand que celui des animaux non traités, et cela sans effets collatéraux défavorables.

SUMMARY

Value of local norepinephrine in the management of bleeding due to acute gastric ulcers.

An experimental model of acute gastric ulcer was reproduced in 24 dogs, according to the procedure devised by Le Veen. Animals were grouped into 3 equal series of 8 dogs each. One of the series was used as control and the other 2 were treated with a norepinephrine solution (at different concentrations and during different times) in a topic, endogastric way, in an attempt to arrest the bleeding. It was proved that, at a 16 mg/lt concentration, the drug gives a number of

survivors which is higher than that of the non-treated animals, without undesirable side-effects.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CHAPUIS Y, FILIALI O. Place de la réfrigération oeso-gastrique dans le traitement des hémorragies digestives postopératoires. *Ann Chir*, 27: 1256, 1973.
2. KISELOW MC, WAGNER M. Intra-gastric instillation of Levarterenol. A method for control of upper gastrointestinal tract hemorrhage. *Arch Surg*, 107: 387, 1973.
3. LE VEEN HH, DIAZ C, FALK G, PICONE Y, WYNKOOP BS, NELSON J, PEDOWITZ W, BELFASKY R, BOREK B. A proposed method to interrupt gastrointestinal bleeding—Preliminary report. *Ann Surg*, 175: 459, 1972.
4. LE VEEN HH, FALK G, DIAZ C, WYNKOOP BS. Control of gastrointestinal bleeding. *Am J Surg*, 123: 154, 1972.
5. LITTER M. Farmacología. Buenos Aires. El Ate-neo. 3ª ed. 1966.
6. LUCAS CE, SUGAWA C, RIDDLE J, RECTOR F, ROSENBERG B, WALT AJ. Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. *Arch Surg*, 102: 266, 1971.
7. MENGUY R. Acute gastric mucosal bleeding. *Annu Rev Med*, 23: 297, 1972.
8. NUSBAUM M, BAUM S, BLAKEMORE WS. Clinical experience with diagnosis and management of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric catheterization. *Ann Surg*, 170: 506, 1969.
9. RÖSCH J, DOTTER CT, ANTONOVIC R. Selective vasoconstrictor infusion in the management of arterio-capillary gastrointestinal hemorrhage. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 116: 279, 1972.
10. SIBILLY A, KRIVOSIC I. L'ulcère de stress chez les traumatisés crâniens. *Ann Chir*, 27: 1240, 1973.
11. SUGAWA C, WERNER MH, HAYES DF, LUCAS CE, WALT AJ. Early endoscopy. A guide to therapy for acute hemorrhage in the upper gastrointestinal tract. *Arch Surg*, 107: 133, 1973.