

---

# Pancreatitis aguda experimental

---

M. Pérez-Mateo y N. Vázquez

Departamento de Medicina. Universidad de Alicante. Hospital General de Elche, INSALUD. Elche. Alicante.

## Introducción

La pancreatitis aguda es una enfermedad frecuente en el área de influencia de nuestro hospital. Durante los 9 años transcurridos desde su apertura, esta enfermedad ha supuesto aproximadamente el 18-20 % de los ingresos de la Unidad de Gastroenterología. De manera aproximada, estas cifras suponen una incidencia 4 veces superior a la comunicada por Gatell et al<sup>1</sup> en el área de Barcelona.

Sin duda, esta elevada frecuencia de la enfermedad ha provocado un especial interés por esta entidad en nuestro grupo de trabajo. Fruto de ello han sido diversas publicaciones y trabajos clínicos, de los que es de destacar un estudio doble ciego sobre la eficacia de cimetidina en pancreatitis aguda<sup>2</sup>.

En la actualidad, el tratamiento de la pancreatitis aguda se basa en medidas sintomáticas y mantenimiento del estado general, sin que se haya probado que ningún tratamiento, teóricamente específico, sea de utilidad. Por ello, la investigación de nuevos tratamientos de una entidad potencialmente mortal, sigue siendo objeto de trabajo de numerosos grupos. Por nuestra parte, hemos pretendido incorporar a ese esfuerzo con el desarrollo de investigación básica en este campo, así como con el ensayo de nuevas terapéuticas con potencial utilidad clínica.

## Modelos experimentales de pancreatitis aguda

Los modelos experimentales de enfermedades clínicas son, en general, lesiones inducidas en animales de laboratorio que se parecen a las que suceden en humanos. El grado de esta semejanza puede variar considerablemente en naturaleza e intensidad. Por ejemplo, los procesos clínicos y experimentales pueden ser similares en términos de agente precipitante, patrón de progresión, biología molecular y fisiopatología, respuesta al tratamiento y/o secuelas. El modelo experimental ideal de una enfermedad debería semejarse a la enfermedad clínica en todos estos hechos, pero tales modelos se consiguen en pocas ocasiones, destacando quizá las enfermedades infecciosas. En otros casos, los investigadores se ven forzados a emplear modelos menos ideales y que se parecen sólo parcialmente al fenómeno clínico. Ello es particularmente cierto para la pancreatitis, una enfermedad de etiología incierta que no desarrollan espontáneamente los animales de experimentación.

Se han desarrollado varios modelos experimentales de pancreatitis (tabla I)<sup>3</sup>, divididos arbitrariamente en aquellos que requieren una intervención quirúrgica y los inducidos por métodos no invasivos. Hace algunos años, los es-

TABLA I  
MODELOS EXPERIMENTALES DE PANCREATITIS

---

Modelos invasivos
Inyección ductal retrógrada
Inyección intraparenquimatosa
Asa duodenal cerrada
Ligadura del ducto con estímulo de secreción
Modelos no invasivos
Insecticidas anticolinesterásicos
Dosis hiperestimulantes de secretagogos
Dieta deficiente en colina y con suplemento de etionina

---

Tomada de Steer y Meldolesi, 1984.

TABLA II  
RESULTADOS EN RATAS CONTROL Y CON ASA DUODENAL CERRADA

	<i>n</i>	<i>Pancreatitis</i>	<i>Supervivencia</i>	<i>Ascitis</i>	<i>Perforación</i>
Primer grupo	12	0	12	0	0
Segundo grupo	5	0	5	2	1
Tercer grupo	5	5	5	4	2
Cuarto grupo	5	5	0	5	4

TABLA III  
AMILASEMIA Y CREATININEMIA EN RATAS CONTROL  
Y CON LIGADURA DEL CONDUCTO PANCREÁTICO

	<i>Amilasemia (U/ml)*</i>	<i>Creatininemia (mmol/l)*</i>
Control	3.845 ± 481	26,25 ± 11,29
Ligadura	44.450 ± 8.653	22,20 ± 7,08

\* $\bar{X}$  ± DE.

tudiosos del tema estaban de acuerdo en que la enfermedad resulta del reflujo de bilis y/o jugo duodenal en el conducto pancreático y, a continuación, en el parénquima pancreático. Como consecuencia, se diseñaron modelos que mimetizaban este proceso, inyectando bajo distintas presiones diversos agentes en el conducto pancreático o en el propio parénquima. Algunos de estos agentes utilizados han sido sales biliares, sangre, jugo duodenal y enzimas pancreáticas activadas. La creación de un asa duodenal cerrada<sup>4</sup> se ha utilizado también con el objetivo de inducir reflujo pancreático; en este último caso, la pancreatitis puede reflejar el desarrollo de isquemia pancreática como resultado del compromiso de la vascularización.

Sin embargo, la mayoría de estas formas invasivas de pancreatitis experimental son de difícil control y se caracterizan por destrucción rápida y masiva de la glándula. Estos hechos han obstaculizado las investigaciones para conocer la fisiopatología y evolución de la pancreatitis aguda y han complicado los trabajos diseñados para ensayar nuevos tratamientos<sup>5</sup>. Para obviar estos problemas, en la última década se han desarrollado 2 nuevos modelos experimentales, no invasivos, más fácilmente controlables, como son la hiperestimulación con dosis altas de secretagogos<sup>6</sup> y la alimentación con dieta deficiente en colina y suplementada con etionina. Usando estos dos modelos, se ha podido estudiar la síntesis, transporte intracelular y secreción de enzimas digestivas en la célula acinar durante las fases precoces de la enfermedad<sup>8</sup>.

En la pancreatitis inducida por dieta, se bloquea la exocitosis, acumulándose las enzimas

digestivas y gránulos de zimógeno. Éstos se funden con los lisosomas (crinofagia), originando amplias vacuolas que contienen hidrolasas y zimógenos digestivos. Este modelo produce una pancreatitis necrohemorrágica. En la pancreatitis inducida por secretagogo, la separación de enzimas lisosomales y las enzimas digestivas son segregadas juntas, formando vacuolas inmaduras que contienen ambas. Con este modelo se produce una forma edematosa no letal. Estos hechos pueden explicar el mecanismo por el que se pueden activar precozmente las enzimas digestivas intracelularmente y producir eventualmente la lesión celular, a diferencia de lo clásicamente aceptado.

### Resultados con diversos modelos experimentales

#### *Datos previos*

El desarrollo de nuestras experiencias en pancreatitis aguda se ha fundamentado parcialmente en los trabajos del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alicante<sup>9</sup>, con el que colaboramos y que amablemente nos cedió sus instalaciones para realizar nuestro estudio. Dichos trabajos previos se realizaron con el objetivo de conocer detalladamente cada modelo experimental. Para ello, se tomaron 54 ratas Wistar (250-300 g) separadas en 3 grupos de 18 ratas cada uno, adjudicándolos a modelos distintos. A su vez, cada grupo fue subdividido en otros tres, a fin de observar la evolución a las 4,8 y 12 horas. Los animales fueron anestesiados con

pentotal intraperitoneal. También se les practicó venotomía de la vena yugular externa a todos ellos para perfusión intravenosa continua.

*Primer grupo: ligadura de colédoco.* Tras realizar laparotomía media, se expuso el duodeno, ligándose el conducto biliar en el punto de entrada en el duodeno.

*Segundo grupo: ligadura doble duodenal.* Se realiza con doble ligadura distal y proximal al colédoco; posteriormente se inyectan 0,4 ml de taurocolato sódico al 2 %.

*Tercer grupo: infusión de colecistocinina.* Se administró por vía intravenosa, a razón de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , durante 4,8 y 12 horas.

En los 3 modelos se tomaron muestras iniciales y finales de sangre, orina, líquido ascítico y pleural, determinando amilasa, lipasa y creatinina. Se realizó estudio anatomopatológico a todos los animales. De manera sintética, los hallazgos biológicos más destacables fueron los siguientes: amilasemia: máxima elevación entre las 4 y 8 horas para los dos primeros modelos y pendiente todavía en ascenso a las 12 horas para el tercero. Lipasemia: máxima elevación a las 4 horas para los dos primeros modelos, junto a la elevación constante, similar a la amilasemia, en las pancreatitis inducidas por CCK. Amilasa y lipasa en líquido ascítico y pleural: de una manera global, siguen las alteraciones enzimáticas plasmáticas.

Desde el punto de vista morfológico, en los dos primeros modelos se observan zonas de necrosis grasa y hemorrágicas, con el retroperitoneo claramente edematoso. En este grupo se observó gran producción de líquido ascítico y aparición de esteatonecrosis, así como perforación intestinal, que llegó hasta el 22 % del segundo grupo. En las pancreatitis inducidas mediante la infusión de CCK, lo único evidenciable fue el edema, localizado en la cola del páncreas.

Las conclusiones más destacables de este estudio son las siguientes: a) todos los modelos estudiados inducen pancreatitis aguda; b) la severidad de las lesiones no se corresponde con la intensidad de las alteraciones analíticas; c) existe una correlación entre las variaciones analíticas y tiempo de evolución de cada modelo, y d) cada modelo presenta una alteración morfológica diferente.

### Segunda serie

Con estos resultados, decidimos comprobar la adecuación de los modelos experimentales

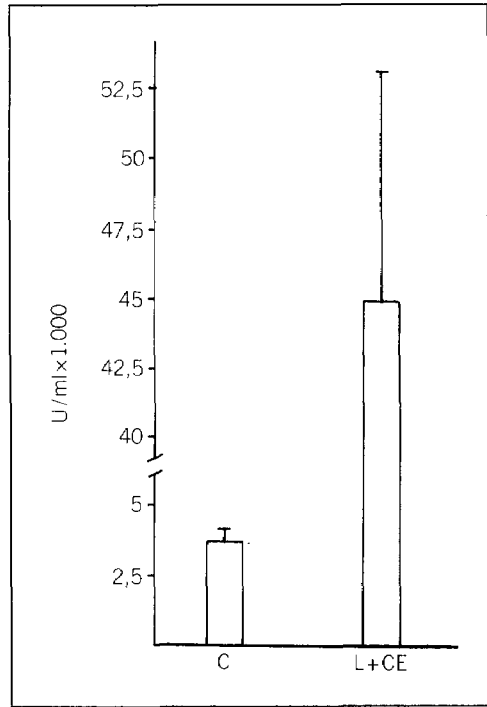


Fig. 1. Niveles plasmáticos medios  $\pm$  DE de amilasa en ratas control (C) y con ligadura de conducto pancreático más ceruleína (L+CE).

referidos para el desarrollo de nuestras investigaciones terapéuticas.

Para ello, se tomaron 27 ratas Wistar machos, de 250-300 g de peso, divididos en 4 grupos. Todos ellos fueron anestesiados con pentotal a razón de 40 mg/kg por vía intraperitoneal. Los resultados se resumen en la tabla II.

*Primer grupo:* Se realizó solamente una laparotomía y cierre de la misma, componiendo el grupo de control con intervención simulada. Todos los animales vivían a las 24 horas, momento en que fueron sacrificados. Se extrajo el páncreas, comprobándose su normalidad macro y microscópica. En este grupo de control se realizaron, además, las siguientes determinaciones: Amilasemia: método enzimático, con sustrato de dextrina. Creatinina en plasma: método colorimétrico de Jaffé. Los resultados se muestran en la tabla III y figura 1.

*Segundo grupo:* Se practicó asa duodenal cerrada, según se ha descrito. Se sacrificaron a



Fig. 2. Doble ligadura duodenal y pancreatitis necrohemorrágica.

las 24 horas. Dos ratas habían desarrollado ascitis pero no pancreatitis.

*Tercer grupo:* Se realizó asa duodenal cerrada y se estimuló el páncreas con ceruleína (1 ng/g por vía intraperitoneal). La ceruleína se disolvió en seroalbúmina bovina y suero fisiológico. Se sacrificaron a las 24 horas y todos presentaban pancreatitis aguda.

*Cuarto grupo:* Igual al anterior, más inyección de 2 ml de agua destilada intraduodenal. Todos los animales fallecieron antes de las 24 horas y todos desarrollaron pancreatitis aguda severa necrohemorrágica (fig. 2 y 3).

Es de destacar el alto porcentaje de perforaciones duodenales con peritonitis secundaria en esta serie. Ello plantea el problema de que las repercusiones en el animal no se deban sólo a pancreatitis, sino a la necrosis intestinal y posible peritonitis posterior, como ya habían criticado algunos autores<sup>5</sup>, lo que indujo a la búsqueda de un modelo más adecuado.

### **Elección de un modelo idóneo**

En nuestro ambiente, la litiasis biliar es el factor etiológico más frecuentemente asociado a pancreatitis aguda. Conforme ha mejorado la metodología diagnóstica hemos podido comprobar que gran parte de las pancreatitis agudas previamente catalogadas como idiopáticas son de etiología biliar<sup>10</sup>. Un número notable de estudios, particularmente los de Acosta y Ledesma<sup>11</sup>, han mostrado que las crisis de pancreatitis biliar suceden cuando los cálculos se impactan en el conducto biliar terminal o pasan al duodeno a través del esfínter de Oddi. Como consecuencia de ello, se acepta que la

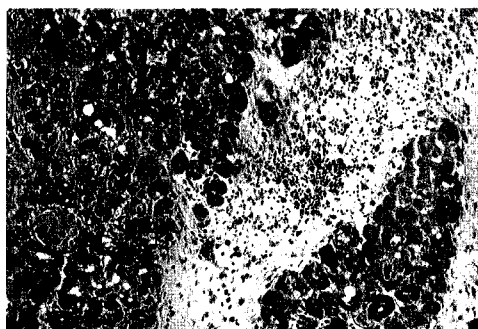


Fig. 3. Microfotografía de un septo pancreático edematoso y con focos hemorrágicos.

pancreatitis biliar se produce por hipertensión en el conducto pancreático debida a la obstrucción y secreción pancreática mantenida. La ligadura del conducto pancreático junto con estimulación de la secreción, un modelo experimental curiosamente poco utilizado hasta el momento, reproduce con bastante similitud esta secuencia de hechos<sup>3</sup>. Además, podría especularse que la hipertensión ductal impidiera la exocitosis de los gránulos de zimógeno, produciéndose un contacto con las enzimas lisosomales y activación intracelular de aquellos, como se demostró con los modelos no invasivos<sup>3</sup>.

La reproducción y caracterización de este modelo en nuestro medio se realizó de la siguiente forma: tras una preparación semejante a la previamente descrita, se procedió a la ligadura del conducto pancreático y estimulación con ceruleína por vía intraperitoneal a dosis de 1 ng/g, según se ha especificado en grupos anteriores. Se intervinieron 15 animales, divididos en 2 grupos (tabla IV):

*Primer grupo:* Compuesto por 5 ratas. Los 5 animales supervivieron a las 24 horas. Todos presentaban pancreatitis macro y microscópica. Las cifras medias de amilasemia y creatininemia se muestran en la tabla III y figura 1.

*Segundo grupo:* Compuesto por 10 ratas. A las 48 horas sólo sobrevivían 2 animales, aunque en todos existía pancreatitis severa (fig. 4). La amilasemia de los 2 supervivientes eran llamativamente normal.

Los principales hallazgos histológicos en este grupo de animales es el edema, necrosis acinar, infiltración inflamatoria, focos hemorrágicos y necrosis de las grasa peripancreática (fig. 5).



Fig. 4. Ligadura del conducto y pancreatitis aguda severa.

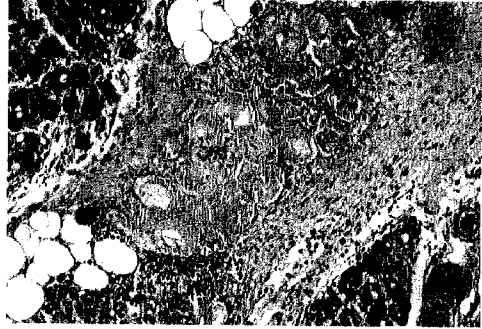


Fig. 5. Necrosis enzimática con destrucción acinar.

Estos hechos son superponibles a los encontrados en la pancreatitis aguda humana.

En conjunto, pensamos que la ligadura del conducto pancreático junto con estimulación con ceruleína es el modelo que semeja más estrechamente a la pancreatitis aguda biliar humana y, por lo tanto, es el que pensamos adoptar para futuros estudios.

**Estudios en curso**

*Objetivo*

Hemos comenzado un estudio sobre la efectividad de una sustancia (gabexato mesilato, FOY) con potente actividad antiproteásica, en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

**Antecedentes**

Distintos inhibidores de las proteasas se han ensayado experimentalmente en pancreatitis aguda, a menudo con buenos resultados<sup>12</sup>. Sólo unos cuantos se han probado en humanos. El más conocido de ellos, la aprotinina (PM 7.000), tras unos resultados iniciales muy prometedores, tanto experimentales como en clínica<sup>13,14</sup>, cayó en desuso a causa de la negati-

vidad de varios ensayos bien controlados<sup>15,16</sup>. No obstante, dado que la autodigestión pancreática sigue siendo aceptada como mecanismo lesional en la pancreatitis aguda, algunos autores insisten en la posible efectividad de las sustancias antiproteásicas, recomendando que se investigue su eficacia usadas precozmente y en dosis masivas<sup>13,17</sup>. El FOY es otro inhibidor de las proteasas de peso molecular más bajo (PM 417). Tiene actividad antikaliceína, antitripsina y antiplasmina<sup>18</sup>. También tiene efectos antifosfolipasa A<sub>2</sub>, comprobándose experimentalmente que reduce la producción de lisolecitina<sup>19</sup>. Su diferencia con la aprotinina estribaría en que, gracias a su menor peso molecular, podría actuar intracelularmente, lo cual es muy interesante a la vista de la secuencia de activación enzimática en las fases precoces de la pancreatitis aguda, como se vio con los modelos no invasivos. Los resultados iniciales experimentales<sup>20</sup> y clínicos<sup>21</sup> son alentadores.

*Diseño del estudio*

Además de un ensayo clínico en humanos, se ha programado un estudio experimental en ratas con FOY de la siguiente forma.

TABLA IV  
RESULTADOS EN RATAS CON LIGADURA DEL CONDUCTO PANCREÁTICO Y ESTIMULACIÓN CON CERULEÍNA

	n	Presencia de pancreatitis	Supervivencia
Grupo 24 h	5	5	5
Grupo 48 h	10	10	2

*Primer grupo:* A 20 ratas se les produce pancreatitis con ligadura del conducto pancreático y estimulación con ceruleína 1 ng/g. Se canulará la vena yugular externa y se perfundirá suero salino 1 ml/kg/h.

*Segundo grupo:* A su vez, dividido en 4 subgrupos de 20 ratas cada uno. Se provocará en todos ellos pancreatitis aguda como en el grupo anterior. Estos animales recibirán FOY a razón de 5 mg/kg/min durante 6 horas, comenzando dicha administración en las 0, 6, 12 y 18 horas posteriores a la intervención. Dentro de cada subgrupo, el 50 % será examinado a las 24 horas y el resto a las 48 horas.

#### *Parámetros que se van a valorar*

1. Observación del efecto del FOY sobre la supervivencia en los momentos estimados.
2. Determinación del hematocrito, creatinemia y amilaseemia en todos los animales.
3. Examen microscópico del páncreas, con valoración del tipo y grado de lesión pancreática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GATELL JM, GALINDO F, CAMP J, MILLA J. Pancreatitis aguda en el área de Barcelona. *Gastroenterol Hepatol* 1979; 2:136-140.
2. SILLERO C, PÉREZ-MATEO M, VÁZQUEZ N, MARTÍN HIDALGO A. Controlled trial of cimetidine in acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21:17-21.
3. STEER ML, MELDOLESI J. Experimental acute pancreatitis: Relevance of models to clinical disease. En: Gyr KE, Singer MV, Sarles H, eds. *Pancreatitis: Concepts and classification*. Amsterdam. Elsevier Science Publ. 1984; 137-141.
4. NEVALAINEN TJ, SEPPÄ A. Acute pancreatitis by closed duodenal loop in the rat. *Scand J Gastroent* 1975; 10:521-527.
5. STEER ML. Workshop on experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1985; 30:575-581.
6. LAMPEL M, KERN HF. Acute pancreatitis in the rat induced by excessive doses of pancreatic secretagogue. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1977; 373:97-117.
7. LOMBARDI B, ESTES LW, LONGNECKER DS. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-1 deficient diet. *Am J Pathol* 1975; 79:465-480.
8. STEER ML, MELDOLESI J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987; 316:144-150.
9. GONZÁLEZ J, DíEZ M, MEDRANO J, PARDO JM. Pancreatitis agudas experimentales. V Minicongreso de Patología y Terapéutica. Universidad de Alicante, 1987; 73-74.
10. BERBEGAL J, LEYN F, PÉREZ-MATEO M, SILLERO C, VÁZQUEZ N. Estudio comparativo de la pancreatitis aguda e ictericia obstructiva en los bienes 1978-80 y 1983-84. Consideraciones sobre la etiología y el diagnóstico. V Reunión Nacional de Cirugía. Asociación Española de Cirujanos. Alicante, noviembre 1985.
11. ACOSTA JM, LEDESMA CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1974; 290:484-487.
12. LOMBARDI B, RAO KN. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis in mice. *Digestion* 1982; 23:57-64.
13. IMRIE CW, MACKENZIE M. Effective aprotinin therapy in canine experimental bile-trypsin pancreatitis. *Digestion* 1981; 22:32-38.
14. TRAPNELL JE, RIGBY CC, TALBOT CH, DUNCAN EHL. A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1974; 61:177-182.
15. MCR multicentre trial of glucagon and aprotinin. Death from acute pancreatitis. *Lancet* 1977; 2:632-635.
16. Medical Research Council Multicentre Trial. Morbidity of acute pancreatitis: The effect of aprotinin and glucagon. *Gut* 1980; 21:334-339.
17. FRITZ H, WUNDERER G. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneimittel Forsch* 1983; 33:479-494.
18. SAITOH Y. Review of clinical results with gabexate mesilate (FOY) in Japan. En: Grozinger KH, Schrey A, Wabnitz RW, eds. *Proteinaseinhibition*. Duselldorf, Workshop, 1981; 108-122.
19. KAHLE M, KONING W. Lysolecithin production during acute pancreatitis. Can it be influenced by phospholipase A<sub>2</sub>-inhibitors? *American Pancreatic Association (36-A 16)*. Chicago, 1985.
20. LANKISCH PG, POHL V, OTTO J, GOKE B. Therapeutic effects of camostatate (FOY 305) on acute experimental pancreatitis. XVIIIth Meeting European Pancreatic Club, Manchester 1985.
21. FREISE J, MELZER P, HORBACH L. Gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. Results of the Hannover multicenter double-blind trial with 50 patients. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (supl):255.

## DISCUSIÓN

F. ALAMILLOS: Yo quería preguntar si la simple administración de ceruleína sin necesidad de

ligar el colédoco con el asa duodenal puede inducir la pancreatitis.

- M. PÉREZ MATEO: Sí, de igual modo que la colecistocinina. Es decir, la ceruleína y la colecistocinina se utilizan indistintamente como estimulantes pancreáticos a dosis elevadas y son capaces de inducir pancreatitis. Lo que ocurre es que la utilización de dosis hiperestimulantes de secretagogos produce una lesión relativamente leve, tan sólo una pancreatitis edematosa que hasta cierto punto resulta poco rentable de cara a la valoración de las pancreatitis graves, que son las que extrapolarando a la práctica clínica realmente nos preocupan.
- F. ALMILLOS: ¿Cuál es la vía de administración de la ceruleína?
- M. PÉREZ MATEO: Se puede administrar por vía intravenosa o por vía intraperitoneal. En el presente estudio se administró vía intraperitoneal.
- S. ERILL: Quería decir al Dr. Pérez Mateo que comentara lo que representa su trabajo experimental con respecto a la observación clínica relativa al escaso valor predictivo de la amilasemia.
- M. PÉREZ MATEO: Efectivamente, desde hace tiempo nos había llamado la atención en clínica la ausencia de una relación entre la gravedad de la enfermedad y la amilasemia al ingreso, así como el hecho de que una rápida disminución de los valores de amilasemia no tuviera necesariamente una implicación pronóstica positiva. Estos criterios se utilizan en muchos estudios clínicos para apoyar la efectividad de diversos tratamientos, cuando realmente esto no es así. De hecho, como ha podido apreciarse en la presentación, las pancreatitis más leves, las inducidas por colecistocinina son las que cursaron con unas alteraciones biológicas más llamativas que no obligatoriamente se corresponden con alteraciones morfológicas muy severas.
- J.M. LÓPEZ VEGA: Si la amilasemia que es un factor fácilmente valorable, no es un buen índice por sí misma ¿han encontrado ustedes en su modelo experimental algún otro factor fácilmente medible que permita predecir la posible evolución de la pancreatitis?
- M. PÉREZ MATEO: Como usted muy bien sabe, en la práctica clínica se utilizan una serie de criterios de gravedad de la pancreatitis aguda, tanto en el momento del ingreso como a las 48 horas de evolución. Sólo quisiera señalar que entre estos criterios no se incluye la amilasemia.
- J.M. LÓPEZ VEGA: Por supuesto, pero yo me refería más que a los criterios de utilización clínica a si han observado algún factor asociado por sí mismo a mal pronóstico en su modelo experimental.
- M. PÉREZ MATEO: La técnica utilizada tiene lógicamente una gran influencia, concretamente la ligadura con estimulación se asocia a una mortalidad de casi el 80 % de los animales a las 48 horas.
- J.M. LÓPEZ VEGA: Una de las medidas terapéuticas habituales en la clínica es la aspiración gástrica a efectos de mantener el páncreas en reposo. Me gustaría conocer su opinión sobre esta práctica y las posibles alternativas a la misma.
- M. PÉREZ MATEO: En estudios bien controlados se ha demostrado que la aspiración nasogástrica no aporta ventajas adicionales a la dieta absoluta en la pancreatitis aguda en humanos aunque sea una práctica clínica rutinaria en la mayoría de centros. En nuestro modelo experimental, inyectamos agua a efectos de valorar si la presión dentro del asa duodenal aumentaba la gravedad de la enfermedad y realmente así fue. Ello sugiere que no es solamente la calidad del líquido sino también la presión existente en el asa duodenal en ese modelo experimental la que agrava el pronóstico.
- G. VÁZQUEZ: ¿Ha podido usted comprobar cuál es el mecanismo de muerte en estos animales?
- M. PÉREZ MATEO: No, el mecanismo de muerte no.
- G. VÁZQUEZ: Es difícil especular pero ¿podrían haber fallecido por hipovolemia en presencia de un tercer espacio?
- M. PÉREZ MATEO: No me atrevo a pronunciarme. Esto es difícil de comprobar.