



11209
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

34
2ej

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

UTILIDAD DEL DICLOFENACO Y
NAPROXENO DURANTE LA LESION
POR ISQUEMIA-REPERFUSION DE
INTESTINO DELGADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A:
DR. LUIS MANUEL DOMINGUEZ PARRA



TUTOR: DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

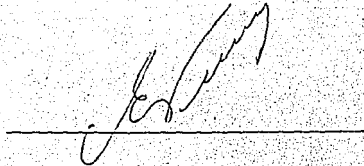
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

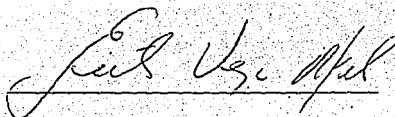
**UTILIDAD DEL DICLOFENACO Y
NAPROXENO DURANTE LA LESION
POR ISQUEMIA-REPERFUSION DE
INTESTINO DELGADO.**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL
DR. LUIS MANUEL DOMINGUEZ PARRA

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script that appears to be the name 'Luis Manuel Domínguez Parra'. The signature is enclosed within a roughly drawn oval shape.



DR. ENRIQUE FERNANDEZ HIDALGO.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
CIRUGIA GENERAL.



DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA.
DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
TUTOR DE TESIS.

HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. S. A.
* DIC. 1 1955 *
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION
CIENTIFICA

DR. OCTAVIO AMANSIO CHASSIN.
ANALISIS ESTADISTICO.

TESIS CON CLAVE DE REGISTRO: DIC/93/305/01/063

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A :

DR. LUIS MANUEL DOMINGUEZ PARRA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: MARGARITA Y ARTURO. POR SU COMPRESION, CARIÑO Y APOYO, "GRACIAS POR TODO", LOS QUIERO MUCHÍSIMO.

A MIS HERMANOS: RICARDO, JAVIER, ARTURO.

A MI FAMILIA: ABUELOS: FE, MERCEDES, FERNANDO, IGNACIO, TIAS: GRISELDA, CARMEN, DELFINA, ESTELA, LUCHA, CONCHITA, JOSEFINA, NORA; TIOS: RAMIRO, MIGUEL, ALEJANDRO, ELIAS, CHUY, MIS PRIMOS: MONICA, SANDRA, LIZ, LULU, REYNA, NORA, LUPITA, MIGUEL, RAMIRO, ALEJANDRO, ARTURO, FERNANDO, MI CUÑADA LUPITA, Y SOBRINOS, LOS QUIERO.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS: GUSTAVO H. NAVARRETE, CARLOS AREAN, RICARDO ALMAGUER, ALFREDO RAMIREZ, SAMANTHA ZAYAS, JOSE LUIS BERASTEGUI, JOSE MENDEZ, NOE LINARES, FRANCISCO PIMENTEL, AVELINO PRIETO, ARTURO MENDEZ, WILLIAM RODRIGUEZ, ISMAEL ORTIZ, JORGE LOPEZ, ANDRES BLANCO, MIGUEL SALINAS, J. BOSCO, NOE GRACIDA, SERGIO KURT, MIGUEL FLORES, JOSE L. MONTES, JUAN C. ALTAMIRANO, GRACIAS POR SU AMISTAD, MOTIVACION, Y ENSEÑANZA.

A MIS MAESTROS: CON ESPECIAL RESPETO Y AGRADECIMIENTO A QUIEN HIZO POSIBLE LO MÁS IMPORTANTE DE MI VIDA: SER CIRUJANO.
DR. MIGUEL DEL CASTILLO, DR. MARTINEZ ROBLES, DR. ENRIQUE FERNANDEZ, DR. GUTIERREZ VEGA, DR. MANUEL GALLO, DR. OSCAR CHAPA, DR. SERGIO GONZALEZ, DR. ARMANDO VARGAS, DR. VEGA AYALA, DR. JORGE LOPEZ, DR. ALEJANDRO RODRIGUEZ, DR. LUIS ORTEGA, DR. AGUSTIN VIVANCO, DR. A. ETCHEGARAY, DR. MIGUEL A. PUGA, DR. VICENTE GONZALEZ, DR. FRANCISCO GALINDO, DR. ERICH BASURTO, DRA. MINERVA LAZOS.

CON GRAN CARIÑO Y RESPETO A CADA UNO DE LOS ENFERMOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, GRACIAS POR SU ENSEÑANZA Y EXTRAORDINARIAS EXPERIENCIAS.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACION.....	9
DISEÑO.....	10
HIPOTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGIA.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	14
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFIA.....	19
ANEXOS.....	23

RESUMEN

INTRODUCCION:

Se trata de un estudio experimental en ratas en donde se evalúa la efectividad del diclofenaco y el naproxeno, ambos inhibidores de la ciclooxigenasa, durante la lesión de isquemia-reperusión intestinal, producida por la oclusión de la arteria mesentérica superior durante una hora seguida de reperusión, observando el grado de lesión en el estudio histopatológico.

METODOLOGIA:

Se emplearon 100 ratas Wistar machos con un peso de entre 250 y 300 gr., las cuales fueron anestesiadas con Ketamina y Xilacina. Una vez anestesiado el animal, se aborda cavidad abdominal y se realiza pinzamiento de la arteria mesentérica superior, produciendo isquemia de dicho vaso durante 60 minutos. Se tomaron muestras de sangre de la vena cava inferior antes de la isquemia y después de la reperusión, y se efectuaron determinaciones de ácido láctico y deshidrogenasa láctica. Los medicamentos a estudiar fueron: Naproxeno y Diclofenaco, que fueron administradas por vía intramuscular. Los animales fueron distribuidos de la siguiente manera para probar los medicamentos en estudio: el grupo I ó control recibieron únicamente líquidos, los grupos del II al IV recibieron naproxeno; los grupos del V al VII a los que se les administró diclofenaco, se mantuvo a los animales en observación por 72 hrs. Al final del periodo de observación fueron sacrificadas y se envió el intestino a estudio histopatológico.

RESULTADOS:

Se evidencia con respecto a los hallazgos histopatológicos se observó que el grupo manejado con naproxeno antes de la isquemia y después de la reperusión, que existe menor frecuencia de presentación de necrosis con diferencia estadísticamente significativa. Con respecto a los estudios de laboratorio realizados se observa un incremento uniforme tanto de la deshidrogenasa láctica como del ácido láctico.

CONCLUSIONES:

La administración de naproxeno antes de la isquemia intestinal y posterior a la reperusión, se asoció a un porcentaje menor de presentación de necrosis en los animales de estudio. El empleo de diclofenaco no evitó la presentación de daño intestinal en la lesión de isquemia-reperusión en este modelo experimental.

INTRODUCCION

La lesión intestinal inducida por isquemia se relaciona de manera inversa con el flujo sanguíneo(1). La lesión isquémica de la mucosa intestinal se produce cuando el tejido se ve privado de oxígeno y otros nutrimentos necesarios para conservar el metabolismo y la integridad celulares. La reducción del flujo sanguíneo hacia el intestino puede manifestar inadecuada perfusión tisular, tal como sucede en el estado de choque, la insuficiencia cardíaca, o ser resultado de cambios morfológicos funcionales locales de los vasos espláncnicos. Estrechamiento de los vasos mesentéricos principales, émbolos ateromatosos focales, vasculitis, y vasoconstricción mesentérica que pueden producir una circulación insuficiente a nivel celular. Cualquiera que sea la causa, los resultados de la isquemia intestinal son los mismos: un espectro de lesión que varía entre trastornos funcionales totalmente reversibles hasta necrosis hemorrágica transmural del intestino (22).

Diversos factores contribuyen a la lesión isquémica del intestino, entre ellos el estado de circulación colateral, extensión del flujo sanguíneo colateral, reacción de los vasos mesentéricos a los estímulos vegetativos, sustancias vasoactivas circulantes, factores humorales locales y productos normales y anormales del metabolismo celular antes y después de la reperusión del segmento isquémico (22).

El intestino está protegido contra la isquemia en gran medida por su circulación colateral abundante. Son muchas las comunicaciones entre los lechos celiaco y mesentérico superior e inferior y por lo menos , deben de transtornarse dos de estos vasos para que ocurra isquemia intestinal sintomática. Dentro de la pared intestinal existe una red de vasos submucosos comunicantes que pueden conservar la viabilidad de segmentos cortos del intestino cuando se ha perdido el riego arterial extramural. En general, el flujo sanguíneo intramural de la isquemia regional se redistribuye para favorecer a la mucosa , en especial la porción superficial de ésta (2,3).

Desde el punto de vista experimental, la oclusión de la arteria mesentérica superior va seguida, al menos de manera transitoria, por un incremento de los flujos arteriales celiaco y mesentérico inferior (4). Prosigue el flujo sanguíneo incrementado a través de esta circulación

colateral en tanto se conserve por debajo de la presión general la que se produce en el lecho vascular distal en relación con el sitio de la obstrucción. La vasoconstricción del lecho vascular afectado eleva la presión en el lecho distal, con lo que sobreviene reducción del flujo colateral y se pone en peligro la viabilidad del intestino.

Es notable el grado de reducción del flujo sanguíneo que puede tolerar el intestino sin lesionarse. Sólo la quinta parte de los capilares mesentéricos está abierta en un momento determinado, y la captación de oxígeno ocurre sólo en estos capilares abiertos, es posible conservar claramente el consumo normal de oxígeno con sólo 20 a 25% del flujo sanguíneo normal. Cuando se reduce el flujo sanguíneo intestinal se incrementa la extracción de oxígeno, lo que permite un consumo bastante constante de éste bajo flujos sanguíneos de límites muy amplios.

Existe una red muy extensa de vasos dentro de la pared intestinal que se originan en los vasos rectos y los vasos cortos del borde mesentérico del intestino. Estos vasos dan origen, de manera sucesiva, al plexo vascular muscular externo, desde el cual penetran por la capa muscular y forman un plexo submucoso rico. El flujo a través de este sistema se encuentra controlado por una red de vasos de resistencia y capilares, que a su vez se ven afectados por influencias funcionales, humorales, locales y neurales.

En particular, la estimulación de las fibras adrenérgicas aferentes hace que estas descarguen noradrenalina desde las sinapsis nerviosas que inervan al músculo liso de los vasos precapilares de resistencia. La reducción del flujo sanguíneo se acompaña de vasoconstricción desproporcionada en los lechos venosos poscapilares que trastorna el funcionamiento de los vasos de capacitancia (4). En plazo de minutos después de la vasoconstricción inicial, el flujo sanguíneo se incrementa a niveles casi normales (escape autorregulatorio), (22).

Entre los péptidos vasoconstrictores importantes están angiotensina II y vasopresina. La vasopresina se descarga como resultado de hipotensión general, y si la última es resultado de isquemia mesentérica, la vasopresina puede exacerbar la vasoconstricción en los vasos espláncnicos., en modelo experimental se ha demostrado la vasoconstricción preferencial de los segmentos isquémicos del intestino por la vasopresina (5). Se observa vasoconstricción de los vasos espláncnicos a la angiotensina II, y debido probablemente al mayor número de receptores de angiotensina II en el músculo liso vascular espláncnico (6). En un modelo experimental de

isquemia mesentérica no oclusiva, se reproduce el efecto de vasoespasmo posterior a la administración de angiotensina II directamente en los vasos mesentéricos. Además, la lesión intestinal histológica se parece a la que se observa en caso de isquemia mesentérica oclusiva (7).

Aunque muchos metabolitos del ácido araquidónico producen vasodilatación esplácnica, generan vasoconstricción las prostaglandinas PGF₂, PGB₂ y PGD₂; los leucotrienos C₄ y D₄ y algunos análogos del tromboxano (5). El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas con aspirina, indometacina, meclofenamato o diclofenaco producen disminución de los niveles del flujo esplácnico en reposo, lo que sugiere que desempeñan una función para conservar el tono vasodilatador uno o más de los metabolitos del ácido araquidónico. Estos factores locales que se relacionan con la isquemia tienen un efecto vasodilatador potente sobre los vasos intestinales, que incrementan a su vez la permeabilidad vascular del intestino por isquemia y reperfusión, la acumulación de líquido en la pared y la luz intestinales puede producir distensión, que impedirán también el flujo sanguíneo, sobre todo cuando disminuye la presión de perfusión mesentérica, como sucede en caso de isquemia mesentérica oclusiva (8).

Las prostaglandinas tienen un efecto variable, dependiendo del tipo de PG y del órgano donde estén actuando. En 1978, Barry realizó un experimento en perros encontrando que la PGD₂ y la PGF₂ alfa causan vasoconstricción en el lecho vascular intestinal, mientras que el ácido araquidónico, PGI₂ y PGE₂ reducen la resistencia vascular en este lecho (14). En 1989, Tibor Mozes es un estudio experimental en perros encontró que la PGF₂ alfa al ser administrada en el shock inducido por oclusión de la arteria mesentérica superior produjo hipotensión y que un agente inhibidor de la ciclooxigenasa atenuó la magnitud de la hipotensión postoclusión y previno completamente la producción de PGF₂ alfa (15).

La disminución del flujo en la arteria mesentérica superior produce al principio reacciones vasculares locales que tienden a conservar el flujo sanguíneo intestinal, pero si se prolonga la disminución del flujo, sobreviene vasoconstricción activa, que puede persistir incluso después que se haya corregido la causa primaria del decremento del flujo. Se ha descrito el fenómeno de vasoconstricción persistente después de la oclusión de la arteria mesentérica por embolia o trombosis(9).

La isquemia intestinal induce un espectro de lesión, desde cambios sutiles de la permeabilidad capilar hasta necrosis transmural. Existen

básicamente dos factores separados causantes de la lesión subsecuente. La hipoxia es la lesión inicial, y va seguida por lesión por reperfusión cuando se establece cierto grado de flujo (22).

Es innegable que se requiere restablecer el flujo sanguíneo para rescatar los tejidos isquémicos, puesto que esto permite tanto regeneración de la carga celular como eliminación de los metabolitos tóxicos. Sin embargo, la reperfusión de los tejidos isquémicos produce también una sucesión de acontecimientos que, de manera paradójica, los lesionan.

Parks y Granger han señalado la lesión relativamente pequeña de mucosa intestinal durante el período isquémico, en la mayor parte de los casos durante la reperfusión. La lesión observada después de tres horas de isquemia (reducción del flujo sanguíneo a 20% de lo normal) y después de una hora de reperfusión es más grave que la observada después de cuatro horas de isquemia (16).

La lesión por reperfusión puede encontrarse mediada, al menos en parte, por formación de metabolitos reactivos del oxígeno. El oxígeno molecular puede aceptar en total cuatro electrones para formar agua; sin embargo, se puede reducir en pasos univalentes para generar tres especies oxidantes. La reducción univalente del oxígeno produce el anión radical superóxido (O_2^-). La toxicidad celular que acompaña al superóxido suele atribuirse a su función como precursor de especies más reactivas de oxígeno. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se produce como resultado de la reducción bivalente de O_2^- o dismutación del O_2^- . La dismutación espontánea del O_2^- prosigue con rapidez en solución acuosa; por tanto, la producción de O_2^- in vivo se acompaña de manera inalterable de producción de H_2O_2 . La tercera especie de radical que se deriva del oxígeno molecular es el radical hidroxilo (OH), que se forma por interacción del O_2^- y el H_2O_2 (reacción de Haber-Weiss), y es un agente oxidante potente (22).

El resultado de la formación del radical de oxígeno es dañino para una serie completa de biomoléculas que se encuentran en los tejidos, entre ellas ácidos nucleicos, lípidos de membrana, enzimas y receptores (17). Los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en la membrana son muy accesibles al ataque del OH en un proceso que da por resultado peroxidación de lípidos. La peroxidación de lípidos de los lípidos de la membrana puede alterar la fluidez de la misma y la distribución celular en compartimientos, lo que dará como consecuencia lisis celular. Por tanto, la peroxidación de los lípidos y la lesión de las proteínas iniciadas por el

radical de oxígeno puede contribuir al trastorno de la función y a la necrosis celulares que acompañan a la reperusión de los tejidos isquémicos (17).

La Xantinoxidasa es la enzima limitadora de la magnitud de la degradación del ácido nucleico, por medio de la cual todas las purinas se destinan a la oxidación terminal. La xantinoxidasa (XO) tiene la capacidad de generar H_2O_2 y O_2 durante la oxidación de hipoxantina a xantina. La actividad de la xantinoxidasa se encuentra casi exclusivamente en la capa mucosa, con un gradiente creciente de actividad desde la base de la vellosidad hasta la punta de ésta (30). El intestino como una fuente rica de la enzima xantinoxidasa productora de radicales de oxígeno, se ha prestado mucha atención a valorar la función de esta enzima en la lesión intestinal por reperusión (19,30). Se han empleado con amplitud los inhibidores de la xantinoxidasa, alopurinol, y oxipurinol, para valorar la contribución de esta enzima. Todos los inhibidores atenúan de manera impresionante tanto la necrosis celular epitelial como el incremento de la permeabilidad microvascular observados después de la reperusión del intestino isquémico, lo que sugiere que la xantinoxidasa es un productora importante de oxidantes después de la reperusión (20).

Otro productor potencial de metabolitos reactivos del oxígeno en los tejidos postisquémicos es el leucocito polimorfonuclear (neutrófilo). Los neutrófilos contienen una NADPH oxidasa que reduce el oxígeno molecular hasta el anión superóxido. Los neutrófilos activados secretan también la enzima mieloperoxidasa (MPO), que cataliza la formación de ácido hipocloroso ($HOCl$) a partir del H_2O_2 y de iones cloruro. El ácido hipocloroso es un agente oxidante y clorante potente, aproximadamente 100 veces tan reactivo como el H_2O_2 (18).

Grisham ha explicado la influencia de la isquemia y la reperusión sobre los flujos de neutrófilos en la mucosa intestinal del gato por medio de actividad de mieloperoxidasa relacionada con los tejidos. Se observó un incremento de cinco a siete veces de la actividad enzimática de la mucosa durante el periodo isquémico, en tanto que en la reperusión produjo una intensificación de la actividad de 18 veces (21). Se ha postulado que los oxidantes derivados de la xantinoxidasa, producidos en las células epiteliales y endoteliales, inician la producción y la descarga de agentes proinflamatorios, que atraen a continuación a los neutrófilos y los activan.(22). Los neutrófilos activados pueden descargar también diversas enzimas (elastasa, colagenasa) que lesionen las células parenquimatosas y la

microvasculatura. Los neutrófilos son los mediadores primarios de los incrementos de la permeabilidad microvascular inducidos por reperfusión, y la adherencia de los neutrófilos al endotelio microvascular es un componente esencial de la lesión por reperfusión mediada por neutrófilos (23).

Los oxidantes entran en interacción con las membranas celulares endoteliales para activar la fosfolipasa A2 y, en consecuencia, produzcan formación sustancias quimiotácticas poderosas como el leucotrieno B4 (LTB4) y el factor activador de plaquetas (PAF), (41).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Son múltiples las causas de isquemia intestinal. Puede presentarse tanto en una hernia inguinal incarcerada, como en un carcinoma, angeitis (Tuberculosis, sífilis, ascaridiasis), problemas degenerativos (arterioesclerosis, diabetes mellitus), obstrucción intestinal, Lupus eritematoso, dermatomiositis. La causa más frecuente de isquemia intestinal aguda es la oclusión de la arteria mesentérica superior por embolia o trombosis (ateroesclerosis).

Tenemos dos mecanismos fisiopatológicos importantes mediante los cuales se produce el daño intestinal en la isquemia mesentérica: La hipoxia durante el periodo de isquemia y la generación de radicales libres seguida a la isquemia-reperusión. En otros órganos como pulmón e hígado, se ha reconocido la importancia fisiopatológica de un tercer factor: La producción de PG, en particular TXA2 y PGI2. Esta última se produce en los vasos sanguíneos. En un estudio realizado en rata, en el cual se somete a isquemia el hígado de rata siendo tratadas con diclofenaco sódico, y se concluye que el diclofenaco sódico puede suprimir la lesión causada por isquemia-reperusión a través de la inhibición de la producción de superóxido en los fagocitos activados, lo que detiene la inducción y progresión del evento oxidativo(10). En otro estudio, se compara el efecto citoprotector del diclofenaco sódico con los antioxidantes convencionales (Iodoxamida, deferoxamina, dimetilsulfoxida), el cual resultó ser mayor a estos, pero no se atenúa la lesión intestinal al prevenir la migración de neutrófilos en el intestino lesionado(11). Sin embargo, sería importante determinar si el diclofenaco protege en la isquemia mesentérica teniendo en cuenta el efecto global de la hipotensión y la isquemia-reperusión y valorando el daño histopatológico directamente.

El daño a la mucosa y a la pared intestinal varía en severidad desde el aumento de la permeabilidad capilar hasta el infarto transmural, lo cual depende de la intensidad y duración de la isquemia. El aumento de la permeabilidad vascular capilar por isquemia de poca intensidad o duración es abolida por el uso de terapia antiradicales libres en animales. En el gato, en periodos de isquemia intestinal de 2 a 3 hrs. de duración, se evidencia daño a las vellosidades intestinales, daño que se acentúa con la reperusión, el cual puede ser prevenido con la terapia antiradicales libres (12).

Así como las prostaglandinas son un factor fisiopatológico importante en la isquemia-reperusión en hígado y pulmón, como se ha demostrado en animales (7), también podría ser factor importante en la fisiopatología de la isquemia mesentérica, el cuál podría ser prevenido con la administración de diclofenaco.

El diclofenaco, un agente antiinflamatorio no esteroideo, inhibidor de la ciclooxigenasa, y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, o naproxeno. Además, el diclofenaco parece reducir las concentraciones intracelulares de araquidonato libre en los leucocitos, probablemente por la captación del ácido graso (13). El diclofenaco disminuye directamente los niveles de hidroperóxido, el cuál es el lipido funcional más importante en la membrana hepatocelular, y sus niveles séricos reflejan el grado de daño hepático debido al proceso de isquemia-reperusión (10).

El naproxeno, derivado del ácido propiónico, inhibidor de la ciclooxigenasa, con efecto benéfico en la disminución de TXA2 y PGI2. Teniendo un importante efecto inhibidor a nivel de la migración leucocitaria (13).

El uso de diclofenaco y naproxeno fueron estudiados en el manejo de la isquemia-reperusión intestinal en ratas para evaluar su utilidad en dicho proceso patológico.

JUSTIFICACION

La isquemia mesentérica es una patología la cuál afecta principalmente a la población adulta con aterosclerosis o pacientes quienes cursan con bajo gasto, insuficiencia cardíaca o pacientes digitalizados. Es responsable de muchos eventos de abdomen agudo, la morbimortalidad es importante y secuelas como el síndrome de intestino corto implican complejos y costosos manejos médicos o quirúrgicos.

Los estudios experimentales en animales son básicos como antecedentes de trabajos futuros de aplicación clínica en el hombre, sin someter a este último a modelos experimentales no éticos.

Es importante considerar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la isquemia-reperfusión y el uso de medicamentos para prevenir o atenuar el daño por isquemia-reperfusión, los cuales tendrían muchas aplicaciones clínica: isquemia mesentérica, transplante de órganos, en el manejo de hernias incarceradas, como protectores de anastomosis intestinales.

DISEÑO

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, experimental.

HIPOTESIS

1. El tratamiento farmacológico con diclofenaco y naproxeno disminuye el daño histopatológico en el intestino de la rata, ocasionado por isquemia-reperfusión inducida por oclusión de la arteria mesentérica superior.
2. El tratamiento farmacológico con diclofenaco y naproxeno disminuye la morbimortalidad en ratas sometidas a isquemia-reperfusión por oclusión de la arteria mesentérica superior.

OBJETIVOS

1. Elaborar un modelo experimental en ratas, para estudiar la utilidad del diclofenaco y naproxeno como protectores de la isquemia-reperfusión intestinal.
2. Sentar antecedentes para la elaboración de nuevos trabajos de investigación sobre el uso de medicamentos como protectores de tejidos en la isquemia-reperfusión en humanos, ya sea a nivel de transplantes, obstrucción intestinal, anastomosis intestinales.

METODOLOGIA

1. POBLACION Y MUESTRA:

Ratas macho raza Wistar entre 250 y 300 gr de peso.

2. CRITERIOS:

- **Inclusión:**

Ratas raza Wistar del bioterio del Hospital General de México, sometidas al mismo tiempo de ciclo luz-oscuridad, el mismo tipo de alimentación a libre demanda, las cuales estén en buen estado de salud y presenten un peso entre 250 y 300 gramos.

- **Exclusión:**

Ratas de otra raza, o con patología presente.

- **Eliminación:**

Ratas que fallezcan durante la inducción de la anestesia ó en el procedimiento quirúrgico.

3. DEFINICION DE LAS VARIABLES:

PARAMETROS HISTOLOGICOS:

- Infiltrado inflamatorio.
- Hemorragia.
- Necrosis.

MEDICAMENTOS:

1. Tipo de medicamentos:
 - Sin medicamento
 - Naproxeno.
 - Diclofenaco.
2. Dosis de medicamentos:
 - Naproxeno: 10 mg/kg.
 - Diclofenaco: 10 mg/kg.

OTRAS VARIABLES:

Duración de la isquemia y duración de la reperfusión:

Serán constantes: Una hora de isquemia seguida de 72 hrs. de reperfusión.

Momento de la administración de los medicamentos:

- 30 minutos antes de iniciar la isquemia.
- 30 minutos antes de iniciar la reperfusión.

4. PROCEDIMIENTO:

Se trabajaron 7 grupos de 10 ratas en cada grupo de estudio como se ilustra en la tabla I. Con ratas de 250 a 300 gr. de peso, se usó ketamina 100 mg/kg y Xylazine 13 mg/kg ambos por vía intramuscular como anestésicos. Bajo técnicas de asepsia se realizó una incisión en la línea media, se identificó la arteria mesentérica superior, la cual se disecó y pinzó con un microclíp vascular durante una hora, se tuvo particular cuidado para evitar el pinzamiento de la vena mesentérica para evitar congestión venosa esplácnica. Se tomaron muestras de sangre de la vena cava inferior antes de producir isquemia e inmediatamente después de la reperfusión, con éstas muestras se realizaron determinaciones de ácido láctico y deshidrogenasa láctica. El volumen de sangre que se extrajo por rata fue aproximadamente de 2.5 ml. Se mantuvieron hidratados los animales durante el periodo de isquemia administrando solución Ringer con 15 ml/kg/hr. Después fue liberado el microclíp y se procedió a suturar la pared abdominal de la rata. Se mantuvo a los animales en observación por 72 hrs., para registrar la sobrevida acumulada. Al final del periodo de observación se sacrificaron por sobredosis de anestésico y se envió el intestino a estudio histopatológico.

El grupo I fué considerado el grupo control, en el cuál solo se mantuvo la hidratación de los animales, en los grupos II, III y IV se administró naproxeno 10 mg/kg/dosis por vía intramuscular, en los grupos V, VI, y VII se administró diclofenaco a dosis de 10 mg/kg/dosis por vía intramuscular. Administrando las dosis cada 12 hrs. hasta el sacrificio o fallecimiento del animal de investigación, las ratas fueron asignadas aleatoriamente a los diferentes grupos de estudio.

TABLA I
GRUPOS DEL MODELO EXPERIMENTAL

GRUPO	No. DE ANIMALES	PROCEDIMIENTO
I	10	Hidratación+sin medicamentos
II	10	Hidratación+Naproxeno 30 min. antes de la isquemia.
III	10	Hidratación+Naproxeno 30 min. después de la reperfusión.
IV	10	Hidratación+Naproxeno 30 min. antes de la isquemia y después de la reperfusión.
V	10	Hidratación+Diclofenaco 30 min. antes de la isquemia.
VI	10	Hidratación+Diclofenaco 30 min. después de la reperfusión.
VII	10	Hidratación+Diclofenaco 30 min. antes de la isquemia y después de la reperfusión.

Los datos fueron registrados y se realizó análisis estadístico utilizando la prueba de análisis de varianza de Kruskal-Wallis para los cambios producidos en la concentración de ácido láctico y deshidrogenasa láctica preisquémica y posreperfusión, y la prueba de Fischer para la valoración de los hallazgos histopatológicos, se consideró valor estadísticamente significativo cuando el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En relación a los hallazgos histopatológicos se encontró que el grupo IV, manejado con naproxeno antes de la isquemia y después de la reperfusión, se evidencia menor frecuencia de presentación de necrosis, con diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.04$ al comparado con el grupo

control. En los grupos de estudio restantes, no se observa en los hallazgos histopatológicos diferencia estadísticamente significativa al compararlos con el grupo control.

De los estudios de laboratorio realizados, observamos un incremento uniforme después de la reperusión, existiendo en el caso de la deshidrogenasa láctica diferencia estadísticamente significativa en los grupos III, IV, V y VI, y en el caso del ácido láctico se observa dicha significancia en el grupo III. En los otros grupos estudiados a pesar de observarse incremento de la deshidrogenasa láctica y ácido láctico después de la reperusión, no existió diferencia estadísticamente significativa entre las determinaciones preischemia y posreperusión. Al comparar el grupo control, con los otros grupos de estudio, no hay diferencia estadísticamente significativa con las determinaciones de laboratorio previas a la isquemia y posterior a la reperusión.

En la figura 1 y 2 se muestran los resultados obtenidos en las determinaciones de deshidrogenasa láctica preischemia y posreperusión, y en la figura 3 y 4 se aprecian los hallazgos en las determinaciones de ácido láctico.

DISCUSION

En este trabajo se demostró la utilidad del naproxeno durante la lesión de isquemia-reperusión de intestino delgado. Sin evidenciarse el efecto protector del diclofenaco en la misma lesión.

La lesión isquémica ocurre cuando los tejidos son privados de oxígeno y otros nutrientes necesarios para mantener el funcionamiento celular adecuado. Cuando existe una reducción parcial en el flujo sanguíneo no se produce lesión celular morfológica, como es evidenciado por el hecho de que incluso una disminución del 75% del flujo sanguíneo a la mucosa intestinal es tolerada sin daño (24). Sin embargo, si existe una obstrucción total del flujo sanguíneo, ésta condiciona diferentes grados de lesión (25), en este proceso, la intensidad del daño se relaciona con la duración de la isquemia (26). El grado de lesión celular también depende del tejido afectado; así, el tejido córneo, la piel y los músculos son mucho más tolerables a la isquemia, que órganos como el intestino, el cerebro o el

corazón (27). Esta variabilidad es en parte debida a una mayor actividad metabólica y, consecuentemente, a una mayor demanda de oxígeno. Por otra parte el tejido muscular tiene una reserva de energía en forma de creatinfosfato que nos se encuentra presente en otros tejidos. En ausencia de oxígeno y otros nutrientes, al reducirse a niveles criticos la formación de adenosintrifosfato (ATP), se produce inicialmente una reducción en el funcionamiento de la bomba de sodio-potasio, lo cuál condiciona alteración en el potencial transmembrana y como consecuencia, el ingreso de calcio (Ca^{++}), sodio (Na^+) y agua al espacio intracelular. Al prolongarse la isquemia se produce daño a los organelos celulares y a la integridad de la membrana celular, acentuándose el edema de la célula y condicionándose la liberación de enzimas lisosomales, hasta producirse muerte celular (28).

El daño por reperusión se define como la lesión resultante del restablecimiento del flujo sanguíneo y oxígeno a tejidos previamente isquémicos o anóxicos (29). Durante esta situación se liberan una gran multitud de substancias, como radicales libres de oxígeno, interleucinas, eicosanoides y proteasas, las cuales pueden producir también diferente grado de daño e incluso muerte celular (30). La generación de radicales libres de oxígeno se realiza principalmente a través de la enzima xantina oxidasa (31,32), así como de los neutrófilos y células de Kupffer mediante la enzima mieloperoxidasa (33,34). Durante la isquemia el ATP es degradado a sus bases púricas, inosina e hipoxantina; normalmente el exceso de hipoxantina es convertido a xantina y fundamentalmente a ácido úrico por medio de la enzima xantina deshidrogenasa. Durante la isquemia, cuando ocurre el ingreso de calcio, se activan proteasas celulares; una de éstas convierte irreversiblemente la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa (35,36). Durante la oxidación de hipoxantina a xantina, la xantina oxidasa utiliza O_2 en lugar de NAD^+ como aceptor de electrones, generando el radical superóxido (O_2^-) durante la reperusión (37). Este radical superóxido secundariamente genera radical hidroxilo (OH) mediante la reacción de Haber-Weiss, que requiere de hierro como catalizador (38), ó a través de la reacción de Fenton (39). Se considera que el intestino delgado es la vía más importante de producción de radicales libres de oxígeno, ya que es el órgano que tiene la mayor concentración de dicha enzima. Sin embargo, los neutrófilos y las células de Kupffer son otra fuente importante para su producción. El sistema oxidativo localizado en la membrana celular normalmente se encuentra inactivo, pero puede ser activado por diferentes mecanismos, como por bacterias o citoquinas; este sistema cataliza la reducción de oxígeno a radical superóxido y peróxido de hidrógeno (23,40). Dichos radicales libres de oxígeno producen daño celular, principalmente

por lipoperoxidación. El daño celular ocasionado por este mecanismo puede ir desde un aumento en la permeabilidad de la membrana celular hasta su lisis total (42). Por otro lado, los neutrófilos y células de Kupffer pueden liberar una gran variedad de elementos tóxicos aparte de los radicales libres de oxígeno durante la lesión por I-R, tales como los eicosanoides, el factor de activación plaquetaria, las proteasas y citoquinas, o como el factor de necrosis tumoral, el gamma interferón y las interleucinas 1, 6 y 8 (43,44). Cada una de estas sustancias tienen mecanismos de daño diferente. Y en el presente estudio se considera que el evitar su producción y liberación es el punto fundamental para prevenir el daño celular durante la reperfusión.

Los eicosanoides son productos del ácido araquidónico y son generados por dos vías enzimáticas: a través de la ciclooxigenasa se originan prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano, y por medio de la lipooxigenasa se producen leucotrienos (45,46). Entre sus diversas acciones incrementan la agregación plaquetaria y la adhesividad y activación de neutrófilos (47). Se ha observado que inhibidores de la ciclooxigenasa, ejercen un efecto protector durante la isquemia-reperfusión, lo que sugiere que los prostanoides juegan un papel importante en este proceso de lesión (48).

El factor de activación plaquetaria es un fosfolípido autacoide con potente actividad vasoactiva, protrombótica y proinflamatoria, que también induce la formación de radicales libres de oxígeno y la liberación de enzimas proteolíticas, interleucinas y factor de necrosis tumoral de los leucocitos (49).

Las citoquinas son elaboradas principalmente por los macrófagos y linfocitos, aunque también son producidas por células endoteliales, queratinocitos y células parenquimatosas. Ejercen un efecto directo, pero también pueden activar la liberación y potenciar la acción de otros mediadores inflamatorios. El factor de necrosis tumoral o caquectina, es una citoquina para la cual existen receptores en una gran variedad de células, en particular en las del sistema reticuloendotelial. Entre sus múltiples acciones activan células endoteliales, incrementan la actividad procoagulante (50), aumentan la adhesividad de los leucocitos al endotelio vascular (51), estimulan la liberación de interleucinas 1 y 8 (52,53), incrementan la producción de radicales libres de oxígeno de los neutrófilos (54), producen liberación de leucotrieno 4 (55), favorecen la fagocitosis (56), estimulan la liberación de óxido nítrico (57) y favorecen la producción de fosfolipasa A2 (58), la cual dispara una multitud de reacciones en las que participan

enzimas proteolíticas, factor de activación plaquetaria, eicosanoides, y radicales libres de oxígeno (59). La interleucina 1 estimula a las células endoteliales para generar trombina y fibrinógeno (60). La interleucina 8 favorece la migración de neutrófilos y su degranulación (61,62).

El naproxeno demuestra su utilidad durante la lesión por isquemia-reperusión. Este es un agente antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido propiónico, inhibidor de la ciclooxigenasa, evita la migración y activación de los neutrófilos y disminuye la formación de radicales libres (13).

Se ha demostrado el efecto protector de otras drogas antiinflamatorias no esteroideas como lo es el piroxicam. Donde el piroxicam evita la migración y activación de los neutrófilos durante la reperusión, aunque su efecto protector también está presente durante la isquemia (63). Actualmente al igual que el naproxeno se desconoce el mecanismo mediante el cuál dicha droga ejerce su efecto protector, y que probablemente su efecto protector este relacionado con la estabilización de la membrana celular; durante la reperusión su acción protectora se encuentre relacionada con una reducción en el infiltrado leucocitario y con una disminución en la formación de radicales libres de oxígeno producidos por los neutrófilos. Sería posible mejorar el efecto protector de estos agentes, si se combinaran con fármacos que evitan la producción de radicales libres de oxígeno a través de la enzima xantinaoxidasa, como el alopurinol, que ya se ha demostrado su efecto protector en este tipo de daño.

CONCLUSIONES

1. La administración de naproxeno antes de la isquemia intestinal y posterior a la reperusión, se asoció a un porcentaje menor de presentación de necrosis en los animales de estudio.
2. La presencia de hemorragia e infiltrado inflamatorio no se modificó con la administración de naproxeno y diclofenaco.
3. La aplicación de naproxeno antes de la isquemia ó posterior a la reperusión no encontraron ningún beneficio en los animales de investigación.

4. El empleo de diclofenaco no evitó la presentación de daño intestinal en la lesión de isquemia-reperfusión en éste modelo experimental.
5. La utilización de naproxeno y diclofenaco en este modelo experimental no modificó las cifras de deshidrogenasa láctica y ácido láctico séricos al ser comparados con el grupo central.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Chiu CJ, Arde AH: Intestinal mucosal lesions in slow states Y. A morphological hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970;101: 478-483.
2. Lundgren O, Svanik J: Mucosal hemodynamics in the small intestine of the cat during reduced perfusion pressure: *Acta Physiol Scand* 1979;88:551.
3. Redfors S, Halback DA: Blood flow distribution, villous tissue osmolality and fluid and electrolyte transport in the cat intestine during regional hypotension, *Act Physiol Scand* 1963;57:270-77.
4. Rothe CF.: Reflex control veins and vascular capacitance: *Physiol Rev* 1983;63:1281-1342.
5. Bulkley GB, Womack WA: Collateral blood flow in segmental intestinal ischemia : Effects of vasoactive agents. *Surg* 1986;100:157-165.
6. Gunther S, Gimbone MA.: Identification and characterization of the high affinity vascular angiotensin II receptor in rat mesenteric artery: *Circ Res* 1980;47:278.
7. Banks RO, Gallavan RH.: Vasoactive agents in control of the mesenteric circulation. *Fed Proc* 1985;44:2743-2749.
8. Gerkens JF, Shand DG: Effect of Indomethacin and aspirin on gastric blood flow and acid secretion. *J. Pharmacol Exp Ther* 1977;203:646-652.
9. Laufman H: Significance of vasoospasm in vascular occlusion. Chicago, N.W. University Medical School, 1948.
10. Takayama F., Egashira T: Effect of diclofenac a non-esteroidal anti-inflammatory drug on lipid peroxidation caused by ischemia-reperfusion in rat liver: *Jpn J Pharmacol* 1994 Feb; 64(2) 71-8.
11. Schmeling DJ; Caty MG; Cytoprotection by diclofenac sodium after ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1994 Aug, 29(8): 1044-8.
12. Granger: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterol* 1981;81:229.
13. Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica: 8a edición, p: 652.
14. Chapnick: Differential effects of prostaglandins in the mesenteric vascular bed. *Am J Physiol* 235 (3):236-332.
15. Tibor Mozes: Role of prostaglandin F2 alfa in the superior mesenteric artery induced shock. *J Surg research* 1989;47:476-431.
16. Parks DA, Granger DN: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250:G 749.

17. Weiss SJ: Oxygen, ischemia and inflammation. *Act Physiol Scand Suppl* 1986;548:9.
18. Granger DN, Hernandez LA: Reactive oxygen metabolites: Mediators of cell injury in the digestive. *Viewpoints Dig Dis* 1986;18:13.
19. Granger DN: Role of Xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988;255:H 1269.
20. Parks DA, Granger DN: Ischemia induced vascular changes: Role of Xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J. Physiol* 1983;245:6285.
21. Grisham MB, Hernandez LA: Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986;251:G567.
22. Granger DN, Zimmerman B: Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992;72(1):65.
23. Hernandez LA, Grisham MB: Role of neutrophils in ischemia-reperfusion induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987;253:H699.
24. Patel A, Kaley NR: Intestinal ischemia. Pathophysiology of mesenteric ischemia; *Surg Clin North Am* 1992; 72-1:31
25. Boley SJ, Brandt LJ: Ischemic disease of the intestine. *Curr Probl* 1978;15:1-85.
26. Damun M, Chavis C: Reactive oxygen species released by human blood neutrophils piroxicam treated healthy subjects. En: *Emerit: Antioxidants in therapy and preventive medicine*. New York: Plenum Press 1990:265.
27. Fox Ad, Kripe SA: Reduction of the severity of enterocolitis by glutamine supplemented enteral diets. *Surg Forum* 1987; 38:43-45.
28. Rackow E: Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock: Relationship of oxygen consumption to oxygen delivery. *JAMA* 1988; 259: 1989-1994.
29. Demling R, LaLunde C: Multiple organ dysfunction in the surgical patient: pathophysiology, prevention and treatment. *Curr Prob in Surg* 1993;30: 345-424.
30. Adkinson D, Hollwarth, Parks DA, Granger DN: Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. *Act physiol Scand* 1986;548 Suppl:101.
31. Marzi Y, Zong Z, Zimmerman FA: Xanthine and Hypoxanthine accumulation during storage may contribute to reperfusion injury following liver transplantation. *Tansplantation* 1988; 45:1016.
32. Southard JH, Marsh DC: Oxygen derived free radicals damage in organ preservation: activity of superoxide dismutase and xanthine oxidase. *Surg* 1987;101.566.
33. Babior BM, Peters NA: The O₂ producing enzyme of human O₂ neutrophils: further properties, *J Biol Chem* 1981;256:2321.
34. Arthur MPJ, Bentley IS: Oxygen derived free radicals promote hepatic injury in the rat. *Gastroenterology* 1985;89:1114.-

35. Buhl MR, Kemp G.: Hypoxanthine excretion during preservation of rabbit kidney for transplantation. *Transplantation* 1976;21:460.
36. Parks DA, Granger DN: Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand* 1986;548:97.
37. Waud WR, Rajagopalan KV: Purification and properties of NAD⁺ dependent (type O) forms of rat liver xanthine dehydrogenase. *Acta Biochem Biophys* 1976;1722:747.
38. Nauta RJ, Tsimogiannis E: Oxygen derived free radicals in hepatic ischemia and reperfusion injury in rat. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:120.
39. Farber JL, Chien KR: The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. *Am J Pathol* 1981;102:271.
40. Tsujimoto M, Yokota S: Tumor necrosis factor provokes superoxide anion generation from neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;137:1094.
41. Otamiri T, Lindahl G: Phospholipase A2 inhibition prevents mucosal damage associated with small intestinal ischemia in rats. *Gut* 1988;29:489.
42. Clavien PA, Sanabria JR, Cywes R, Levy GA: The mechanism of lymphocyte adherence in the reperfusion rat liver allograft and its relation to the duration of cold ischemia. *Hepatology* 1991;14:59.
43. Nolan JP: Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury. *Hepatology* 1981;1:458.
44. Hagmann W, Kaisen Y, Jackshick A: The sensitized liver represents a rich source of endogenous leukotrienes. *Hepatology* 1991;13:482.
45. Post S, Gorig M: Prostanoid release in experimental liver transplantation. *Transplantation* 1990;49:490.
46. Decker K: Eicosanoids, signal molecules of liver cells. *Semin Liv Dis* 1985;5:175.
47. Welbourn CRB, Goldman G: Pathophysiology of ischemia reperfusion injury: Central role of neutrophils. *Br J Surg* 1991;78:651.
48. Yasaka T, Boxer LA: Monocyte aggregation and superoxide anion release in response to FMLP and platelet activating factor (PAF). *J Immunol* 1982;128:1989.
49. Foegh ML, Khirabadi BS: Prolongation of cardiac allograft survival with BN 52021, a specific antagonist for PAF. *Transplantation* 1986;42:86.
50. Nawroth PP, Stern DM: Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986;163:740.
51. Uzaki Y, Tatsuya U: Effect of recombinant DNA produced TNF on various parameters of neutrophil function. *Inflammation* 1988;12:294.
52. Cavender DE, Haskard DU: Interleukin 1 increases the binding of human B and T lymphocytes to endothelial cell monolayers. *J Immunol* 1986;136:203.

53. Thornton AJ, Ham J: Kupffer cell-derived cytokines induce the synthesis of a leucocyte chemotactic peptide, interleukin 8 in human hepatoma and primary hepatocyte culture. *Hepatology* 1991;15:1112.
54. Meyer JD, Yurt RW: Tumor necrosis factor enhanced leukotriene generation and chemotaxis in human neutrophils, *Arch Surg* 1988;123:1454.
55. Lehr HA, Gohlmann A: Leukotrienes as mediators in ischemia reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest* 1991;87:2036.
56. Shalby MR, Aggarwal BB: Activation of human polymorphonuclear neutrophil function by interferon gamma and tumor necrosis factor. *J Immunol* 1985;135:2069.
57. Brenner BM, Troy LL: Endothelium dependent vascular responses: mediators and mechanisms. *J Clin Invest* 1989;84:1373.
58. Prozanski W, Stefanski E: Sequential activation of TNF-phospholipase A2 axis following IV endotoxin challenge in human volunteers. *Faseb J* 1990;4:A1714.
59. Prozanski W, Vadas P, Phospholipase A2: A mediator between proximal and distal effectors of inflammation. *Immunol Today* 1991; 12:193.
60. Stolpen AM, Guinan EC: Recombinant TNF and immune interferon act singly and in combination to reorganize human vascular endothelial cell monolayers. *Am J Physiol* 1986;126:16.
61. Klebnoff SJ, Varas MA: Stimulation of Neutrophils by TNF. *J Immunol* 1986;136:4220.
62. Matsushima K, Oppenheim JJ: Interleukin gamma and MCAF: Novel inflammatory cytokines inducible by II-1 and TNF. *Cytokine* 1989;1:2.
63. Gutiérrez V, Lazos O: Efecto protector de naloxona, piroxicam durante la lesión por isquemia-reperfusión de intestino delgado. *Rev. Med Hosp Gral* 1994;57(2).

ANEXOS

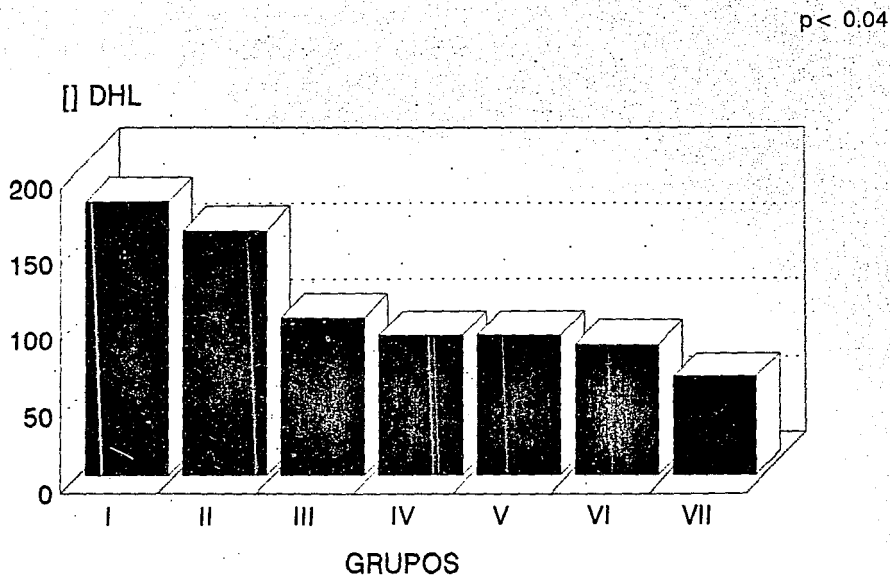


FIGURA 1. EVALUACION DE DESHIDROGENASA LACTICA EN LOS 7 GRUPOS DE ESTUDIO PREISQUEMIA

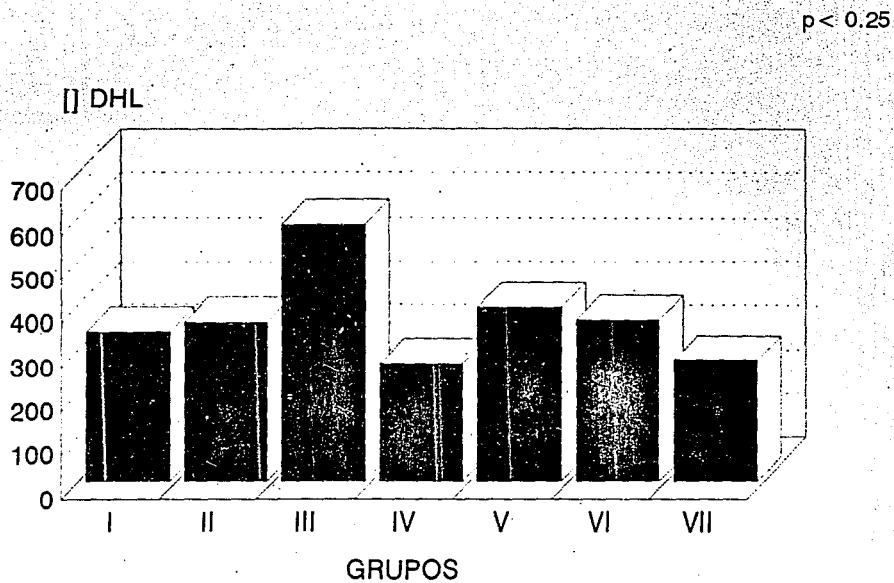


FIGURA 2. EVALUACION DE DESHIDROGENASA LACTICA EN LOS 7 GRUPOS DE ESTUDIO POSTREPERFUSION

p < 4.6

[] ACIDO LACTICO

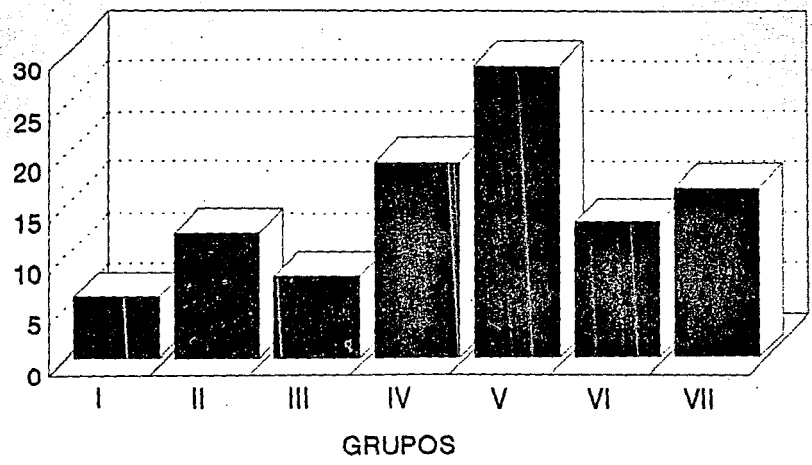


FIGURA 3. EVALUACION DE ACIDO LACTICO EN LOS 7 GRUPOS DE ESTUDIO PREISQUEMIA

p < 0.000027

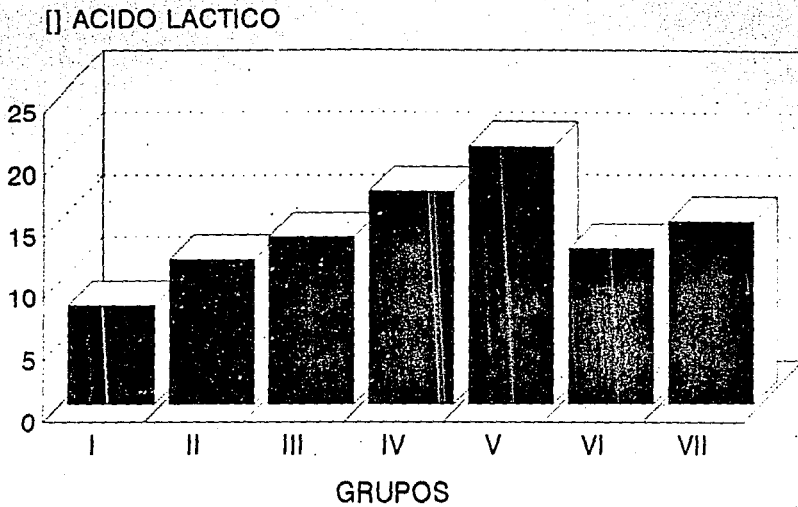


FIGURA 4. EVALUACION DE ACIDO LACTICO EN LOS 7 GRUPOS DE ESTUDIO POSTREPERFUSION