



11200  
2  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DISMINUCION DE LA LESION INTESTINAL EN  
LA ISQUEMIA REPERFUSION POR INHIBICION  
DE LOS RADICALES LIBRES DE OXIGENO CON  
EL USO DE DICLOFENACO DE SODIO  
O ALOPURINOL**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:  
DR. MARCOS ALBERTO ARTOLA MINOR**

**DIRECTOR:  
DR. JAIME ZALDIVAR CERVERA**

**ASEORES:  
DR. JOSE VELAZQUEZ ORTEGA  
DR. LUIS MIGUEL PADILLA DIAZ  
DR. MAXIMINO VAZQUEZ GONZALEZ  
DRA. ROSA GONZALEZ FLORES  
DR. ALEJANDRO DERAS QUIÑONES**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2009  
2



Universidad Nacional  
Autónoma de México

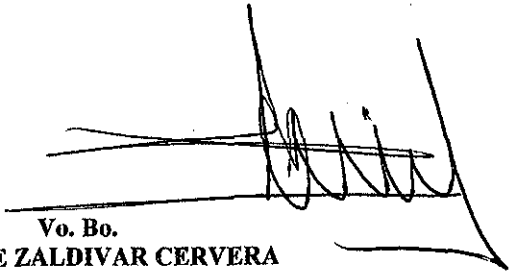


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**Vo. Bo.**  
**DR. JAIME ZALDIVAR CERVERA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA PEDIATRICA**



**Vo. Bo.**  
**Dr. JOSE VELAZQUEZ ORTEGA**  
**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE CIRUGIA PEDIATRICA**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**U. N. A. M.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **A DIOS:**

QUIEN ME DA INTELIGENCIA Y FORTALEZA PARA SEGUIR ADELANTE

### **A MIS PADRES:**

A MI MADRE ERNESTINA Y A MI PADRE MARCOS ALBERTO QUIENES ME DIERON SU APOYO INCONDICIONAL Y A QUIENES DEBO LO QUE SOY. A TI PADRE DESDE AQUÍ, HASTA EL CIELO TE MANDO TU REGALO CON ESTE TRABAJO GANADOR.

**AL DR. JAIME ZALDIVAR CERVERA Y DR. JOSE VELAZQUEZ ORTEGA:**  
POR SU CONFIANZA, CONSIDERACION, CONSEJOS Y APOYO HACIA MI PERSONA

**AL DR. MAXIMINO VAZQUEZ Y DR. LUIS MIGUEL PADILLA DIAZ:**  
POR SU MUY VALIOSA AYUDA PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO

**A LA DRA. ROSY GONZALES FLORES:**  
POR SU AMISTAD Y APOYO EN LA REALIZACION DEL PROTOCOLO

**A MIS COMPAÑEROS DEL SERVICIO DE CIRUGIA PEDIATRICA DE LA RAZA:**  
QUIENES ME APOYARON EN LA PRESENTACION Y TRABAJO QUIRURGICO

**AL LABORATORIO MARCAL:**  
POR SU VALIOSA AYUDA ALTRUISTA

# INDICE

	PAG.
RESUMEN EN ESPAÑOL.....	1
RESUMEN EN INGLES .....	2
OBJETIVO .....	3
INTRODUCCION .....	4
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS .....	11
DISCUSION .....	13
CONCLUSIONES .....	14
BIBLIOGRAFIA .....	15

**“Disminución de la lesión intestinal en la isquemia reperfusión por inhibición de los radicales libres de oxígeno con el uso de diclofenaco de sodio o alopurinol”.**

**RESUMEN:**

*Introducción:* Está demostrado, el alopurinol enteral **profiláctico** disminuyendo lesión intestinal por isquemia-reperfusión. El objetivo es demostrar el **uso terapéutico** del diclofenaco de sodio o alopurinol en isquemia en evolución.

*Material y métodos:* En 9 perros divididos en tres grupos iguales, se determinó ácido úrico sérico y realizó biopsia intestinal, previos a volvulación del intestino medio 720°, 30 minutos después de la volvulación y 120 minutos post devolvulación. Recibió un grupo diclofenaco de sodio 5 mg/k/dosis IV y otro alopurinol 20 mg/k intraperitoneal al devolvular. Evaluando lesión intestinal utilizando clasificación de Liao

*Resultados:* Incrementó ácido úrico sérico proporcionalmente a lesión intestinal, disminuyendo daño intestinal con diclofenaco de sodio o alopurinol.

*Conclusiones:* El diclofenaco de sodio y alopurinol disminuyen terapéuticamente la lesión intestinal por isquemia reperfusión. El ácido úrico incrementa marcando lesión intestinal por radicales libres de oxígeno. Requerimos incrementar casos para demostrarlo estadísticamente. Deberá continuarse estudio valorándose con diferentes tiempos de isquemia.

**PALABRAS CLAVE**

**ISQUEMIA-REPERFUSION, RADICALES LIBRES DE OXIGENO, DICLOFENACO DE SODIO, ALOPURINOL.**

**“Decrease of the intestinal lesion in ischemia reperfusion by inhibiting oxygen-derived free radicals with diclofenac sodium or allopurinol.”**

**SUMMARY:**

*Introduction:* It has been demonstrated that prophylactic enteral allopurinol affords cytoprotection in ischemia-reperfusion injury to the small intestine. The present study was undertaken to evaluate therapeutic use of diclofenac sodium or allopurinol in small intestine ischemia.

*Material and métodos:* 9 dogs were divided in three groups, serum uric acid and intestinal biopsy were taken, previous to small intestine volvulation 720°, 30 minutes and 120 minutes postdevolvulation. Received a group diclofenaco of sodium 5 mg/k/dosis IV or allopurinol 20 mg/k intraperitoneal at devolvulation. It was measured intestinal lesion using classification of Liao

*Results:* it increased serum uric acid proportionally to intestinal lesion, it decreased intestinal damage with diclofenac sodium or allopurinol.

*Conclusions:* Diclofenac sodium or allopurinol decrease the intestinal lesion for ischemia reperfusion. The acid uric increases marking intestinal lesion for radicals free of oxygen. It is necessary to increase cases in order to demonstrate statistically. The experimental study will be continued and evaluated at different times of ischemia.

**KEY WORDS**

**INTESTINAL ISQUEMIA-REPERFUSION, OXYGEN-DERIVED FREE RADICALS, DICLOFENAC SODIUM, ALOPURINOL, ACID URIC.**

## **OBJETIVO**

**Comparar el grado de lesión intestinal por fenómeno de isquemia-reperfusión con uso terapéutico del diclofenaco de sodio o alopurinol en perros con isquemia en evolución.**



## INTRODUCCION

Las consecuencias de la isquemia mesentérica son devastadoras para los pacientes, e incluyen desde la muerte, hasta mala absorción intestinal, diarrea, síndrome de intestino corto y dependencia de alimentación parenteral crónica. Pacientes de todos los grupos de edad están en riesgo para la isquemia mesentérica por virtud de un amplio espectro de eventos que pueden llevar a compromiso de la irrigación vascular intestinal. Los neonatos pueden sufrir hipoperfusión mesentérica (un posible mecanismo para enterocolitis necrozante) mientras que niños mayores pueden presentarla con mal rotación o vólvulos. Embolia arterial, trombosis in situ e isquemia intestinal no oclusiva amenazan al paciente mayor con enfermedad cardiaca o vascular. Los índices de mortalidad para la isquemia intestinal llegan hasta el 85%.

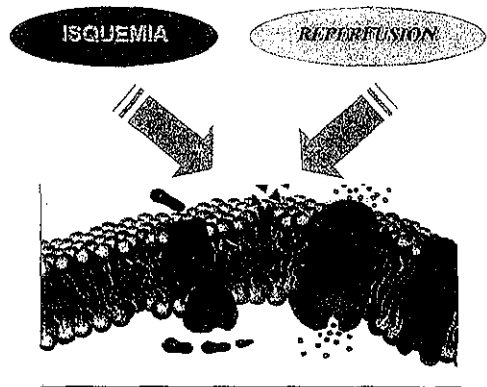
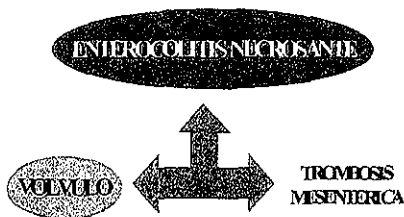


Figura 2

La patofisiología del daño por reperfusión fue descrita por Mc Cord. Durante la isquemia, el adenosin trifosfato (ATP) es degradado a adenosin monofosfato (AMP), adenosina, iosina y finalmente a hipoxantina, el sustrato para la xantina oxidasa, una enzima producida en abundancia en condiciones de isquemia.

En la reperfusión, cuando cantidades adecuadas de oxígeno se entregan a los tejidos isquémicos, la reacción de la xantina oxidasa procede, liberando productos tóxicos (superóxido, radical hidroxil, peróxido de hidrógeno), los cuales se producen en cantidades que sobrepasan la capacidad de los captadores endógenos de radicales libres y ocasionan daño significativo al tejido previamente isquémico. (1,2)

El restablecimiento del flujo sanguíneo al tejido isquémico, es la finalidad terapéutica en el tratamiento de la oclusión vascular. Sin embargo después de un periodo prolongado de oclusión vascular, cuando el factor causante es eliminado, el flujo



CO/FRQ/ISO/IRRIGACION/ASCULAR/INTESTINAL

Figura 1

El grado último de daño que resulta de un insulto isquémico es un producto de efectos aditivos del daño que ocurre durante el periodo isquémico per se, así como el daño de los radicales libres de oxígeno generados durante la reperfusión.

sanguíneo al órgano o tejido se restablece por varios segundos y entonces disminuye gradualmente. Este es el fenómeno llamado de no reflujo, el cual ocasiona el daño por reperfusión, que se define como el daño que ocurre a un órgano durante el restablecimiento del flujo sanguíneo después de un episodio de isquemia. (3)

En fase de isquemia, es decir, cuando hay aporte insuficiente de oxígeno, el rendimiento de la cadena respiratoria mitocondrial es mediocre. En anaerobiosis, dos moléculas de ATP son producidas a partir de una molécula de glucosa, contra 36 de aerobiosis.

La hipoxia persistente induce una falla energética en la bomba Na-K-ATPasa de membrana con entrada de sodio y calcio en la célula, lo cual aumenta la presión osmótica y el edema intracelular. El calcio intracelular activa la fosfolipasa A2 (con aumento de las tasas de ácidos grasos libres), siendo esta la enzima que convierte la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, fuente de radicales libres de oxígeno. Paralelamente, el metabolismo del ADP en anaerobiosis se realiza hacia la síntesis de AMP, de adenosina, de inosina y de hipoxantina.

Todas las perturbaciones celulares son reversibles, sin embargo, en el momento de la reperfusión, las células isquémicas se ven sometidas a un estrés oxidativo, el cual va a acelerar su destrucción.

Durante el transcurso de la reperfusión, la producción de radicales en la zona isquémica es intensa y secundariamente los

sistemas de protección están deprimidos (disminución importante de las tasas de superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa en el curso de la isquemia).

La superproducción de radicales en el curso de la reperfusión puede ser asegurada por cuatro vías:

-En el curso de la respiración mitocondrial, por reducción monovalente del oxígeno recientemente disponible.

-Por activación de los polimorfonucleares neutrófilos acumulados en la zona isquémica (acelerando el consumo de oxígeno y activando la NADPH oxidasa de membrana) lo que lleva a una producción y disfunción extracelular de radicales libres.

-Por reacción de los productos del metabolismo anaeróbico a saber: hipoxantina y xantina oxidasa, los cuales, en presencia de oxígeno forman la xantina y los radicales libres de oxígeno.

-Por transformación del ácido araquidónico acumulado en la fase isquémica; originando la síntesis de endoperóxidos y la producción de radicales libres.

Los radicales libres formados en el transcurso de la reperfusión reaccionan con las membranas celulares fosfolípídicas (lipoperoxidación), las proteínas y los ácidos nucleicos, provocando la desorganización estructural y funcional de las células y su muerte.

Los radicales libres actúan sobre los ácidos grasos libres acumulados en la fase isquémica y pueden desviar la cascada del ácido araquidónico hacia la vía metabólica vasoconstrictora y proagregante del tromboxano A2.

Los radicales libres son igualmente agentes quimiotácticos para las plaquetas (adhesión y agregación) y los polimorfonucleares neutrófilos, los cuales, activan la adherencia al endotelio y suman su propia producción de radicales.

Los radicales libres que se originan de la isquemia tisular contribuyen grandemente a la agravación de ésta, ejerciendo sus efectos deletéreos directamente (oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos celulares), o induciendo un colapso microcirculatorio por acción, sobre el endotelio vascular, las plaquetas y los neutrófilos (disminución de las tasas de prostaciclina, aumento de las tasas de tromboxano A<sub>2</sub>, factor quimiotáctico de plaquetas y neutrófilos); demostrando que las reacciones de los radicales son el origen del fenómeno de no reperfusión (no reflujo). (4,5,6,7)

Los agentes exógenos pueden inhibir el daño tisular mediado por los radicales libres por mecanismos análogos a los de los sistemas antioxidantes endógenos. Esto se puede lograr por la prevención de la generación de radicales libres de oxígeno, la captación de los radicales ya formados o el incremento de la defensa endógena antioxidante. (8) Un método eficiente de inhibir la generación de radicales libres de oxígeno por la xantina oxidasa, es a través de la inhibición enzimática convencional. Alopurinol, un análogo estructural de las hipoxantinas, competitivamente inhibe la producción de urato catalizada por la xantina oxidasa, con la subsecuente formación de oxipurinol. El oxipurinol por

si mismo es un inhibidor esencialmente no competitivo, formando un complejo estable con la xantina oxidasa y por lo tanto previniendo mayor actividad enzimática. (9).

Hay información que sugiere que los efectos protectores del alopurinol no solo están relacionados a la inhibición de la enzima xantina oxidasa, sino que además junto con su metabolito, oxypurinol, actúan como captadores de radicales libres independientemente de la inhibición enzimática. (10) Alternativamente el alopurinol, puede preservar el contenido tisular intestinal de nucleótido adenina, aumentando la disponibilidad de fosfatos de alta energía para mantener la función de membrana celular. (11)

En estudios previos, usando el modelo de isquemia mesentérica, Megison et al. demostró una sobrevivencia de 7 días en aquellos animales que habían recibido una baja dosis profiláctica enteral de alopurinol, sugiriendo un papel de los radicales libres de oxígeno en el daño intestinal por isquemia reperfusión. (12). Ha habido varios estudios de Parks y Przyklenk que demuestran que el alopurinol y los captadores de radicales libres de oxígeno, aumentan la viabilidad de los colgajos de piel., mejoran la preservación de los órganos, limitan el tamaño del infarto al miocardio después de isquemia reperfusión y mejoran la sobrevivencia después de isquemia mesentérica. (13,14)

El diclofenaco de sodio es un agente único que tiene el potencial de modificar la lesión tisular mediada por los radicales libres de oxígeno y por

los neutrófilos.

Es un agente anti-inflamatorio no esteroideo que inhibe la actividad de la ciclo-oxigenasa. Es un derivado del ácido fenilacético que compite con el ácido araquidónico en un patrón dosis dependiente para unirse a la ciclooxigenasa. Los inhibidores de la ciclooxigenasa tienen un amplio espectro de efectos anti-inflamatorios, incluyendo modulación de la percepción del dolor, regulación de fiebre, del flujo sanguíneo regional y permeabilidad vascular; ahora hay evidencia que indica otros efectos relevantes, tales como la modulación de la adherencia y agregación de los neutrófilos, quimiotaxis, fagocitosis, degranulación y generación de metabolitos reactivos de oxígeno dependientes del NADPH.(15-17) El diclofenaco de sodio limita la generación de radicales libres de oxígeno por sistemas dependientes de la xantina oxidasa así como por los neutrófilos. (18)

Schemeling et al. demostraron una significativa atenuación de la depleción del ATP intestinal con el pretratamiento con diclofenaco de sodio en la isquemia reperusión. (19)

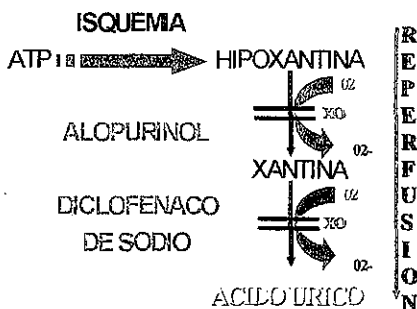


Figura 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyen en el estudio 9 perros de raza criolla, sexo femenino, con un peso entre 10 y 25 kg.



Figura 4

Se les realizará una venodisección en la safena o femoral dejando catéter silastic para toma de productos sanguíneos, niveles séricos de ácido úrico, que constituye el producto final de la actividad de la xantina oxidasa, expresándonos indirectamente el grado de producción de radicales libres de oxígeno por esta vía; determinándose con un espectrofotómetro, utilizando el método enzimático cuantitativo.

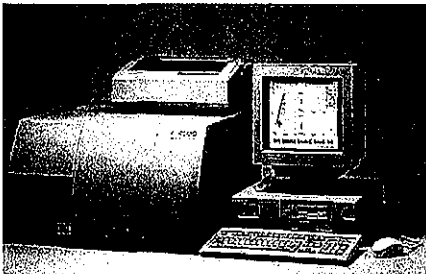


Figura 5

Se sometieron a anestesia general balanceada con tiopental y ketamina a dosis de 10 mg por kilogramo de peso, intubación endotraqueal con ventilación asistida y soluciones hidroelectrolíticas de mantenimiento durante el procedimiento.



Figura 6

En el procedimiento se realizó una incisión media abdominal supra e infraumbilical, apertura de cavidad peritoneal seguida de biopsia intestinal inicial de espesor total y volvulación del intestino medio de 720°, con posterior cierre de la cavidad abdominal con puntos totales con prolene del 0.

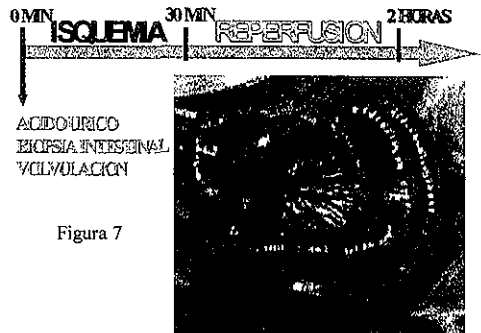


Figura 7

A los 30 minutos de isquemia se obtuvieron nuevos niveles de ácido úrico sérico, tomamos nueva biopsia intestinal, realizamos devolvulación del intestino y cerramos la pared abdominal.

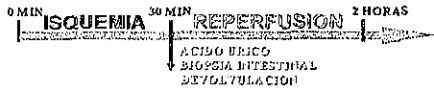


Figura 8

Se realizó el mismo procedimiento para los tres grupos difiriendo únicamente en el medicamento administrado. El grupo 1 control no recibió ningún medicamento; el grupo 2, recibió en período de isquemia, 30 minutos después de la volvulación, alopurinol a la dosis de 20 mg/kg intraperitoneal y el grupo 3 recibió diclofenaco de sodio a la dosis de 5 mg/kg IV.

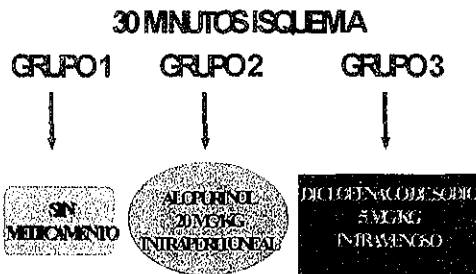


Figura 9

120 minutos después de la devolvulación, ya en período de reperfusión se tomaron nuevamente niveles de ácido úrico séricos y biopsia intestinal con cierre final de la pared abdominal.



Figura 10

Las biopsias intestinales de espesor total fueron evaluadas por el mismo anatomopatólogo en un estudio ciego, utilizando la tabla de clasificación de daño intestinal propuesta por Liao et. al. (20)

CLASIFICACION LIAO DE LESION INTESTINAL	
SCORE	CAMBIOS HISTOLOGICOS
<b>MUCOSA</b>	
0	Normal.
1	Edema subepitelial separación parcial de las células apicales epiteliales y ensanchamiento del billi.
2	Edema de la célula epitelial desde la punta del billi.
3	Progresión del edema a la base del billi.
4	Necrosis parcial de la mucosa de la lámina propia.
5	Necrosis total de la mucosa.
<b>SUBMUCOSA</b>	
0	Normal.
1	Leve edema o hemorragia.
2	Edema o hemorragia moderada.
3	Edema y hemorragia severos.
<b>MUSCULARES</b>	
0	Normal.
1	Leve edema y/o hemorragia.
2	Edema y hemorragia moderada.
3	Hemorragia severa, necrosis parcial muscular.

Tabla 1

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## **ANALISIS ESTADISTICO**

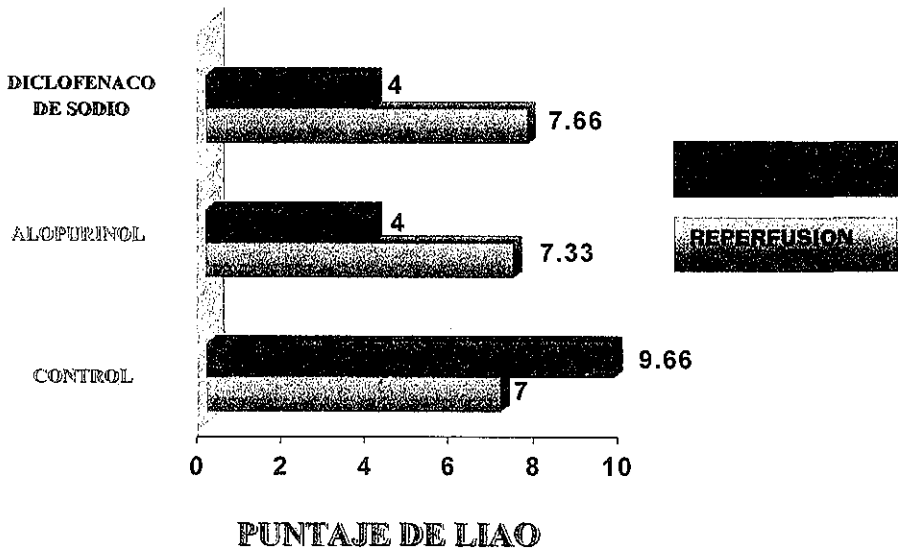
El nivel de significancia 1% (0.01)

Los resultados se analizarán con t de student y medidas de tendencia central y dispersión .

La presentación de los resultados será en cuadros y gráficas de barras.

## RESULTADOS

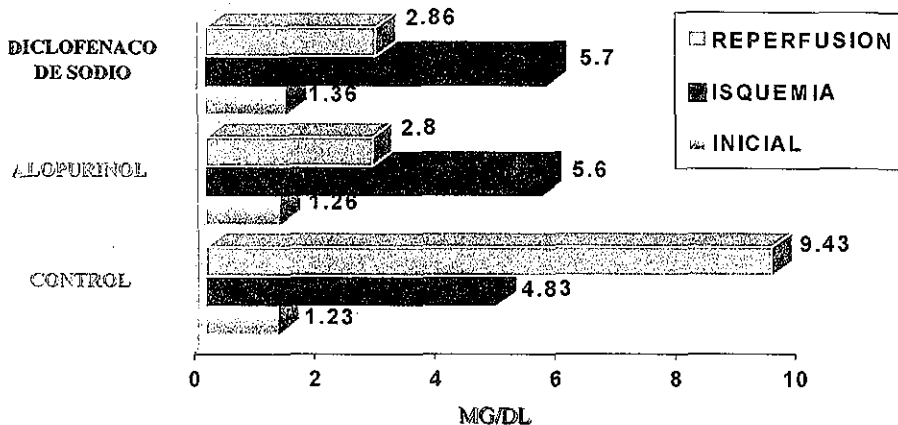
Se encontró en el grupo control, un grado de lesión intestinal en el período de isquemia, el cual incrementó durante la reperfusión intestinal, tal como lo demuestra la gráfica que analiza el puntaje del LIAO a los 30 minutos de isquemia y al final de la reperfusión. En los grupos con alopurinol, diclofenaco de sodio se demostró una disminución en el grado de lesión intestinal histopatológica en período de reperfusión, con puntajes muy similares en ambos grupos; sin embargo estos hallazgos no pudieron ser demostrados estadísticamente dado el tamaño del universo de trabajo.



Gráfica 1

En cuanto a los niveles de ácido úrico sérico, encontramos un incremento en los mismos durante en el período de isquemia de los tres grupos, pero una disminución al final de la reperfusión en los grupos donde se utilizó diclofenaco de sodio o alopurinol. Sin embargo no pudo ser comprobado estadísticamente dado el universo de trabajo.

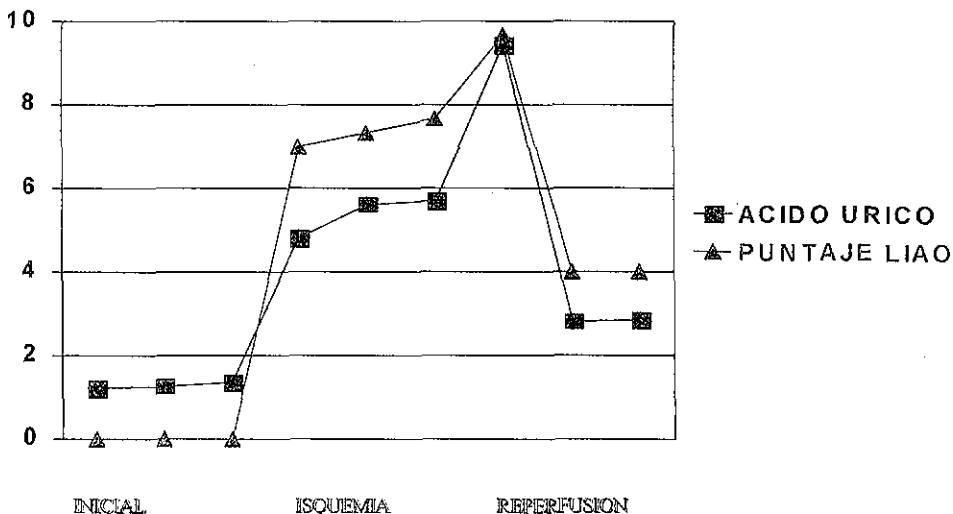




### ACIDO URICO

Gráfica 2

Como lo demuestra la siguiente gráfica de puntos, se encontró una correlación, aunque no estadísticamente significativa, entre el grado de lesión intestinal histopatológica y los niveles séricos de ácido úrico, sugiriendo un papel del ácido úrico como marcador de lesión intestinal.



Gráfica 3

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

Se han descrito múltiples trabajos de investigación, en donde se demuestra el papel de los radicales libres en la lesión intestinal por isquemia reperusión, como el reportado por Megison, en donde hasta el momento, se han utilizado diversos medios exógenos para la delimitación del daño; todos empleados profilácticamente, siendo el más utilizado el alopurinol enteral. Sin embargo, dado que generalmente no es posible predecir que un paciente desarrollará isquemia intestinal y que en la práctica clínica, nos encontramos con el proceso en evolución contraindicándose el uso de la vía enteral, hemos comparado el uso del alopurinol vía intraperitoneal con el diclofenaco de sodio intravenoso en forma terapéutica no profiláctica, siendo el primer estudio que se realiza con diclofenaco de sodio para tal fin.

Los resultados de nuestro trabajo, mostraron una disminución de la lesión intestinal con el uso del diclofenaco de sodio intravenoso y el alopurinol intraperitoneal en período de reperusión, muy similar en ambos, considerándose fármacos que pueden tener un efecto terapéutico durante el proceso de isquemia reperusión en perros.

## **CONCLUSIONES**

1. El diclofenaco de sodio intravenoso y el alopurinol intraperitoneal, administrados en periodo de reperfusión intestinal disminuyen la lesión intestinal.
2. Los niveles de ácido úrico séricos se correlacionan con el grado de lesión intestinal, pudiendo considerarse como un posible marcador de daño intestinal por isquemia reperfusión, secundario a la liberación de radicales libres de oxígeno.
3. Este es un estudio pionero, que deberá continuarse con un universo de trabajo mayor, para su demostración estadística y así mismo valorarse el efecto en diferentes tiempos de isquemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. McCord JM: Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-63.
2. Megison SM, Horton JH, Chao H, Walker PB: Prolonged survival and decreased mucosal injury after low dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 917-21.
3. Punch J, Rees R, Cashmer B, et al: Xanthine oxidase: its role in no-reflow phenomenon. *Surgery* 1992;111:169-76.
4. Bulkley G.B: Free radical-mediated reperfusion injury: a selective review. *Br.J. Cancer Suppl.* 1987; 8: 66-73.
5. McCord JM: Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 159-63.
6. Russell R., Rath A., Kucan J., Zook E.: Reperfusion injury and oxygen free radicals: a review. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 1989; 5: 79-84.
7. Werns S., Lucchesi B.:Free radicals and ischemic tissue injury. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990; 11: 161-6.
8. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J. Surg.* 1991;161: 488-503.
9. Spector T, Hall WW, Krenitsky TA.: Human and bovine xanthine oxidases; inhibition studies with oxypurinol. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 3109-14.
10. Das DK, Engelman RM, Clement R, et al: Role of xanthine oxidase inhibitor as free radical scavenger: A novel mechanism of action of allopurinol and oxypurinol in miocardial salvage. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 314-9.
11. Allan G, Cambridge D, Lee-Tsang-Tan L, et al : The protective action of allopurinol in an experimental model of haemorrhagic shock and reperfusion . *Br. J Pharm* 1986; 89: 149-55.
12. Megison SM, Horton JW, Chao H, et al: High dose versus low dose enteral allopurinol for prophylaxis in mesenteric ischemia. *Circ Shock* 1990; 30: 323-29.
13. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN: Role of oxygen free radicals in shock, ischemia, and organ preservation . *Surgery* 1983; 94: 428-32.
14. Przyklenk K, Kloner RA.:Reperfusion injury by oxygen derived free radicals? .*Circ Res* 1989; 64: 86-96.
15. Prescott MF, McBride CK, Venturini CM, et al: Leukocyte stimulation of intimal lesion formation is inhibited by treatment with diclofenac sodium and dexamethasone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: S76-S81 (suppl 6).
16. Perianin A, Giroud JP, Hakim J: Stimulation of human polymorphonuclear leukocytes potentiates uptake of diclofenac and the inhibition of chemotaxis. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2039-45.

17. Perianin A, Gougerot-Pocidallo MA, et al: Diclofenac binding to human polymorphonuclear neutrophils: Effect on respiratory burst and N-formylated peptide binding. *Biochem Pharmacol* 1987; 36:2609-15.
18. Yuda Y, Tanaka J, Susuki K, et al: Inhibitory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on superoxide generation. *Chem Pharm Bull* 1991; 39: 1075-7.
19. Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guice KS. :Cytoprotection by diclofenac sodium after intestinal ischemia reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1044-8.
20. Liao X, She Y, Shi C, et al : Comparative analysis of adenosine triphosphate-magnesium chloride and allopurinol following smallbowel ischemia. *Pediatr Surg Int* 1994; 9: 106-8