

1120995
209

I . S . S . S . T . E .

SUBDIRECCION MEDICA GENERAL
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL REGIONAL 1o DE OCTUBRE

TITULO: EFECTOS DE LOS NUEVOS 21-AMINOESTEROIDES EN LA
LA LESION DE ISQUEMIA/REPERFUSION INTESTINAL
EN LAS RATAS

AUTOR: DR. JOSE ANTONIO TAMARA LOPEZ

ASESOR: DR. ALBERTO CHOUSLEB KALACH

Dirección del autor:

Casas Grandes 277, Colonia Narvarte

México, D.F, 03020

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

MEXICO, D.F. 1990

FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

	<u>PAG</u>
AUTORIZACIONES	4
RESUMEN	5
INTRODUCCION	9
MATERIAL Y METODOS	10
GRUPOS EXPERIMENTALES	11
RESULTADOS	16
PAPEL DE LOS NUEVOS 21-AMINOESTEROIDES	20
BIBLIOGRAFIA	28

RESUMEN

La isquemia intestinal aguda, desde hace muchos años, sigue siendo una entidad clínico-patológica de difícil diagnóstico, constituyendo un síndrome con una mortalidad de las más altas reportadas en la literatura médica.

Las esperanzas para reducir esta mortalidad, está basada sobre un diagnóstico rápido, oportuno y con un manejo médico-quirúrgico aceptable sosteniendo esto sobre el conocimiento hoy en día más amplio de su fisiopatología, los trastornos vasculares y los diferentes mecanismos que llegan a producir este cuadro.

Dentro de los nuevos conocimientos que contamos esta el reconocimiento de la lesión de reperfusión, la cual ocurre posterior a un periodo de isquemia parcial o total, acarreado así la formación de radicales libres de oxígeno y de diferentes sustancias que acompañan este suceso.

Los estudios llevados a cabo, sobre el tratamiento de la lesión de isquemia/reperfusión, exponen diferentes formas de manejo, para ayudar al mejor entendimiento de la fisiopatología de este síndrome. Se estudian diferentes fármacos, aún en fase experimental, los cuales ayudan a desplazar los radicales libres derivados del oxígeno y de la peroxidación lipídica.

La aparición de los nuevos 21-aminoesteroides, fármacos estudiados ampliamente en la lesión de isquemia/reperfusión y trauma cerebral, sin los efectos de los glucocorticoides, con acción de aceptores de radicales libres e inhibidores de la peroxidación lipídica por intermedio de la inhibición de la enzima xantino-oxidasa, dan nuevos enfoques de terapéutica para este tipo de lesión.

Exponemos un trabajo realizado en ratas, causándoles isquemia intestinal por clampeo de la arteria mesentérica superior, tratados con los 21-aminoesteroides con mención especial del U-74006F.

Esto fue resultado de la búsqueda de drogas que disminuyen el grado de lesión de la isquemia/reperfusión, como son todas aquéllas que aceptan radicales libres, o actúan protegiendo a la membrana celular, mejorando el flujo sanguíneo o bien inhibiendo la peroxidación lípida.

Los resultados obtenidos en la isquemia intestinal aguda, producido por 90 minutos de oclusión de la AMS, demuestran un aumento parcial en la supervivencia de ratas tratadas con el U-74006F en donde fue del 65% a las 72 horas, con una significancia estadística de $p < 0.02$.

S U M M A R Y

The acute intestinal ischemia, since many years ago, still being a clinical-pathologic entity with hard diagnosis; appointing a syndrome with the highest mortality reported in medical papers.

The prospects for decrease this mortality, a based on the timely and swift diagnosis and a medical surgical manage acceptable support this on the knowledge today wide on its physiopathology, the vascular unvennes and differents mechanisms that produce this picture.

Among the new understanding is the acknowledge of the injury of reperfusion, wich occurs after a partial or total ischemia period, with carrying of formation of free radicals and differents substances that enclose this proces.

Studies carry out on treatment of the injury of ischemia /reperfusion, expose different ways of manage for help to the best understanding of the physiopathology in this syndrome. It is studying differents drugs, still in experimental phase, wich help to displace the free oxygen radicals and lipid peroxidation.

The apparition of news 21-aminosteroids, drugs studied widely on injury of ischemia /reperfusion and, cerebral trauma, without the glucocorticoids effects, with accion of acceptors of free radicals and inhibitors of lipid peroxidation by means of xantino-oxidase enzyme inhibition, give new approach of treatment for this kind of injury.

We expose a work realized on rats, causing them intestinal ischemia by clampeo on upper mesenteric artery, treated with 21-aminosteroids, special mention of U-74006F.

This was the product of the search in drugs that decrease the grade of injury of ischemia /reperfusion, as others that accept free radicals or acts protecting the celular membrane, improving the blood flow or inhibiting lipid peroxidation.

The out come get in acute intestinal ischemia causing by 90 min. of occlusion on UMA, shows on partial increase in superlife on rats treated with U-74006F with 65% in 72 hours, with satadistic significance of p 0.02.

EFFECTOS DE LOS NUEVOS 21-AMINOESTEROIDES EN LA LESION DE ISQUEMIA/REPERFUSION INTESTINAL AGUDA EN LAS RATAS

INTRODUCCION

La liberación de radicales libres de oxígeno, la acumulación de calcio intracelular, el aumento de la permeabilidad vascular y la depleción de ATP celular, con cambios frecuentemente observados durante la lesión de isquemia/reperfusión. Se han realizado múltiples estudios explicando estas alteraciones, tratando de buscar soluciones a estos problemas.

La isquemia, que es la falta de flujo sanguíneo a un órgano, representa una forma de daño a los tejidos, en forma transitoria o permanente. Añadido a la lesión de isquemia, se encuentra el daño de reperfusión del órgano que ocurre inmediatamente después de la entrada de sangre al mismo. Por lo tanto, como es difícil separar estas dos situaciones, se refiere la lesión como ISQUEMIA/REPERFUSION.

Las lesiones de la microvasculatura y el daño a la pared celular esta mediado por la aparición de radicales libres, como lo han demostrado los estudios de la Dra. Zimmerman (1) y Park (2), en donde observaron la aparición de estos en el momento de la reperfusión.

El presente estudio tiene como objetivo mostrar la aplicación y el efecto de los 21-aminoesteroides, en particular el uso del U-74006F, inhibidor de la peroxidación lipídica, como agente protector en la lesión de isquemia/reperfusión intestinal. (3,4,5).

MATERIAL Y METODOS

Ratas adultas Sprague Dawley, con peso entre 250 y 300 gramos fueron anestesiadas con Ketamina (100mg/kg) y Xylazina (13mg/kg), la temperatura fue mantenida a 37°C; el procedimiento consistió en realizar una laparotomía media y posteriormente se exteriorizó el intestino delgado.

Inmediatamente la arteria mesentérica superior (AMS) fue localizada a nivel de su salida de la aorta, disecada y se le colocó un clamp vascular. El tiempo de la oclusión vascular fue de 90 minutos (6). Varios compuestos de los 21-aminoesteroides fueron administrados a diferente tiempo, según se indica en el grupo experimental.

A varios animales de todos los grupos se les tomo muestra de sangre directamente de la vena cava (VC), a razón de 2.5 cc, para la determinación de LDH y Vitmana E, dos horas despues de la reperfusión.

A todos los animales se les administró 5.0 ml de solución salina al 0.9%, despues de esto el animal fue observado po 90 minutos; al final de este tiempo se retiro el clamp vascular y el animal fue cerrado con técnica aséptica y observado po 72 horas.

Al final de este periodo, todos los animales se sacrificaron con la administración de pentobarbital y se tomarón muestras de tejido intestinal para estudios postmortem.

Los datos obtenidos fueron analizados bioestadisticamente, incluyendo la t de student.

GRUPOS EXPERIMENTALES

En un protocolo randomizado, las ratas fueron divididas en 13 grupos de estudio para tratamiento. Los primeros 7 grupos, incluyendo el control fueron tratados con diferentes drogas de los 21-aminoesteroides (U-74006F, U-74500A, U-78517F, en vehiculo de citrato a dosis de 1 mg/k y en el vehiculo solo.

Los otros grupos del VIII al XIII fueron ratas tratadas con U-74006F a diferentes dosis antes y despues de la reperfusión, como mostramos en la figura 1, administrados en forma intravenosa (IV), en un tiempo de 3 a 5 minutos.

GRUPOS	VARIABLES		
	DROGA	DOSIS	TIEMPO
I	Vehiculo	1 mg/k	Antes reperfusión
II	U-74006F	1 mg/k	Antes reperfusión
III	U-74500F	1 mg/k	Antes reperfusión
IV	U-78517F	1 mg/k	Antes reperfusión
V	Vehiculo	1 mg/k	15 minutos despues reperfusión
VI	U-74500A	1 mg/k	15 minutos despues reperfusión
VII	U-78517F	1 mg/k	15 minutos despues reperfusión
VIII	Vehiculo	1 mg/k	15 minutos despues reperfusión

GRUPOS	VARIABLES		
	DROGA	DOSIS	TIEMPO
IX	U-74006F	0.3 mg/k	15 minutos despues reperfusion
X	Vehículo	2 ml /k	15 minutos despues reperfusion
XI	U-74006F	3 mg/k	15 minutos despues reperfusion
XII	Vehículo	1 ml/k	1 minuto antes y 15 minutos despues reperfusion
XIII	U-74006F	1 mg/k	1 minuto antes y 15 minutos despues reperfusion

FIGURA 1: Descripción de los diferentes grupos experimentales, utilizando las variables de droga, dosis y tiempo de administración

EVALUACION MICROSCOPICA

Los grados de evaluación de la lesión intestinal fué evaluada sobre una escala graduada del 0 al 8 según la tabla de evaluación de CHIU (7), el grado de 0 es definido como mucosa normal y los grados del 1 al 5 indican aumento del daño de las vellosidades. La lesión patognomónica del grado 1 es el desarrollo de un espacio subepitelial por arriba de de las vellosidades altas. Este espacio es más amplio en el grado 2 y en el

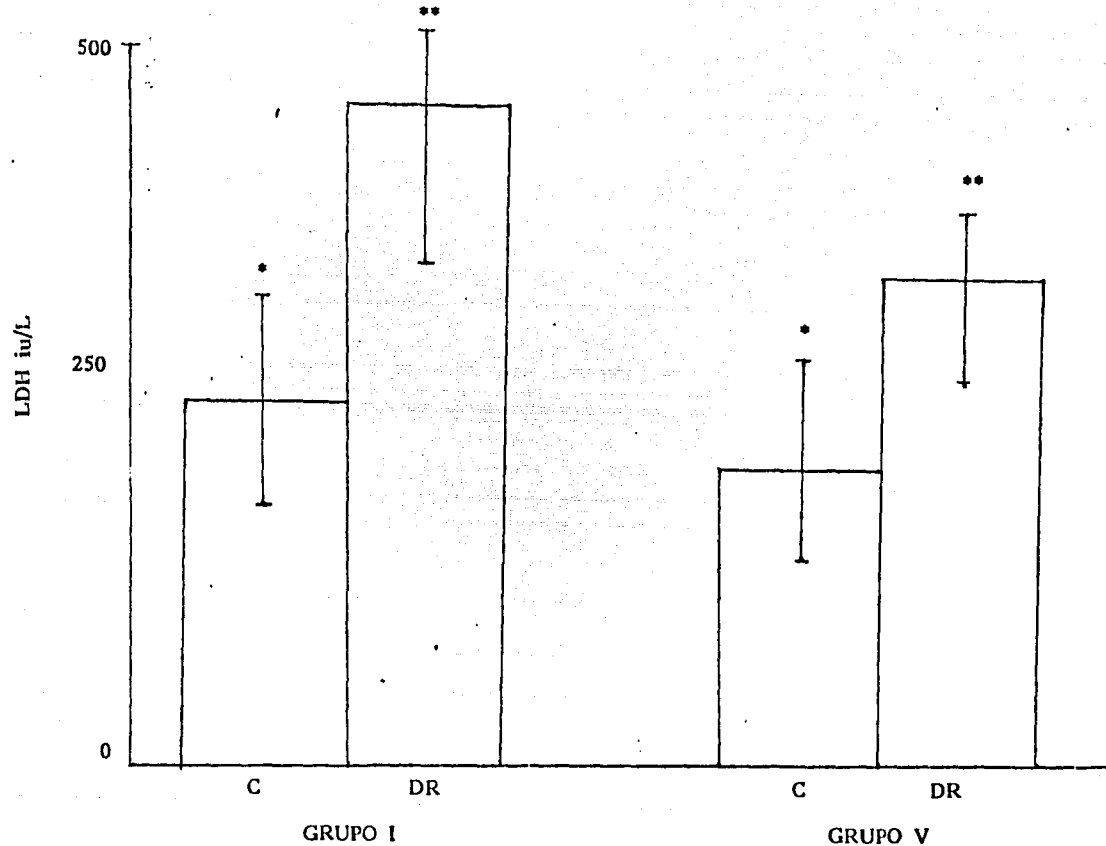


FIGURA 2

C: ANTES DE ISQUEMIA

*: NO ESTADISTICO

DR: 30 MINUTOS DESPUES REPERFUSION

** : $p < 0.01$

G I:	C: \bar{X} 245.8	G V: C: \bar{X} 212.4
	S.D: 70.69	SD: 63.11
	D.R: 469.8	DR: \bar{X} 371
	S.D: 84.03	SD: 122.0

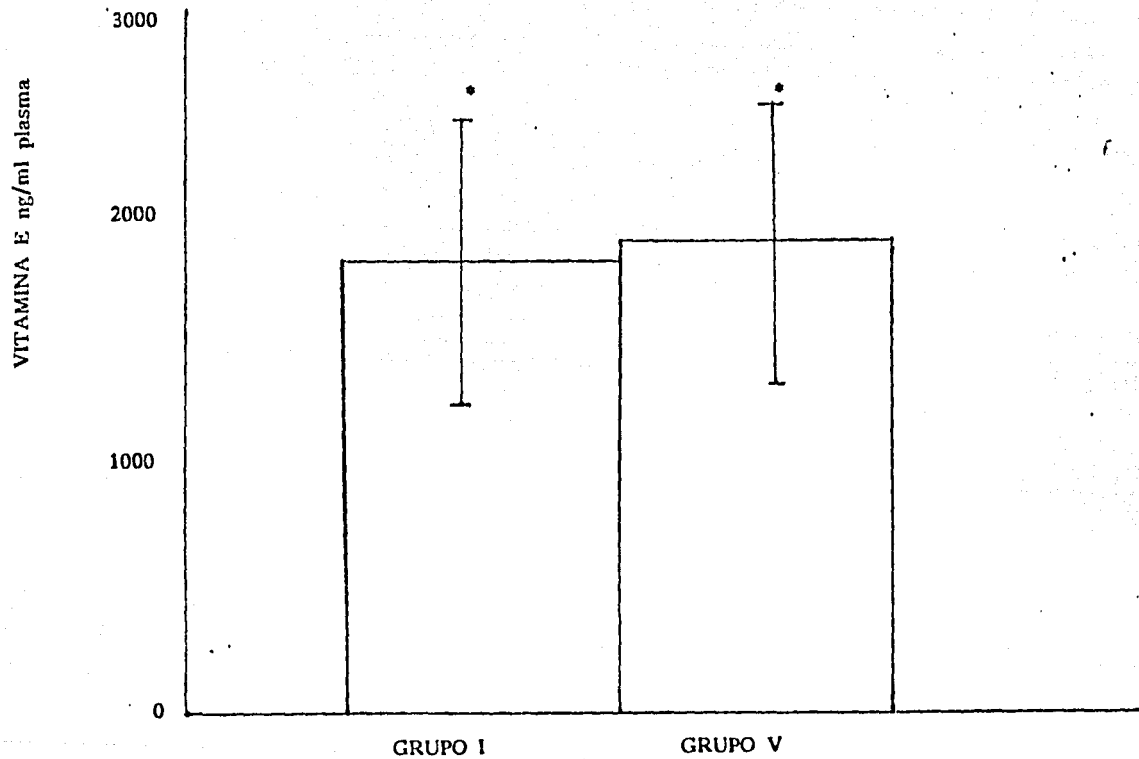


FIGURA 3

* NO SIGNIFICATIVO

2 HORAS DESPUES DE REPERFUSION

grado 3 se observa un despulimiento masivo epitelial. En el grado 4 las vellosidades son ya denudadas del epitelio y el grado 5 se caracteriza por perdida total de las vellosidades. En el grado 6 se ve tambien lesión de la pared crítica intestinal. El grado 7 se describe como infarto transmural y el grado 8 como infarto transmural. (necrosis de la muscularis propia y de la mucosa).

DETERMINACION DE LDH

Esta determinación se realizó en todos los grupos antes de la producción de isquemia y 30 minutos despues de la reperfusion, con el fin de valorar la acción de esta enzima en la lesión de isquemia/reperfusion en el intestino delgado. Los resultados se muestran en la figura 2 y en la figura 5.

VITAMINA E

La determinación de vitamina E (alfa -tocoferol) se realizó dos horas posteriores a la reperfusion, siendo estos valores mostrados en la figura 3.

La razón de la determinación de este compuesto fue sobre las observaciones de que es un aceptor de radicales libres, con efecto antioxidante, efecto estudiado en la lesión de isquemia del sistema nervioso central, disminuyendo durante el periodo de isquemia y por consiguiente durante el periodo de reperfusion, rompiendo la cadena de lípidos para reaccionar con los radicales libres durante la isquemia. (8)

RESULTADOS

En los grupos de animales sometidos a isquemia mesentérica aguda por 90 minutos, tratados con algunos de los 21-aminoesteroides, vemos en el grupo I, control tratado con vehículo (citrato), a dosis de 1 ml/kg antes de la reperusión, una sobrevida a las 72 horas del 40%, este control fue comparado con el grupo II, en donde obtuvimos una sobrevida 1 minuto antes de la reperusión del 10%, a las 72 horas, 10% de sobrevida en el grupo III, 30% de sobrevida en el grupo IV, con una diferencia estadísticamente significativa en el grupo V, en el cual obtuvimos una sobrevida a las 72 horas del 65%, con un resultado de valor p de 0.02.

Cuando fueron comparados los grupos 15 minutos después de la reperusión, no obtuvimos diferencias significativas en la sobrevida, con una mortalidad en los grupos VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII. (Figura 4)

Estos resultados muestran que la lesión de isquemia reperusión del intestino conlleva una alta mortalidad, con o sin la administración de los 21-aminoesteroides, siendo de utilidad parcial el uso del U-74006F, no previniendo el daño del tejido intestinal que se presenta al momento de la lesión de isquemia/reperusión.

Los valores de LDH en algunos grupos antes y después de la reperusión como vemos la figura 2 y en la figura 5, no obtuvimos un valor p estadísticamente significativo antes de la isquemia; después de la reperusión vemos un aumento de casi el doble en el grupo VIII, comparado con el grupo V (245 70 a 249 84) respectivamente, con una p 0.03. Vemos también un aumento importante de casi el doble en el grupo VIII, comparado con el grupo IX (p 0.08 a p0.5) respectivamente, los grupos X y XI

FIGURA 4: Grupos de animales sometidos a isquemia intestinal aguda (90 Min) y tratados con algunos

GRUPOS	No ANIMALES	COMPUESTO	DOSIS	TIEMPO DE ADMINISTRACION	21- aminoesteroides			VALOR p
					SOBREVIVIDA	* 24	48	
I	20	Vehículo	1 ml/k	1 minuto antes reperfusion	70%	45%	10%	-
II	10	U-74006F	1 mg/k	1 minuto antes reperfusion	50%	10%	10%	NS
III	10	U-74500A	1 mg/k	1 minuto antes reperfusion	40%	30%	10%	NS
IV	10	U-78517F	1 mg/k	1 minuto antes reperfusion	70%	40%	30%	NS
V	20	U-74006F	1 mg/k	15 minutos despues reperfusion	85%	65%	65%	0.02
VI	10	U-74006F	1 mg/k	15 minutos despues reperfusion	40%	10%	10%	NS
VII	10	U-74511F	1 mg/k	15 minutos despues reperfusion	60%	30%	30%	NS
VIII	20	Vehículo	1 ml/k	15 minutos despues reperfusion	80%	60%	55%	NS
IX	20	U-74006F	0.3 mg/k	15 minutos despues reperfusion	85%	65%	65%	--
X	20	Vehículo	2 ml/k	15 minutos despues reperfusion	80%	60%	60%	NS
XI	20	U-74006F	3 mg/k	15 minutos despues reperfusion	80%	65%	65%	--
XII	20	Vehículo	1 ml/k	1 minuto antes y 15 minutos despues reperfusion	75%	50%	45%	--
XII	20	U74006F	1 mg/k	1 minuto antes y 15 minutos despues reperfusion	75%	45%	40%	--

* HORAS DE SEGUIMIENTO

FIGURA 5: Resultados de valores de LDH en algunos grupos antes (a) y despues de la reperfusion (dr)

GRUPOS	No ANIMALES	RANGO ESTADISTICO	DOSIS	DROGA	LDH (iu/l)					
					(a)	p	(dr)	p	valor p	
I	20	(n) 5	1 ml/k	Vehículo	245 70	-	469 84	-	0.01	
V	20	5	1 mg/k	U-74006F	212 63	NS	371 122	0.01	0.03	
VIII	20	5	1 ml/k	Vehículo	303 93	-	594 280	-	0.08	
IX	20	5	0.3 mg/k	U-74006F	319 93	NS	373 68	0.2	0/5	
X	20	5	2 ml/k	Vehículo	360 139	-	468 167	-	0.3	
XI	20	5	3 mg/k	U-74006F	320 200	NS	554 211	0.5	0.1	

1p valor comparando grupos I vs V, VIII vs IX, X vs XI solamente antes de la isquemia

2p valor comparando grupos I vs V, VIII vs IX, X vs XI solamente despues de la reperfusion

3p valor comparando LDH antes y despues de la reperfusion

ns: no significativo

tuvieron una p. baja (p 0.3 a p 0.1) respectivamente, con resultados no significativos.

En la figura 3 vemos resultados no significativos para la determinación de vitamina E, dos horas después de la reperfusión, no siendo un parámetro confiable para valorar la sobrevida en animales con lesión de isquemia/reperfusión después de 90 minutos de isquemia intestinal aguda, en ratas.

La contribución relativa de los 21-aminoesteroides en la búsqueda de mejorar la sobrevida posterior a la lesión de isquemia/reperfusión, continúa en investigación, con las esperanzas que en un futuro se pueda aplicar en el campo clínico.

PAPEL DE LOS NUEVOS 21-AMINOESTEROIDES

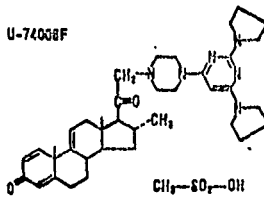
Los 21-aminoesteroides son una serie de compuestos que se han desarrollado para el tratamiento de la lesión isquémica o traumática del sistema nervioso central (SNC) (3,4,5,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22), los mismo que han sido utilizados en lesiones cardiacas. En el SNC se ha visto que reducen la mortalidad y el déficit sensorio motor despues de producir isquemia global del cerebro. Es un potente inhibidor de la peroxidación lípida dependiente del hierro y de los radicales libres de oxígeno, además se ha observado que tienen un mayor efecto en los tejidos con flujo colateral.(23).

Los 21-aminoesteroides atraviesan la membrana celular y no tienen efecto glucocorticoide; a grandes dosis semejan el efecto de los esteroides sintéticos como la metilprednisolona.

El primer aminoesteroide fue sintetizado en 1985 y desde entonces se han desarrollado cerca de 400 compuestos, siendo el U-74006F el que más se ha estudiado *in vitro*.(Figura 6)(3)

Los aminoesteroides son también estabilizadores de la membrana y actúan aceptando la liberación del ácido araquidónico por la célula lesionada.(Figura 7)(3)

El U-74006F también actúa sobre el intercambio iónico, habiendo acumulación de sodio, disminución de potasio del edema alrededor del infarto. Esta droga se ha administrado en modelos de choque hemorrágico y séptico, además de otros modelos de isquemia (24). Aun cuando se utilice en



**FIGURA 6 : (21-[4-6-Di-1-pirrolidinil-4-pirimidil-1-piperazinil] 16- -metil-
pregna-1,4,9-(11)-trieno-3,20-diona, monometano sulfonato).**

ISQUEMIA INTESINAL

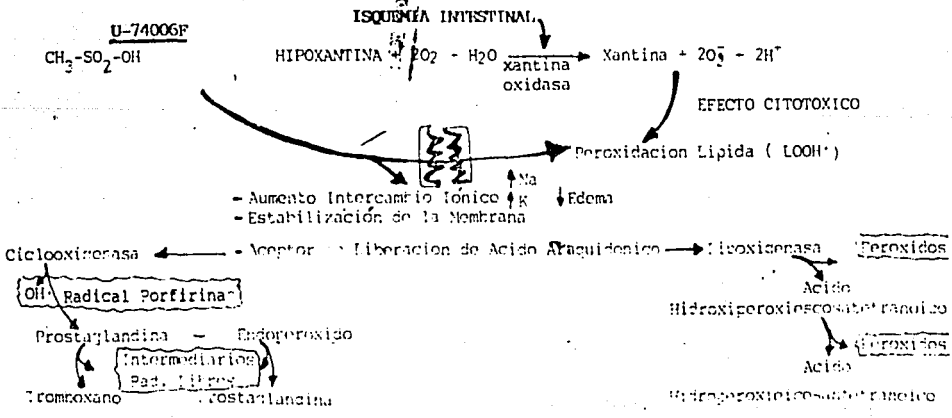
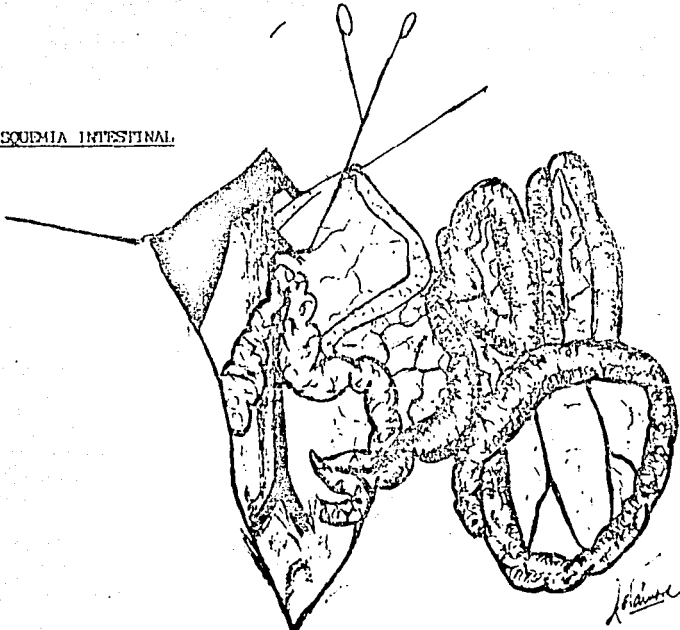
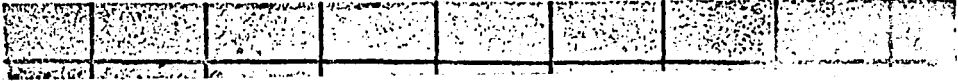


FIGURA 7



grandes dosis no hay inhibición del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, que es el efecto comunmente observado con los glucocorticoides.(3)

Los resultados obtenidos con el U-74061 sugieren que estos compuestos representan una nueva terapéutica en el manejo de la lesión de isquemia/reperfusión. (Tablas 1 y 2)(24)

TABLA 1. RESUMEN DEL EFECTO DE EL 21-AMINOSTEROIDE, U-74006F, EN EL SISTEMA NERVIOSO

CENTRAL							
AUTOR	MEDICAMENTO	ORGANO BLANCO	TIEMPO DE ISQUEMIA	GRUPOS	DOSES (VIA)	TIEMPO DE ADMINISTRACION	RESULTADOS
HALL, y cols. 1987 (7)	U-74006F	a. Lesión encefálica (ratón)	Trauma directo con 50g	1.- U-74006F	0.001-30 mg/K	5 minutos posttrauma; 5 y 15 horas después de la lesión	Subvitalidad: 70% a 1 semana; 2.- 27% a 1 semana; p 0.02
	U-74006F	b. Lesión del cordón espinal lumbar. (gatos)	Lesión por compresión por 30 minutos.	1.- Vehículo	Inicial 0.01-30 mg/K.	30 minutos después y 24 hrs. 2.5 y 6 hrs. con 42 hrs. de infusión IV.	1.- 4 semanas 100% Normal. 2.- 4 semanas 75% Normal.
	U-74006F	c. Hemorragia subaracnoides (gatos)	0.5 ml/K intracisterna de sangre arterial no heparinizada	1.- Vehículo	1 mg/K	30 minutos después de la hemorragia	1.- 50% 3 horas después y el flujo en núcleo caudado.
	U-74006F	d. Choque hemorrágico (gatos)	Hemorragia 45-50 mm/Hg	1.- Metilprednisolona	30 mg/K	2 horas después de reinfusión de sangre 5 minutos después	2.- Normal. 1.- 71, 2.- 24, 3.- TA 2 a 3 p < 0.01
HALL, y cols. 1988 (11)	U-74006F	Choque hemorrágico (gatos)	Tiempo de sangrado 5 minutos; 45-50 mmHg	1.- Vehículo	10 mg/K	2 horas después y 5 minutos pre y post infusión	p < 0.05 posttransfusión y 120' posttransfusión p < 0.05 1 va 2 y 3.
				2.- Metilprednisolona	30 mg/K		
BRAUGHLES, y cols. 1988 (3)	U-74006F Metilprednisolona	Pituitaria (ratón)		1.- U-74006F	30-100 mg/día	4 días	No disminuyó de peso No disminuyó tiempo No aumento Glucosa Metilprednisolona Glu sa, peso del tipo aumento.
				2.- Vehículo	30-100 mg/día		
				3.- Metilprednisolona	30 mg/h/día		
				4.- Ratas U-74006F	30 mg/K/día		
				5.- Metilprednisolona	30 mg/K/día		
				6.- Vehículo	4.5 ml IV		
HALL, y cols. 1988 (10)	U-74006F	Aracnoides (gatos)		Droga 1.- (n=4)	0.1 mg/K	20 horas después de inducir el vasoespaso cerebral	Disminución de 50% en el grupo tratado del vasoespaso.
				Droga 2.- (n=5)	1.0 mg/K		
				Vehículo 3.- (n=6)	1.0 ml/K		

continuación Tabla 1

AUTOR	MEDICAMENTO	ORGANO BLANCO	TIEMPO DE ISQUEMIA	GRUPOS	DOSES (VIA)	TIEMPO DE ADMINISTRACION	RESULTADOS
HALL, y Cole. 1988 (12)	U-74006F	Médula Espinal (gatos)		1.-U-74006F (n=6) 2.-U-74006F (n=6) 3.-Vehículo (n=6)	3 mg/K 10 mg/K 10 mg/K	Ti 30 minutos después de la lesión	A 10 mg/K previene el efecto de la isq- uemia.
HALL, y Cole. 1988 (9)	U-74006F	S H C (gerbiles)	3 horas	1.-U-74006F (n=14) 2.-U-74006F (n=15) 3.-Vehículo (n=23)	3 mg/K IP 10 mg/K IP 0.2 ml IP	10 minutos antes de la isquemia y 2da. al re- tirar el clamp.	Reduce la muerte neuronal y protege del daño cerebral postisquémico.
HALL, y Cole. 1988 (12)	U-74006F	Cordón Espinal (gatos)	10,30 minutos y 1 hora. 2,3 y 4 horas	1.-Vehículo (n=13) 2.-U-74006F (n=5) 3.-Vehículo HCL 4.-U-74006F (n=5) 5.-U-74006F (n=5) 6.-U-74006F (n=6) 7.-U-74006F (n=6)	1.- 10 mg/K 2.- 10 + 5 Mg/K 3.- 1.0 ml/K vol. 4.- 0.3 +0.15 mg/K 5.- 1.0 +0.5 mg/K 6.- 3.0 +1.5 mg/K 7.- 10.0 +5 mg/K	10 minutos a 3 horas de- pués de la oclusión de la arteria carótida uni- lateral.	Disminución de la peroxidación lipi- da postisquémica con teniendo los niveles de Vitamina E. 1.- (4) 3.4, 2.- 1.0 3.- (1) 0.7 4.- (5) 0.7 5.- (5) 1.4 p<0.05 6.- (6) 1.2 p<0.05 7.- (6) 1.7 p<0.05
ANDERSON, y Cole. 1988 (1)	U-74006F	Cordón Espinal (gatos)	Lesión por compresión de 30 minutos	Vehículo: 1. (n=5) Droga: 2. (n=5/8)	Inicial: 0.01-30 mg/K Mantenimiento: 0.16- 150 mg/K	30 minutos y 48 horas después, 2.5 a 6 horas con 42 horas de infusión IV	Vehículo: 2.2+/-0.7 = 20% Droga: 7.3+/-0.5 - 8.0+/-0.7 =66% a 73%

La segunda dosis fue
administrada a las 2.5
horas posteriores a la
lesión isquémica

Continuación Tabla 1

AUTOR	MEDICAMENTO	ORGANO BLANCO	TIEMPO DE ISQUEMIA	GRUPOS	DOSES (VIA)	TIEMPO DE ADMINISTRACION	RESULTADOS
YOUNG, y Cole. 1989 (25)	U-74006F	S M C (rata)	24 horas	Drugs: (n=8) Drugs: (n=8) Vehiculos: (n=8)	3 mg/K 10 mg/K	10 minutos y 3 horas después de la oclusión	Reduce la entrada de agua, aumenta Na, Diaminaya K, Reduce al adena en Isquemia cerebral.
STEINKE, y Cole. 1989 (20)	U-74006F	Vasos Cerebrales (monos)	—	Drugs: 1.- (n=20) Vehiculo: 2.- (n=20)	1.- 1.5 mg/K 2.- 1.5 mg/K	20 horas después de inducir el vasoespasmo cerebral	Disminución del vaporo pasivo; 50% en el grupo tratado
BUCARFELLO, y Cole. 1989 (28)	U-74006F	Araquoides (ratas)	—	1.- Control (n=5) 2.- Vehiculo (n=6) 3.- Hemorragia (n=6) 4.- U-74006F (n=6) 5.- Vehiculo (n=5) 6.- Acido Araquidónico * 300 ul de una sol. 7.- U-74006F + ácido a- de 80 ug/ml IV raquidónico (n=5) - 1 mg/K IV + 300 ul de ácido 8.- FeCl ₂ (n=5) 9.- U-74006F + FeCl ₂ (n=7) * (n=6)	-300 ml NaCl 9% IV - 1 mg/K IV	15 minutos antes y 2 horas después de la hemorragia	Protección de la berra ra hematomielítica.
M.AOKI, y Cole. 1989 (2)	U-74006F	Choque Traumático (ratas)	5 horas	a.- Falco (n=9) b.- Vehiculo (n=12) c.- Drugs (n=12) d.- Drugs (n=12) e.- Drugs (n=12)	15 mg/K IV 10 mg/K IV 7.5mg/K IV 15 mg/K IV 22.5 mg/K IV	15-20 minutos	Sobrevivida de p<0.05 = p<0.05 Disminución de radica- les libres, catepsin D disminuido, factor inhi- bidor del miocardio dismi- nuido

TABLA 2 RESUMEN DEL EFECTO DE EL 21-AMINOSTEROIDE, U-74006F EN EL SISTEMA RENAL Y

SISTEMA CARDIOVASCULAR .

AUTOR	MEDICAMENTO	ORGANO BLANCO	TIEMPO DE ISQUEMIA	GRUPOS	DOSES (VIA)	TIEMPO DE ADMINISTRACION	RESULTADOS
NATALE, y Cole. 1988 (5)	U-74006F	Corason (perros)	10 minutos	Droga: (n=6) Vehículo: (n=7) Dopamina	1.5 mg/K IV 1.5 mg/K IV 10 mg/K/min IV	a.- 12-15 minutos b.- 12 horas	El U-74006F disminuye la mortalidad a las 24 horas. Son no cesaron más estudios. La significancia es especulativa.
PODRAZICK, y Cole. 1989 (17)	U-74006F	Piñon (ratas)	45 minutos	1.- Vehículo:(n=10) 2.- Droga:(n=10) 3.- Flujo controlado (n=4)	3.0 mg/K IV	Antes de clampear y en el tiempo medio	Creatinina en suero: 1.- 24,48 y 72 hrs + 2.- 24,40 y 72 hrs + 3.- Sin variación Supervivencia: 1.- 80% 2.- 100%
HOLZGREFF, y Cole. 1990 (14)	U-74006F	Corazón (perros)	1 minuto	Vehículo: (n=11) Droga: (n=10) Flujo controlado (n=5)	6 mg/K IV	15 minutos antes de la reperusión	El pretatamiento con U-74006F mejora la función cardíaca

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Zimmerman BJ, Grisham MB, Granger DN (1988) Mechanism of oxidant mediated microvascular injury following reperfusion of the ischemic intestine, EDS Michael G. Simic, Karem A. Taylor, John F. Ward and Clemens Von Sonntag. Oxygen Radicals in Biology and Medicine, USA Plenum, 49: 881
- 2.- Park PO, Haglund U, Buckley GB, Falt K (1990) The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. Surgery 107: 574-580
- 3.- Braugher JM, Hall ED, Jacobsen EJ (1988) The 21-aminosteroid potent inhibitors of lipid peroxidation for the treatment of central systems trauma and ischemia. Drugs of the Future 14,2: 143 152
- 4.- Hall ED (1987) Beneficial effects of the 21-aminosteroid U-74006F in acute CNS trauma and hypovolemic shock. Acta Anaesth Belg 38: 421-425
- 5.- Hall ED, Yonkers PA, McCall JM (1988) Effect of the 21-aminosteroid on the experimental head injury in mice. J.Neurosurg 68:456-461
- 6.- Haglund U, Lundgren O (1978) Intestinal ischemia and shock factors. Fed. Proc 37:27-33
- 7.- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R (1970) Intestinal mucosal lesions in low-flow states. I. A morphologic, hemodynamic and metabolic reappraisal. Arch Surg 101: 478-483
- 8.- Toledo-Pereyra LH (1988) The role of allopurinol and oxygen free radical scavengers in liver preservation. Oxygen Radicals in Biology and

- Medicine. Basic Life Sciences. Editor by Michael G. Simic, Karem A. Taylor, John F. Ward and Clemenens Von Sonntag 49: 1047
- 9.- Andersen D, Braughler JM, Hall ED (1988) Effect of treatment with U-74006F of neurological outcome following experimental spinal cord injury. *J. Neurosurg* 69: 562-567
 - 10.- Aoki N, Lefer A (1989) Protective effects of a novel nonglucocorticoid 21-aminosteroid (U-74006F) during traumatic shock in rats. *J. Card. Pharmacology* 15,2: 205-210
 - 11.- Braughler JM, Chase RL, Neff GL (1988) A new 21-aminosteroid antioxidant lacking glucocorticoid activity stimulates adrenocorticotropin secretion and block arachidonic acid release from mouse pituitary tumor (ATT-20) cells. *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 244,2: 423-427
 - 12.- Hall ED, Pazzara KE, Braughler JM (1988) 21-aminosteroid lipid peroxidation inhibition U-74006F protects against cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* 19,8: 997-1002
 - 13.- Hall ED, Travis MA (1988) Effects of the nonglucocorticoid 21-aminosteroid U-74006F on acute cerebral hypoperfusion following experimental subarachnoid hemorrhage. *Experimental Neurology* 102: 244-248
 - 14.- Hall ED, Yonkers PA, McCall JM (1988) Attenuation of hemorrhagic shock by nonglucocorticoid 21-aminosteroid U-74006F. *European J. of Pharm* 147: 299-303
 - 15.- Hall ED, Yonkers PA, Horan K (1989) Correlation between attenuation of posttraumatic spinal cord ischemia and preservation of tissue vitamin E by the 21-aminosteroid U-74006F. Evidence for in vivo

- 16.- Holzgrefe HH, Buchanan LV, Gibson JK (1990) Effects of U-74006F a novel inhibitor of lipid peroxidation in stunned reperfused canine myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacology* 15: 239-248
- 17.- Natale JE, Scott RJ, Hall ED (1988) Effect of a 21-aminosteroid U-74006F after cardiopulmonary arrest in dogs. *Stroke* 19,11: 1371-1378
- 18.- Perkins WJ, Midle LN, Midle JH (1989) Effect of 21-aminosteroid oxygen radical scavengers on neurological outcome following complete cerebral ischemia in dogs. *J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9 Suppl 1s: 562
- 19.- Podrazick RM, Obedian RS, Remick DG, Zelenock GB (1989) Attenuation of structural and functional damage from acute renal ischemia by the 21-aminosteroid U-74006F in rats. *Current Surgery* 287-292
- 20.- Steinke DE, Weir BK, Finalay JM (1989) A trial of the 21-aminosteroid U-74006F in a primate model of chronic cerebral vasospasm. *Neurosurg* 24,2: 179-185
- 21.- Young W, Wojack JC, De Crescinto V (1988) 21-aminosteroid reduces ion shifts and edema in the rat middle cerebral artery occlusion model of regional ischemia. *Stroke* 19,8: 1013-1019
- 22.- Zucarello M, Anderson DK (1989) Protective effect of a 21-aminosteroid on the blood-brain barrier following subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 20,3: 367-371
- 23.- Zimmerman BJ, Grisham MB, Granger DN (1988) Mechanism of oxidant-mediated microvascular injury following reperfusion of the ischemic intestine. *EDS. Michel G. Simic, Karem A. Taylor, John F. Ward*

and Clemens Von Sonntag. **Oxygen Radicals in Biology and Medicine,**
USA, Plenum, 49:881-886

- 24.- Támara JA, Hernandez Baro MC, Toledo-Pereyra LH, Hall ED, McCall JM (1990) Avances en el manejo de la lesión de isquemia/reperfusion con referencia a los 21-aminoesteroides. *Cirugia y Cirujanos* (en prensa)