Oclusión e isquemia intestinal agudas: Estudio fisiopatológico y efectos del SMS 201-995 sobre las variaciones morfológicas, bioquímicas y de supervivencia en un modelo experimental

Ferran Fuertes Guiró

I S B N: 84-89727-64-3
Depósito Legal: S. 54-98

Servei de Publicacions
Universitat de Lleida

TESITEX, S.L.
c/. Melchor Cano, 15
Télf. 923 - 25 51 15
Fax 923 - 25 87 03
37007 SALAMANCA

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

AGRADECIMIENTOS.

En el Collegium San Carlo Borromeo de la Universidad de Pavía, impresionante edificio del siglo XVI, el gran santo lombardo hizo grabar en todas las cornisas de las puertas, junto al escudo de sus armas, dos frases: "humilitas alter petit" y "humilitas precedit gloriam", con el legítimo objetivo de recordar a los estudiantes que siglo tras siglo moresen en esta residencia universitaria que por muy inteligentes que fueran, por mucho éxito que tuvieran, la humildad ensalza a los pequeños y precede a la gloria. La Universidad de Pavía, junto a la de Bologna y la de Padova configuran las joyas intelectuales italianas, como Oxford y Cambridge las británicas; claramente sus gobernantes querían a su tierra. Paseando por estos campus italianos no pudo menos que venirme a la mente qué hubiese sido del Estudi General de Lleida si el odio y el rencor de dinastias reales no se hubiesen antepuesto al bien común y al desarrollo de la ciencia; posiblemente Lleida estaría orgullosa en los albores del siglo XXI de conservar una de las mejores y más viejas universidades de Europa. Los tiempos se han sucedido y ahora tenemos de nuevo nuestra Universidad, no sin plasmar en el ambiente un olvido de lo que fue el Estudi General de Lleida de la Edad Media, empezando por su escudo...

Las frases de San Carlo Borromeo que pesaban en mi cabeza cada vez que cruzaba el umbral de una puerta del Collegium grababan una máxima tan vieja que seguramente nació con la primera investigación que el hombre hizo sobre la tierra: un investigador, un buscador de la verdad en la ciencia, al servicio del hombre, debe trabajar con humildad, reconociendo sus errores, aprendiendo de ellos y apoyándose en los consejos y el trabajo de los demás.

Actualmente los trabajos de investigación experimental necesitan el concurso de muchas personas; la complejidad de los protocolos requieren el consejo y la interpretación múltiple. No es menos este trabajo. Por ello accedí con entusiasmo a reconvertir este doctorado en doctorado europeo; con ello podía agradecer palmariamente la ayuda y la comprensión de muchos compañeros italianos que supieron ver la necesidad de tirar adelante este trabajo.

En la Universidad de Milán conté con la ayuda de mis profesores de cirugía experimental, Dott Gatti y Dott Montagnolo, para planificar las técnicas quirúrgicas experimentales del trabajo. En la Universidad de Pavía encontré al Prof Crema, un enamorado de España, que me ayudó a interpretar los resultados de la supervivencia; su despacho, en el edificio donde trabajó Camillo Golgi, grabó en mis recuerdos el aroma inconfundible de los edificios universitarios centenarios imaginariamente cubiertos de ilusiones y esperanzas, de fatigas y desvelos de centenares de estudiantes y profesores. El Prof Crema tuvo la gentileza de enseñarme el lugar físico de trabajo de Golgi y su material de trabajo y la picardia de revelarme que la tinción argéntica que hizo merecedores a Golgi y a Cajal del Nobel fue un descubrimiento del técnico de Golgi: ¡Cuántas habrán sido las personas que con su trabajo silencioso y no conocido han ayudado a que el hombre viva mejor!. De la Universidad de Ancona y de Bologna agradezco al personal de los departamentos de anatomía patológica la ayuda para descifrar las fotografías del microscopio electrónico de barrido.

Un profundo agradecimiento para el dott Bertolini, del laboratorio de epidemiología del prestigioso Instituto Internacional de Investigaciones Farmacológicas "Mario Negri" del campus de Milán. Además de acceder a ser un importante seguidor de esta tesis contribuyó decisivamente a orientar el complejo estudio estadístico del trabajo después que otros estadísticos desistieran entrar en el proyecto debido a su dificultad. Además de conocer a una

persona afable, con un concepto alto y honesto de la investigación biomédica, me permitió trabajar por un espacio de casi dos años en un centro de investigación puntero en el mundo y con ello empaparme de una filosofía de trabajo donde la ética en el estudio al servicio del bien común y al desarrollo de la ciencia, sin distinción de raza, credo o lengua se respira en todos los rincones.

Otro profundo agradecimiento corresponde a los Laboratorios Italfarmaco SpA de Milán y a Sandoz de Basilea, por apoyar el trabajo, proporcionándonos el material farmacológico y bibliográfico y poniendo a nuestra disposición sus asesores de la Longastatina.

Al dott Fornasieri, responsable de la Unidad de cirugía experimental del Ospedale Generale Provinciale de Milán agradezco su ayuda personal y económica en conseguir el espacio físico, las personas y el material para efectuar toda la experimentación bioquímica del trabajo.

Agradezco a aquellos compañeros -familiares incluidos- que se ofrecerieron involuntariamente a hacer guardia en el estudio de supervivencia dias y noches soportando la convivencia con unos animales, que si bien blancos, daban asco igual para aquellos más susceptibles a la grima rodeora.

A la dott.ssa Petrini, Jefe del Departamento de Bioquímica Clínica del mismo Hospital agradezco el que me abriera las puertas de sus laboratorios y las puertas de su conocimiento a este estudio. A Fiorello, Alessio, Ma Grazia, del estabulario de este Centro, les agradezco que compartieran conmigo los desvelos del trabajo y me ayudaran en las "guardias" de los animales. Del mismo hospital, recuerdo al dott. Schiaffino y al técnico Ugo con un afecto, que seguramente es mutuo, de tantas horas pasadas delante del microscopio óptico leyendo las más de 2.000 preparaciones histológicas al compás de un ambiente relajado y con la compañía de un exquisito brandy catalán y una inmejorable "grappa" tirolesa. Vivimos juntos la derrota de la Sampdoria -equipo de Shiaffino- frente al Barça, las victorias sucesivas de Induraín en el tour francés y los campeonatos mundiales de futbol de Estados Unidos. Junto a estos buenos momentos, aprendí de ellos la delicadeza del trabajo de laboratorio, la precisión en las tinciones... y la ignorancia que los cirujanos tenemos en materia de anatomía patológica. Por ello, aunque quizás no sea el mejor sitio, doy gracias a la Providencia el permitir especializarme en cirugía de urgencia en Italia y con ello poder ver una cara distinta de la cirugía; una de las frases que regirán el futuro de los ya antiguos residentes será la pronunciada por el prof Staudacher cuando, jovencitos todos, nos encaminabamos en la senda de la cirugía de urgencia, senda de 5 intensos e inolvidables años: "recordad", decía este octagenario cirujano austríaco, "un cirujano es un internista, que además, opera".

Al personal de las bibliotecas universitarias del Ospedale San Raffaele, del Ospedale Maggiore Policlinico y del Istituto Nazionale dei Tumori de Milán agradezco su ayuda en la búsqueda de las más de 400 citas bibliográficas de este trabajo.

Al dott Mortara, del Departamento de Farmacología de la Universidad de Milán agradezco su ayuda en la búsqueda del material de infusión para el estudio de la supervivencia.

Al prof Bruno Andreoni, profesor asociado de Cirugía de Urgencia de la Universidad de Milán y Director de la División II de Cirugía Oncológica del Instituto Europeo Oncológico y al Prof. Gousi, profesor de cirugía general y del aparato digestivo de la Universidad de Toulouse III Paul Sabatier, agradezco su disponibilidad para informar sobre el trabajo y permitir calificar de europea esta tesis doctoral.

En España agradezco a la prof. Mercé Durfort, catedrática de Morfología

Microscópica de la Universidad de Barcelona en los consejos y orientaciones para el estudio histológico y ultraestructural de las muestras. Este agradecimiento también es extensivo al personal del Servicio de microscopia electrónica de la Universidad de Barcelona y de la de Lleida y al prof Pardo, Director del Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad de Navarra y antiguo profesor, por su disponibilidad en usar su instrumental en la confección de las primeras fotografías.

Agradezco a todos aquellos compañeros de la Universitat de Lleida que me ayudaron en este largo trabajo y que con el cariñoso apelativo de "el italiano" me vieron correr durante un tiempo entre habitación y habitación trabajando en la tesis, aprovechando las horas mas intempestivas.

A mis compañeros de residencia en Italia les agradezco los numerosos detalles concretados en horas regaladas para poder dedicarme a mis ratas y que en bastantes ocasiones fueron sustituciones de guardias o de quirófano (cuando nuesto cometido era el hacer de "valvero").

Agradezco los consejos de la Comisión de Doctorado de la Facultad de Medicina, concretamente al Prof. Viñas, Prof Palomar y Prof Fernández, por su paciencia en la recta final del trabajo así como en los consejos para la maquetación y orientación final de la tesis.

Al Director de esta tesis, Prof Joan Viñas, además de todo el agradecimiento que un doctorando debe expresar por su director, en mi caso se añade la comprensión y el empuje moral cuando, por la complejidad del trabajo, o por los momentos de debilidad, se hacía cuesta arriba finalizarlo.

Estoy convencido que toda esta ayuda ha beneficiado a todos y ha `permitido conocernos y entusiasmarnos en un proyecto común. Por ello, aunque a mí me toca presentar el trabajo, sus resultados son patrimonio de todos: a ellos la gloria por su ayuda incondicional y altruista y a mi la humildad para reconocer que ha sido un trabajo en equipo y que sin ellos este estudio no hubiese visto la luz.

La Pobla de Segur, 30 de mayo de 1996, festividad del Rey Fernando III.

A mis padres, que esperaron
A mis hermanos, que ayudaron
A Ma Grazia, que comprendió
A mi abuela, que no pude despedirme de ella cuando nos dejó
A los pacientes del Servicio de Oncología Médica del Ospedale San Carlo Borromeo de Milán, que aceptaron probar el SMS 201-995 después de los primeros resultados satisfactorios de este trabajo.
A los pacientes que traté y trataré en mi vida profesional, para que sepan ver en mí un médico de cuerpos y almas.
A la investigación en cirugía experimental.
A la Cirugía de Urgencia y de Primeros Auxilios, para que en España tenga el espacio que merece.
A la superación profesional.
Al compañerismo profesional.
A la honestidad profesional.
A la profesionalidad médica.

ABREVIATURAS

OI. Oclusión intestinal.
IM. Isquemia mesentérica.
OIC. Oclusión intestinal completa
OICO. Oclusión intestinal completa tratada con octreotide.
OICC. Oclusión intestinal completa tratada con placebo.
OIP. Oclusión intestinal parcial.
OIPO. Oclusión intestinal parcial tratada con octreotide.
OIPC. Oclusión intestinal parcial tratada con placebo.
OICE. Oclusión intestinal completa con estrangulación.
OICEO. Oclusión intestinal completa con estrangulación tratada con octreotide.
OICEC. Oclusión intestinal completa con estrangulación tratada con placebo.
OVMPP. Oclusión vascular mesentérica parcial permanente.
OVMPPO. Oclusión vascular mesentérica parcial permanente tratada con octreotide.
OVMPPC. Oclusión vascular mesentérica parcial permanente tratada con placebo.
OVMPT/OVMTP. Oclusión vascular mesentérica permanente y total.
OVMTPO/OVMPTO. Oclusión vascular mesentérica permanente total tratada con octreotide.
OVMTPC/OVMPTC. Oclusión vascular mesentérica permanente total tratada con placebo.
OVMTT. Oclusión vascular mesentérica total temporal.
OVMTTO. Oclusión vascular mesentérica total temporal tratada con octreotide.
OVMTTC. Oclusión vascular mesentérica total temporal tratada con placebo.

SE HAN UTILIZADO LAS UNIDADES DE MEDIDAS DEL SISTEMA INTERNACIONAL (S.I.)

ÍNDICE GENERAL

I. Introducción.
I.1. Aproximación histórica de la oclusión intestinal y vascular mesentérica.
I.2. La circulación mesentérica en el intestino delgado: anatomía y fisiología.
I.2.1. Anatomía macroscópica.
I.2.2. Anatomía microscópica.
I.2.3. Fisiología de la circulación mesentérica.
I.2.3.1. Mecanismos de regulación de la circulación mesentérica.
I.2.3.2. Relación entre la microcirculación intestinal y el transporte intestinal.
I.2.3.3. Intercambio a contracorriente intestinal.
I.2.3.4. Influencia de la circulación mesentérica sobre la función intestinal.
I.3. Conceptos de anatomía y fisiología del intestino delgado.
I.3.1. Descripción anatómica.
I.3.2. Morfología funcional de la mucosa del intestino delgado.
I.3.2.1. Bases estructurales de la mucosa del intestino delgado.
I.3.2.2. Estructura íntima de las células epiteliales del intestino delgado.
I.3.3. Mecanismos celulares del transporte de iones en el intestino delgado.
I.3.3.1. Transporte específico de iones en el intestino delgado.
I.3.3.2. Mecanismos iónicos de secreción en el intestino delgado.
I.3.4. Transporte de agua y electrolitos en el intestino delgado.
I.3.4.1. Absorción intestinal de agua.
I.3.4.2. Absorción de Na.
I.3.4.3. Homeostasis del potasio.
I.3.4.4. Equilibrio ácido-base.
I.3.4.5. Respuesta del intestino a las variaciones del volumen plasmático.
I.3.5. Regulación del transporte hidroelectrolítico en el intestino delgado.
I.3.5.1. Regulación del transporte hidroelectrolítico por mediadores intracelulares.
I.3.5.2. Reguladores extracelulares del transporte hidroelectrolítico en el intestino delgado.
I.3.5.3. Regulación del transporte hidroelectrolítico intestinal por sustancias paracrinas.
I.3.5.4. Mediadores neurohumorales-paracrinos en la regulación del transporte electrolítico intestinal.
I.3.6. Regulación neural y humoral del transporte hidroelectrolítico intestinal.
I.3.6.1. Inervación de la mucosa.
I.3.6.2. Neurofisiología del plexo submucoso.
I.3.6.3. Respuesta epitelial intestinal a los distintos sistemas estimuladores.
I.3.7. La motilidad del intestino delgado.
I.3.7.1. Consideraciones anatómicas.
I.3.7.2. Movimento del contenido intraluminal.
I.3.7.3. Contracciones y patrones de contracción.
I.3.7.4. Relaciones entre patrones de contracciones y movimientos del contenido intraluminal.
I.3.7.5. Regulación de las contracciones intestinales.
I.3.7.6. Regulación de los patrones de contracción.
I.3.8. Proliferación y diferenciación celular en el intestino delgado.

I.3.8.1. Tipaje celular y localización.
I.3.8.2. Cinética de proliferación normal de las células en el intestino delgado.
I.3.8.3. Cinética de proliferación celular en patología intestinal.
I.3.8.4. Mecanismos de regulación de la proliferación y diferenciación de las células intestinales en situación fisiológica y en enfermedad.
I.4. Somatostatina y análogos.
I.4.1. Breve historia de la somatostatina.
I.4.2. Identificación de las diversas formas moleculares de somatostatina.
I.4.3. Distribución anatómica de la somatostatina.
I.4.4. Receptores de la somatostatina.
I.4.5. Acciones biológicas de la somatostatina en el intestino.
I.4.6. Acciones terapeúticas de la somatostatina en la patología gastrointestinal de interés quirúrgico.
I.4.7. Efectos adversos de la somatostatina.
I.4.8. Efectos terapeúticos de la somatostatina ensayados solamente en estudios experimentales.
I.4.9. Análogos de larga duración de la somatostatina.
I.4.9.1. Breve aproximación histórica. Descubrimiento del octreotide.
I.4.9.2. Apuntes sobre la farmacocinética del octreotide.
I.4.9.3. Uso terapeútico del octreotide en el campo de la ciurgía.
I.4.9.4. Efectos colaterales de la administración del octreotide.
I.5. La oclusión intestinal mecánica.
I.5.1. Epidemiología.
I.5.2. Etiología.
I.5.3. Fisiopatología.
I.5.3.1. Obstrucción mecánica simple.
I.5.3.2. Obstruccion mecánica con estrangulación.
I.5.4. Los procesos intestinales de absorción-secreción hidroelectrolítica en curso de oclusión intestinal.
I.5.5. Principios de tratamiento.
I.5.6. Tratamiento médico en el paciente oncológico terminal con obstrucción intestinal.
I.6. La isquemia intestinal.
I.6.1. Epidemiología.
I.6.2. Etiología y clasificación.
I.6.3. Fisiopatologia.
I.6.3.1. Las lesiones isquémicas intestinales.
I.6.3.2. Mecanismos de lesión.
I.6.3.3. Repercusiones sistémicas del infarto intestinal.
I.6.4. Los procesos intestinales de absorción-secreción hidroelectrolítica en curso de isquemia mesentérica.
I.6.5. Tratamiento.
I.7. La experimentación animal.
I.7.1. Aspectos deontológicos.
I.7.2. Breve aproximación a la anatomía y fisiología del aparato gastrointestinal de la rata.

II. Justificación, hipótesis y objetivos del trabajo.

III. Material.

III.1. Animales.
- III.1.1. Características generales de la rata Wistar.
- III.1.2. Alimentación y cuidados generales.

III.2. Material quirúrgico.
- III.2.1. Instrumental.
- III.2.2. Esterilidad.
- III.2.3. Anestésico.

III.3. Material nutricional.
- III.3.1. Aparatos de fijación y vías de infusión venosa.
- III.3.2. Bomba de infusión.
- III.3.3. Líquidos y material de infusión.

III.4. Octreotide.

III.5. Material para la obtención y estudio de las muestras.
- III.5.1. Muestras bioquímicas.
- III.5.2. Muestras histológicas.
- III.5.3. Muestras ultraestructurales.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

IV. Métodos.

IV.1. Distribución de los animales y protocolo general.
- IV.1.1. Estudio bioquímico (bh).
- IV.1.2. Estudio de supervivencia (s).
  - IV.1.2.1. Con soporte hídrico (sh).
  - IV.1.2.2. Sin soporte hídrico (s).
- IV.1.3. Estudio histológico.

IV.2. Fases del protocolo general por estudios.
- IV.2.1. Estudio bioquímico histológico (bh).
- IV.2.2. Estudio de supervivencia (s).
  - IV.2.2.1. Con soporte hidratativo (sh).
  - IV.2.2.2. Sin soporte hidratativo (s).

IV.3. Cuidados preoperatorios e intraoperatorios.

IV.4. Técnicas operatorias.
- IV.4.1. Oclusión intestinal completa.
- IV.4.2. Oclusión intestinal parcial.
- IV.4.3. Oclusión intestinal completa con estrangulación.
- IV.4.4. Oclusión vascular mesentérica completa permanente.
- IV.4.5. Oclusión vascular mesentérica total temporal.
- IV.4.6. Oclusión vascular mesentérica parcial permanente.
- IV.4.7. Reintervenciones.
- IV.4.8. Cateterización de la yugular externa.

IV.5. Cuidados postoperatorios.

IV.6. Administración de fármaco y placebo.

IV.7. Estudio bioquímico.
- IV.7.1. Electrolitos (Na, Cl, K, bicarbonato) en suero sanguíneo.
- IV.7.2. Electrolitos (Na, K, Cl, bicarbonato) en intestino.
- IV.7.3. contenidos totales de electrolitos (Na, K, Cl, bicarbonato) en intestino.
- IV.7.4. Volumen de contenido intestinal.
- IV.7.5. Urea y fósforo inorgánico en sangre.

IV.8. Estudio de supervivencia.
IV.8.1. Con apoyo híridco (sh).
IV.8.1.1. Gestión de la NTP y de las condiciones del animal.
IV.8.1.2. Control de la supervivencia.
IV.8.2. Sin apoyo hídrico.
IV.9. Estudio histológico.
IV.9.1. Microscopia óptica.
IV.9.1.1. Procesamiento de las muestras.
IV.9.1.2. Coloración de las muestras.
IV.9.1.3.Lectura de las muestras.
IV.9.2. Microscopia electrónica de scanning.
IV.9.2.1. Procesamiento de las muestras.
IV.9.2.2. Lectura de las muestras.
IV.10. Estudio estadístico.
IV.10.1. Sobre los resultados bioquímicos.
IV.10.1.1. Modelo de estudio.
IV.10.2. Sobre los resultados de la supervivencia.
IV.10.2.1. Supervivencia global con la variable TIEMPO.
IV.10.2.2. Supervivencia del grupo hidratado con las variables BUN y Pi respecto al TIEMPO.
IV.10.3. Sobre los resultados del estudio histológico.

V. Resultados.

V.1. Estudio bioquímico-clínico.
V.1.1. Datos cuantitativos.
V.1.2. Datos cualitativos.
V.1.3. Resultados histológicos.
V.2. Estudio de supervivencia.
V.2.1. Con hidratación parenteral.
V.2.1.1. Resultados de los tiempos de supervivencia.
V.2.1.2. Resultados bioquímicos.
V.2.2. Sin hidratación parentral.
V.3. Estudio estadístico.
V.3.1. Estudio bioquímico y clínico.
V.3.1.1. Datos bioquímicos en el suero sanguíneo antes de la experimentación (fase A).
V.3.1.2. Parámetros clínicos durante la primera intervención (fase B).
V.3.1.3. Parámetros clínicos durante la segunda intervención (fase C).
V.3.2. Supervivencia sin nutrición parenteral total (NPT).
V.3.2.1. Resultados en tiempo total de supervivencia.
V.3.3. Resultados de la supervivencia con nutrición parenteral total (NPT).
V.3.3.1. Resultados del tiempo total de supervivencia.
V.3.3.2. Estudios bioquímicos durante la supervivencia con hidratación parenteral.

VI. Discusión.

VI.1. Sobre la introducción.
VI.2. Sobre el material y los métodos.

VI.2.1. Sobre el material.
VI.2.2. Sobre los métodos.
VI.3. Discusión sobre los resultados.
VI.3.1. Resultados del estudio bioquímico-clínico.
VI.3.2. Resultados del estudio de supervivencia.

VII. Conclusiones.

VIII. Resumen.

IX. Riassunto.

X. Summary.

XI. Bibliografía.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Introducción.

I.1. Aproximación histórica de la oclusión intestinal y vascular mesentérica.

La OCLUSIÓN INTESTINAL y la ISQUEMIA INTESTINAL no se han tenido seriamente en cuenta hasta finales del siglo pasado. La hernia extrangulada ha sido el argumento más nombrado, siendo escasos los trabajos que hacían referencia al diagnóstico y al tratamiento de estas patologías agudas. Fredrerick Treves(1) describía en 1884 las bases patológicas y apuntaba una orientación diagnóstica y terapeútica de la OCLUSIÓN INTESTINAL. Sin embargo la Historia de la Medicina recoge que en 1561 Franco(2) efectuaba la primera operación de hernia extrangulada. En 450 años, y a lo largo de más de 40 descubrimientos y diseños de técnicas operatorias y diagnósticas, con un total de más de 90 libros relacionados directamente con la OCLUSIÓN INTESTINAL y cientos de otros libros, artículos y diversas publicaciones que estudiaban indirectamente la enfermedad (**Tabla 1-1, Tabla 1-2**) han permitido formar el bagaje cultural que a finales del siglo XX nos ha permitido tratar esta patología quirúrgica aguda. Un estudio histórico más profundo de la OCLUSIÓN INTESTINAL nos remontará al año 400 d C donde se señala la primera descripción de un drenaje en un paciente con intestino obstruido: Praxgore fue su autor(3). Viajando al inicio de las civilizaciones, egipcios y griegos catalogaban como patología la obstrucción intestinal, si bien no distinguían claramente entre íleo, vólvulo y obstrucción.

OBRAS ESPECÍFICAS		
AÑO	**AUTOR**	**TÍTULO**
1867	Brinton[32]	Intestinal Obstruction
1876	Leichrenstein[33]	Intestinal Obstruction
1884	Treves[34]	Intestinal Obstruction
1885	Bryant[35]	Intestinal Strangulation
1920	Marinacci[36]	Occlusione intestinale
1922	Guillaume[37]	Les occlusions de l'intestine
1924	Braun, Wortmann[38]	Der Darmverschluss und die Sonstigen Wegstörungen des Darmes
1934	McGiver[39]	Acute Intestinal Obstruction
1937	Wangensteen[40]	Intestinal Obstruction
1957	Cantor[41]	Gastroduodenal Obstruction
1958	Welch[42]	Intestinal Obstruction
1961	Cohn[43]	Strangulation Obstruction
1982	Elis[44]	Intestinal Obstruction
1987	Fielding, Welch[45]	Intestinal Obstruction

OBRAS DE TÉCNICA QUIRÚRGICA		
AÑO	**AUTOR**	**TÍTULO**
1892	Treves[46]	Manual of Operative Surgery
1896	Dennis, Billings[47]	System of Surgery
1896	Maylard[48]	Surgery of the Alimentary Canal
1904	Bergmann et al[49]	A System of Practical Surgery
1905	Bryant[50]	Operative Surgery
1908	Jacobson, Rowlands[51]	The Operations of Surgery
1910	Bryant, Buck[52]	American Practice of Surgery

1911	Kocher[53]	Textbook of Operative Surgery
1915	De Costa[54]	Modern Surgery, General and Operative
1924	Bickman[55]	Operative Surgery
1934	Lockhart-Mummery[56]	Diseases of the Rectum and Colon and Their Surgical Treatment
1949	Bacon[57]	Annus, Rectum, Sigmoid Colon. Diagnosis and Treatment
1967	Turnbull[58]	Atlas of Intestinal Stomas
1969	Turell[59]	Diseases of the Colon and Rectum
1971	Cooper[60]	Craft of Surgery
1978	Kretschmer[61]	The Intestinal Stoma
1980	Nora[62]	Operative Surgery, Principles and Techinques
1980	Welch et al[63]	Manual of Lower Gastrointestinal Tract
1981,82,86	Shackelford, Zuidema[64-6]	Surgery of the Alimentary Tract (vol 2,3,5)
1983	Dudley[67], Tod[68]	Rob & Smith's Operative Surgery (parte 1,3)
1984	Corman[69]	Colon and Rectal Surgery
1984	Goligher[70]	Surgery of the Annus, Rectum and Colon
1984	Steichen,Ravitch[71]	Stapling in Surgery
1985	Fromm[72]	Gastrointestinal Surgery
1985	Schwartz, Ellis[72]	Maingot's Abdominal Operations
1986	Celestin[73]	Stomas
1986	Jones,Siwek[74]	ColorAtlas of Colorectal Surgery
1987	Nelson,Nyhus[75]	Surgery of the Small Intestine
1987	Fielding[76]	Intestinal Obstruction

Tabla 1-1. Libros más importantes publicados que estudian la oclusion intestinal.

AÑO	AUTOR	TÍTULO
1879	Bristowe et al[77]	Diseases of the Intestines and Peritoneum
1901	Boas[78]	Diseases of the Intestines
1906	Tuttle[79]	Treatise on Diseases of the Annus, Rectum and Pelvic Colon
1909	Gant[80]	Contipation and Intestinal Obstruction
1913	Hirschman[81]	Handbook of Diseases of the Rectum
1923	Pennington[82]	Diseases of the Rectum, Anus and Pelvic Colon
1926	Rankin[83]	Surgery of the Colon
1959	Moore[84]	Metabolic care of Surgical Patient
1974	Ottingen[85]	Fundamentals of Colon Surgery
1981	Teplick, Haskin[86]	Surgical Radiology
1983	Eisenburg[87]	Gastrointestinal Radiology

Tabla 1-2. Publicaciones más importantes relacionadas con la oclusion intestinal.

El conocimiento de la OCLUSIÓN INTESTINAL trajo a la par la práctica terapéutica. Por supuesto, sólo hasta la aplicación del oxido nitroso en 1844 y del cloroformo en 1847, la OCLUSIÓN INTESTINAL no tuvo la orientación terapeútica universal justa. Hasta entonces, y durante algunos años más, la OCLUSIÓN INTESTINAL era considerada por muchos como inoperable y progresivamente mortal. Este principio se tradujo en la "creación" de direcciones terapeúticas tan curiosas como ineficaces: lavado gástrico, ingestión de grandes cantidades de mercurio metálico, estimulación eléctrica transrectal, enemas con tabaco, ingestión de estiércol de caballo y medidas y maniobras posturales(4),(5),(6),(7),(8) (Figura 1-1, Figura 1-2, Figura 1-3, Figura 1-4, Figura 1-5). Sólo algunos cirujanos y a partir del siglo XVIII tímidamente apostaron por un tratamiento quirúrgico de la enfermedad: Littré en 1710 propuso la colostomía para el carcinoma obstructivo(9); Pillore, en 1776 efectuó la resección del ciego por primera vez(10); Duret efectuó en 1793 la colostomía inguinal(11); Amussat en 1839 presentó la primera colostomía lumbar(12); Reybard en 1844 practicó por primera vez la resección y anastomosis de un adenocarcinoma del sigma(13). Una vez consensuada la orientación terapeútica quirúrgica de la patología, la primera intervención que se propuso fue la enterostomía como apoyo paliativo temporal, seguido de la reanastomosis(14),(15) : esta aproximación se desarrolló entre 1880-1925. Desde entonces el refinamiento en el tratamiento fue de la mano de la evolución tecnológica: la **Tabla 1-3** resume los hechos más significativos en el tratamiento quirúrgico de la OCLUSIÓN INTESTINAL de los últimos 60 años. Unida a la evolución en el tratamiento quirúrgico de la OCLUSIÓN INTESTINAL han ido apareciendo a lo largo de los últimos 90 años otros avances en los campos diagnóstico y terapeútico que han perfeccionado

todavía más el tratamiento en conjunto de la enfermedad; se señalan los siguientes: uso de la radiología, de la ultrasonografía, de la endoscopia, de la cirugia mini-invasiva laparoscópica; infusión intravenosa de líquidos y electrolitos; descompresión nasogástrica; uso de antibióticos para bacterias aerobias y anaerobias; mejora en la técnica anestesiológica; extirpación precoz del intestino desvitalizado; técnicas asépticas de descompresión y anastomosis intestinal.

AÑO	AUTOR	TÍTULO
1983	Sleisenger, Fordtran[88]	Gastrointestinal Diseases
1985	Condon, Nyhus[89]	Manual of Surgical Therapeutics
1985	Ferrari et al[90]	Complications of colon and Rectal Surgery
1986	Meyers[91]	Computed Tornography of the Gastrointestinal Tract
1986	Moody et al[92]	Surgical Treatment of DigestiveDisease
1987	Mittelstaedt[93]	Abdominal Ultrasound

Tabla 1-3. Publicaciones más importantes relacionadas con la oclusion intestinal. (Continuación).

El conocimiento fisiopatológico de la OCLUSIÓN INTESTINAL llegó con inmenso retraso, hecho evidente a juzgar por la orientación terapeútica aberrante señalada anteriormente. El primer acontecimiento fisiopatológico que se asoció a la OCLUSIÓN INTESTINAL fue la "teoría de la autointoxicación"(12),(16), según la cual la muerte ocasionada por la obstrucción intestinal sería causada por la absorción de toxinas entéricas; esta teoría tuvo su máximo defensor en Arbuthnot Lane. A principios de siglo se publicaron los primeros trabajos experimentales sobre la fisiopatología de la OCLUSIÓN INTESTINAL: En 1913 se reprodujo experimentalmente la OCLUSIÓN INTESTINAL con estrangulación y se aislaron las primeras sustancias tóxicas del contenido intestinal(17). En los años treinta aparecieron los primeros estudios experimentales sobre la OCLUSIÓN INTESTINAL que documentaban la fisiopatología del intestino distentido(18),(19),(20),(21). La fisiopatología de la OCLUSIÓN INTESTINAL con estrangulación fue estudiada también por Van Beuren, que además describió el mecanismo de la perforación intestinal causada por la distensión(22).

Los estudios de fisiopatología de la ISQUEMIA INTESTINAL también se iniciaron en los años treinta (trabajos experimentales demostraron que se verificaba una pérdida de volumen sanguíneo en curso de OCLUSIÓN venosa mesentérica(23)) aunque Bernard Shaw, en 1906, publicaba *The Doctor's Dilemma* y aplicaba también la teoría de la autointoxicación en el asa extrangulada como mecanismo fisiopatológico letal(24). Desde Shaw se necesitarán más de 50 años para relacionar el "shock irreversible" de los pacientes en curso de O.V.M y la absorción de toxinas bactericas a través del intestino necrosado del enfermo(25). La ISQUEMIA INTESTINAL no ha tenido una dedicación especial a lo largo de la Historia de la Medicina -descontando una forma particular que sería la estrangulación intestinal- y ello fundamentalmente debido a la alta mortalidad de la enfermedad y a la escasa incidencia en pacientes jóvenes, premisas que daban poco margen a estudios detallados. De tal manera es así que los primeros trabajos publicados pertenecen a este siglo(26),(27),(28), Las primeras

intervenciones realizadas con éxito se describen en los años cincuenta(29),(30) y una significativa precisión en la aproximación diagnóstica del paciente no se alcanzará hasta los años 80(31).

AÑO	AUTOR	TÍTULO
1913	Trotter[94]	Mesenteric Embolism and Thrombosis
1958	Estrada[95]	Intestinal Rotational Disorders
1971	Boley et al[96]	Vascular Disorders of Intestine
1977	Marston[97]	Intestinal Ischemia
1980	Wylie et al[98]	Manual of Vascular Surgery
1982	Friedman[99]	Vascular Diseases
1984	Haimovici[100]	Vascular Surgery
1986	Marston[101]	Vascular Diseases of the Gastrointestinal Tract
1987	Bergan Yao[102]	Vascular Surgical Emergencies
1987	Wilson et al[103]	Vascular Surgery

Tabla 1-4. Libros más importantes publicados que estudian la isquemia intestinal.

I.2. La circulación mesentérica en el intestino delgado: anatomía y fisiología.

El intestino delgado, como el grueso, tienen funciones vitales en el mantenimiento de la homeostasis. Bajo diversos mecanismos de control (neurales, humorales e intrínsecos) que interaccionan entre sí, se desarrolla la función intestinal: actividad eléctrica, motilidad, flujo sanguíneo regional, absorción, secreción y regulación de la microflora intestinal. No es sorprendente, entonces, que la oclusión intestinal y la isquemia mesentérica inicien con cambios en el equilibrio ácido-base corporal, en el flujo sanguíneo regional y en los mecanismos de defensa inmunológicos y con todo ello, la circulación mesentérica sea el vehículo transmisor de todos estos acontecimientos.

I.2.1. Anatomía macroscópica.

Las lineas básicas de la anatomía vascular mesentérica no se empezaron a estudiar hasta 1872(104), usando las técnicas de Vesalio de disección anatómica. Otros autores(105),(106) posteriormente definieron con detalle la arquitectura del sistema. A las técnicas convencionales de disección se añadieron las de diafanización(107) y los estudios radiológicos de cateterización arterial selectiva.

El árbol arterial mesentérico consta de tres componentes: los vasos principales, procedentes de la aorta; los vasos intermedios, con diámetro suficiente para ser accesibles quirúrgicamente; y la microcirculación, donde se verifica el intercambio de oxígeno y la gran parte de las funciones intestinales.

Las arterias principales son la arteria mesentérica superior (**A.M.S.**), el tronco celíaco (**T.C.**) y la arteria mesentérica inferior (**A.M.I.**). El T.C., rodeado del plexo celíaco se divide normalmente en tres ramas: la arteria esplénica, la arteria gástrica izquierda y la arteria hepática común. Ocasionalmente, alguna de estas arterias puede nacer directamente de la aorta, o del TC pueden derivar otras ramas, como la A.M.S. o la arteria frénica inferior.La A.M.S. es clínicamente la más importante del tracto gastrointestinal. Aunque la arteria hepática derecha puede nacer de la A.M.S., la primera rama es la arteria pancreáticoduodenal inferior con dos ramas, anterior y posterior. La circulación del intestino delgado (**I.D.**) procede de la A.M.S. a través de las arterias intestinales que van naciendo de su lado izquierdo. Estas arterias son tributarias de todo el yeyuno y del ileon excepto su parte terminal. Estas arterias discurren en principio paralelas y posteriormente se unen entre sí formando arcadas. De las arcadas terminales parten los vasos que alcanzan el tubo intestinal. La primera rama del lado derecho que nace de la A.M.S. es la arteria cólica media (**A.C.M.**), que entra en el mesocolon transverso y se divide en dos ramas: izquierda y derecha. Posteriormente, en sentido caudal, nace la arteria cólica derecha (**A.C.D.)**, que intraperitonealmente cruza el uréter derecho y los vasos espermáticos y se dirige al colon ascendente, que irriga. La arteria ileocólica, última rama derecha de la A.M.S., al cruzar la fosa ilíaca derecha se divide en dos ramas, la superior, que se anastomosa con la rama inferior de la A.C.D. y la inferior, que se divide en tres ramas: ileal, que irriga la parte terminal del ileo y se anastomosa con la terminación del tronco principal de la A.M.S, cecal y apendicular. Las Figura 1-6 y Figura 1-7 muestran la distribución anatómica de la A.M.S. y sus ramas. La A.M.I. irriga el tercio izquierdo del colon transverso, el colon descendente, el colon sigmoide, el recto y el canal anal. Nace de la aorta, a 4 cm de la bifurcación; es una arteria retroperitoneal y tiene como principales ramas la arteria colica izquierda (**A.C.I.**) y las arterias sigmoideas, continuando en el mesocolon sigmoide como arteria hemorroidal o rectal superior (**A.H.S**). La A.C.I se divide en dos ramas: la ascendente, que se anastomosa con la cólica media (ver más abajo) y la descendente, que se anastomosa con la arteria sigmoidea superior. Normalmente existen dos o tres arterias sigmoideas que irrigan la parte distal del colon descendente y el colon sigmoide. La A.H.S es la continuación de la A.M.I. en el mesocolon transverso, que junto con la arteria sigmoidea inferior, las hemorroidales medias (ramas de las ilíacas internas) y las hemorroidales inferiores (ramas de las arterias pudendas internas, tributarias de las ilíacas internas) irrigan el recto y el canal anal. La Figura 1-8 muestra el territorio de la A.M.I.

Entre las tres ramas aorticas descritas anteriormente y los plexos microscópicos descritos en el capítulo siguiente existen toda una serie de estructuras mesentéricas importantes clínicamente por sus consecuencias cuando se seccionan accidentalmente o en curso de traumatismo. La circulación intermedia comprende los vasos ileales y yeyunales, el sistema de arcadas del intestino delgado, la circulación marginal y los vasos recta del colon. La interrupción de uno de estos vasos provoca la lesión en la microcircuclación de la mucosa y en la función intestinal. Si la lesión afecta a varios de estos vasos el segmento intestinal afectado puede necrosarse. De ahí que lesiones vasculares provocadas perpendicularmente a lo largo del eje intestinal son menos peligrosas que las acontecidas paralelamente al intestino. La A.M.S. tiene dos territorios circulatorios intermedios: 1. El segmento proximal al area umbilical que comprende la 3a y 4a partes del duodeno, todo el yeyuno y el ileon menos su parte terminal, que son tributarios todos ellos de las ramas del borde izquierdo de la A.M.S. y 2. Distalmente al segmento umbilical, formado por el ileon terminal, el ciego, el colon ascendente, y la gran parte del colon transverso y que son vascularizados por 2 o 3 ramas originidas en el lado derecho de la A.M.S. Los arcos anastomóticos que derivan de las tres

ramas cólicas que nacen del lado derecho de la A.M.S y de la rama ascendente de la A.C.I, rama de la A.M I. dan lugar a una arcada continua paralela al borde mesentérico del colon (arteria marginal de Drummond) de donde parten las ramas terminales -vasos recta- que irrigan el tubo intestinal. La rama ascendente de la A.C.I, que se dirige normalmente al ángulo esplénico, se bifurca a este nivel en dos ramas, la superior de las cuales se anastomosa a nivel del borde mesentérico con la rama izquierda de la A.C.M., formando el arco de Riolano de la arteria marginal. Este punto anatómico tiene una importancia capital, en su conservación, en la cirugía del colon. (Figura 1-9).

El sistema venoso del colon generalmente sigue un curso paralelo al sistema arterial descrito anteriormente, aunque las venas procedentes del colon transverso y de la flexura hepática drenan en la vena gastroepiploica o en la vena pancreaticoduodenal. La vena mesentérica superior e inferior drenan en la vena porta. Las venas mesentéricas no contienen válvulas, de tal manera que cambios en el flujo y en la dirección de la presión portal afectan directamente a la pared intestinal. En otras palabras, la presión vascular intestinal depende de la fisiología hepática más que de la circulación sistémica. El sistema venoso portal es de gran capacitancia en casi todos los mamíferos.

La circulación linfática tiene un papel muy importante ya que además de drenar el liquido tisutal, representa la ruta principal de la absorción de nutrientes. En el intestino delgado, el conducto linfático se origina en cada vellosidad, forma un plexo en la lámina propia, de donde parten los vasos linfaticos secundarios hacia la submucosa, formando un segundo plexo a este nivel, de donde finalmente parten los vasos que drenarán en el plexo linfático de la serosa; de ahí, siguiendo un curso paralelo a venas y arterias drenarán sucesivamente en grupos ganglionares mesentéricos hasta terminar en los grupos ganglionares de la A.M.S.. En el colon, existen tres niveles ganglionares principales: los ganglios linfáticos primarios del colon que se encuentran adyacentes a los vasos mesentéricos principales; los paracólicos que se localizan a nivel de la arteria marginal y los epiploicos (muy pequeños) que se ubican junto a la serosa cólica.

El intestino recibe inervación simpática y parasimpática. Tanto en el intestino delgado como en el grueso, la inervación parasimpática origina en el vago y termina en el plexo mientérico de Auerbach y en el submucoso de Meissner. La inervación simpática procede del área esplácnica y de los ganglios preaórticos. El parasimpático estimula la peristalis y el simpático la inhibe.

I.2.2. Anatomía microscópica.

La microcirculación intestinal (**M.I.**) representa la vía común última en donde tiene lugar la cesión de oxígeno y nutrientes a las células de la pared intestinal. El estudio de la M.I. ha sido posible gracias al uso de inyecciones de especímenes preparados(108), por técnicas de corrosión y por inducción de fluorescencia a través de rayos X.

La arquitectura vascular intramural es similar en el intestino delgado y en el colon: los vasos *recta*, después de unirse entre ellos formando plexos a nivel de la serosa, penetran en la pared intestinal y siguiendo un curso oblicuo atraviesan la muscularis propia y entran en la submucosa. A veces una rama, directamente del vaso rectum, puede atravesar directamente la capa muscular. En la submucosa, pueden objetivarse grandes y tortuosos vasos que rodean toda la circunferencia intestinal. Estos vasos se anastomosan entre sí y dan origen a vasos más pequeños que se dirigen hacia la mucosa y otros vasos recurrentes que se dirigen hacia la *muscularis* propia. Estos últimos vasos se anastomosan con vasos similares procedentes de la submucosa y forman un plexo vascular por debajo de la *mucularis propia*: de este plexo

parten pequeños vasos para irrigar la capa muscular (Figura 1-10). Un segundo grupo de aporte sanguíneo a la *muscularis* procede del plexo seroso. Este doble aporte sanguíneo (de la submucosa y de la mucosa) explica la resistencia de la *mucularis* propia a la isquemia intestinal, en comparación a la mucosa. El patrón vascular mucoso difiere entre el intestino delgado y el grueso. La microcirculación mucosa intestinal ha sido estudiada con inyección intraarterial de silicona(109). Las analogías encontradas entre la M.I. y la de la médula renal sugieren que las relaciones tridimensionales de estos vasos puedan jugar un importante papel(110). La arquitectura microcirculatoria de la vellosidad intestinal varía de especia a especie(111).

En la Figura 1-11 se presentan los patrones microcirculatorios de las vellosidades intestinales más importantes. En el hombre, la vellosidad intestinal es irrigada por una arteriola procedente de la submucosa, que localizada centralmente en la vellosidad, alcanza el ápex de la misma dividéndose en numerosos capilares, a modo de fuente, que drenan en la vena de la vellosidad la cual nace a una distancia por debajo del ápex equivalente al 15% de la altura total de la vellosidad.. Las interconexiones capilares solo se localizan en el ápex de la vellosidad, de tal manera que las vénulas dejan la vellosidad, alcanzando el plexo venoso submucoso sin otras conexiones capilares. Las criptas de Lieberkühn son irrigadas por una red densa de capilares que se originan de las arteriolas de la submucosa.

El drenaje venoso de las criptas se dirige hacia la vellosidad adyacente, o más raramente, drena directamente en la submucosa(111).

ULTRAESTRUCTURA.

La microcirculación de la vellosidad intestinal posee toda una serie de propiedades que hacen posible desarrollar todas sus funciones en condiciones fisiológicas adecuadas que solo se han conocido con el uso del microscopio electrónico:

1. Vasos sanguíneos: Los capilares de las vellosidades son fenestrados asimétricamnte. El lado del capilar que mira al epitelio está compuesto por un endotelio fino de <100 Å y contiene numerosas fenestraciones, mientras el lado que mira al eje de la vellosidad es grueso y contiene las organelas citoplasmáticas y el núcleo. Las arteriolas de las criptas poseen células musculares lisas mientras que las delas vellosidades -a nivel del ápex- carecen de ellas.

2. vías de intercambio transcapilar: La Figura 1-12 indica las distintas vías utilizadas para el intercambio de agua y solutos a través los capilares intestinales:

- Membrana celular: las sustancias liposolubles (como O_2 y CO_2) difunden a través la membrana del endotelio capilar. Pequeñas perforaciones de 4-10 Å de radio permiten el paso de agua, pequeños solutos no polares y solutos liposolubles.
- Fenestraciones: de 200 a 300 Å de radio en el capilar endotelial. Permiten pasar realmente moléculas de 25 a 150 Å de radio.
- Fenestraciones con diafragma: Corresponden al 60% del total de las fenestraciones.
- Complejos de unión intercelulares: Son poco frecuentes en los capilares fenestrados. Los complejos de unión arteriolares y capilares parecen cerrados funcionalmente impermeables a moléculas superiores a 20 Å de diámetro. El 30-40% de los complejos de unión venulares postcapilares aparecen abiertos.
- Vesículas de pinocitosis: Con un radio interno de 250 Å se consideran que poseen libre movilidad de un lado a otro de la membrana plasmática, transportando plasma o fluido intestinal.
- Canales transendoteliales: Que aparecen cuando dos a más vesículas se abren

simultáneamente a ambos lados del endotelio.
- Membrana basal: Rodea los capilares fenestrados; está compuesta de un material fibrilar, probablemente colágeno y mucopolisacáridos y hay evidencias que esta estructura "filtra" el transporte de las moléculas más grandes.

I.2.3. Fisiología de la circulación mesentérica.

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA C.M.

La circulación mesentérica recibe su aporte sanguíneo directamente de la A.M.S y de la A.M.I. La microcirculación mesentérica intestinal está compuesta de elementos vasculares paralelos y en serie que constituyen unidades bien definidas desde el punto de vista funcional y anatómico. La Figura 1-13 es un esquema ilustrativo de la microcirculación intestinal. Los componentes de la microcirculación intestinal son cuatro(112),(113): las arteriolas de la vellosidad -vasos de resistencia-, los esfínteres precapilares -control de la perfusión capilar-, los capilares -verificación del intercambio molecular- y las vénulas -vasos de capacitancia-. Los circuitos vasculares en paralelo corresponden a los vasos que proporcionan aporte sanguíneo a todas las capas del tracto gastrointestinal. Cada circuito en paralelo está compuesto, a su vez, de varias unidades vasculares situadas en serie.

DATOS HEMODINÁMICOS DE LA C.M.

1. Vasos de resistencia: La circulación gastrointestinal recibe entre el 15-20% del gasto cardíaco del hombre adulto, la mayor parte del cual se distribuye en el I.D. El flujo sanguíneo intestinal en el hombre es de 20-40 ml min^{-1} 100 g^{-1}, que se dobla tras las comidas, mientras que el flujo en la microcirculación intestinal es de 200-250 ml min^{-1} 100 g^{-1}. La distribución del flujo es distinta en los distintos tejidos, dependiendo de la demanda de oxígeno, el consumo de nutrientes, es decir, de las necesidades metábolicas: la mucosa y la submucosa requieren el 75% del aporte sanguíneo y la muscular y serosa el 25% restante.

2. Capilares: La longitud total de los capilares de la vellosidad se calcula en 100 Km/100 gr(114). Esto determina una conductividad hidrostática de valores de riesgo, ya que un pequeño aumento en la presión hidrostática determinaría una extravasación de líquidos importante. Este peligro es prevenido por toda una serie de mecanismos que conducen a un ajuste del equilibrio de las resistencias pre y postcapilares.

3. Vasos de capacitancia: El intestino puede contener de 5 a 10 ml de sangre por 100 g de intestino en el hombre, debido a su densa vascularización. La submucosa es el estrato que pueden contener más sangre debido a la red de plexos venosos que posee.

I.2.3.1. Mecanismos de regulación de la circulación mesentérica.

Se conocen cuatro mecanismos de regulación de la circulación mesentérica que han sido estudiados en profundidad: mecanismo de autorregulación (M.AR), control químico local, control del sistema nervioso, mecanismo hormonal.

1. Mecanismos de autorregulación. El M.AR. prácticamente se observa en todos los tejidos corporales: es más pronunciado en el riñón y en el cerebro y menos en el músculo esquelético, el intestino se encuentra en un término medio. El mecanismo de autorregulación intestinal es controvertido, existiendo dos teorías: aquella en la que parece sea debido a un acúmulo de metabolitos vasodilatadores durante el periodo de flujo alterado (teoría

"metabólica"); la segunda teoría (teoría "miogénica") defiende la existencia de una respuesta sensitiva a la presión intrínseca en las células musculares de los vasos de resistencia mesentéricos. El M.AR. se localiza en las arteriolas precapilares, aunque esta capacidad difiera en las diversas capas intestinales, siendo más llamativa en la circulación de la vellosidad, de tal manera que los mecanismos de absorción-secreción pueden mantenerse constantes hasta un descenso de 30-40 mm Hg en el flujo sanguíneo que llega a la vellosidad. La hiperemia reactiva (H.R.) es otro mecanismo de autorregulación local que se observa después de un periodo de oclusión arterial temporal. El mecanismo desencadenante, al igual que el M.AR: parece que se debe a una combinación de las dos teorías: en primer lugar actuaría una respuesta miogénica y posteriormente se desencadenaría la respuesta metabólica(115). Finalmente, se puede observar también el mecanismo autorregulatorio de escape (M.AR.E) o capacidad del lecho vascular intestinal de evitar la constricción impuestas por la estimulación simpática y la infusión de catecolaminas y de angiotensina II y es un mecanismo que actua independientemente del M.AR. Hay diversas teorías que intentan explicar este fenómeno: Relajación de vasos inicialmente en constricción(116), redistribución del flujo sanguíneo(117), alteración de los receptores de los vasculatura intestinal(118).

2. Control químico local. Se reconoce que un control químico de la regulación vascular se encuentre en muchos territorios corporales: es conocida la importancia que tiene en la circulación cerebral y coronaria. A pesar que sea un hecho conocido que después de las comidas se incremente el flujo sanguíneo intestinal, se conoce muy poco de la regulación química vascular. Al menos son ocho las moléculas que pueden ejercer un control químico de la circulación intestinal:

- Oxígeno: la ausencía de O_2 provoca dilatación.
- Anhídrido carbónico: su acumulo produce vasodilatación.
- Potasio e hiperosmolaridad: provocan también vasodilatación.
- Histamina: En la circulación mesentérica se encuentran receptores H_1 y H_2, el endotelio mesentérico contiene histamina(119) e histidina decarboxilasa(120). Con todo ello se piensa que la histamina juegue un papel vasodilatador sobre la circulación esplácnica.
- Prostaglandinas: Las PG E, A, B y la prostaciclina I provocan experimentalmente vasodilatación del territorio mesentérico. Las PG F y D causan vasoconstricción, aunque la PG D_2 causa inicialmente constricción, seguido de vasodilatación(121),(125). Por otro lado se han documentado interacciones entre las prostaglandinas y sustancias endógenas vasoactivas(126) y se sugiere que sustancias vasoactivas puedan regular su acción sobre la circulación mesentérica alterando la síntesis y la liberación de prostaglandinas(127).
- Serotonina: Se sugieren la presencia de receptores para la serotonina en los vasos mesentéricos aunque las acciones de esta molécula sean posteriormente discutidos, por contradictorios. Se ha comprobado que en vasos mesentéricos aislados, la serotonina produce vasoconstricción, pero infundida en un intestino denervado produce vasodilatación(128),(129).
- Purinas y nucleótidos purínicos: La adenosina, metabolito del ATP, puede paticipar en la reacción hiperémica local de la capa muscular del intestino delgado. El AMP_c se ha asociado con actividad vasodilatadora inducida por varias moléculas. El AMP, metabolito del AMP_c, provoca intensa vasodilatación(130). La ionosina y la hipoxantina son vasodiltadores en modelos experimentales(131).

3. Control del sistema nervioso. El sistema nervioso ejerce un control sobre la circulación mesentérica a través de cuatro vías: influencia directa del SNC, control del sistema nervioso simpático (con liberación de catecolaminas), control del sistema nervioso parasimpático (activación del vago con liberación de acetilcolina) y control nervioso reflejo

local.
- SNC. La localización precisa y el papel específico del SNC en la regulación del flujo sanguíneo mesentérico permanece todavía poco claro, y casi todos los estudios en este campo se han limitado a animales. De esta manera se sabe que el sistema nervioso simpático controla la respuesta cardiovascular a través de la estimulación hipotalámica(132). Experimentalmente se ha observado alteración de la hemodinámica intestinal tras estimulación hipotalámica(133). Estudios del comportamiento en relación a la circulación intestinal han demostrado que existe una relación entre alteración provocada del comportamiento y estimulación hipotalámica, con alteración resultante del flujo sanguíneo mesentérico(134),(135).
- Control del sistema nervioso simpático (S.N.S.). Los vasos sanguíneos mesentéricos reciben inervación simpática, a excepción de los esfínteres precapilares, los capilares, las vénulas y las venas pequeñas. El efecto principal de la estimulación simpática es la vasoconstricción del lecho vascular y una disminución del flujo sanguíneo tras la estimulación de los receptores simpáticos por las catecolaminas liberadas. El flujo sanguíneo, sin embargo, no se afecta por igual en todos los estratos histológicos del intestino: la mucosa es el primer tejido en verse afectado,mientras que no ocurre una redistribución marcada del flujo entre mucosa, submucosa y muscular. El flujo sanguíneo medio en la mucosa-submucosa y en la muscular se reduce aproximadamente por igual en todo el intestino. Sin embargo, en la vellosidad, el flujo sanguíneo se mantiene a los valores preestimulatorios simpáticos, por lo que la vasoconsricción solo tiene lugar en las criptas de Lieberkühn. Funcionalmente quiere decir que la absorción de solutos no se ve afectada por la estimulación del S.N.S: pero sí que lo está, hasta un nivel crítico, la secreción de las criptas.
- Control del sistema nervioso parasimpático (S.N.P.). El papel del S.N.P. en la regulación del flujo intestinal no está todavía claro. En un principio se creyó que las células musculares endoteliales recibían inervación simpática y parasimpática, con efectos antagonistas entre ellas, pero no se han podido reproducir los modelos experimentales que demostraron esta afirmación. La estimulación directa del vago no evoca vasodilatación mesentérica intestinal(136).
- Control nervioso reflejo local. A diferencia del músculo esquelético, los vasos de resistencia precapilar se sitúan en el intestino en la parte superior de la vellosidad; por consiguiente, las células de absorción se localizan lejos de dichos vasos y dificilmente los metabolitos pueden regular dichos vasos. Sin embargo, un mecanismo vasodilatador controlado por un reflejo nervioso local ha sido descrito por Biber(137) y la molécula que actuaría de transmisor en las células musculares endoteliales sería el VIP. El estímulo de este reflejo sería el bolo alimenticio.

El control nervioso de la circulación mesentérica correspondiente al S.N.S. y al S.N.P. se integran en un único control nervioso -central y reflejo-. La acción parasimpática sobre el tracto digestivo se activa en situaciones de aferencias emocionales. El S.N.S. puede activarse vía refleja por estímulos de baja presión en el seno carotideo o por activación de quimiorreceptores en dicho seno. El hipotálamo, sobre todo la zona anterior, también es considerado parte del control nervioso central sobre la circulación mesentérica.

4. Mecanismo hormonal. El conocimiento de la función neurotransmisora de los péptidos ha permitido asociar la propiedad vasoactiva sobre la circulación mesentérica de varios péptidos hormonales liberados en el tracto gastrointestinal(138). Según los conocimientos actuales, las hormonas gastrointestinales y el sistema angiotensina-tonina ejercen un efecto vasoactivo en la circulación intestinal.
- Hormonas gastrointestinales. La liberación hormonal puede ser efectuada por tres vías: a)

liberación endógena frente a estímulos fisiológicos, como los alimentos; b) administración exógena de hormonas con efectos iguales a los fisiológicos; c) estimulación nerviosa, de tal manera que la acción hormonal perdura aún después de ceder el estímulo nervioso inicial. VIP, CCK, GIP CCK-8, gastrina, glucagón, neurotensina y secretina, hasta el momento, se consideran péptidos con acción vasoactiva. Aunque a concentraciones observadas en condiciones fisiológicas tras las comidas parece que estas hormonas no tengan efectos vasoactivos, se cree que ejerzan un cierto efecto hiperémico postpandrial y que, en condiciones de hemorragia con hipovolemia, existe un mecanismo vasoconsrictor esplácnico mediado por estas hormonas.
- Sistema angiotensina-tonina. La angiotensina II tiene propiedades vasoconstrictoras del lecho intestinal, provoca una disminución en el consumo de oxígeno y aumenta la motilidad intestinal. La angiotensina III presenta similares propiedades que la II y la angiotensina I es un débil vasoconstrictor intestinal(139). La tonina -enzima que forma directamente angiotensina II-, tiene propiedades vasoconstrictoras intestinales.

I.2.3.2. Relación entre la microcirculación intestinal y el transporte intestinal.

La presión oncótica e hidrostática determinan, globalmente, el flujo continuo linfático y transcapilar, de tal manera que la orientación espacial del intersticio y de los capilares linfáticos y sanguíneos en relación al transporte de solutos tiene gran importancia. En la Figura 1-14 están indicados los distintos compartimentos del espacio intersticial de la mucosa. Podemos considerar en este espacio dos zonas bien diferenciadas(140) : a) compartimento yuxtacapilar, localizado entre las células epiteliales de la vellosidad y los capilares subepiteliales, de 2 m de ancho, es decir, de un valor muy inferior al espacio intersticial global, por lo que su concentración proteica es muy sensible a los cambios en el movimiento transepitelial de líquidos; b) compartimento lacteal o linfático, de 20 m de ancho, localizado en el centro de la vellosidad, donde los cambios en la presión oncótica no son tan importantes como en el compartimento anterior. Estas dos zonas distan entre sí 50 μ m.

I.2.3.3. Intercambio a contracorriente intestinal.

Como ya se ha explicado anteriormente, la circulación arterial en una vellosidad intestinal procede de uno o dos vasos que atraviesan la lámina propia de la vellosidad sin dar colaterales y que van perdiendo las células musculares endoteliales a medida que se van acercando al ápice donde estas arteriolas se arborizan y dan lugar a una densa red de capilares que drenan en el sistema venoso de la base de la vellosidad o en la vénula que nace en la parte proximal del ápice, por lo que la dirección principal del flujo sanguíneo de la red capilar subepitelial a las vénulas debe ser opuesta a aquella de las arteriolas centrales (Figura 1-15). En esta figura se representan las implicaciones funcionales más importantes del intercambio intestinal: La zona de intercambio de la vellosidad (base epitelial, capilar subepitelial fenestrado, espacio yuxtacapilar), efectua una absorción neta de solutos sanguíneos que difunden mediante un gradiente de concentración entre la red capilar subendotelial y los vasos centrales (a). Este intercambio se deteriora en el ápice de la vellosidad debido a la difusión cruzada en la base de la misma (b)(141). El mecanismo de contracorriente intestinal ejerce de "multiplicador" en la absorción "activa" de solutos solubles al agua**,** como el sodio, que es transportado como solución hipertónica que posteriormente difunde en la dirección indicada en la Figura 1-16. Considerando que la permeabilidad del sodio es baja en el lado de la arteria central del capilar subepitelial y la permeabilidad del agua es más alta que la del

sodio en el lado epitelial del capilar subepitelial**,** la absorción activa de sodio provoca una diferencia de presión osmótica entre las dos zonas de la vellosidad y fuerza al agua a entrar en el capilar subepitelial desde el vaso central. Por otro lado, la pequeña diferencia en la concentración de sodio entre los capilares y la arteriola central de la vellosidad se multiplica a medida que se aproxima el ápice de la misma, alcanzando una osmolaridad alta en el ápice que permite crear una fuerza de absorción de agua de acuerdo con el modelo de Curran para el transporte epitelial de agua. La Figura 1-16 ilustra esta propuesta hipotética de funcionamento del mecanismo de contracorriente de la vellosidad. Existiría también, según este modelo, un mecanismo de intercambio a contracorriente del oxígeno: al ser ésta una molécula lipofílica pequeña y estar disuelta en la sangre, podría verificarse un by-pass de la arteriola a la vénula en la base de la vellosidad, esquivando la red capilar del ápice, provocando un gradiente de oxígeno pequeño que ocasionaría la muerte de las células epiteliales del ápice, como un mecanismo fisiológico de turn-over de la línea célular intestinal. Pero en condiciones patológicas de isquemia intestinal con un bajo flujo sanguíneo, y en consecuencia un flujo sanguíneo lento, se verificaría un incremento en el intercambio de oxígeno a contracorriente que ocasionaría una hipoxia grave en el ápice de la vellosidad y necrosis de la misma. Estos hechos que serán estudiados posteriormente y que forman parte de esta tesis, son los responsables de la traslocación bactérica por discontinuidad de la barrera intestinal y el desencadenamiento de la sepsis y muerte del paciente según muchos autores(142),(144).

I.2.3.4. Influencia de la circulación mesentérica sobre la función intestinal.

El tracto intestinal es sede de tres funciones fisiológicas mayores: motilidad, secreción y absorción, sobre las cuales ejerce su influencia la circulación intestinal.

- **Motilidad.** Muchos estudios han demostrado que la actividad motora del intestino delgado puede alterar el flujo sanguíneo: un incremento en la presión intraluminal provocado por la distensión incrementa la resistencia al flujo sanguíneo(145),(147). Este incremento en la presión intraluminal afectaría a los diferentes estratos tisutales intestinales en manera gradual: en primer lugar la mucosa, finalmente, la serosa. La peristalsis puede influenciar el flujo sanguíneo intestinal a través de dos vías: a) Incrementando el volumen de flujo sanguíneo, mediante el acumulo de metabolitos, por una vía similar a la hipermia del músculo esquelético; b) A través el efecto "prensa", por el que los movimientos musculares pueden dificultar mecánicamente el flujo. Sin embargo los resultados de los estudios sobre la circulación mesentérica en relación a la peristalsis no son del todo claros y coherentes como tampoco lo son los mecanismos por los cuales la motilidad puede afectar el flujo sanguíneo, considerándose por lo menos cuatro posibilidades: a) reflejo local intramural(148), b) relajación del músculo liso intestinal(146), c) respuesta miogénica autorregulatoria en respuesta a una disminución en la presión venosa transmural(146) y d) regulación metabólica(149). Existen evidencias que las contracciones rítmicas y tónicas también influencien el flujo sanguíneo en el intestino delgado; se ha propuesto que la motilidad pueda restringir la sangre en los vasos que penetran la muscularis solo en el punto de contracción muscular(150).

- **Secreción.** Se considera que el flujo sanguíneo influye en la secreción, y con ello, sobre los nutrientes y el material no elaborado. En situaciones de secreción aumentada, los vasos irrigan el intestino cuantitativamente más, en respuesta a las demandas metabólicas alteradas. Se considera a la secreción un mecanismo de transporte activo; la filtración transcapilar no parece tener un papel importante, incluso en situaciones de estados de

secreción patológicos, como el cólera. Sin embargo se ha propuesto que movimientos de electrolitos y líquido puedan ocurrir en los espacios intercelulares.

- Absorción. La circulación mesentérica en el intestino delgado participa en dos funciones en los mecanismos de absorción: a) Es uno de los dos vehículos de transporte del material absorbido, b) proporciona los nutrientes necesarios para el metabolismo celular que permite el transporte activo a través el epitelio intestinal. El volumen de absorción de moléculas lipofílicas se incrementa con el flujo sanguíneo. La absorción de moléculas solubles en agua, a excepción del agua misma, no se ve afectada, en línea general, por las variaciones del flujo sanguíneo.

I.3. Conceptos de anatomía y fisiología del intestino delgado.

I.3.1. Descripción anatómica.

La pared del intestino delgado comprende 5 estratos histológicos: la mucosa, la *muscularis mucosae*, la submucosa, los dos estratos musculares (el interno circular y el externo longitudinal) y la serosa. (Figura 1-17). La mucosa incluye las vellosidades o proyecciones hacia la luz que aumentan considerablemente la superficie de absorción. La mucosa tiene la función vital de permitir el intercambio entre la luz intestinal y los capilares vasculares y linfáticos de agua, electrolitos y nutrientes. La función de la *muscularis mucosae* parece ser que es controlar la contractilidad de la mucosa. La submucosa contiene los vasos linfáticos y sanguíneos y en consecuencia provee a mantener las funciones de la mucosa. Las dos capas muculares representan la actividad motoria del intestino delgado en el que están implicados numerosos mecanismos de control. La serosa, finalmente, confiere un factor de resistencia a todo el intestino.

I.3.2. Morfología funcional de la mucosa del intestino delgado.

La mucosa es el centro metabólico del intestino y se le atribuyen las siguientes funciones: actividad secretora y absortiva, barrera mecánica e inmunológica entre la abundante y virulenta flora intestinal y el procesamiento de solutos. En consecuencia se trata de una estructura histológica altamente diferenciada, con una intensa vascularización y una morfología especializada que facilita sus funciones.

I.3.2.1. Bases estructurales de la mucosa del intestino delgado.

La mucosa intestinal está organizada para aumentar la superficie de absorción, mediante las plicas conniventes y las microvellosidades de los enterocitos. En el ileon se localizan las placas de Peyers, en contacto íntimo con el epitelio intestinal y en el borde antimesentérico del intestino.

La mucosa intestinal se divide en tres capas (Figura 1-18): la *muscularis mucosae*, con diez capas de células musculares lisas con dos funciones atribuidas (movimiento de las vellosidades, contracción de las criptas); lámina propia que contiene células del sistema inmunológico, eosinófilos, mastocitos, vasos linfáticos y sanguíneos, fibras nerviosas desmielinizadas y células musculares lisas, orientadas aproximadamente al eje vertical de la vellosidad (en consecuencia con funciones inmunológicas, motorias, de transporte); epitelio, en contacto con la luz intestinal, que además constituye las criptas. La segunda y la tercera capa están separadas por la membrana basal. Las criptas contienen al menos cinco tipos

celulares diferentes: células indiferenciadas con intensa actividad mitótica, células caliciformes, células caveoladas, células de Paneth con gránulos de secreción, células endocrinas de diversa morfología. El epitelio intestinal restante contiene al menos estos tipos celulares: células de absorción o enterocitos, células caliciformes, células epiteliales endocrinas, pocas células caveoladas, células M. El epitelio de las criptas tiene al menos las siguientes funciones: secreción exocrina a la luz (Paneth, caliciformes, indiferenciadas), secreción de agua y electrolitos (indiferenciadas) y secreción endocrina a la luz y a la lámina propia (endocrinas).

I.3.2.2. Estructura íntima de las células epiteliales del intestino delgado.

I.3.2.2.1. Células de absorción.

Son células altamente diferenciadas, con un polo apical que contiene el borde estriado (Figura 1-19), que se compone de tres estructuras: las microvellosidades, la placa terminal y una pequeña parte de citoplasma apical(151). La membrana plasmática apical tiene un aspecto trilaminar. La membrana de la microvellosidad del enterocito contiene numerosas partículas intramembrana. La Figura 1-20 representa esquemáticamente las partes más destacadas de la membrana plasmática apical. La composición química de las microvellosidades tiene dos propiedades: un alto cociente proteico/lipídico y un alto contenido de colesterol y glicolípidos:estos hechos hacen pensar a una baja fluidez de membrana(152). En el glicocalix se encuentran numerosos enzimas (disacaridasas y peptidas) que juegan un papel importante en la digestión de proteinas enzimáticas y carbohidratos, proteinas no enzimáticas que funcionan como receptores selectivos (factor intrínseco, sales biliares, ion calcio) y proteinas de transporte (cotransporte de sodio y glucosa, aminoácidos y ácidos grasos). Localizadas al interno de la membrana se encuentran otras proteinas: fosfatasa alcalina, ATPasa, trehalasa y proteina transportadora de la glucosa(152). Hay evidencias que existen diferencias en la composición de las microvellosidades a lo largo de todo el intestino delgado con implicaciones funcionales: de esta manera las proteinas intramembrana son más presentes en el yeyuno y los receptores para el factor intrínseco y las sales biliares son más frecuentes en el ileonn. Por otro lado, también difieren en composición las microvellosidades de los enterocitos inmaduros de los maduros.

MEMBRANA BASOLATERAL. Separada de la microvellosidad a través de la zona *occludens* -en el extremo apical de la superficie lateral del enterocito-, parece que tenga un papel básico en la absorción de agua y electrolitos: en ausencia de absorción hidroelectrolítica o de excesiva secreción (contacto con la toxina colérica), las membranas laterales adyacentes de dos enterocitos se oponen una a otra con cierre del interespacio; por el contrario, con activa absorción hidroelectrolítica, este interespacio se abre -de 2 a 3 m- en la mitad superior de los enterocitos de la vellosidad(153). Este espacio intercelular basolateral se ocluye en la base de las células debido a proyecciones citoplasmáticas de ambos enterocitos y en puntos donde ambas células están unidas por desmosomas. Estos hallazgos concluyen que el tamaño de estos espacios son controlados, al menos en parte, por gradientes osmóticos. La composición bioquímica de la membrana basolateral demuestra el importante papel que juega en la homeostasis intestinal, y concretamente en el transporte hidroelectrolítico, sobre todo si tenemos en cuenta que se ha identificado la presencia de grandes cantidades de Na-K-ATPasa, en contraste con su escasa presencia en la membrana de la microvellosidad(154),(156). La adenil-ciclasa y la glicosiltransferasa también se han identificado en la superficie basolateral de los enterocitos, hecho que indica que, como en la

membrana de la microvellosidad, hay una rápida renovación de los componentes glicoproteicos en la membrana basolateral. Sin embargo, la composición lipídica de la membrana basolateral difiere de la de la microvellosidad: el cociente proteico/lipídico es tres veces más bajo en la membrana basolateral, el cociente colesterol/fosfolípidos es un 20% menor y el cociente esfingomielina/lecitina es 1/3 menor que en la microvellosidad. En consecuencia, la membrana basolateral posee propiedades físicas adecuadas para que exista un alto grado de permeabilidad con respecto a la microvellosidad(157).

COMPLEJOS DE UNIÓN. En las superficies laterales de las células de absorción intestinales se encuentran cuatro tipos de diferenciaciones que tienen como misión establecer una unión intercelular mecánica que permite establecer canales permeables a los iones y moléculas pequeñas y cooperación metabólica entre células. Estas cuatro diferenciaciones son: el desmosoma o *macula adherens*, la unión intermedia o *zonula adherens*, la zona estrecha o *zonula occludens* y la unión de contacto o *nexus*. En base a las propiedades de los complejos de unión y de la membrana lateral en las células de absorción intestinales se ha propuesto un modelo de absorción y secreción en el intestino delgado. En este modelo(158) las células de absorción concentran Na y Cl en el espacio basolateral; el complejo de unión intercelular convierte impermeable la unión intercelular en su ápice y permite la difusión de estos iones hacia la lámina propia. En la cripta, la entrada de Na, Cl y K a través la membrana basolateral se complementa con la pérdida de Cl a través de canales de Cl localizados en la membrana apical Esta secreción es guiada por el gradiente electroquímico creado por una bomba activa de Na desde el externo de la cripta hacia el espacio paracelular(159).

I.3.2.2.2. Células indeferenciadas de las criptas.

Se considera un hecho seguro que estas células proliferan activamente. Muchas células hijas formadas a partir de las células indeferenciadas emigran hacia la luz intestinal y en su trayecto sufren otros procesos de diferenciación, para formar las diversas líneas celulares del epitelio intestinal: células de absorción, células Paneth, células endocrinas, células caliciformes y quizás células M y células copa. Algunos trabajos(160),(162) han demostrado un papel importante de las células indiferenciadas de las criptas en la secreción intraluminal intestinal hidroelectrolítica.

I.3.2.2.3. Células caliciformes.

Son células polarizadas, secretoras de moco y se localizan a lo largo del epitelio intestinal en cantidad creciente del yeyuno proximal al ileon distal. El borde estriado y las microvellosidades son menos vistosos que en las células de absorción. La función del moco segregado por estas células, si bien no demostrado, se supone actue come barrera de protección frente a las noxas intraluminales, fundamentalmente bacterias.

I.3.2.2.4. Células Paneth.

Forman en parte las criptas de Lieberkühn, representan una población celular estable y derivan de las células indiferenciadas; contienen grandes cantidades de lisozima, una enzima bacteriolítica que parcialmente degrada la célula bactérica, IgG e Ig A. Las células Paneth ayudan a regular la flora bactérica en el intestino delgado, particularmente en la región de las criptas intestinales y pueden segregar enzimas importantes para la digestión del contenido intraluminal.

I.3.2.2.5. Células M.

Agregados de folículos linfáticos mucosos se localizan en cualquier parte del intestino delgado, pero son más abundantes en el ileon, donde se llaman placas de Peyer. El epitelio que cubre estos folículos está compuesto por células de absorción especializadas que se denominan células M. Se cree que estas células promueven un transporte de antígenos intraluminales hacia las placas de Peyer.

I.3.2.2.6. Células caveoladas.

Llamadas también células multivesiculares o células fibrovesiculares, se han observado en las criptas y en las vellosidades de todo el intestino delgado. Su función es desconocida, pero algunos autores la asocian a células con actividad quimioreceptora.

I.3.2.2.7. Células copa.

Localizada entre las células de absorción, es más delgada que éstas y contiene un ápice dentado a forma de copa. Su función es desconocida.

I.3.2.2.8. Células endocrinas.

En el intestino, las células endocrinas se localizan en las vellosidades y en las criptas. Hasta ahora han sido identificadas un número considerable de células endocrinas: células P/D_1, cuya función es desconocida; células EC, secretoras de 5-HT y péptidos; células D, secretoras de somatostatina; células ECL, cuya función es desconocida; células G, secretoras de gastrina; células CCK, secretoras de CCK; células S, secretoras de secretina; células FIP, secretoras de GIP; células M, que segregan motilina; células N, secretoras de neurotensina; células VL, de función desconocida.

I.3.3. Mecanismos celulares del transporte de iones en el intestino delgado.

Los procesos de absorción-secreción exhibidos por el intestino tienen lugar en la mucosa intestinal. Estos procesos dependen de las propiedades para el transporte de las membranas basolaterales y apicales de estas células y sobre las cuales ejercen efectos moduladores factores extra e intracelulares y los espacios intercelulares laterales.

Se consideran dos vías fundamentales de transporte iónico para la absorción intestinal: el *shunt* paracelular y el transporte iónico transcelular(163). El primer caso constituye la vía más importante para la difusión pasiva de iones a través el intestino; bajo condiciones fisiológicas presenta un patrón selectivo para iones monovalentes y es catión selectiva y la absorción tendría lugar en los espacios intercelulares a través los complejos de unión abiertos. En el segundo caso, el transporte iónico transcelular a través las células de absorción del intestino delgado envolvería dos tiempos: 1. Entrada de los iones a través una de las membranas limitantes de la célula de absorción y 2. Salida de la célula a través la membrana controlateral. La Figura 1-21 resume los procesos de transferencia iónica que hasta momento han sido demostrados en la membrana apical y basolateral de la célula de absorción intestinal.

I.3.3.1. Transporte específico de iones en el intestino delgado.

I.3.3.1.1. Transporte de Na y Cl.

Na y Cl son los dos iones más presentes durante la absorción y la secreción en el intestino delgado, y se piensa que su absorción sea interdependiente.

El Na juega un papel importante en la economía energética de la absorción intestinal. Para mantener una baja concentración intracelular de sodio la bomba Na/K ATPasa intestinal funciona continuamente, provocando un ambiente de carga negativa en el interior de la célula respecto al medio externo, y con ello un gradiente electroquímico para el Na a través el *brush border* y la membrana basolateral; de esta manera el Na puede entrar en la célula a través estas membranas pasivamente, pero la salida debe realizarse con un gradiente de energía. La función de la bomba depende del metabolismo celular y su actividad parece estar restringida a la membrana basolateral(164).

La absorción transcelular neta de cualquier ión en el intestino delgado a través de membranas comprende un tiempo de entrada apical y un tiempo de salida basolateral. Los procesos por los cuales el Na entra en la membrana apical son tres: 1. electrodifusión(165); 2. procesos de transporte en los cuales el Na entra o sale acoplado a otro ión; y 3. procesos en los cuales el Na entra acoplado al interior de la célula con una molécula no electrolítica orgánica. El Na entra en la célula por electrodifusión bajo su gradiente de potencial electroquímico y sale de la misma por la acción de la bomba Na/K ATPasa. Este flujo transepitelial de Na genera una diferencia de potencial transepitelial positiva que a su vez es responsable del movimiento neto hacia el interior de Cl. En ausencia de transporte activo de nutrientes como azúcares y aminoácidos, existe una entrada acoplada de Na y de Cl a través el *brush border* de membrana que es el mecanismo de absorción Na-Cl más importante del intestino delgado. Se han propuesto dos mecanismos diversos de absorción asociada de Na/Cl (Figura 1-22). En la primera teoría, se verificaría una entrada separada de los dos iones pero paralela y asociada; en la segunda teoría, se propone un modelo de dos intercambios en el *brush border*: Cl/HCO_3 y Na/H en proporción 1:1 con una absorción de Na y Cl electroneutra. En este último caso, el pH intracelular podría regular este proceso de absorción. Muchos autores(166),(168) hipotizan que estos tres procesos (intercambio Na/H y Cl/HCO_3 y absorción individual pero paralela Cl/Na) existirían simultanemente en el intestino delgado en contribución relativa todavía no clara.

I.3.3.1.2. Transporte de K.

Se han postulado dos mecanismos de transporte de K en la célula de absorción intestinal(169): 1. Intercambio K/Cl electroneutro en la membrana basolateral y 2. Intercambio K/Na con la bomba Na/K ATPasa en la membrana basolateral.

Una de las funciones de la bomba Na/K de la membrana basolateral es restaurar el K perdido por la electrodifusión manteniendo la concentración intracelular de K a un nivel más o menos constante. Por otro lado, hay evidencias de una relación recíproca o de *feed-back* entre la bomba Na/K y la permeabilidad del K en la membrana basolateral, que puede tener un papel importante en la concentración intracelular de K(170)

I.3.3.2. Mecanismos iónicos de secreción en el intestino delgado.

La secreción intestinal es una compleja función intestinal controlada en condiciones

fisiológicas por una gran variedad de agentes secretorios: agonistas colinérgicos, neuropéptidos, 5-HT, ATP y hormonas gastrointestinales. A nivel intracelular la respuesta secretora a todos estos mediadores parece estar controlada por nucleótidos cíclicos citosólicos (AMP, GMP) y niveles de Ca que a su vez actuan a través una compleja red interactiva de vías (calmodulina, protein-kinasas, etc). Se considera que el AMPc presenta a nivel intracelular en las células de absorción intestinales dos efectos(171) : 1. Efecto antiabsorción sobre el transporte iónico; y 2. Efecto antiabsorción por la inhibición de la absorción combinada Na/Cl.

I.3.4. Transporte de agua y electrolitos en el intestino delgado.

El grado de participación del intestino en el mantenimiento del equilibrio acido-base e hidroelectrolítico depende del *stress* medioambiental que rodea al individuo y a la capacidad funcional de los riñones. En el hombre en un periodo de 24 horas se recogen 9 L de líquido que contiene 800 mEq di Na, 100 mEq de K y 700 mEq di Cl; de estos 9 L solo 2L proceden de la dieta y el resto de la secreción intestinal. Este líquido es reabsorbido a lo largo de todo el intestino: 44% en el duodeno y yeyuno, 39% en el ileon y 17% el colon. La concentraciones de Na y K en el intestino delgado humano se aproximan a los valores normales en sangre. El Cl presenta una concentración en intestino inferior a la del plasma debido al intercambio con HCO_3, que aumenta su concentración en intestino respecto al plasma. Posteriormente, en el colon, las concentraciones de Na, K Cl y HCO_3 son modificadas debido a una absorción de Na y Cl y una secreción de K y HCO_3.

I.3.4.1. Absorción intestinal de agua.

El intestino puede transportar agua contra un gradiente osmótico a través una estrecha relación transporte activo de agua y transporte neto de solutos.

Se ha propuesto un sistema de tres compartimentos para explicar la absorción de agua(172),(173): luz intestinal (I), espacio basolateral intercelular (II) y luz del vaso linfático (III), con dos membranas: la célula epitelial (A) y el endotelio (B). De esta manera existe un movimento de agua contra un gradiente osmótico del compartimento I al compartimento III debido a que la osmolaridad en el compartimento II es más alta que en el I y la permeabilidad de la membrana B es más alta que la de la A.

Los mecanismos de secreción de agua en el intestino son aún desconocidos.

I.3.4.2. Absorción de Na.

El transporte activo de Na mediante un *carrier* o a través de canales de entrada en la célula apical y bajo un gradiente electroquímico mantenido por la bomba de Na localizada en la membrana basolateral representa el mecanismo más conocido de absorción de Na. Una pequeña parte no bien precisada de Na entra en la membrana apical del enterocito por simple difusión. Algunos autores señalan el 70%(174),(175).

El Na también puede atraversar la membrana apical asociado a otros electrolitos: transporte de Na estimulado por el bicarbonato y transporte asociado de Na y Cl. En el primer caso se conoce un efecto estimulatorio mutuo de la absorción combinada de Na y HCO_3, posiblemente debido a un intercambio Na/H o al cotransporte Na/HCO_3 (Figura 1-23). En el ileon y en el colon el Na es transportado fundamentalmente mediante un mecanismo neutro electricamente asociado al Cl. Diversos estudios(176),(177) han propuesto que esta absorción

asociada forma parte de un mecanismo más complejo que afecta al HCO_3 y al H. De esta manera en el ileon se producen 4 hechos (Figura 1-24): 1. Na y Cl son absorbidos y HCO_3 excretado contra gradientes electroquímicos; 2. Recíproco movimiento de Cl y HCO_3; 3. El movimiento de Cl se afecta con el contenido intraluminal de HCO_3; 4. Todos estos cambios en el transporte parecen ser silentes. De esta manera existe un transporte de Na y Cl asociado a un intercambio H/HCO_3. Los reguladores de estos procesos de co-intercambio son el bicarbonato intestinal, el pH intracelular, los nucleótidos cíclicos y el calcio, siendo este último el regulador final de este mecanismo de transporte. En consecuencia, hormonas, neurotransmisores y enterotoxinas bactéricas que incrementan los nucleótidos cíclicos y/o el calcio pueden inhibir la entrada de Na y Cl a través la membrana apical del enterocito.

El Na también es transportado al interior del enterocito ligado a otras moléculas: monosacáridos, aminoácidos y ácidos grasos volátiles. En el colon distal, que es sensible a la aldosterona, el Na es transportado por acción de esta hormona.

I.3.4.3. Homeostasis del potasio.

El K es transportado en el intestino delgado por mecanismos pasivos. La concentración de K en el yeyuno y en el ileon no varía respecto a los valores plasmáticos. En el intestino delgado proximal la difusión de K es paralela a la dirección del agua; en el ileon, la difusión de K responde a la carga eléctrica transepitelial. El colon es un órgano que excreta grandes cantidades de K y se encuentra en altas concentraciones en las heces.

I.3.4.4. Equilibrio ácido-base.

El intestino juega un papel importante en la homeostasis ácido-base del organismo junto a los pulmones y los riñones debido a la capacidad del intestino para absorber y excretar bicarbonato: el yeyuno absorbe bicarbonato y el ileon y el colon proximal excretan bicarbonato, con consecuencias importantes de regulación del pH intraluminal y del crecimiento bacteriano a este nivel.

Sin embargo, estudiar los movimientos del bicarbonato es una tarea dificil debido fundamentalmente a la descomposición del bicarbonato en CO_2 y H_2O, la simultaneidad de la absorción-secreción del bicarbonato y las distintas rutas separadas del transporte del bicarbonato(178).

El bicarbonato es absorbido en el intestino delgado junto a la secreción de H mediante el intercambio Na/H. La secreción de bicarbonato tiene lugar fundamentalmente mediante el intercambio HCO_3/Cl. Se ha demostrado que el AMPc es capaz de estimular la secreción de bicarbonato mediante la secreción de OH o la absorción de H.

Cuando se evidencian alteraciones en el equilibrio ácido-base el intestino responde con variaciones en el transporte hidroelectrolítico de diversa entidad(179) : 1. Cambios en el equilibrio ácido-base tienen poco efecto en el transporte hidroelectrolítico en el yeyuno; 2. En el ileon y en el colon, la acidosis incrementa la absorción de Na y la de Cl, mientras la alcalosis genera una disminución en la absorción de estos electrolitos; 3. La dirección neta del transporte del bicarbonato se correlaciona mejor con la concentraciones de bicarbonato plasmático: secreción aumentada si niveles altos de bicarbonato en sangre (alcalosis metabolica y acidosis respiratoria) y secreción disminuida si niveles bajos de bicarbonato en sangre (acidosis metabólica o alcalosis respiratoria).

I.3.4.5. Respuesta del intestino a las variaciones del volumen plasmático.

La expansión del volumen es el estímulo mayor para la excreción hidroelectrolítica en el riñón. El intestino también responde a las variaciones de volumen plasmático en base a dos mecanismos diversos: alteración de las fuerzas de Starling, con secreción pasiva y secreción mediada por hormonas.

La reducción de volumen plasmático también desencadena un incremento en la absorción hidroelectrolítica intestinal que es mediada por hormonas y neurotransmisores: catecolaminas, somatostatina, encefalinas, dopamina y angiotensina II y III.

I.3.5. Regulación del transporte hidroelectrolítico en el intestino delgado.

Han sido muchas las investigaciones que se han llevado a cabo para entender los complicados mecanismos que el intestino presenta para regular el transporte hidroelectrolítico. Actualmente son consideradas dos vías diversas de regulación(180),(181): 1. Regulación por mediadores intracelulares; 2. Reguladores extracelulares del transporte activo.

I.3.5.1. Regulación del transporte hidroelectrolítico por mediadores intracelulares.

Hasta el momento se consideran cuatro mediadores que directamente regulan el transporte hidroelectrolítico en el intestino delgado(182) : Ca libre del citosol celular, el AMPc, el GMPc y el pH intraluminal.

El Ca intracelular es el regulador más importante y participa directa e indirectamente en la regulación del transporte activo de Na y de Cl en el intestino delgado y el transporte de Na, K y Cl en el colon. La alteración en el contenido de Ca intracelular provoca alteraciones en los procesos de transporte siguientes: 1. Absorción asociada de Na y Cl; 2. Secreción de Cl; y 3. Secreción de K.

Un aumento del AMPc altera el transporte activo de Na, Cl y K. Sustancias que se reconocen que aumentan el AMPc intestinal son numerosas: enterotoxinas, sustancias paracrinas-neurohumorales, prostaglandinas, VIP, secretina, PHI, ATP, adenosina. Un incremento del AMPc intestinal provoca una inhibición de la absorción combinada Na/Cl y un incremento de la secreción electrogénica de Cl y K. No se han observado alteraciones en el transporte hidroelectrolítico cuando se verifica una disminución del AMPc intestinal. Las prostaglandinas que incrementan los niveles de AMPc aumentan la permeabilidad en la membrana apical al Cl, estimulando su secreción. El AMPc regula los procesos de transporte de la membrana basolateral, incrementa la secreción de K pero no altera la absorción de este electrolito. El AMPc aumentado bajo la acción de enterotoxinas, VIP y otras sustancias es capaz de promover la secreción de moco intestinal. No existe una información suficiente sobre las interacciones entre AMPc y Ca en los sistemas de transporte intestinal, pero parece ser que algunos de los efectos del Ca son mediados a través el AMPc y viceversa(183).

La GMPc como segundo mensajero en el transporte activo hidroelectrolítico no se conoce tan bien como el AMPc. Sin embargo, un incremento de GMPc provoca cambios en el transporte intestinal similares a los producidos por el AMPc y el Ca (disminución de la absorción asociada Cl/Na y aumento de la secreción electrogénica de Cl). Los mecanismos mediante los cuales la GMPc altera el transporte activo hidroelectrolítico no han sido hasta el momento clarificados.

Las alteraciones del equilibrio ácido-base regulan también el transporte intestinal, según se indica en la **Tabla 1-5.**

ALTERACIÓN	YEYUNO	ILEON	COLON
Alcalosis metabólica	Sin efecto	↓ Absorción Sodio ↑ Secreción bicarbonato	↑ Absorción cloro ↑ Secreción bicarbonato
Acidosis metabólica	Sin efecto	↑ Absorción sodio ↓ Secreción bicarbonato	↓ Absorción cloro ↓ Secreción bicarbonato
Alcalosis respiratoria	Sin efecto	↓ Absorción sodio ↓ Absorción cloro ↓ Secreción bicarbonato	↓ Absorción sodio ↓ Absorción cloro ↓ Secreción bicarbonato
Acidosis respiratoria	Sin efecto	↑ Absorción sodio ↑ Absorción cloro ↑ Secreción bicarbonato	↑ Absorción sodio ↑ Absorción cloro ↑ Secreción bicarbonato

Tabla 1-5. Efectos de los cambios agudos del equlibrio ácido-base en el transporte hidroelectrolítico intestinal de la rata

I.3.5.2. Reguladores extracelulares del transporte hidroelectrolítico en el intestino delgado.

En el intestino delgado actuan dos grupos reguladores del transporte hidroelectrolítico(184) : 1. Estimuladores de la secreción: factores intraluminales (los ácidos biliares y los ácidos grasos); factores humorales; y factores neurales/paracrinos. 2. Estimuladores de la absorción: sustancias digeridas endoluminales(aminoácidos, hexosas y di y tripéptidos); disminución intraluminal de sustancias pro-secretoras; y cambios locales de sustancias neurohumorales/paracrinas (**Tabla 1-6**).

SUSTANCIA	EFECTOS SOBRE EL TRANSPORTE	MEDIADOR INTRACELULAR	MEDIADOR DESCONOCIDO
NEUROTRANSMISORES			
Acetilcolina	A	Calcio	
VIP	A	AMPc	
ATP	A	AMPc y calcio	
Serotonina	A	Calcio	
Sustancia P	A	Calcio	
Catecolamina α	B		+
Catecolamina β	B		+
Dopamina	B		+
HORMONAS			
Angiotensina	A		+
Colecistoquinina	A		+
Secretina	A	AMPc	
Bombesina	A		+
Gastrina	A		+
Motilina	A		+
Glucagón	A		+
Vasopresina	A		+
Insulina	B		+
Glucocorticoides	B		+
Polipéptido pacnreático	Sin efecto		
SUSTANCIAS PARACRINAS			
Bradiquinina	A	AMPc y calcio	
Serotonina	A	Calcio	
Neurotensina	A	Calcio	
Histamina	A	Calcio	
Somatostatina	B		
Enkefalinas	B	AMPc y calcio	+

Tabla 1-6. Reguladores neurohumorales-paracrinos del transporte electrolítico en el intestino delgado. Leyenda: A: Disminuye la absorción de Cl o causa secreción de CI; B: Incrementa la absorción; +. si

I.3.5.3. Regulación del transporte hidroelectrolítico intestinal por sustancias paracrinas.

Consideraremos 6 sustancias paracrinas: eicosanoides, bradiquinina, histamina, angiotensina II, neurotensina y somatostatina(185),(188) (ver **I.4**).

Los eicosanoides median el transporte hidroelectrolítico en condiciones asociadas a inflamación intestinal. Disminuyen la absorción activa de Na y Cl y provocan secreción de Cl, ejercitando un efecto de intermediarios del transporte basal, de sustancias neurohumorales-paracrinas, de estados inflamatorios intestinales, de ciertos laxativos y de la secreción intestinal producida por la ameba. Respecto al efecto directo, el ácido araquidónico es el más potente, seguido de las prostaglandinas de la serie E. La vía de la lipooxigenasa no parece ejercer un efecto directo sobre el transporte hidroelectrolítico intestinal. La fuente intestinal del ácido araquidónico y sus metabolitos es la lámina propia.

La mucosa intestinal contiene kalicreina y kininógeno, precursores de la bradiquinina. Estas sustancias pueden alterar el transporte electrolítico intestinal. En la lámina propia y en la membrana basolateral se han localizado receptores para las kininas. Estas sustancias provocan secreción electrogénica de Cl y al activar la fosfolipasa A inician el metabolismo del ácido araquidónico, verificándose los efectos de estas sustancias explicados

anteriormente.

La histamina provoca disminución en la secreción de bicarbonato a través los receptores H_1. El mecanismo de acción no es claro.

La angiotensina II a bajas concentraciones estimula la absorción y a altas dosis estimula la secreción electrolítica a través un mecanismo que comprende la producción de prostaglandinas.

La neurotensina es un secretagogo intestinal todavía en fase de estudio.

I.3.5.4. Mediadores neurohumorales-paracrinos en la regulación del transporte electrolítico intestinal.

En el capítulo **I.3.6.** se explica con detalle el sistema de mecanismos neurales y humorales de regulación del transporte intestinal.

En la mucosa intestinal están presentes numerosas sustancias neurohumorales-paracrinas con receptores en los enterocitos, muchas de las cuales ejercen una alteración del transporte activo de electrolíticos (**Tabla 1-7**). Estas sustancias pueden afectar también la producción y liberación de otros estimuladores paracrinos neurohumorales, alterar la motilidad, cambiar el flujo sanguíneo o alterar el equilibrio ácido-base. La mayoría de estas sustancias causan secreción más que estimular la absorción(189). Las más importantes son la acetilcolina, el VIP, el ATP y las catecolaminas.

Acetiolcolina	Productos derivados de la lipoxigenasa
Adenosina o ADP	Motilina
Acido aminobutirico	Neuropéptido Y
Angiotensina II	PHI
Bombesina	Hormona esimuladora melanocito
Bradiquinina	Pofipéptido pancreático
Colecistoquinina	Prostaglandinas
Dopamina	Péptido YY
-endorfina/lipotropina	Secretina
Enteroglucagón	Serotonina
Péptido inhibidor gástrico	Somatostatina
Gastrina	Sustancia P
Glicetina	Hormona liberadora de tireotropina
Insulina	VIP

Tabla 1-7. Neurotransmisores, sustancias paracrina y hormonas del sistema nervioso entérico

I.3.6. Regulación neural y humoral del transporte hidroelectrolítico intestinal.

El cuerpo produce numerosas moléculas que funcionan como mensajeros de los procesos de absorción y secreción del tracto gastrointestinal. Estas sustancias químicas ejercen funciones de neurotransmisores, hormonas o sustancias paracrinas según el sitio de

producción y liberación.

I.3.6.1. Inervación de la mucosa.

El sistema nervioso autonomo se compone de tres ramas, la simpática, la parasimpática y las divisiones entéricas. El sistema nervioso entérico difiere en estructura y función de las divisiones simpática y parasimpática y comprende dos plexos ganglionares interconectados, el mientérico (Auerbach), localizado entre la capa circular y longitudinal muscular y el plexo submucoso (Meissner), localizado en la submucosa (Figura 1-25). Muchas de las neuronas de la submucosa se proyectan hacia la mucosa, indicando una coordinación en la función secretora y absortiva del epitelio, en el flujo sanguíneo y en la contractilidad de la *muscularis* mucosa. Las neuronas mientéricas se proyectan hacia las capas musculares y participan en la generación de diversos patrones de motilidad. Existen interconexiones entre los dos plexos.

Existen tres tipos de axones submucosos: adrenérgicos, colinérgicos y peptidérgicos. Muchos mensajeros químicos putativos se han encontrado en el plexo submucoso: VIP, PHI, PHM, dinorfina, galactina, sustancia P, colecistokinina, somatostatina,, ACTH,-endorfinas, acetilcolina e indolamina.

Neuronas serotoninérgicas, encefalinérgicas, GRP/bombesina y de sustancia P que se originan en los ganglios mientéricos se proyectan hacia los ganglios submucosos y hacia la mucosa(190).

Junto a las fibras nerviosas de los plexos, en la mucosa pueden encontrarse otras fibras nerviosas extrínsecas procedentes de los ganglios paravertebrales (adrenérgicas), del núcleo motor dorsal del vago (vagales) y de las raices dorsales (sensitivas).

Las fibras nerviosas originadas en los ganglios que alcanzan la mucosa presentan expansiones bulbares y varicosidades que contienen neurotransmisores y constituyen las terminales nerviosas. Se han descrito uniones membrana-membrana, pero no verdaderas sinapsis entre los axones no terminales y las varicosidades axonales y las células epiteliales. Estas neuronas pueden ejercer su influencias sobre las células efectoras mediante la liberación de neurotransmisores de las varicosidades que alcanzan los receptores epiteliales, ya que la distancia no es demasiado larga. Estas uniones se denominan neuroenterocíticas y son de especial importancia para comprender la acción de la somatostatina(191).

La liberación de los neurotransmisores o mensajeros químicos en las neuronas entéricas se efectua cuando se desencadena un estímulo eléctrico.

El paso inicial en la acción del neurotransmisor es el contacto de éste con los receptores de la superficie de la célula. Estos receptores deben estar presentes en los enterocitos para que los neurotransmisores puedan ejercer su influencia sobre el transporte de la mucosa. Se conocen receptores sobre la membrana de los enterocitos para los siguientes neurotransmisores(192) : acetilcolina, VIP, PHI o PHM, dinorfina, galanina, sustancia P, colecistokinina, somatostatina, ACTH/-endorfina e indolamina. En la fracción citosólica del intestino delgado de la rata se han aislado receptores específicos para la somatostatina. Se postula que la interiorización de la somatostatina
debería ser el primer paso para que el péptido pudiese actuar sobre los receptores intracelulares, una vez que este hecho se ha observado en otros epitelios(193).

Neuronas sensitivas transducen cambios en el estado de la digestión intraluminal y envían este flujo de información a los centros procesadores ganglionares. Estos receptores neurales son de varios tipos, demostrados por estudios fisiológicos(194) : acetilcolina, sustancia P, CCK-8, VIP; encefalinas, catecolaminas, bombesina, 5-HT, somatostatina,

neurotensina, histamina y ATP. No se sabe con certeza si los receptores de somatostatina se encuentran presentes en la membrana celular de los enterocitos, pero administrando tetrodotoxina se inhiben sus efectos, y por esta razón el péptido puede ejercer su efecto activando los receptores en las neuronas submucosas que inervan la mucosa y por acción directa sobre los enterocitos(195).

I.3.6.2. Neurofisiología del plexo submucoso.

El plexo submucoso está compuesto por dos tipos de neuronas: Tipo I (S) y tipo 2 (AH) con características anatomicas y fisioeléctricas distintas entre sí.

La actividad neuronal espontánea aparece tras estimulación eléctrica, mecánica o química y en consecuencia existen tres tipos de receptores: quimioreceptores (carbohidratos, receptores de la textura, la fluidez y la composición química del contenido intestinal), mecanoreceptores (localizados en las capas musculares y su función puede ser captar las variaciones de volumen intestinal) y termoreceptores (al frio, 10-36º C y al calor 28-50ºC)(196),(197). Los dos primeros participan en los reflejos intramurales del intestino delgado. Las células nerviosas subepiteliales que actuan como receptores se han localizado por fuera de la lámina basal del epitelio de las criptas en el ileon de la rata.

Los receptores sensitivos intramurales monitorizan el estado del contenido intraluminal y la convierten en potenciales de acción. Mediante la liberación de neurotransmisores que activan estos receptores, la información es procesada e integrada en el ganglio, que sucesivamente activa las neuronas motoras que regulan el transporte epitelial de sustancias, la actividad de las células enteroendocrinas, las células muculares lisas vasculares y la *muscularis mucosae* (Figura 1-26). Este sistema constituye un reflejointramural. Varios estudios(198) (199) han sugerido la presencia de reflejos nerviosos en el control del transporte de la mucosa: la estimulación o distensión táctil de la luz intestinal estimula la secreción hidroelectrolítica en segmentos intestinales denervados del perro y alteraciones químicas de la composición del contenido intestinal evocan respuestas secretoras reflejas (la glucosa estimula la secreción de sodio en las criptas). De esta manera, estas vías reflejas podrían controlar el movimiento hidroelectrolítico transmural y mantener la fluidez del contenido intraluminal. Cambios del pH intraluminales podrían también activar vías reflejas que alterarían la actividad de la mucosa.

No se sabe con certeza que tipo de flujo de información existe entre el plexo mientérico y el submucoso, aunque morfológicamente se ha sugerido que ambos plexos están interconectados(200).

I.3.6.3. Respuesta epitelial intestinal a los distintos sistemas estimuladores.

I.3.6.3.1. Respuesta a los neurotransmisores.

Los neurotransmisores son liberados por las neuronas motoras submucosas a las uniones neuroefectoras y tienen una acción directa; por el contrario, los neurotransmisores que actuan en las neuronas intermedias tienen una función indirecta sobre la mucosa. Algunas sustancias con función mensajera se encuentran en las neuronas y en las células enteroendocrinas pudiendo ejercer sus efectos actuando como hormonas circulantes en la sangre o localmente como agentes paracrinos.

La acetilcolina y los agonistas colinérgicos, la sustancia P, la colecistoquinina, la somatostatina, el neuropéptido Y, el VIP y la IHP actuan como neurotransmisores en las

neuronas submucosas. La somatostatina se encuentra en las células endocrinas y en las neuronas colinérgicas submucosas, coexistiendo con la CCK, el NPY y el CGRP. La somatostatina disminuye el sistema cortocircuito y la diferencia de potencial *in vitro*(201). La base iónicas de estos cambios es un incremento en la absorción neta de Na y Cl mediado por un mecanismo de flujo neutral de Cl y Na en el *brush border* del enterocito. Los aminoácidos de la somatostatina en las posiciones 6 y 10 son importantes para la expresión biológica. En aquellos tejidos donde no hay un mecanismo asociado Cl-Na la somatostatina no ejerce esta función(202).

Los opiáceos y los péptidos opiáceos endógenos, la 5-HT, el péptido liberador de gastrina y el ácido aminobutírico actuan como neurotransmisores sobre las neuronas mientéricas.

I.3.6.3.2. Respuesta epitelial intestinal a la estimulación neuronal intrínseca.

En el intestino delgado de algunos animales se ha comprobado que la estimulación eléctrica incrementa una secreción activa de Cl sin alteración significativa en la absorción de Na; en el intestino delgado humano la estimulación eléctrica inhibe la absorción de Cl(203). Se ha postulado para explicar estos fenómenos la existencia de una respuesta evocada mediada por un estímulo eléctrico intrínseco(204).

Un considerable número de neurotransmisores se han identificado en las neuronas submucosas, algunos de ellos con una función de transmisor(205) : acetilcolina, péptidos (VIP, GRP/bombesina, sustancia P, somatostatina, endorfinas) y serotonina.

1. Transmisión colinérgica: Se ha propuesto un papel de las neuronas colinérgicas en la regulación del transporte hidroelectrolítico una vez identificada la presencia de acetilcolina en la inervación intrínseca y en los receptores muscarínicos de los enterocitos. Experimentos posteriores han demostrado solamente la influencia de las neuronas colinérgicas entéricas sobre la función de la mucosa. La acetilcolina liberada por las neuronas motoras colinérgicas de la mucosa durante la estimulación eléctrica es responsable en parte de la estimulación en la secreción de Cl y en la inhibición de la absorción de este electrolito. Además de estas acciones, la acetilcolina actua en los receptores nicotínicos en el circuito sináptico del plexo submucoso.

2. Transmisión peptidérgica: El 50% de las neuronas submucosas presenta inmunoreactividad al VIP, pero los experimentos para determinar si el VIP es liberado por una estimulación eléctrica intrínseca han proporcionado resultados contradictorios. El VIP exógeno estimula la secreción intestinal *in vitro* a través la interacción con receptores del VIP localizados en las membranas basolaterales de los enterocitos. Otros estudios han sugerido que el VIP incrementa la respuesta secretora provocada por la estimulación de las neuronas entéricas colinérgicas. Las neuronas mientéricas que contienen GRP/bombesina provocan secreción intestinal por la interacción con receptores enterocíticos, por lo que el GRP es un neurotransmisor de las uniones neuroenterocíticas responsable de la secreción intestinal de causa neurógena.

3. Transmisión serotoninérgica: La serotonina se encuentra en los cuerpos celulares y en las fibras nerviosas del plexo mientérico y en las fibras nerviosas de los ganglios submucosos y de la lámina propia. Donde se encuentren células nerviosas que contienen serotonina, ésta es liberada por la estimulación eléctrica de la inervación entérica de las células enterocromafines y podría alterar la función de la mucosa actuando como un mensajero paracrino.

I.3.6.3.3. Respuesta epitelial intestinal a la estimulación neuronal extrínseca.

El sistema nervioso central monitoriza la información sensitiva del estado del aparato digestivo y envía órdenes a través del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) a los ganglios entéricos o directamente a las células de la mucosa, modificando la actividad de las vías efectoras de la mucosa. Las respuestas parasimpáticas de este circuito no son conocidas con exactitud: parece ser que el GABA participa en la modulación de la actividad de las neuronas centrales colinérgicas(206). El simpático transporta la información de la motilidad gastrointestinal y del flujo sanguíneo desde el sistema nervioso central a los ganglios entéricos. Los cambios en estas funciones alteran los procesos de absorción y secreción, aunque hay evidencia que la inervación simpática puede alterar la función de transporte independientemente de los cambios en el flujo sanguíneo y en la motilidad(207). No se conoce con exactitud cual sería el sistema de integración de la información procedente del intestino (vías aferentes) que llegaría al sistema nervioso central y como éste integraría dicha información para activar en consecuencia el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso simpático juega un importante papel en la regulación del volumen extracelular en situaciones fisiológicas y fisiopatológicas(208). La deplección del volumen extracelular por hemorragia o deshidratación (oclusión intestinal, isquemía mesentérica) provoca una activación refleja de las vías neuronales simpáticas en el intestino con la consiguiente mobilización hidroelectrolítica de la luz intestinal al compartimento vascular(209). El riñón y el intestino, por tanto, son componentes básicos en la mobilización hidroelectrolítica hacia el compartimento vascular. Experimentalmente, la expansión del volumen extracelular en ratas tienen efectos antiabsortivos en la mucosa intestinal(210).

I.3.6.3.4. Respuesta epitelial intestinal a los mensajeros paracrinos y hormonales.

Muchos péptidos activos y aminas biógenas que se localizan en las células endocrinas/paracrinas son liberadas en las criptas y en las vellosidades y en menor cantidad en la lámina propia. Estas células se distinguen de las células de transporte epiteliales por la presencia de gránulos de secreción en su superficie basal; estos gránulos se secretan al espacio extracelular por exocitosis. La morfología de estas células sugieren la presencia de una polaridad funcional y se ha especulado que sus microvellosidades tienen funciones receptosensitivas en respuesta a estímulos intraluminales. Considerando todas estas características se ha creado el término de paraneurona(211) como aquella célula que: 1. Contiene gránulos neurosecretores o vesiculares; 2. Produce sustancias idénticas o similares a los neurotransmisores; 3. Tienen función receptosensitiva. Se han identificado hasta el momento 13 mensajeros químicos en las células endocrinas/paracrinas en el intestino delgado(212) : CCK, GIP, secretina, somatostatina, motilina, endorfinas, lipotropinas (todos ellos más numerosos en duodeno y yeyuno), gastrina, glucagón, neurotensina, 5-HT, PYY, sub-P.

La somatostatina se ha identificado en las neuronas submucosas y en las células endocrinas y parece ser que juega un papel en la absorción-secreción intestinal como una molécula que controla algunos pasos de la regulación endocrina-paracrina de la función de la mucosa intestinal(213),(214).

Son múltiples los mecanismos por los cuales los mensajeros de las células enteroendocrinas provocan alteraciones en las funciones de la mucosa intestinal. Podrían tratarse de efectos directos sobre el transporte celular, las células musculares, y la vascularización o indirectamente mediante la alteración del flujo sanguíneo intestinal. Por

otro lado, estos mensajeros podrían interaccionar con el sistema nervioso proporcionando cambios que alterarían las vías efectoras de la mucosa intestinal; de esta manera alterando la información que desde los ganglios entéricos llega al sistema nervioso central y en consecuencia la respuesta efectora central. Finalmente, estos mensajeros regularían la densidad o la sensitividad de los receptores efectores o alterarían la sensitividad a los neurotransmisores.

I.3.6.3.5. Modelo de regulación neurógeno-endocrino-paracrino de las funciones intestinales.

Aunque considerados dos sistemas separados, el nervioso y el paracrino-endocrino presentan dos interacciones: 1. Liberación de hormonas en respuesta a una estimulación nerviosa; 2. Interacción del sistema paracrino/hormonal sobre la función del sistema nervioso autónomo. Para verificar estas interacciones se han identificado la existencia de fibras nerviosas asociadas a células enteroendocrinas, la liberación de hormonas intestinales en respuesta a estímulos nerviosos e interacciones de mensajeros endocrinos/paracrinos con neurotransmisores: gastrina (sistema endocrino), acetilcolina (sistema nervioso) e histamina (sistema paracrino)(215).

El sistema nervioso entérico funciona como un sistema integrativo e independiente que controla continuamente la actividad de las vías efectoras de la mucosa intestinal. La mediación neurógena de la respuesta de la mucosa es un método eficiente para una regulación rápida y selectiva del transporte hidroelectrolítico intestinal(216).

En la Figura 1-27 se presenta un modelo propuesto para explicar el control neurógeno/endocrino-paracrino de las funciones de la mucosa intestinal. Este modelo funcionaría de la manera siguiente:

Los receptores de la mucosa son activados por estímulos mecánicos o químicos y esta información es transformada en potenciales de acción que provocan la liberación de neurotransmisores en el circuito sináptico del plexo submucoso. La acetilcolina es entonces liberada y actua en las sinapsis nicotínicas colinérgicas del plexo submucoso y excita las interneuronas y/o neuronas motoras colinérgicas que inervan las células de las criptas. La acetilcolina liberada en las neuronas motoras colinérgicas submucosas activa los receptores muscarínicos de las células de la cripta responsables del transporte hidroelectrolítico y provocan una estimulación de la secreción activa de Cl con un aumento final del Cl intraluminal.

La vía refleja secretora es modulada en el segmento de entrada por neuronas mientéricas que establecen sinapsis en el plexo submucoso. Las neuronas serotoninérgicas provocan un impulso excitador de entrada sobre las interneuronas o directamente sobre las neuronas motoras colinérgicas, mientras las neuronas encefalinérgicas provocan un impulso inhibidor de entrada. En este sentido, se ha especulado que la activación de las neuronas encefalinérgicas provocan la señal de activación para coordinar el patrón de motilidad del aparato digestivo e incrementar la absorción hidroelectrorítica intraluminal(217). Por el contrario, las neuronas serotoninérgicas provocan una excitación de las neuronas colinérgicas y es posible que proporcionen la señal para el modelo de propulsión de la motilidad intestinal (peristalsis), que es coordinado con la secreción de las criptas(218).

La actividad del sistema nervioso entérico es modulado por la entrada de impulsos procedentes de fibras simpáticas extrínsecas que llegan de los ganglios simpáticos. El estado emocional del individuo y el volumen y la composición del líquido extracelular pueden ifluenciar la magnitud del *input* neuronal de los ganglios entéricos(219). La estimulación de las fibras nerviosas simpáticas incrementa la absorción por la liberación de noradrenalina,

que provoca una inhibición de la actividad neuronal en los ganglios submucosos y activa los receptores adrenérgicos de los enterocitos. El resultado final de estos procesos es la estimulación de la absorción intestinal hidroelectrolítica. Estas neuronas adrenérgicas también contienen somatostatina, pero no se sabe con certeza hasta el momento si hay una correlación entre estos dos neurotransmisores(220).

Mientras que la influencia de las hormonas gastrointestinales sobre la mucosa intestinal en situación fisiológica no está todavía claro, hay evidencia del papel que ejercen otras hormonas en la regulación del transporte hidroelectrolítico a través de la mucosa, si bien sus acciones son menos rápidas que las respuestas neuronales. De esta manera, la deplección de volumen extracelular durante hemorragia o deshidratación provoca una liberación de angiotensina II que a su vez mobiliza líquido desde la luz intestinal al compartimento vascular; en este mecanismo, pueden participar alteraciones en el *input* simpático de la pared intestinal(221),(222).

La presencia de receptores en las neuronas de la submucosa para la neurotensina, somatostatina, 5-HT e histamina permite suponer que mensajeros paracrinos endógenos u hormonas circulantes podrían influir en la actividad de las neuronas que inervan los enterocitos. La presencia de factores neuromoduladores podrían entrar en los circuitos neuronales y alterar la excitabilidad del entramado nervioso que influye sobre las vías efectoras de la mucosa y de esta manera alterar la transmisión sináptica(223). Además algunas hormonas podrían alterar las funciones de la mucosa durante estados patológicos(224); por ejemplo, la histamina y los eicosanoides serían responsables de la alteración en el transporte hidroelectrolítico durante la enfermedad inflamatoria intestinal o la mastocitosis sistémica. la somatostatina y sus derivados sintéticos han demostrado también alterar el transporte hidroelectrolítico de la mucosa intestinal en la oclusión completa letal del intestino delgado. A pesar de todo no se sabe con certeza las alteraciones hormonales que tienen lugar en curso de oclusión intestinal e isquemia mesentérica(225),(226).

De esta manera, el sistema nervioso y el endrocrino-paracrino deben actuar conjuntamente para mantener la homeostasis provocando determinados ajustes biológicos.

I.3.7. La motilidad del intestino delgado.

I.3.7.1. Consideraciones anatómicas.

El intestino delgado, en todo su trayecto, se compone de cuatro estratos: mucosa, submucosa, muscular y serosa. La muscular propiamente dicha o muscular externa está compuesta por dos estratos: una gruesa capa interna orientada circularmente y una capa externa más delgada orientada longitudinalmente. Ambas capas están compuestas por células musculares lisas con escaso tejido conectivo entre las dos. Aunque las dos capas son separadas por el plexo mientérico, permanecen unidas por células a modo de puente, que se supone permiten el tránsito de información entre las dos capas. Tejido nervioso y células endocrinas/paracrinas y secretoras de autocoides son presentes en el intestino. Desde el punto de vista de la motilidad, los dos plexos nerviosos más importantes son el mientérico o de Auerbach, que se encuentra entre las dos capas musculares y el submucoso o de Meissner.

I.3.7.2. Movimento del contenido intraluminal.

El material intestinal debe ser mezclado, movido localmente y transportado en una neta dirección caudal. Todas estas funciones deben desarrollarse en un órgano donde

conducto y bomba son la misma cosa, a diferencia del sistema cardiovascular donde la fuerza para propeler la sangre a través de los conductos (vasos) es efectuado por una bomba separada (corazón). Se necesitan un promedio de 20 minutos para mover un 50-80% del contenido intestinal (a una velocidad de 0.5 cm/min).

I.3.7.3. Contracciones y patrones de contracción.

Se han identificado tres tipos de contracciones intestinales(227) : contracciones de la capa muscular circular contra la capa longitudinal, contracciones localizadas (un *locus*) provocadas por la capa muscular circular y contracciones en varias localizaciones simultaneámente (a *loci* adyacentes).

1. Contracciones de la capa circular contra la longitudinal. Algunos resultados sobre animales anestesiados han demostrado que la capa longitudinal se alarga pasivamente debido a las fuerzas contractivas de la capa circular(228). Otros estudios han demostrado que las dos capas se contraen simultáneamente, la longitudinal primero; en otras situaciones, la contracción de la circular coincide con la relajación de la longitudinal(229). Otros estudios muestran cómo a baja presión intraluminal la capa longitudinal se contrae independientemente y cuando la presión aumenta, ambas capas se contraen más frecuentemente y dichas contracciones son simultáneas: este hecho es importante en caso de oclusión intestinal, donde se verifican presiones intraluminales altas(230). Contrayéndose ambas capas se verifica mezcla y movimiento local; contracciones concéntricas excéntricas de la capa muscular provocan mezcla.

2. Las contracciones a un *locus* pueden ser concéntricas y ocluir el intestino, o excéntricas pudiendo afectar de 1 a 4 cm del segmento intestinal. En este sentido, el intestino delgado puede verse como un órgano con numerosas unidades contráctiles superpuestas. Estas contracciones y los consecuentes cambios en la presión intraluminal pueden ser de dos tipos; fásicas y tónicas. Las contracciones fásicas se definen como aquellas con un preciso inicio y un preciso final y duran no más de unos pocos segundos; las contracciones tónicas son elevaciones en la fuerza o presión basal, con un inicio y un fin díficiles de determinar y con una duración de segundos a varios minutos. La mayoría de las contracciones son fásicas y duran de 3 a 5 minutos. Las contracciones tónicas duran de 10 segundos a 8 minutos. Las contracciones tónicas son necesarias para el tránsito intestinal y las contracciones tónicas alteran el volumen intestinal, lo mezclan y lo propelen distalmente. Templeton y Lawson(231) han identificado y clasificado 4 tipos de contraciones intestinales: Tipo 1, contracciones fásicas cortas; Tipo 3, contracciones tónicas con contracciones fásicas intercaladas; Tipo 2, Combinación de Tipo 1 y Tipo 3; Tipo 4, contracciones fásicas largas, que se localizan predominantemente en la parte distal del intestino delgado. La Tipo 1 y 2 tienen funciones de mezcla y la Tipo 3 y 4, funciones de propulsión.

3. Contracciones en *loci* adyacentes. Que explican la presencia de unidades contráctiles superpuestas que pueden verificarse en el intestino delgado. Si las contracciones ocurren a *loci* adyacentes en dirección craneocaudal, se verifica tránsito del contenido intestinal y representan el segundo tipo más frecuente de contracciones verificadas en el intestino delgado. Starling(232) denominó a estas contracciones peristalsis y comprobaron que eran debidas a un reflejo: cuando se colocaba en el interior de un intestino un bolo dilatable aparecian contracciones arriba y relajación respecto a dicho bolo. Sin embargo existen algunas confusiones entre peristalsis, contracciones peristálticas y reflejo peristáltico. En este sentido, se considera de manera consensuada que peristalsis es el conjunto de la actividad contráctil intestinal; por contracciones peristálticas se entienden aquellos eventos

que provocan el tránsito del quimo; el reflejo peristáltico es aquella contracción que aparece tras la estimulación del intestino(233).

Se han identificado dos patrones de contracción intestinales(234),(235): complejos con motilidad migratoria y complejos de alimentación. Otros patrones son: patrones ileales, patrones vistos en diversas patologías y patrones a alto potencial.

1. Complejos de motilidad migratoria: Basado en la existencia de una actividad cíclica de la motilidad intestinal. Estos eventos cíclicos fueron observados y clasificados en cuatro tipos de actividad contráctil: 1. Tipo intermedio, visto en el animal recién alimentado; 2. Actividad basal: complejo de contracciones de una duración de 54 minutos; 3. Actividad pre-activación hiperperistáltica, contracciones que se incrementaban en número y amplitud en un periodo de 11 minutos; 4. Periodo hiperperistáltico, con contracciones de gran amplitud y frecuencia, con una duración de 14 minutos que era seguido por otro periodo basal. Dos, 3 y 4 son periodos contráctiles que se verifican a las 12 o más horas después de ingerir alimentos. Esta es una de las 6 clasificaciones que actualmente han sido propuestas para la actividad motoria cíclica intestinal. Al igual que en otras actividades registradas del intestino delgado, diferentes autores han usado diferentes términos para describir los patrones de motilidad caracterizados por periodos cíclicos de actividad e inactividad. El mejor término encontrado ha sido complejo de motilidad migratoria (CMM). Actualmente se considera al CMM compuesto por tres o quizás cuatro fases distintas, perfectamente identificadas.

2. Patrón de alimentación. En varias especies los CMMs han sido vistos solamente después de la ingestión. La alimentación es seguida por la interrupción del complejo y por la aparición de un patrón diferente, que se denomina patrón de alimentación. La duración de este patrón depende de la cantidad de alimentos ingeridos y de la composición física y química de los alimentos y es reconocido por una actividad contráctil continua a bajo nivel, pero es dificil describirla al detalle.

I.3.7.4. Relaciones entre patrones de contracciones y movimientos del contenido intraluminal.

Se ha propuesto que el CMM sirva como un "portero" intestinal que rápidamente desplaza el contenido intestinal desde el intestino delgado hacia el colon: este trabajo ha sido asignado a la Fase 3. El tiempo que necesita el bolo intestinal en atraversar un segmento de intestino depende de la fase del CMM en que se encuentra el bolo al entrar en el intestino. Estos hechos han sido verificados sea en animales sea en humanos(236),(237)

El hecho que algunas fases del CMM sean altamente propulsivas ha dado pie a suponer que estas fases deberían ser insuficientes en determinados estados patológicos, de tal manera que permitirían un sobrecrecimiento bacteriano(238). Las patologías en las cuales se ha demostrado este hecho han sido: oclusión intestinal parcial y total, infecciones intestinales, esclerosis sistémica y distrofia miotónica y durante el embarazo.

I.3.7.5. Regulación de las contracciones intestinales.

Las contracciones de la pared del intestino delgado son una consecuencia de cambios en la longitud de las células musculares lisas que componen la capa muscular. De esta manera, la patrones temporoespaciales de contracción intestinal dependen de factores que influyen sobre dichas células musculares: propiedades intrínsecas de las propias células musculares lisas, actividad neuronal de los plexos nerviosos, como el mientérico, la influencia del sistema simpático y parasimpático y las influencias de agentes químicos que actuan sobre los músculos y nervios del intestino a través de vías endocrino-paracrinas(239).

I.3.7.5.1. Control muscular intrínseco.

Han sido considerados dos tipos de contracciones musculares con control intrínseco(240) : complejos de ondas lentas y cortos e intensos potenciales de acción. Sobre las primeras todavía no existe un acuerdo acerca su origen pero recientemente se han hecho tres propuestas al respecto: 1. La presencia de cambios periódicos de la conductancia de algunos iones, como sodio y cloro; y 2. La existencia de una bomba de sodio que se activa e inactiva periódicamente; 3. El papel de la capa muscular circular no es claro: según algunos se activaría por la acción de la capa longitudinal que crearía ondas lentas; según otros, las ondas lentas se producirían en la capa longitudinal y se amplificarían en la circular y en consecuencia la formación de estas ondas sería debido a la acción de ambas capas musculares. De todas formas, sea cual sea el origen de estas ondas, éstas pueden ser registradas en cualquier punto del intestino por lo que se cree que todas las células musculares lisas de la capa longitudinal son capaces de generar ondas lentas.

Los potenciales de acción, como las ondas lentas, son generados también por las propias células musculares lisas, pero ocurren en segmentos aislados de ambas capas musculares; no siempre son presentes (y en consecuencia se supone que dependan de influencias neurohormonales) y provocan fuertes contracciones intestinales. Se trata de rápidas despolarizaciones y repolarizaciones de estas células musculares cuya amplitud alcanza una media de 30 mV y no se propagan a distancia, asemejando a las contracciones del músculo estriado(241).

Existe una relación entre las ondas lentas y los potenciales de acción: las primeras ejercen una influencia sobre las segundas y las contracciones asociadas a los potenciales de acciones serán fásicas y no tónicas(242). Las ondas lentas también controlan los patrones de los *loci* adyacentes.

De todo cuanto dicho, las relaciones temporoespaciales de las contracciones, cuando éstas se verifican, son en gran medida determinadas por patrones de actividad de ondas lentas. De esta manera, el CMM y las ondas postalimentación, parecen ser debidas a factores neurohumorales que trabajan a través las relaciones normales ondas lentas-potenciales de acción.

I.3.7.5.2. Control neuronal intrínseco.

La organización de las neuronas del plexo mientérico en nodos que son interconectados e inervados por nervios extrínsecos permiten que el plexo mientérico represente el componente postganglionar del sistema nervioso parasimpático. Este sistema es realmente más complejo, de tal manera que existen tipos celulares diferentes sea en aspecto microscópico, sea en la dirección de proyección de axones y dendritas, sea en la actividad eléctrica autónoma o en su respuesta a la estimulación química. En consecuencia, las neuronas del plexo mientérico son capaces de integrar distintas actividades y tener un papel importante en la regulación de la actividad contráctil del intestino delgado(243). En este sentido existen fibras nerviosas capaces de ejercer una actividad inhibitoria tónica en el plexo que suprimen activamente las contracciones de la capa muscular circular. Estas fibras nerviosas intrínsecas podrían controlar los patrones de motilidad vistos en el intestino delgado(244). El hecho comprobado que la estimulación de un segmento del intestino provoca contracción del mismo por encima del punto de la estimulación y relajación por debajo posiblemente sea debido al control neuronal intrínseco(245).

I.3.7.5.3. Control neuronal extrínseco.

Aunque no bien conocidas, existen vías nerviosas entre el sistema nervioso central y el intestino, de tal modo que se ha demostrado que la activación de fibras nerviosas parasimpáticas incrementa las contracciones intestinales mientras que la activación simpática las inhibe(246).

También se han documentado influencias espinales y sobreespinales sobre el intestino, de tal modo que trabajos experimentales han demostrado que estimulando determinadas áreas cerebrales se puede incrementar o inhibir las contracciones intestinales(247). Péptidos endógenos, autacoides y otros agentes intestinales cuando son inyectados en los ventrículos cerebrales pueden alterar la motilidad intestinal.

El sitio de acción de estas fibras nerviosas extrínsecas podría ser directamente en las células musculares lisas o indirectamente en el plexo mientérico.

I.3.7.5.4. Control químico.

Las fibras nerviosas y las células musculares del intestino responden y son sensibles a una gran variedad de agentes químicos: acetilcolina y noradrenalina (fundamentalmente), ATP, serotonina; péptidos: VIP; hormonas y sustancias paracrinas: gastrina, CCK, encefalinas y agentes farmacológicos. La gastrina, la motilina, la somatostatina y el CCK estimularían la contracción intestinal; la secretina, el glucagón, el VIP y el GIP inhibirían las contracciones(248).

I.3.7.5.5. Integración de los distintos factores controladores de la motilidad intestinal.

Todos estos mecanismos de control de la motilidad gastrointestinal operan simultáneamente y producen los diversos patrones de motilidad intestinal que normalmente se observan. Las unidades primarias de la actividad contráctil son las células musculares lisas; estas unidades pueden contraerse por sí solas o pueden ser moduladas por al menos dos factores: neurotransmisores liberados por nervios intrínsecos y sustancias químicas liberadas localmente o contenidas en la circulación sanguínea. Los circuitos neuronales intrínsecos tienen la capacidad de iniciar e integrar varios patrones de contracción intestinal. Estas contracciones son mucho más complejas que las que ocurren debidas solamente a las actividades intrínsecas del músculo. Por este motivo la inervación intrínseca probablemente nunca actua independientemente, recibiendo impulsos de receptores intestinales, de la inervación extrínseca y de mediadores químicos liberados localmente o circulantes. La influencia de la inervación extrínseca es estimuladora e inhibidora y al igual que la inervación intrínseca, la influencia es bidireccional. La estimulación de receptores intestinales afecta la actividad de la inervación extrínseca.

I.3.7.6. Regulación de los patrones de contracción.

I.3.7.6.1. Complejo de motilidad migratoria.

Estos complejos inician y se repiten en el estómago y en el intestino delgado a intervalos regulares; están compuestos por tres, o según algunos autores, cuatro fases diversas(249). Cada uno de estos complejos parece emigrar caudalmente a lo largo del

intestino. Se cree que el inicio de estas contracciones depende de controles neuro-hormonales.

El ciclo normal de los complejos migratorios requiere que todos los mecanismos de control estén intactos. El "centro" regulador de la periocidad contráctil parece residir en el sistemo nervioso entérico(250). Sin embargo la frecuencia de activación depende de factores hormonales (sobre todo en el duodeno), como la motilina, la somatostatina, el PP y la CCK. La somatostatina es capaz de incrementar e inhibir la actividad de la fase 3 e inhibe la actividad estimuladora de la motilina a este nivel(251). Si el resultado es una influencia excitadora, el impulso se transmite distalmente mediante la inervación intestinal intrínseca y extrínseca.; si por el contrario es inhibidora y en consecuencia la fase 3 no tiene lugar en esta área gastrointestinal, el duodeno distal y el yeyuno inician por autoactivación la fase 3. Las otras fases (1 y 2) varían con duraciones que son inversas. La fase 2 parece estar regulada por la actividad neural y por el contenido intraluminal; la inervación colinérgica y adrenérgica podrían inhibir esta fase(252).

I.3.7.6.2. Patrón de alimentación.

Existe otro cambio en la motilidad intestinal durante la ingestión de alimentos. Según algunos investigadores podría tratarse de una situación de interrupción del complejo de motilidad intestinal y estaría regulado por los mediadores hormonales, la inervación extrínseca y la inervación intrínseca.

I.3.8. Proliferación y diferenciación celular en el intestino delgado.

I.3.8.1. Tipaje celular y localización.

En el intestino delgado existe un fino estrato celular que cubre criptas y vellosidades. Este estrato comprende diversos tipos de células: columnares, mucosas, Paneth y enteroendocrinas. Estas células columnares se denominan también células inmaduras y a medida que ascienden desde las criptas parece ser que derivan en casi todo el resto de células epiteliales. El tiempo que se emplea en este proceso es de 5-6 dias(253) en el hombre; en roedores, de 2 a 3 dias(254). Los dos tipos de células mucosas (oligomucosas en las criptas y caliciformes en las vellosidades) a medida que van ascendiendo del fondo de las criptas a partir de las columnares siguen su proceso de maduración. Las células de Paneth, con función posiblemente secretora, se localizan en las criptas y probablemente no derivan ni emigran de otra población celular, pero son fagocitadas cuando se degeneran por las células de la base de las cripta; su renovación ocurre en semanas y parece ser que las denominadas células intermedias serían las precursoras de las Paneth y de las caliciformes, entre las formas inmaduras y las adultas. Las células enteroendocrinas emigran hacia las vellosidades y derivan de las células columnares del fondo de las criptas.

I.3.8.2. Cinética de proliferación normal de las células en el intestino delgado.

La actividad cinética celular es estudiada a través de una serie de parámetros cinéticos: LI (*labeling index*, indice de estructuras marcadas), MI (*mitotic index*, indice mitótico), T_{G2} (tiempo de la fase G_2); T_s (tiempo de la fase S); T_{G1} (tiempo de la fase G_1), T_m (duración de la mitosis) y T_c (duración total del ciclo celular).

La región proliferativa del intestino delgado de la rata existe en la cripta con 36

posiciones celulares de profundidad(255). El ciclo celular dura 10 h, la fase S, 6,5 h, la G_1, 2 h, la G_2 y la M, 1 h. Un area de proliferación celular total es definida a través del IL, que es de 60%, similar al cociente T_s/T_c (6.5/10). En el fondo de las criptas, las células hijas se dividen y redividen, mientras a través de la altura de las criptas solo pocas células hijas se dividen. En el ápice de la cripta no aparecen divisiones celulares.

I.3.8.3. Cinética de proliferación celular en patología intestinal.

Respecto a las patologías estudiadas en este trabajo algunos trabajos(256),(257) han descrito alteraciones transitorias de la proliferación celular debido a alteraciones mecánicas de aporte sanguíneo al intestino, cirugia de by-pass y colostomía. Así en el curso de isquemia intestinal total temporal, poco después de verificar la revascularización, el número de células por cripta disminuía, con una pérdida importante de células en la zona criptal sin proliferación celular (ápex). El crecimiento celular era superior al normal a las 16-24 h y era normal pasadas las 48 h. Si bien se ha estudiado la cinética de proliferación celular en el adenocarcinoma intestinal y en la poliposis familiar, no se sabe como reacciona el crecimiento epitelial intestinal en curso de oclusión intestinal, sea de causa tumoral o de otro tipo.

I.3.8.4. Mecanismos de regulación de la proliferación y diferenciación de las células intestinales en situación fisiológica y en enfermedad.

Se consideran factores intra y extracelulares en la proliferación, migración y diferenciación celular normal. Entre los factores responsables de la iniciación de la proliferación celular se encuentran hormonas, resección de una parte de la mucosa intestinal, inhibición de la actividad neural colinérgica. Una inhibición de la proliferación celular puede ser debida a inhibición de la actividad neural adrenérgica, stress, antígenos, anticuerpos e isquemia.

La regulación de la diferenciación y maduración celular tiene lugar en varias fases: 1. Transcripción de DNA en RNA influenciado por las proteinas cromosómicas; 2. Translación de RNA en proteinas; 3. Mecanismos post-transcripción con control enzimático y pasos determinados(258).

Factores extracelulares que pueden influenciar la proliferación/diferenciación/maduración de las células intestinales son los siguientes(259) : tipo de dieta (incremento), gastrina (efecto trófico), pentagastrina (incremento), secretina (inhibición), lactancia (incremento); somatostatina (incremento), hidrocortisosna (inhibición), resección intestinal (incremento, con mecanismos aún no bien conocidos).

I.4. Somatostatina y análogos.

I.4.1. Breve historia de la somatostatina.

Paradójicamente, el descubrimiento de la somatostatina se realizó en el curso de unas investigaciones que se proponían identificar el factor hipotalámico que estimula la secreción de la hormona somatotrópica (GH). Inicialmente, sobre la base de observaciones que indicaban que algunas fracciones de extractos hipotalámicos de rata estimulaban y otras inhibian *in vitro* la secreción de GH, se formuló la hipótesis que además de tener una acción inhibidora contribuyese a la regulación de la secreción de GH(260). Sin embargo, estas

observaciones no despertaron un excesivo interés, ya que los métodos de dosaje biológico utilizados eran más bien complicados y además el efecto inhibidor podía fácilmente ser atribuido a acciones tóxicas inespecíficas. Solo sucesivamente, utilizando para la valoración un método radioinmunológico, Brazeau et al(261) en 1973 consiguieron extraer, identificar y secuenciar de hipotálamos ovinos un péptido dotado de una potente acción inhibidora sobre la secreción de GH, al que dieron el nombre de somatostatina. Estos estudios comprobaron que la estructura de la molécula es la de un tetradecapéptido, con un puente disulfuro interno que provoca la ciclización (Figura 1-28). Fue acertado, además, que la somatostatina es activa aún en las formas lineares. Diversamente a otras neurohormonas hipotalámicas, la somatostatina no posee ni residuos piroglutámicos ni una extremidad amídica y por consiguiente es extremamente susceptible a la degradación enzimática(262),(264).

I.4.2. Identificación de las diversas formas moleculares de somatostatina.

En el cerebro, la somatostatina está presente sobre todo en su forma de 14 aminoácidos (somatostatina-14), pero una fracción importante de la somatostatina total corresponde a un péptido de mayor peso molecular, constituido por 28 aminoácidos (somatostatina-28). La somatostatina-28 contiene toda la secuencia de la somatostatina-14 en la extremidad carboxiterminal, precedida por aminoácidos básicos, hecho que depone en favor de la génesis de la somatostatina-14 por acción enzimática directa de la somatostatina-28. Además de estas somatostatinas, del precursor originan otros péptidos: el fragmento 1-12 de la somatostatina-28 o pro-somatostatina, compuesta de 92 aminoácidos y un péptido de 8K Dalton, constituido por los residuos 25-100 de la pre-pro-somatostatina. Se ha reconocido también la secuencia aminoacídica que representa la actividad biológica: los aminoácidos 1-5 y 12-14 no afectan la actividad biológica, mientras que la secuencia 6-11 sí y la pérdida enzimática de la secuencia 6-8 causa la eliminación completa de la actividad de la hormona(265).

Las somatostatinas 14 y 28 representan las dos principales formas activas del péptido y están dotadas de actividad cualitativa parecida y cuantitativa diferente y las dos son consideradas neuropéptidos.

I.4.3. Distribución anatómica de la somatostatina.

La somatostatina tiene una distribución ubicuitaria en el organismo(266),(267). Las concentraciones mayores se encuentran en el hipotálamo, particularmente en la eminencia mediana; estas áreas contienen fibras y terminaciones somatostatinérgicas. El péptido se ha localizo también en las células D del páncreas que junto a las células B, secretoras de insulina, son rodeadas por un *core* de células A, productoras de glucagón. En el intestino, las célulasD son presentes como células endocrinas de las criptas y están en contacto con la luz intestinal a través de microvellosidades de tal modo que se pueden activar con cambios en el contenido intestinal y responder en consecuencia, sobre todo en la concentración hidroelectrolítica. La somatostatina segregada entra en los vasos sanguíneos y en la luz intestinal y su secreción entra en contacto con receptores vecinos de células que segregan gastrina, glucagón, secretina y CCK que son inhibidos por la somatostatina y en las terminaciones nerviosas entéricas (neuronas secretoras de somatostatina del plexo mientérico y submucoso), siendo esta inervación intrínseca el factor más importante de la acción de la somatostatina en el intestino. La somatostatina-14 es más abundante en los segmentos más superiores del tracto gastrointestinal, mientras que la somatostatina-28 incrementa su

proporción a medida que nos acercamos al recto(268).

En posición parafolicular y folicular, las células D se localizan también en el tiroides. Las células tubulares renales contienen también somatostatina. En estos sitios, la somatostatina es presente como 14 y como 28.

I.4.4. Receptores de la somatostatina.

Receptores específicos para la somatostatina están presentes en las membranas de las células hipofisiarias. Estos receptores presentan algunas características diferentes al resto de receptores para la somatostatina: no son sensibles a los iones de Ca^{2+}, la afinidad para la somatostatina 14 y 28 es diversa y presentan el mecanismo de *down regulation*(269). Receptores para la somatostatina también se han localizado en el cerebro.

Periféricamente, estos receptores se localizan también en la glándula suprarrenal, páncreas, estómago e intestino. A nivel intestinal existen dos tipos de receptores: de membrana y citosólicos de alta afinidad; estos últimos podrían ser receptores intracelulares con la misión de actuar sobre *targets* intracelulares o presentar un fenómeno de interiorización de membrana(270).

Los receptores para la somatostatina operan a través de 3 mecanismos de trasducción: 1. Inhibición de la síntesis de adenosin monofosfato cíclico (cAMP); 2. Disminución de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}; 3. Estimulación de una fosfo-protein-fosfatasa(271).

La inactivación de la somatostatina se produce por degradación enzimática mediante la eliminación de la alanina de la molécula (aminopeptidasa), escisión de las uniones triptófano-lisina (endopeptidasas) o rotura de las uniones fenilalanina-fenilalanina (enzimas lisosomales, como la catepsina-D o -M)(272).

I.4.5. Acciones biológicas de la somatostatina en el intestino.

Han sido propuestas cuatro funciones interrelacionadas para la somatostatina endógena: 1. Regulador neurohumoral; 2. Neurotransmisor (función neurocrina, mediante terminaciones nerviosas que contengan el péptido); 3. Hormona endocrina (a través de la circulación sistémica); y 4. Hormona paracrina/exocrina (mediante difusión local)(273).

No obstante el principal efecto biológico de la somatostatina sea inhibir la secreción de GH, el péptido ejerce una pluralidad de acciones también en la liberación de otras hormonas antero-hipofisarias y gastrointestinales.

En la **Tabla 1-8** se resumen las principales acciones de la somatostatina en el sistema gastrointestinal.

FUNCIÓN	EFECTO	ÓRGANO
Secreción endocrina	Inhibición	TRACTO GASTROINTESTINAL: Gastrina, CCK, secretina, VIP, glucagón, FEC, PIDG., motilina, neurotensina, sustancia P, GIP PÁNCREAS: Insulina, glucagón, PP
Secreción exocrina	Inhibición	ESTÓMAGO: Acido, pepsina. PÁNCREAS: Lipasa, amilasa, proteasas, bicarbonato. HIGADO: Bilis. INTESTINO DELGADO: Bicarbonato, Cl, agua
Hemodinámica	Descenso Incremento	Flujo sanguíneo celíaco y mesentérico Resistencias vasculares mesentéricas
Absorción	Inhibción Incremento	INTESTINO DELGADO: Glucosa, xilosa, aminoácidos, calcio, g glucagón, glicerol, fructosa, lactosa, triocéridos INTESTINO DELGADO: Agua y electrorfitos (con secreción de bicarbonato y H como intercaambio con Cl y Na)
Motilidad	Inhibición	ESTÓMAGO: Vacizmento gástrico VESÍCULA BILIAR INTESTINO DELGADO
Crecimiento	Inhibición	ESTÓMAGO: Indice mitótico y síntesis DNA INTESTINO: Indice mitótico y síntesis DNA. Es citoprotector+

Tabla 1-8. Acciones conocidas de la somatostatina. Leyenda: CCK: colecistoquinina; VIR péptido intestinal vasoactivo; FEC: factor epitelial de crecimiento; PIDG: péptido insulinostrófico glucosadependiente.

I.4.6. Acciones terapeúticas de la somatostatina en la patología gastrointestinal de interés quirúrgico.

Observados los efectos que sobre las diversas funciones del aparato gastrointestinal presentaba la somatostatina, y una vez comercializada, la hormona convertida en fármaco empezó usarse con éxito en una gran variedad de alteraciones gastrointestinales. En el mercado aparecieron la somatostatina-14 y la somatostatina-28: la primera tenía una vida media plasmática más corta, pero era 10 veces más potente que la somatostatina-28. Su uso fue prácticamente abandonado cuando se comercializó el SMS 201-995 (ver **I.4.9.**).

Las patologías gastrointestinales de interés quirúrgico que fueron tratadas con la somatostatina con éxito fueron las siguientes:

1. Hemorragias gastrointestinales altas(274),(277) : Varios estudios demostraron la efectividad de la somatostatina para controlar la hemorragia; efectividad superior a la que se observaba usando vasopresina o cimetidina. Los pacientes tratados con la hormona, además, requerían menos transfusiones que cuando se usaban los fármacos tradicionales. Estos efectos también fueron observados en estudios experimentales. Se verificó que en estas patologías,

los efectos fisiológicos de la somatostatina se observaban también y su acción se debía a la reducción del flujo sanguíneo mesentérico y de la presión venosa hepática de enclavamiento a través de la dilatación de la capacitancia venosa, y todo ello sin alterar el gasto cardíaco.

2. Diarrea secretora(278). Los efectos inhibidores de la somatostatina sobre la secreción intestinal y la activación de la absorción de agua y electrolitos fueron aplicados en pacientes con diarrea secretora de origen diverso: después de la descompresión de una pseudoobstrucción en pacientes ancianos, VIPomas (sindrome de Verner Morrison), síndrome carcinoide, diarrea producida por la toxina colérica.

3. Síndrome del intestino corto(279). La somatostatina era capaz de disminuir el volumen de contenido intestinal de las ileostomías y decelerar el tránsito intestinal. El tratamiento a largo plazo con el fármaco, sin embargo, no daba buenos resultados.

4. Pancreatitis agudas(280),(282). Estudios experimentales y en humanos verificaron el efecto terapeútico del fármaco en las pancreatitis agudas (biliares, alcohólicas, prevención de la hiperamilasemia después de cirugia bilio-pancreática y CPRE). Estudios histológicos demostraron la protección del fármaco frente a las lesiones por autodigestión.

5. Fístula gastrointestinal(283),(284). Algunos trabajos presentaron la eficacia del fármaco en cerrar fístulas pancreáticas e intestinales y el paciente podía suspender la NPT más pronto.

6. Tratamiento de tumores endocrinos(285),(288). La somatostatina inhibe la secreción hormonal de los tejidos sanos y de los tumores. Se ha propuesto el uso del fármaco en el tratamiento de los tumores secretores de VIP, serotonina, gastrina, glucagón, e insulina y sus efectos en estas patologías son tres: disminución del tamaño tumoral, disminución de la secreción hormonal patológica y de los síntomas derivados de esta hipersecreción: hipersecreción ácida (gastrinoma), diarrea (VIPoma), *rash* (glucagonoma), *flushing* (carcinoide), hipoglicemia (insulinoma).

7. Oclusión intestinal(289). Un solo trabajo en literatura estudia los efectos de la hormona en la oclusión intestinal total con resultados satisfactorios. Se propuso el fármaco en el preoperatorio en pacientes con oclusión intestinal.

I.4.7. Efectos adversos de la somatostatina.

La somatostatina como fármaco tiene pocos efectos colaterales. Entre estos cabe destacar alteraciones en la función plaquetaria y en la hemostasia, colateralidad observada con la administración crónica del fármaco: estos efectos adversos observados en animales de laboratorio no se han verificado en humanos(290). Ileo paralítico con naúsea y vómito ha sido observado raramente en humanos, probablemente producidos por la inhibición de la motilidad intestinal y gástrica(291). Debido a su efecto inhibidor sobre la liberación de insulina, la somatostatina puede causar hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos, de ahí la monitorización de la glicemia en curso de tratamiento con somatostatina(292). No se han observado reacciones alérgicas. La seguridad del uso de la somatostatina durante el embarazo y la lactancia no han sido determinados.

I.4.8. Efectos terapeúticos de la somatostatina ensayados solamente en estudios experimentales.

Movidos por la euforia inicial de los potenciales efectos de la somatostatina, grupos de investigadores estudiaron experimentalmente las acciones de la somatostatina en otros ámbitos de los meramente fisiológicos explicados en anteriores apartados. La aparición de los

derivados sintéticos de la hormona no permitieron aplicar estos nuevos efectos en humanos.

Se observó que la somatostatina modulaba los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF) en animales con endotoxemia por shock séptico provocado y además disminuía dicho factor en macrófagos tumorales humanos (células productoras de citoquinas durante la sepsis, entre ellas el TNFa)(293). La somatostatina demostró también su capacidad para incrementar el transporte intestinal de agua y electrolitos, *in vitro e in vivo*, en ausencia de patologia e inhibía la secreción intestinal estimulada por el VIP y la producción de cAMP(294),(295). La somatostatina también estimula la producción de prostaglandinas en el aparato gastrointestinal, con un efecto citoprotector indirecto a nivel gástrico(296). Finalmente, estudios en modelos experimentales en el hígado con isquemia-reperfusión demostraron que la somatostatina provoca un aumento de PGI_2, con una posible activación sobre rutas metabólicas, manteniendo la capacidad para generar ATP antes y después de un periodo isquémico(297).

I.4.9. Análogos de larga duración de la somatostatina.

I.4.9.1. Breve aproximación histórica. Descubrimiento del octreotide.

La fugacidad de los efectos de la somatostatina constituia una importante limitación para su empleo terapeútico; sin embargo, con la introducción de oportunas modificaciones en la molécula se obtuvieron péptidos con acción más prolongada. Esto ha sido posible gracias a la demostración que no toda la secuencia aminoacídica de la somatostatina es esencial para explicar su actividad biológica, la cual reside principalmente en el fragmento 7-10 (fenilalanina-triptófano-lisina-treonina).

Con el fin de obtener una molécula que fuese utilizable clínicamente se han obtenido hasta el momento tres derivados, denominados activos, de la hormona: SMS 201-995 u octreotide, vapreotide o RC-160 y somatomulina. De las tres, ha sido la primera la más importante y la más efectiva. El octreotide fue sintetizado por Bauer et al en 1982(298). Esta molécula contiene un nucleo que comprende fundamentalmente la secuencia activa de la somatostatina 7-10. Junto a este "*core* activo", estos autores introdujeron dos cisteinas con el objetivo de ciclar la molécula, operando diversas sustituciones en las extremidades C- y N-terminales. Ya que las sustituciones en la extremidad C-terminal del péptido no provocaban particulares variaciones en la actividad biológica de la molécula, se efectuó la incorporación en la extremidad N-terminal de la secuencia de otros aminoácidos pertenecientes a la molécula nativa de la somatostatina. Ya que se retenía el aminoácido -6 (fenilalanina) importante para la actividad biológica y al ser éste sustituido en el SMS por una cisteina, se proyectó con ordenador un derivado final donde en la extremidad N-terminal había una secuencia aminoacídica con una D-fenilalanina. La utilidad residía en el hecho que la cadena lateral aromática de este aminoácido adicional inserido en posición 5 era capaz de ocupar, al menos parcialmente, el espacio conformacional normalmente ocupado por la fenilalanina-6 de la molécula nativa, protegiendo así el puente disulfuro de los ataques enzimáticos. Como la actividad biológica de la nueva molécula no era aún superior o al menos igual a la de su predecesora, se añadió un residuo D-serinamídico en posición C-terminal para formar un octapéptido. Entonces se observó una actividad 4 veces superior a la de la somatostatina, que mejoraba todavía si este último cambio se efectuaba con una molécula de treonina amidada. FInalmente, se mejoró la actividad cuando en posición C-terminal se añadió una treonina alcohol. De esta manera nacía el SMS 201-995(299),(300).

I.4.9.2. Apuntes sobre la farmacocinética del octreotide.

Estudiando los resultados obtenidos *in vivo* e *in vitro*, se observa que el octreotide no posee una aumentada afinidad de unión receptorial respecto a la somatostatina nativa, pero el aumento de actividad *in vivo* se atribuye únicamente a su mayor estabilidad frente a las peptidasas(301). La mayor estabilidad hace posible la utilización del octreotide para terapias prolongadas no siendo necesario una infusión endovenosa contínua de la molécula nativa (que tenía una hemivida de 2-3 minutos)

El octreotide puede administrarse por vía subcutánea manteniendo una biodisponibilidad superponible a la vía endovenosa, necesitando solo dosis de octreotide 2-4 veces superiores para obtenerse los mismos picos plasmáticos medios de la suministración endovenosa(302).

La molécula posee una rápida absorción que parece ser incrementada con la presencia de glucosa que posiblemente actue como *carrier*. El octreotide también posee una prolongada hemivida plasmática (hasta 12 h), que se reduce drásticamente si es administrado por vía endovenosa. Su estabilidad metabólica es elevada y no es degradable *in vitro* por parte de miscelas enzimáticas que contengan quimiotripsina, tripsina y pepsina(303).

I.4.9.3. Uso terapeútico del octreotide en el campo de la ciurgía.

I.4.9.3.1. Cirugia gastrointestinal.

El octreotide está dotado de un espectro de actividad similar a aquel de la somatostatina nativa; el péptido sintético, sin embargo, posee algunas propiedades que lo convierten más idóneo al uso clínico respecto al péptido natural. A las características farmacocinéticas señaladas anteriormente, el octreotide es más potente y más selectivo de su predecesor y no provoca fenómenos de hipersecreción de GH que son típicos con el péptido natural. De esta manera la molécula del octreotide es ideal para el empleo clínico prolongado por controlar diversos estados hipersecretivos en los cuales la somatostatina es activa como inhibidor de la secreción.

Las aplicaciones terapeúticas en el campo de la cirugía gastrointestinal donde se ha ensayado el octreotide son las siguientes:

1. Tumores gastroenteropáticos(304),(306). Estos tumores no tienen una incidencia elevada y tienen la pecularidad de estar asociados a una morbimortalidad estrechamente relacionada a la hipersecreción de los diversos péptidos que segregan, más que a la agresividad del tumor mismo. El octreotide, con su potente actividad inhibidora sobre las secreciones hormonales del tracto gastrointestinal, encuentra una indicación terapeútica muy válida en muchos de estos casos: tumores carcinoides, gastrinomas, insulinomas, glucagonomas y VIPomas.

2. Fístulas gastrointestinales y pancreáticas(307). En los estudios publicados, el fármaco fue capaz de reducir la secreción de las fístulas y permitir el cierre de las mismas en un periodo de 2 a 10 días sin recidivas.

3. Hemorragias digestivas(308),(309). Al igual que la somatostatina, pero con mayor efectividad, el octreotide reduce la secreción de gastrina y de ácido gástrico, el flujo hemático esplácnico y la presión venosa portal, en curso de cirrosis hepática. Además, en estudios experimentales, el fármaco presenta un efecto citoprotector en las lesiones gástricas inducidas por la suministración de cisteamina.

5. Úlcera duodenal(310). El octreotide es un potente inhibidor de la secreción ácida

gástrica aunque tiende a perder su efecto cuando es administrada de forma prolongada.

I.4.9.3.2. Cirugia de urgencia.

1. Hemorragias agudas de varices esofágicas(311),(313). El efecto agudo del octreotide en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal parece ejercerse de manera selectiva sobre la presión sanguínea del distrito venoso portal, con mínimas repercusiones sobre la frecuencia cardíaca y sobre la presión arterial sistémica. Además estos efectos son sobreponibles y en algunos estudios mejores a los obtenidos con la escleroterapia clásica y con la vasopresina. El uso combinado de escleroterapia + octreotide podría ser una solución definitva de terapia médica para este problema de cirugía de urgencia.

2. Hemorragias gastrointestinales altas por causas ajenas a varices esofágicas(314). Se ha ensayado el fármaco en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica. Los resultados entre ellos son contradictorios: algunos de ellos demuestran una menor incidencia de cirugía de urgencia y de transfusiones sanguíneas y en otros estudios los resultados son parecidos entre controles y tratados.

3. Pancreatitis agudas(315),(316). Uno de los objetivos principales del tratamiento de la pancreatitis aguda es el inhibir la secreción exocrina del páncreas, evitando asi la cascada de producción de metabolitos y enzimas circulantes cuando la tripsina se activa y con ella la cascada enzimática exocrina y la autodigestión pancreática. El octreotide posee un efecto inhibidor demostrado experimentalmente sobre la secreción pancreática exocrina, aumentando la supervivencia de los animales. Es ya un fármaco clásico en la terapeútica de la pancreatitis aguda.

I.4.9.3.3. Otras posibles aplicaciones en cirugia.

1. Uso peri-operatorio en la cirugia gastrointestinal de urgencia(317),(320). Al menos en cuatro situaciones se ha probado con éxito el fármaco: como prevención de la pancreatitis aguda, reducir la amilasemia y el dolor después de una CPRE; para prevenir la pancreatitis aguda después de cirugia pancreática con liberación de enzimas; después de la resección de tumores de células APUD intestinales, para prevenir las complicaciones agudas de la liberación masiva de hormonas; como prevención de los efectos de la liberación de gastrina y sus complicaciones (ulceraciones, pancreatitis localizadas) antes de la resección de un gastrinoma.

2. Diarrea asociada a la ileostomía, con estabilización del estado nutricional y del equilibrio hidroelectrolítico(321).

3. Sindrome *dumping* del estómago operado(322).

4. Diarrea severa después de pseudo-obstrucción colónica(323).

5. Obstrucción intestinal en pacientes oncológicos terminales(324),(325). Quizás una de las últimas aplicaciones con éxito del octreotide. El fármaco es capaz de mejorar el equilibrio hidroelectrolítco, permitiendo al paciente encuentrarse mejor (indice de Karnovsky); la supervivencia es superior, y la sintomatología se reduce (sobre todo el vómito).

6. Esclerodermia(326). El fármaco mejora la sintomatología abdominal y reduce el sobrecrecimiento bacteriano.

7. Ileo agudo postoperatorio(327). Basado en la teoria que el ileo paralítico postoperatorio es debido a una liberación de neurotransmisores (posiblemente VIP) que inhiben la motilidad intestinal, el octreotide bloquea esta liberación y reduce la duración del

ileo postoperatorio.

8. Pancreatitis crónica(328). Algunos *case-report* indican que el fármaco puede reducir el dolor asociado a la enfermedad, debido posiblemente a sus efectos analgésicos o a su capacidad para modular la fisopatología de la enfermedad.

9. Analgesia(329). El octreotide posee propiedades analgésicas de causa aún desconocida, posiblemente por un proceso dependiente a los receptores opiáceos.

De todos estos efectos relatados, su uso en el síndrome carcinoide maligno y en los tumores productores de VIP son las únicas patologias recomendadas para el uso del SMS 201-995 por la federación americana del fármaco (FDA). Sin embargo, en la **Tabla 1-9** se indican las aplicaciones clínicas que tienen hasta el momento un apoyo experimental y clínico razonable del fármaco.

1. Aprobadas por la Federación Americana del Fármaco
    - Sindrome carcinoide
    - VIPoma
2. Efectivo
    - Varices esofágicas
    - Fistula enterocutánea.
    - Fistula pancreática.
    - Síndrome dumping.
    - Pancreatitis aguda
3. Posible efecto (efecto experimental, pocos estudios en humanos)
    - Antineoplásico
    - Pancreatitis crónica
    - Pancreatitis CPRE
    - Obstrucción intestinal en pacientes oncológicos terminales.
    - Alivio del dolor
    - Diagnóstico por imagen de tumores
    - Ileo postoperatorio.
3. Inefectivos.
    - Hemorragia gastrointestinal alto, excluyendo las varices.

Tabla 1-9. Aplicaciones clínicas del octreotide

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

I.4.9.4. Efectos colaterales de la administración del octreotide.

En general, la experiencia clínica hasta ahora acumulada indica que el octreotide presenta una buen grado de tolerabilidad. Muchos de los inconvenientes ligados a su administración son de modesta entidad; pueden aparecer en las primeras fases del tratamiento y generalmente desaparecen al proseguir la terapia, como si fuera una fase de adaptación.Uno de los efectos colaterales más relevantes es el desarrollo de esteatorrea, que no parece conducir a una malabsorción(330). La incidencia de este efecto colateral puede reducirse evitando administrar el fármaco durante las comidas. De esta manera se evita la alteración de la tolerancia glucídica postpandrial que el octreotide puede producir inhibiendo la liberación de insulina.

El octreotide, también al inicio de la terapia puede exacerbar la hipoglicemia en pacientes con insulinomas, inhibiendo la secreción de glucagón(331).

Se ha señalado la tendencia a la formación de cálculos de la vesícula biliar durante el tratamiento prolongado con octreotide, tendencia variable según los estudios y que puede estar ligada al diverso tipo de alimentación(332).

I.5. La oclusión intestinal mecánica.

I.5.1. Epidemiología.

La obstrucción intestinal se observa frecuentemente en las unidades de urgencias y debería considerarse esta condición ante todo dolor abdominal no diagnosticado. La oclusión intestinal representa del 3 al 20% de todas las admisiones en cirugía de urgencia(333). Del 25 al 35% de todas las admisiones por problemas abdominales que requieren cirugia de urgencia están relacionadas directa o indirectamente con la oclusión intestinal(334).

Desde el inicio del siglo XX, con el uso de la aspiración nasogástrica, los antibióticos y el desarrollo de la cirugía de urgencia, la mortalidad por oclusión intestinal ha descendido del 70% al 6-8% en la actualidad(335).

I.5.2. Etiología.

La oclusión intestinal mecánica es clasificada por la Asociación Americana de Cirugía(335) en tres grupos etiológicos: oclusión de la luz intestinal -etilogía intraluminal- (tricobezoar, filobezoar, ileo biliar, obstrucción por pólipos en el síndrome de Peutz Jegers), patología de la pared intestinal -etilogía intramural- (en edad infantil por patología congénita: atresia, estenosis, duplicaciones y en edad adulta por patología neoplástica o por inflamación crónica -enfermedad de Crohn, diverticulitis-) y por patología extrínseca de la pared abdominal -etiología extramural- (adherencias, hernias externas e internas).

I.5.3. Fisiopatología.

I.5.3.1. Obstrucción mecánica simple.

Clásicamente se han considerado 4 fenómenos fisiopatológicos en la oclusión intestinal: alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones de los gases intraluminales, alteraciones circulatorias en la pared del asa intestinal distendida y alteraciones en la peristalsis.

La obstrucción mecánica del intestino sin oclusión del aporte sanguíneo (obstrucción simple) provoca alteraciones importantes en la fisiología intestinal; estos cambios son más marcados en el área proximal al punto de obstrucción. La obstrucción intestinal provoca una inhibición de la absorción de gases que se agrava por la disminución de la difusión pasiva debido al engrosamiento de la pared intestinal por el edema y la inflamación. Un posterior incremento del gas intraluminal es provocado por un sobrecrecimiento de la flora bactérica intraluminal. Tres cuartas partes del gas intraluminal es nitrógeno.

En experimentos realizados en los años 70 usando balones que provocaban una dilatación aguda del intestino, se observaba un incremento de la presión intraluminal y de la presión transmural, resultando una disminución en la perfusión vascular sobre todo a nivel de la mucosa(336),(337). Sin embargo, trabajos publicados en los años 80 han demostrado que estos modelos no reflejan fielmente los fenómenos fisiopatológicos de la obstrucción intestinal mecánica(338),(339). Estos últimos trabajos han demostrado que aunque se provoquen importantes dilataciones, el intestino obstruido desarrolla una presión intraluminal normal o ligeramente aumentada. Esto es debido a la "relajación receptiva" de las fibras musculares lisas de la pared intestinal en respuesta al incremento de la presión intraluminal.

Las presiones transmurales no varían manteniendo así la perfusión vascular. Estudios de reperfusión con modelos de oclusión crónica demuestran que el flujo sanguíneo transmural aumenta(340). Aunque la perfusión intestinal en estas condiciones se mantiene, su capacidad para mantener la perfusión en respuesta a posteriores incrementos de presión puede ser comprometido. De esta manera, proporcionalmente al aumento de la presión hidrostática en el asa ocluida, se observa una alteración en la vascularización de la pared de la víscera(341). La primera alteración comprende la estasis venosa por abertura de los shunts arterio-venosos de la serosa y la muscular, con consecuente reducción de la perfusión de la mucosa, que es la estructura que sufre más precozmente las consecuencias de la reducción de la perfusión y de la hipoxia. En la distensión crónica este fenómeno es menos marcado debido a la mayor capacidad de adaptación de las estructuras. El estrato germinativo de las criptas de Lieberkuhn sufre y las mitosis se bloquean y en consecuencia no hay recambio celular para reparar las lesiones de las superficies de las vellosidades. Estos fenómenos provocan la lesión de la barrera mucosa intestinal y permiten la traslocación bactérica. El incremento descontrolado de la flora bactérica agrava el cuadro, permitiendo la difusión al intersticio de bacterias y de toxinas que desarrollan el cuadro séptico de la oclusión intestinal(342).

La traslocación de liquidos y electrolitos hacia la luz intestinal desde el punto de obstrucción, creando un tercer espacio patológico ha sido reconocido desde siempre. Un incremento en la secreción y un descenso en la absorción ha sido demostrado en animales(343). En humanos, una presión de al menos 20 cm H_20 incrementa la absorción, pero con presiones superiores la absorción es inhibida mientras que la secreción se incrementa(344). Estas pérdidas de líquido deberían corregirse en lo posible antes de la intervención.

La acumulación de líquido intestinal puede ser debido al menos a dos causas:

1. Cambios en el flujo sanguíneo regional del intestino.

2. Traslocación de líquido hacia la luz intestinal debido al incremento de la osmolaridad intraluminal consecuencia de las alteraciones enzimáticas del contenido intestinal almacenado.

Las prostaglandinas parecen también tener un papel en la acumulación de líquido intestinal por su acción sobre la secreción(345).

La creación de un tercer espacio patológico conlleva alteraciones metabólicas apareciendo un cuadro de deshidratación con hipocloremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica. En las oclusiones distales, la alteración en el equilibrio ácido-base se presenta tardíamente.

La obstrucción intestinal también altera las funciones del intestino proximal. La actividad contráctil se incrementa como un intento para empujar el contenido intestinal. A veces, en oclusiones parciales, puede ser suficiente para salvar el obstáculo.

La secreción intraluminal proximal al punto de obstrucción requiere la presencia de bacterias; en ausencia de éstas, se ha comprobado experimentalmente que se incrementa la absorción(346). De ahí que han surgido algunos autores que explican la fisiopatología de la oclusión intestinal en la liberación de toxinas bacterias y en el sobrecrecimiento bacteriano (gram negativos y anaerobios).

En la Figura 1-29 se presenta en esquema los mecanismos fisiopatológicos observados en la oclusión mecánica intestinal.

I.5.3.2. Obstruccion mecánica con estrangulación.

Aunque el intestino presente una capacidad para resistir a los efectos de la

distensión, cuando se añade un compromiso vascular se agravan las consecuencias de las alteraciones fisopatológicas de la oclusión simple.

En la obstrucción con estrangulación, el compromiso vascular resulta de la compresión mecánica extrínseca del aporte sanguíneo a un segmento del intestino. La compresión en los extremos proximal y distal causa un progresivo edema e inflamación del asa extrangulada.

La integridad mecánica de la mucosa se pierde y las bacterias intraluminales invaden la submucosa. Se observa transudación de bacterias y toxinas bactéricas atraves la pared intestinal hacia la cavidad peritoneal. La endotoxina producida por los gram negativos es probablemente uno de los principales mediadores de la respuesta sistémica a la isquemia intestinal(347). Existe una relación directa entre longitud de asa extrangulada y cantidad de volumen intestinal secuestrado(348).

En experimentos con intestinos libres de gérmenes, la supervivencia a la obstrucción con estrangulación es más alta que en los animales normales(349).La inoculación en animales normales del contenido de un asa extrangulada provoca cambios hemodinámicos mínimos, pero si el experimento es producido con animales gnobióticos en los cuales los intestinos son colonizados por diversos gérmenes, las bacterias responsables de esos cambios son *Clostridum perfringens*, bacteroides fragilis y *Escherichia Coli*.

I.5.4. Los procesos intestinales de absorción-secreción hidroelectrolítica en curso de oclusión intestinal.

Es conocido el círculo vicioso de eventos que se instauran en el seno de un intestino ocluido y que llevan rápidamente al acúmulo de líquido intraluminal. El aumento de la presión de este líquido comporta un posterior aumento del volumen almacenado con progresiva distensión de la víscera hasta producir isquemia de la pared y posteriormente perforación. Es cierto, además, que este fenómeno paradójico es contrario a las leyes de difusión de los órganos. Sin embargo todavía no se conoce con exactitud las bases fisiopatológicas de estos hechos.

Hay una serie de teorías que intentan explicar, al menos en parte, estas alteraciones en la absorción-secreción en curso de oclusión intestinal. Incluso el complejo mecanismo fisiopatológico podría ser un efecto aditivo de estas teorías:

1. Alteraciones en el flujo sanguíneo del intestino dilatado(350),(351). Inicialmente se había postulado que un incremento en el flujo sanguíneo que ocurre como respuesta a fenómenos mecánicos (incremento de la presión intraluminal por encima de 30 mm Hg, excesiva distensión de la pared intestinal, peristalsis alterada) podrían disminuir el flujo sanguíneo y con ello alterar la absorción-secreción, sea por la hipoxia creada que no permetiría a las bombas electrolíticas actuar, sea por el desequilibrio en la presión hidrostática de los capilares de la vellosidad. Estos hechos se defendían en los años 60' y 70'. Actualmente ya se ha demostrado que en curso de oclusión intestinal y siempre que no se exceda de 30 mm Hg, existe un flujo sanguíneo intestinal aumentado. Esta hiperemia provocaría las alteraciones en la absorción-secreción hidroelectrolítica al permeabilizar las arteriolas y aumentar la presión hidrostástica en el intersticio; de esta manera se crearía un gradiente de presión entre el intersticio y la luz intestinal.

Además, la estasis venosa en la pared del asa comporta una importante hipoxia y acidosis local: se crea una situación progresivamente desfavorable para la supervivencia de las células. Esta hipoxia y acidosis pueden bloquear las bombas hidroelectrolíticas de membrana y en consecuencia se asistiría a una difusión pasiva de Na y K intraluminales, con

pérdida de la capacidad semipermeable de las membranas.

2. Fenómenos inflamatorios(352),(353): Enfrentada a la anterior algunos autores proponen otras explicaciones a las alteraciones en los procesos de absorción-secreción intestinales en curso de oclusión intestinal. Según estos autores, el sobrecrecimiento bacteriano intraluminal debido al éstasis y a la putrefacción del contenido intestinal provocaría la liberación de toxinas y la producción de sustancias vasoactivas, como prostaglandinas, que afectarían al flujo sanguíneo -aumentando la permabilidad capilar-, a la motilidad y, en consecuencia, a los procesos de secreción-absorción.

3. Recientemente se ha propuesto al VIP como una hormona que podría mediar la fisiopatología de la obstrucción intestinal(354). Es conocido que el VIP provoca hipersecreción intestinal y vasodilatación esplácnica. En curso de obstrucción intestinal, el VIP presenta niveles aumentados en sangre, sea en estudios experimentales, sea en humanos.

4. Hiperosmolaridad intraluminal(355). El acúmulo intraluminal del material intestinal podría provocar una carga osmótica que provocaría la salida de líquido de las vellosidades para equilibrar la osmolaridad de los dos compartimentos.

I.5.5. Principios de tratamiento.

Los principios generales de tratamiento de pacientes con oclusión mecánica intestinal se basan en los cambios fisiopatológicos discutidos más arriba:

1. Restauración del volumen intravacular y del balance electrolítico.
2. Administración de antibióticos sistémicos que cubra la flora intestinal.
3. Intervención quirúrgica precoz.
4. Apropiado control de la herida.
5. Apoyo nutricional postoperatorio.

De los cinco *item*s es el primero donde tiene su justificación esta tesis.

La anormalidad hemodinámica más importante en curso de oclusión intestinal es la hipovolemia debido a las pérdidas del tercer espacio. Soluciones isotónicas intravenosas como la solución lactada de Ringer son las más usadas. La diatriba "coloides-cristaloides" como infusiones en curso de shock hipovolémico continua abierta. Los coloides pueden restaurar el volumen intravascular más rápidamente con menos fluido administrado, sin embargo debido a las lesiones de los capilares pulmonares por la hipoperfusión, los coloides pueden prolongar la disfunción respiratoria al pasar a intersticio (ARDS)(356). Con la obstrucción venosa aparece el infarto hemorrágico intestinal y mesentérico que provocan un secuestro de sangre en las áreas del intestino afectado. Es necesario entonces administrar sangre fresca y hematies concentrados para evitar la anemia preoperatoria.

Es importante hidratar peroperatoriamente el paciente, manteniendo una adecuada presión arterial, pulso, diuresis y estado mental. Es deseable que la diuresis sea al menos de 1 ml/Kg/h en adultos y 2 ml/Kg/h en niños. La cantidad mínima aceptable es 0.5 ml/Kg/h.

La PVC y el control de los parámetros hemodinámicos pueden ser útiles para controlar la hidratación del paciente. A este respecto, basándose en el índice cardíaco y en la presión de cuneo pulmonar pueden clasificarse los pacientes ocluidos con grave compromiso hemodinámico en cuatro grupos(357). A cada grupo corresponderá un determinado tipo de tratamiento:

1. CLASE I. Hemodinámica normal. No tratamiento.
2. CLASE II. Hipoperfusión periférica. Tratamiento: infusión endovenosa de líquidos.
3. CLASE III. Congestión pulmonar. Tratamiento: como clase II más vasodilatadoes

y/o diuréticos.

4. CLASE IV. Congestión pulmonar, hipoperfusión periférica. Tratamiento: aumento contractilidad ventricular (dopamina, dobutamina), incrementar la perfusión coronaria (nitroglicerina).

En el curso de la obstrucción mecánica simple se observan alteraciones hidroelectrolíticas. Los electrolitos se pierden por el vómito, por la aspiración nasogástrica, por la transudación hacia la cavidad peritoneal y por la creación del tercer espacio intraluminal. Se han descrito varios tipos de desequilibrios en curso de obstrucción intestinal(358) :

1. Contracción isotónica del espacio extracelular, hemoconcentración, azotemia prerrenal y vasoconstricción periférica.

2. Acidosis metabólica, especialmente en obstrucción con estrangulación.

3. Hipopotasemia con alcalosis metabólica hipoclorémica.

Hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis metabólica no son hallazgos ocasionales en estos pacientes. Puede observarse una acidosis metabólica si hay una hiperpoducción de ácido láctico en tejidos isquémicos. La BUN está elevada por el hipercatabolismo proteico de situaciones de stress y por la hemoconcentración. El sodio sérico refleja la tasa de sodio sérico en agua más que el contenido sérico corporal. El potasio entra en la célula en curso de alcalosis y sale de ellas en curso de acidosis. La acidosis metabólica generalmente refleja acidosis láctica. Los principales factores que afectan estas alteraciones electrolíticas dependen del nivel anatómico de la lesión (**Tabla 1-10**) y de la duración de la oclusión intestinal.

NIVEL LESIÓN	ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS
Obstrucción pilórica	Pérdidas de 2-3 L/día, hipocloremia, hipopotasemia, hiposodemia, alcalosis metabólica
Fístula biliar	Pérdida del equlibrio hidroelectrolítico, síndrome del sodio bajo
Obstrucción intestinal alta simple	Pérdida balance hidroelectrolítico, no acidosis, no alcalosis
Obstrucción intestinal baja simple	Pérdida de líquidos, pérdida hemática, pared intestinal desvitalizada
Obstrucción válvula ileocecal	Competente en un 60% de los casos. Convierte al colon en un asa cerrada
Diarrea profusa	Pérdida de agua y sales. Acidosis. Excesiva pérdida de sodio

Tabla 1-10. Alteraciones hidroelectrlíticas en curso de obstrucción intestinal. (De Mason GR. Mesenteric small bowel obstruction. IN Hardy JD (ed) Rhoa's Textbook of Surgery: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1977).

Existen varios protocolos para tratar las alteraciones hidroelectrolíticas y para recuperar la hipovolemia, pero todas ellas han sido encaminadas a la administración de líquidos y electrolitos sin aplicar técnicas o fármacos que recuperaran el secuestro de líquidos y de electrolitos. En consecuencia, la acidosis láctica se recupera con bicarbonato sódico; la alcalosis metabólica hiperclorémica con la administración de cloruro sódico y cloruro potásico y las alteraciones de sodio con soluciones hipo o isotónicas, dependiendo de la sodemia.

I.5.6. Tratamiento médico en el paciente oncológico terminal con obstrucción intestinal.

La obstrucción intestinal es una complicación común en pacientes con tumores abdominales o pélvicos (colon, ovario, estómago). La obstrucción intestinal puede ser causada por parálisis de la musculatura intestinal (ileo paralítico) o por oclusión intraluminal (ileo mecánico). Puede aparecer pseudobstrucción por infiltración tumoral del mesenterio o por afectación del plexo celíaco.

El tratamiento de estos pacientes puede ser conservador o quirúrgico. El tratamiento quirúrgico, que se debe intentar en primera instancia, presenta unas indicaciones y contraindicaciones claramente definidas. El tratamiento médico comprende el control del balance hidroelectrolítico -infusión de líquidos-, eliminación en lo posible de la sintomatología -aspiración nasogástrica, gastrostomia percutanea-, alimentación enteral y tratamiento farmacológico, siendo los fármacos empleados hasta el momento (solos o en combinación): hioscina, haloperidol, metoclopramida, ciclizina, metotrimeprazina, proclorperazina y clorpromazina para el vómito y la naúsea y hioscina butylbromida, hioscina hydrobromida, loperamida, morfina, escopolamina y bloqueo del plexo con alcohol para tratar el dolor cólico. La somatostatina como único tratamiento, en series cortas de pacientes, ha empezado a ensayarse con éxito, como ya se ha señalado en capítulos anteriores.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

I.6. La isquemia intestinal.

I.6.1. Epidemiología.

La isquemia intestinal representa actualmente menos del 4 por mil de las intervenciones de cirugía de urgencia y el 9 por mil de las admisiones en los hospitales occidentales(359),(360). La isquemia intestinal evoluciona con frecuencia hacia el infarto intestinal con una mortalidad altísima, con valores que oscilan entre el 75 y el 95%(361).

I.6.2. Etiología y clasificación.

Las isquemias mesentéricas agudas pueden ser producidas por obstrucciones arteriales de naturaleza trombótica o embólica, por trombosis venosas o por causas funcionales diversas (isquemias no oclusivas). El 50% de los casos pertenecen al primer grupo, el 10% al segundo y el restante 40% al tercero(362).

I.6.3. Fisiopatologia.

I.6.3.1. Las lesiones isquémicas intestinales.

Cualquiera que sea la causa de la isquemia aguda, los procesos patológicos que se verifican a nivel de la pared intestinal son sobreponibles. Estudios experimentales con microscopio óptico y electrónico han demostrado que alteraciones significativas en la estructura de la mucosa intestinal se evidencian a los pocos minutos de la oclusión arterial(363). La mucosa es la primera en manifestar las alteraciones morfológicas de la hipoxia, debido a que es el estrato que consume mayor cantidad de oxígeno. En situación de isquemia la producción de moco (base de la barrera mucosa intestinal) se reduce proporcionalmente a la gravedad de la isquemia. La mucosa, en primer lugar y los estratos externos a ésta, en segundo, son agredidos por los enzimas proteóliticos presentes en el material endoluminal. Al daño isquémico se asocia, en consecuencia, el daño químico-

enzimático.

Chiu(364) ha descrito la progresión en gravedad de las lesiones mucosas: el fenómeno inicial es la separación subepitelial limitada al ápice de la vellosidad; posteriormente aparecen las hemorragias submucosas; después la desaparición de la mucosa de la vellosidad, la desintegración de la lámina propia y la aparición de úlceras hemorrágicas. La capa muscular presenta solo inicialmente alteraciones funcionales. Más tardíamente la muscular y la serosa sufren lesiones irreversibles propias del infarto transmural.

I.6.3.2. Mecanismos de lesión.

Han sido propuestos toda una serie de mecanismos para explicar la lesión isquémica en el intestino. Estos mecanismos incluyen la mediación local de sustancias(365), como prostanoides, histamina y VIP(366); oclusión venosa, endotoxinas bactéricas(367); activación de enzimas proteolíticas(368); hipoxia y radicales superóxido(369).

Las prostaglandinas pueden mediar eventos en la enfermedad isquémica. El ácido araquidónico, precursor de las PGs, puede agravar significativamente los efectos de la oclusión arterial. El VIP se eleva después de la oclusión de la arteria mesentérica superior y se supone que esté relacionado con los complejos mecanismos fisiopatológicos de la isquemia mesentérica.

Las endotoxinas circulantes pueden causar hipertensión portal, estimulación simpática e incrementar la permeabilidad vascular: el uso de antibióticos en curso de isquemia mesentérica puede explicarse a partir de estos hechos. Las entodoxinas bactéricas son potentes agentes simpaticomiméticos y pueden incrementar la permeabilidad vascular. A pesar de todo ello no se consideran a las endotoxinas bactéricas responsables primeras de las lesiones tisulares asociadas con isquemia.

Se ha postulado la vulnerabailidad de la mucosa intestinal a la acción digestiva de las proteasas pancreáticas, que se incrementan durante la isquemia intestinal, por lo que se cree que el uso de inhibidores de las proteasas pancreáticas podrían disminuir el daño celular en la mucosa.

La histamina y la diaminoxidasa, una enzima que cataboliza la histamina, han sido implicadas en la patogénesis de las lesiones isquémicas del intestino delgado; en este sentido, antagonistas H_1 y H_2b atenuan el incremento en la permeabilidad vascular asociado con la isquemia.

La hipoxia de los ápices de las vellosidades es considerada la causa principal del desarrollo de la lesión tisutal en curso de isquemia intestinal(370). Los últimos trabajos presentados sugieren que la hipoxia puede ser responsable de las lesiones que ocurren durante el periodo de isquemia pero las lesiones más importantes del tejido lesionado son resultado de un mecanismo alternativo probablemente mediado por los radicales libres del oxígeno(371),(372). Por otro lado se ha sugerido también que en las lesiones de isquemia-reperfusión las lesiones más graves tienen lugar durante la reperfusión y que éstas sean debidas a los radicales libres del oxígeno(373). Los radicales libres del oxígeno (O_2^-, H_2O_2 y OH^-) son productos reducidos de las moléculas de oxígeno altamente inestables y citotóxicos que provocan la peroxidación de los lípidos de membrana mitocondriales y celulares y degradan el ácido hialurónico y el colágeno, constituyentes básicos de la membrana basal y de la *matrix* extracelular.

Las consecuencias de todos estos factores lesivos se traducen en alteraciones generalizadas de todas las funciones intestinales. La motilidad se ve alterada, desde un hiperperistaltismo inicial hasta un ileo paralítico; los procesos de absorción-secreción se

invierten y el resultado es la creación de un tercer espacio con agua, electrolitos y sangre; aparece un sobrecrecimiento bacteriano que se alimenta sobre todo de material hemático; la función entero-endocrina se altera..

En las lesiones por revascularización, se ha comprobado experimentalmente que el intestino de perro tolera un máximo de 2 horas de oclusión de la arteria mesentérica superior antes de aparecer lesiones irreversibles(374). Durante la revascularización, se observaba hemorragia en el interior del intestino, disminución del volumen plasmático y descenso del hematócrito, hipoalbuminemia, disminución de la absorción de grasas, elevación de la urea en sangre y del fósforo -al igual que en la isquemia sin reperfusión (aunque hay trabajos contradictorios al respecto(375),(376))- y alteraciones en el sodio y en el potasio plasmático.

I.6.3.3. Repercusiones sistémicas del infarto intestinal.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que las lesiones isquémicas que se producen en la mucosa conllevan importantes consecuencias de orden metabólico, enzimático, tóxico y séptico que, sin tratamiento, terminan en shock séptico irreversible(377),(378). La patogenesis del shock de revascularización y devascularización es compleja.

En curso de isquemia intestinal se pueden observar las siguientes complicaciones sistémicas (Figura 1-30):

1. Aumento de radicales libres que pasan a la circulación y generan acidosis metabólica.
2. El sufrimiento isquémico de la mucosa provoca una pérdida plasmática intraluminal con hipovolemia e *inspissatio sangunis*, que afectan negativamente sobre la perfusión tisutal.
3. La liberación de hidrolasas celulares provoca la formación y la difusión de sustancias vasoactivas, como las catecolaminas, la histamina, la 5-OH-triptamina que mediante la vasoconstricción reducen ulteriormente la perfusión tisutal. El factor depresor del miocardio puede también ser liberado en estas circunstancias.
4. La pérdida de función barrera de la mucosa hace posible la traslocación bactérica.
5. Aparición de la coagulación intravascular diseminada.

El paciente con isquemia intestinal presenta toda una serie de alteraciones en los parámetros sanguíneos: hemoconcentración (debido al secuestro de líquidos en intestino y a la hemorragia endoluminal), leucocitosis con neutrofilia, acidosis metabólica, elevación de fosfatos inorgánicos (se originan de la disgregación de las células de la mucosa intestinal isquémica, entran en el círculo mesentérico-portal y son bloqueados a nivel hepático; cuando la concentración en sangre portal excede la capacidad de captación hepatocítica, superan el filtro hepático y entran en el círculo sistémico; de esta manera la hiperfosfatemia se verifica en las fases medias y tardias de la isquemia intestinal(379)). Otros parámetros se han intentado encontrar alterados en sangre: elevación de las transaminasas, LDH, creatinfosfoquinasa, fosfatasa ácida y alcalina, ribonucleasa, amilasas y potasio y el sodio, que pueden estar aumentados en curso de isquemia intestinal(380).

I.6.4. Los procesos intestinales de absorción-secreción hidroelectrolítica en curso de isquemia mesentérica.

Aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico completo por el cual los procesos de absorción-secreción se alteran en curso de isquemia intestinal se han encontrado

toda una serie de alteraciones que pueden participar en la fisiopatología de la absorción-secreción hidroelectrolítica en curso de isquemia mesentérica. De esta manera se considera que la isquemia celular desencadena la secreción de mediadores (PG, histamina, VIP)(365),(366) que aumentan la permeabilidad vascular; la lesión vascular puede provocar oclusión venosa con éstasis; la isquemia intestinal desencadena la activación de enzimas proteolíticas -que lesionan la membrana celular y la barrera mucosa-(368), la producción de radicales superóxidos(369) -que lesionan los lípidos de membrana- e hipoxia -que lesiona las bombas electrolíticas de membrana-: todo esto permitiría el paso por difusión pasiva de agua, electrolitos y plasma al interior del lumen intestinal. Cuando la isquemia es localizada en un segmento intestinal, el segmento no isquémico, en respuesta a la lesión, también sufre alteraciones en los procesos de absorción-secreción, debido, entre otros hechos, al aumento de la permeabilidad vascular en respuesta a la liberación de sustancias vasoactivas(381).

I.6.5. Tratamiento.

La isquemia intestinal puede ser abordada con terapia médica y con cirugía. Esta tesis contempla la primera parte del tratamiento.

El tratamiento médico conservador puede proponerse cuando la objetividad abdominal y el cuadro clínico consienten excluir la presencia de un proceso peritonítico que impone el acto quirúrgico. Las formas no oclusivas de isquemia mesentérica aguda e isquemias locales con desequilibrio electrolítico encuentran una primera indicación médica, que podrá ser seguida de cirugía. Los objetivos terapeúticos propuestos comprenden en primer lugar la recuperación de la situación hemodinámica, manteniendo la función cardíaca, reducir la fuga de líquidos del lecho vascular y reintegrar la masa circulante. Las pérdidas iniciales de agua y electrolitos y proteinas deben ser repuestos inmediatamente, ya que ocasionan viscosidad sanguínea, disminución en el volumen circulante y disminución del flujo sanguíneo intestinal. La reposición hidroelectrolítica debe realizarse con control de la PVC, la diuresis y el hematócrito. Dependiendo de la situación del paciente, pueden administrarse soluciones equilibradas, coloides o soluciones proteicas.

Alcanzado el primer objetivo, en presencia de vasoconstricción persistente pueden usarse fármacos vasodilatadores (papaverina, PG E1, glucagón, isoproterenol). Otros autores han ensayado el uso combinado de vasodilatadores y heparina/trombolíticos (estrepto/uroquinasa)(382).

Otros fármacos que pueden administrarse son: antibióticospara la invasión bactérica y la toxemia, heparina y corrección del equilibrio ácido-base con cristaloides adecuados.

I.7. La experimentación animal.

I.7.1. Aspectos deontológicos.

Todos los estudios experimentales sobre animales exigen un conjunto de normas deontológicas que varios organismos competentes las han concretado en recomendaciones y principios directivos.

Las directrices que habitualmente se usan en investigación animal provienen de las Recomendaciones de la Declaración de Helsinki(383), de los Principios Directivos de la Sociedad Americana de Fisiologia(384), de las Normativas de la Unión Europea(385) y de las particulares directivas de cada pais.

EL Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, bajo los

auspicios del Comité Asesor de Investigación Médica de la OMS elaboró en 1985 el Código de Etica Animal que comprendía los principios internacionales de investigación biomédica con uso de animales(386).

Los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki son los siguientes:

1. La investigación clínica debe atenerse a los principios morales y científicos que justifican la investigación médica y debería estar basada sobre experimentos de laboratorio y sobre animales o sobre otros datos que sean cientificamente probados.

2. La investigación clínica deberá desarrollarse solamente por personas cualificadas en el campo científico y realizarse bajo la supervisión de personas de prestigio en el ámbito médico.

3. La investigación clínica no puede legítimamente desarrollarse si el objetivo que se propone no es proporcionado al riesgo al cual el animal o el paciente son sometidos.

4. Cada proyecto de investigación clínica debería ser precedido de una valoración minuciosa de los riesgos que comporta, confrontándolos con los beneficios previstos por el paciente o por otros.

5. Particular atención prestará el médico en las experimentaciones clínicas en las cuales la personalidad del paciente corre el riesgo de ser alterada por fármacos empleados o por el propio diseño experimental.

Los principios del Consejo de Dirección de la Sociedad Americana de Fisiologia pueden ser resumidos en los siguientes:

1. En los laboratorios serán usados solamente animales adquiridos legalmente y su manutención y uso serán en cada caso siguiendo las leyes y los reglamentos federales, estatales y locales.

2. Los animales del laboratorio deberán ser vigilados y mantenidos lo mejor posible en el aspecto de su bienestar corporal; deberán ser tratados cuidadosamente, nutridos de manera correcta y el ambiente en el que vivan deberá estar en buenas condiciones desde el punto de vista sanitario.

3. La sensibilidad dolorosa deberá eliminarse mediante anestésicos apropiados durante las intervenciones quirúrgicas. Si es necesario interrumpir la anestesia durante la experimentación, se deberá reducir al mínimo el sufrimiento mediante soluciones adecuadas. Los miorelajantes no son anestésicos y no deberían usarse solos como único medio para la inmobilización durante la intervención.

4. Cuando el programa experimental no prevea el despertar del animal de la narcosis, el animal debe ser eliminado con métodos humanitarios al finalizar las observaciones.

5. El tratamiento postoperatorio de los animales deberá reducir al mínimo los sufrimientos y será conforme a cuanto viene aplicado en la Medicina Veterinaria.

6. Cuando los animales sean usados por estudiantes para su preparación y para el progreso de la ciencia, las operaciones se desarrollarán bajo la directa supervisión de un docente o de un investigador experto.

Los Principios Internacionales para la investigación biomédica con uso de animales son 11:

I. Los avances de la biología y el desarrollo de mejores medios para la protección de la salud y el bienestar de hombres y animales requieren el uso para experimentación de animales vivos intactos de una gran variedad de especies.

II. Los protocolos que permitan el uso de modelos matemáticos, simulación con ordenadores y sistemas biológicos *in vitro* deberían ser usados cuando fuera posible.

III. Los animales de experimentación deberían ser tenidos solo en cuenta después de considerar su importancia para la salud del hombre o del animal y el avance de la biología.

IV. Los animales seleccionados para un experimento deberían ser de especies y calidad apropiadas, y el mínimo numero exigido, para obtener resultados válidos científicamente.

V. Los investigadores y otro personal nunca deberán tratar mal a los animales, debiendo vigilar sus cuidados y uso, evitando cualquier hecho que provoque malestar, *stress* o dolor.

VI. Los investigadores deben asumir que los procedimientos que pudieran causar dolor en seres humanos causan dolor en otras especies de animales vertebrados aunque mucho queda todavía por saber sobre la percepción del dolor por parte de los animales.

VII. Los procedimientos con animales que puedan causar más de un dolor momentáneo, aunque sea mínimo, deberían ser realizados con adecuada sedación, analgesia o anestesia de acuerdo con la práctica veterinaria común. La cirugia y otros procedimientos dolorosos no deberían ser realizados en animales no anestesiados paralizados con agentes químicos.

VIII. Cuando deba renunciarse a lo expuesto en el artículo VII, las decisiones que deban tomar los investigadores deberán ser realizadas teniendo en cuenta los articulos IV, V y VI. Estas renuncias no deberán realizarse con el objetivo de docencia o demostración.

IX. A l acabar, o cuando sea apropiado, un experimento, los animales que deberán sufrir dolor crónico, *stress*, malestar y que no pueden ser recuperados, deberían ser eliminados sin dolor.

X. Las mejores condiciones de vida deberían ser mantenidas para los animales sometidos a estudios biomédicos. Normalmente, los cuidados de los animales deberían estar bajo inspección de veterinarios que tengan experiencia en laboratorios de animales. En cualquier caso, los cuidados veterinarios deberían estar disponibles.

XI. Es responsabilidad del director del Instituto o departamento que use animales asegurarse que los investigadores y el personal están apropiadamente cualificados o tengan experiencia para realizar experimentos sobre animales. Deberían programarse cursos especiales para el aprendizaje de estos experimentos.

La Normativa Europea sobre investigación con animales es recogida en la Directiva Comunitaria 86/609 CEE. Esta Normativa está dividida en varios apartados:

1. Disposiciones generales, donde se definen conceptos generales como animal, animal de experimento, animal de cría, experimento, autoridad responsable del control de los experimentos, persona competente, establecimiento, establecimiento de cría, establecimiento proveedor, establecimiento utilizador, adecuadamente anestesiado y eliminación con métodos humanitarios.
2. Definición del permiso de uso de animales para experimentación.
3. Defiinición de la necesidad del uso de los anaimales para experimentación.
4. Normativa para el suministrador de animales para experimentación.
5. Normativa para los permisos para efectuar experimentación animal.
6. Normativa para los establecimientos donde se efectua la experimentación animal.
7. Sanciones administrativas y penales para salvaguardar la Normativa.

Cada Estado miembro ha debido adecuar esta Normativa a sus Reglamentos Internos. Italia lo hizo en 1992 y España en 1995. Este trabajo se guió por la Normativa Europea adaptada a la Italiana en la parte de la experimentación realizada en Italia y a la Normativa Europea sin adaptación a la española -por que no existía- en la parte del experimento efectuado en España.

I.7.2. Breve aproximación a la anatomía y fisiología del aparato gastrointestinal de la

rata.

La rata albina es un animal utilizado ampliamente en las actividades de investigación. Es un animal manso, limpio, fácil de manejar, resistente a las infecciones y poco costoso de mantener; tolera muy bien las intervenciones quirúrgicas y es particularmente util en cirugía experimental. Una dificultad para el uso de la rata era, hasta hace poco tiempo, el problema técnico. La microcirugía, con el uso de medios ópticos de magnificación y el instrumental apropiado han permitido superar estas dificultades.

La rata albina es un omnivoro que puede alcanzar y superar los 3 años de edad, se reproduce desde el 3er mes de vida, con nidadas numerosas, que se repiten en cada estación; la gestación dura poco más de 3 semanas y el número de neonatos oscila desde 6-7 a 11-12(387). Algunas neoplasias presentan un desarrollo similar al del hombre: adenocarcinoma del ovario, carcinoma mamario, dermatofibroma, carcinoma espinocelular y fibroadenoma de la piel, entre los más importantes(386)

El intestino de la rata albina comprende el duodeno, el yeyuno, el ileon, el colon y el recto (Figura 1-31, esquema anatomia).

El duodeno atraviesa transversalmente hacia la pared abdominal derecha presentando dos curvaduras, una hacia el hígado y el riñón derecho y otra cranealmente, que constituye el duodeno ascendente. La mucosa del duodeno forma crestas de 1mm de altura. Hacia el ileon, las vellosiades decrecen en número y tamaño. En la mitad distal del duodeno empiezan a aparecer las placas de Peyer que pueden alcanzar un diámetro de 5 mm.

El yeyuno es la parte más larga del intestino con un mesenterio de hasta 70 mm que hace que las asas se depositen plegadas en el abdomen. Las vellosidades tienen una disposición longitudinal, al contrario del duodeno, que las tiene perpendiculares al eje axial(388).

El ileon es conectado al ápice del ciego mediante la plica ileoncecal triangular: su apertura al ciego está intimamente relacionada con el inicio del colon. Las vellosidades son iguales a las del yeyuno. Yeyuno e ileon miden por termino medio de 70 a 90 cm(389). Las vellosidades intestinales contienen un vaso linfático axial que discurre entre las criptas de Lieberkühn hacia la red linfática de la submucosa, ramas arteriales paraaxiales que en el ápice de la vellosidad se divide en una red de capilares que forman la red capilar subepitelial y dos o tres venas que discurren por la periferia de la vellosidad y que drenan en el plexo venoso de la base, que a su vez comunica con el plexo venoso de la submucosa.

El ciego se localiza en la parte caudal izquierda abdominal pero su amplio mesenterio permite su localización en otros puntos. Todas las capas del ciego son más delgadas que el resto del intestino. El colon tiene una longitud media de 15-20 cm, y está desprovisto de tenias musculares(390). El recto discurre como un tubo recto en la linea media hacia la pelvis y el termina en el ano; normalmente contiene material fecal compacto en bolas.

La irrigación arterial del intestino de la rata blanca procede de la arteria mesentérica craneal y caudal, ramas de la aorta abdominal (Figura 1-32, esquema anatomia). La arteria mesentérica craneal se divide en 5 ramas: arteria cólica media, arteria pancreaticoduodenal caudal, arteria cólica derecha, arterias yeyunales y arteria ileoncecocólica que a su vez da tres ramas: arteria *colicus*, arteria *ilei* y arteria *cecalis*. La arteria mesentérica caudal se divide en dos ramas: arteria cólica izquierda y arteria rectal craneal. Los vasos venosos siquen un trayecto paralelo.

Los valores hematológicos y metabólicos más importantes de la rata Wistar -especie utilizada en este experimento- se presentan en la **Tabla 1-11**.

CONSTANTE	MACHO	HEMBRA
Na sérico (mEq/L)	140±2	138±1
K sérico (mEq/L)	5,2±0,5	5,2±0,5
Glucosa sérica (g/L)	1,38±0,19	1,39±0,14
BUN sérico (g/L)	0,39±0,05	0,43±0,05
Colesterol sérico (g/L)	0,71±0,07	0,75±0,11
Proteinas sérica (g/L)	73±2	74±2
SAP (mU/mL)	137±16	76±30
ASAT (SGOT) mU/mL	125±18	142±55
ALAT (SGPT) mU/mL	38±4	44±13
Hemoglobina (g/100)	16,2±0,3	15,5±0,4
Hematocrito (%)	47±2	45±2
Eritrocitos (E + 03)	8892±356	8052±253
Leucocitos (mm^3)	8730±1895	7180±1332
Reticulocitos (% o)	5±2	6±3

Tabla 1-11. Valores basales metabólicos y lumiológicos de la rata Wistar de 4-5 meses. (Datos ofrecidos por la compañia importadora de estos animales Charles River Co, France).

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

II. Justificación, hipótesis y objetivos del trabajo.

La somatostatina es una hormona tetradecapéptido que parece tener numerosas y diferentes funciones fisiológicas en el hombre. Fue descubierta como un potente inhibidor hipotalámico de la liberación del factor de crecimiento; sin embargo la somatostatina también existe en otras áreas corporales donde tiene otras importantes funciones.

A través de una vía compleja, la somatostatina inhibe el volumen de las secreciones gastrointestinales mediante la disminución de la secreción de Na, Cl y agua en la luz intestinal y la estimulación de la absorción intestinal de agua y electrolitos. La hormona estimula las vías nerviosas inhibidoras e inhibe las vías nerviosas excitadoras intestinales con un neto efecto de disminución de la peristalsis. Otros efectos de la somatostatina son la disminución del flujo sanguíneo intestinal, efectos analgésicos por su parcial afinidad a los receptores opiáceos, control de la renovación de la mucosa intestinal por su acción sobre las criptas y estimulación o inhibición de otras hormonas gastrointestinales, como el VIP.

Sin embargo, la somatostatina no puede ser usada terapeúticamente por su corta vida media plasmática. Para ello se aisló la parte activa de la molécula, obteniendo derivados sintéticos con los mismos efectos biológicos pero con una vida media superior a su precursor. Una de estas moléculas es el SMS 201-995 u octreotide.

Los mecanismos biológicos sobre los que actua el octreotide se encuentran alterados en un grupo importante de patologías intestinales. De entre ellas destacan dos grupos de lesiones de interés quirúrgico: la oclusión intestinal y la isquemia intestinal. Efectivamente, en ellas se asiste a una alteración de las funciones de absorción-secreción intestinal, del flujo sanguíneo, de la integridad celular y de la motilidad. En situaciones agudas se acepta que el tratamiento de elección es el quirúrgico, limitando el tratamiento médico (hidratación, antibióticos, SNG, fundamentalmente) a un campo coadyuvante y de aplicación temporal o paliativo. Sin salir de esta justa distribución de competencies terapeúticas no se han ensayado en profundidad los efectos que podría tener el octreotide como aporte a la terapia médica en estas patologías.

En los últimos años han proliferado numerosos estudios donde se otorgan nuevas funciones al octreotide que pueden ser susceptibles de uso en la oclusión y en la isquemia intestinal. Por otro lado, han aparecido paralelamente otros estudios que proporcionan un conocimiento más claro en el campo todavía confuso de la fisiopatología de estas lesiones y sobre las cuales el SMS 201-995 podría actuar: efectos citoprotectores, efectos inhibidores de las protesas pancreáticas, efectos sobre el equilibrio ácido-base intestinal, entre otros.

Todo trabajo donde se aplican los efectos de un fármaco debe realizarse en un correcto orden subsidiario de planificación, siendo el primer nivel el estudio experimental antes de poder pasar a su uso en humanos.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

En base a estas consideraciones, planteamos la hipótesis que el SMS 201-995 u octreotide, derivado activo de la somatostatina, posee efectos beneficiosos sobre la oclusión y la isquemia intestinal de aparición aguda, mejorando las consecuencias de las alteraciones fisiopatológicas y en consecuencia proponemos la posibilidad de verificar en qué medida posee un determinado efecto terapeútico.

OBJETIVOS DEL TRABAJO.

Para verificar esta hipótesis hemos diseñado un estudio experimental sobre la rata Wistar que contempla el estudio de tres lesiones oclusivas y de tres lesiones isquémicas intestinales que se observan con una alta frecuencia en la práctica clínica diaria (oclusión intestinal completa, oclusión intestinal parcial, oclusión intestinal completa con estrangulación de asa, isquemia intestinal parcial permanente, isquemia intestinal permanente de todo el territorio de la arteria mesentérica superior e isquemia intestinal temporal del territorio de la arteria mesentérica superior).

Este estudio experimental ha comprendido una evaluación bioquímico-clínica, histológica y de supervivencia de estas seis patologías a través de un protocolo en el cual ha sido administrado el octreotide como única opción terapeútica farmacológica formulándose los siguientes objetivos:

1. Comprobar el efecto que el fármaco posee sobre las funciones de absorción-secreción intestinales en el curso de estas patología mediante el estudio de la concentración y la secreción total intestinal de Na, K, Cl, bicarbonato y volumen intestinal después de un tiempo preciso desde la realización de la lesión y analizar si este efecto es diverso en cada patología e independiente de las mismas.
2. Comprobar las variaciones séricas de los electrolitos Na, K, Cl y bicarbonato entre los animales tratados y los controles y en cada patología en particular después de un tiempo preciso desde la realización de la lesión. Estudiar si estas variaciones son diversas en cada patología e independientes de ellas.
3. Comprobar las diferencias en los parámetros clínicos estudiados entre los animales tratados y los controles para cada patología.
4. Analizar las relaciones intercompartimentales del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base en cada patología para verificar si los efectos del octreotide sobre las funciones intestinales repercuten en una mejoría de la homeostasis.
5. Estudiar los efectos que el octreotide provoca, directa o indirectamente en las distintas capas de pared intestinal mediante un estudio histopatológico cuyos resultados son reflejados en parámetros cuantitativos através de un sistema de puntuación, mediante el diagnóstico anatomopatológico macroscópico y mediante un estudio ultraestructural con microscopio electrónico de barrido.
6. Comprobar si el octreotide puede mejorar la supervivencia en presencia o ausencia de recuperación de la volemia con hidratación parenteral en cada una de las patologías estudiadas.
7. Estudiar los efectos directos e indirectos del octreotide respecto al placebo en las variaciones de BUN y de Pi cuando las patologías observadas son consideradas letales, en ausencia de algún tratamiento definitivo y/o electivo y con un único soporte de hidratación parenteral.
8. Comprobar si las alteraciones observadas en los resultados bioquímico-clínicos, histológicos y de supervivencia estudiados en los animales controles sancionan o no los correspondientes esquemas fisiopatológicos que actualmente se asocian a la oclusión y a la isquemia intestinal.

III. Material.

III.1. Animales.

III.1.1. Características generales de la rata Wistar.

La rata Wistar, utilizada en esta experimentación, fue seleccionada por HH Donaldson a principios de este siglo en el Instituto Wistar de Estados Unidos. Su nombre es Ico: WI (IOPS AF/Han). Es una rata albina, de tamaño medio, con una buena tasa de crecimiento, dócil y fácil de manipular.

La rata Wistar es considerada como un animal polivalente desde el punto de vista experimental, con una vida media larga que la hace especialmente útil en estudios de supervivencia, de patología tumoral y de técnicas estereotáxicas cerebrales.

En este experimento se utilizaron solamente machos con un peso entre 350 y 400 gr.

III.1.2. Alimentación y cuidados generales.

En los estabularios en donde se han mantenido a los animales, todas las ratas tuvieron un periodo de acomodación de 7 días antes de entrar en el protocolo experimental. Fueron alimentadas con purina de rata y agua corriente de uso humano ad libitum. Se efectuaron controles diarios para verificar las condiciones físicas.

Los ambientes en los locales de permanencia de los animales de la experimentación tuvieron las siguientes características:

1. Ventilación: sistema de ventilación adecuado a las exigencias, para eliminar el exceso de calor y humedad y para permitir la entrada de aire puro y eliminar los olores, los gases tóxicos, el polvo y todo tipo de material infeccioso. El aire fue renovado frecuentemente (15/20 recambios/hora).
2. Temperatura: Controlada con termostato, osciló entre 20-24 grados.
3. Humedad: Las variaciones extremas de humedad relativa (HR) fue mantenido entre 55% 10%, sin superar nunca por debajo el 40% y por encima el 70%.
4. Iluminación: Los animales tuvieron iluminación artificial controlada.
5. Ruidos: Considerando que los ruidos pueden constituir un factor de molestia para los animales, los estabularios utlizados tienen un diseño arquitectónico que evita al máximo este elemento distorsionador.

Los animales fueron transportados aplicando las directivas 77/489 CEE y 81/389/CEE.

III.2. Material quirúrgico.

III.2.1. Instrumental.

Laparotomía: Se usaron hojas de bisturí del 10 con el mango de bisturí, tijeras puntiformes pequeñas y pinzas quirúrgicas. Para cerrar la herida, seda 00, portagujas.

• Intervenciones sobre el intestino y vasos intraabdominales: hojas de bisturí del 15 y del 11 con el mango, tijeras de disección, tijeras vasculares de disección, tijeras de Mayo, tijeras microquirúrgicas, pinzas de disección con y sin dientes, pinzas de Bakey, pinzas para

disección delicada, autoretractores, clamps bulldog, pinzas Klemer pequeñas curvas y rectas, hemóstatos. Seda 000 y 0000, tubo de acero inoxidable 0.2x2 cm. Gasas, aspirador, suero fisiológico. El material procedió en parte de Chevalier Fres, SA, Paris.

• Cateterización de la vena yugular externa: Bisturí con hoja del 10, tijeras de disección delicada, pinzas microquirúrgicas, tijeras microquirúrgicas, seda 0000, catéter epidural de infusión con salidas laterales de diámetro interno 0.5 mm, diámetro externo 1.10 mm (Terumo, EN-C 1795), portaagujas, seda 00 para cerrar y fijar catéter, jeringa de 50 mL, catéter de conexión 17G en PVC. El instrumental procedió de Chevalier Fres, SA, Paris. Para evitar la obstrucción: tridodecilmetilamonio clorado, soluciones heparinizadas (5 U/mL, 20 U/mL y 100 U/mL), agua destilada y etanol; para prevenir la infección: heparina, gentamicina, quimiotripsina. El material farmaceútico procedió del Servicio de Farmacia del Hospital General Provincial de Milán San Carlo Borromeo (Italia).

III.2.2. Esterilidad.

Los quirófanos donde se procedió a operar a los animales eran limpios antes y durante la experimentación. Las salas tenían un sistema de ventilación con cambio de aire automático, temperatura entre 20-24 grados y humedad entre 50-60%. Una de las salas era acondicionada con flujo laminar.

Durante el protocolo de supervivencia el material utilizado fue esterilizado con óxido de etileno y durante el protocolo de estudio bioquímico e histológico el material fue esterilizado con clorhexidina glucorada en alcohol 70%.

III.2.3. Anestésico.

El protocolo no contempló la utilzación de inducción anestésica ni de miorrelajación.

En el protocolo bioquímico e histológico y en la Fase B, con la previsión de no más de 120 minutos de intervención, se utilizó el hidrato de cloral (Panreac, PRS, Montplet & Esteban SA, Barcelona), por vía intraperitoneal, a la dosis de 400 mg/Kg de peso, que proporciona un tiempo de anestesia de 60 a 120' y un tiempo de sueño de 2-3 h, con efectos analgésicos. En la Fase C se utilizó eter etílico en máscara.

En el protocolo de supervivencia, con y sin NPT, el anestésico utilizado fue el uretano (Probus, SA), a la dosis de 1000 mg/Kg por vía peritoneal, que proporciona un tiempo de anestesia de 6 a 8 horas. La dosis fue repetida durante todo el experimento cada 6-8 horas hasta la muerte del animal.

No fue necesario aplicar ventilación asistida y durante toda la experimentación se mantuvo la temperatura corporal (ver IV.2.4.) y se controló la función respiratoria (ver IV.2.4.).

No se conocen hasta el momento interacciones entre los fármacos anestésicos usados y el octreotide.

Las técnicas quirúrgicas usadas permitieron evitar pérdidas sanguíneas intraoperatorias.

III.3. Material nutricional.

III.3.1. Aparatos de fijación y vías de infusión venosa.

El material utilizado para administrar la terapia endovenosa en el periodo de

supervivencia ha sido un modelo diseñado por Steffens en 1969 y posteriormente adaptado. Consiste en una chaqueta de fijación cervical, una traba de fijación, un cateter metálico elástico de 2 mm de diámetro interno y 20 cm de longitud, un adaptador rotatorio de 1 vía para infusión y el pedestal de fijación correspondiente (Alice King Chatham, Los Angeles CA).

El catéter se introduce en la vena yugular, tunelizándolo subcutáneamente (ver IV.2.2.10.), haciéndolo salir a nivel cervical; posteriormente se introduce a través el catéter metálico elástico hasta hacerlo salir por el orificio opuesto, donde se conecta al extremo OUT del adaptador rotatorio. Del extremo IN de este adaptador se conecta un catéter en PVC que se ensambla a la bomba de infusión contiua. A nivel cervical del animal el catéter metálico se fija mediante una traba al segmento dorsal de la chaqueta cervical y ésta, a cada lado, con la chaqueta propiamente dicha.

III.3.2. Bomba de infusión.

Se utlizaron para la hidratación parenteral bombas de infusión KDS 100 (KD Scientific Syringe Pumps. KD Scientific Inc, Boston MA). Se trata de bombas de infusión contínua, con control automático del volumen e indicación del volumen administrado y el que queda por administrar, según la velocidad de paso.

III.3.3. Líquidos y material de infusión.

Los animales del estudio bioquímico no recibieron apoyo infusional, mientras que parte de los animales del estudio de supervivencia sí.

Este apoyo consistió en infusión endovenosa continua, mediante bomba de infusión y a través del catéter en la yugular, de una solución de Ringer lactado a 0.25 mL/100 gr de peso/hora con 0.1% de albúmina sérica bovina. El Ringer lactado aportó 130 mEq/L de sodio, 3 mEq/L de calcio, 4 mEq/L de potasio, 109 mEq/L de cloro, y 28 mEq/L de lactato. El pH de la solución fue de 5.1 y la osmolaridad media de 273 mOsm/L. Cada dia, los animales supervivientes fueron pesados para adaptar las necesidades infusionales a su nueva masa corporea.

III.4. Octreotide.

El SMS 201-995 fue obtenido de los laboratorios Italfarmaco SpA (Milán. Italia), bajo licencia de Sandoz (Basilea, Suiza). Se utilizaron para el protocolo ampollas de 0.05 mg de octreotide en 1 ml de solvente, es decir, 50 gr de principio activo por ampolla. La dosis que se suministró durante todo el experimento, en todas sus fases, fue de 10 gr/100 gr de peso/8 horas, pesando el animal antes de administrar el medicamento, para adaptar las dosis a la masa corporea del momento. El volumen de principio activo a administrar se disolvió con suero salino fisiológico hasta alcanzar 2 mL de solución.

Se siguieron todas las recomendaciones de la casa farmaceútica para conservar el producto.

III.5. Material para la obtención y estudio de las muestras.

III.5.1. Muestras bioquímicas.

Para la obtención de muestras de sangre venosa se utilizaron jeringas de 2 mL con agujas 23 G. Las muestras se recogieron en recipientes Ependorf. Los aparatos centrifugadores utilizados fueron dos: para el Na, Cl, K y bicarbonato Biofuge A (Heraeus Christ) y para el fósforo inorgánico y la urea, ALC 4225 Centrifuge. El analizador por fotometría de flama procedió de Instrumentation Laboratory 943 y para el fósforo inorgánico y la urea, se utilizó un 717 Automatic Analyzer Hitachi calibrados ambos para medir con precisión los valores esperados en los animales. Se emplearon pipetas de vacio de 1 y 2 mL. Los reactivos utilizados procedieron de Instrumentation Laboratory.

El procesamiento del volumen del contenido intestinal requirió jeringas de 10 y 20 mL, probetas de 10 y 20 mL, aparato centrifugador ALC 961R Centrifuge RCF Meter y pipetas de vacio de 5, 10, 15 y 20 mL.

Para la conservación de las muestras se utilizaron congeladores Jovan VX 430 y Revco Giralt

III.5.2. Muestras histológicas.

Para extracción de las muestras se utilizó el instrumental señalado en IV.1.2.1. Las muestras se fijaron en formol 6% en recipientes de vidrio oscuro y a temperatura ambiente. La deshidratación se llevó a cabo con alcholes y xiloles de Panreac, PRS, Montplet & Esteban SA, Barcelona Las muestras se incluyeron en parafina (Panreac, PRS, Montplet & Esteban SA, Barcelona). Para la preparación de las secciones se utilizaron: el micrótomo Rj Helldeberg, un calentador de agua P Selecta, portaobjetos 76 x 26 Knittel Glaber

La coloración de las muestras necesitó los siguientes materiales:

1. Hematoxilina-Eosina: hematoxilina, alcohol etilico, potasio alume, agua destilada, óxido mercúrico, ácido acético glacial, eosina soluble en agua
2. Hematoxilina-Fuscina: hematoxilina, alcohol etílico, potasio alume, agua destilada, óxido mercúrico, ácido acético glacial, fucsina ácida.
3. Tricrómico según método de Masson: ponceau 2R, fucsisna ácida, ácido acético, ácido fosfomolíbdico, agua destilada, azul de anilina.
4. PASS A/B: Ácido periódico acuoso, azul de toluidina, fucsina básica, agua destilada, metabisulfito sódico, ácido hidroclorhídrico, carbón decolorante, hematoxilina, alcohol etílico, potasio alume, óxido mercúrico, ácido acético glacial.

Los reactivos procedieron de Panreac, Merck y Analyticals Carlo Erba.

Las sucesivas deshidrataciones con alcoholes y xiloles se efectuaron con material procedente de Panreac, PRS, Montplet & Esteban SA, Barcelona.

Los cubreobjetos y la cola procedieron respectivamente de DPX, BDH Laboratory Supplies (Poole, England) y Hirschmann (24 x 60 mm)

Los microscopios de lectura utilizados fueron Olympus BH 2

Las fotografías de las preparaciones se realizaron en un Olympus B202 y Olympus PM20

III.5.3. Muestras ultraestructurales.

Para la obtención de las muestras se utilizaron los instrumentos quirúrgicos descritos en IV.1.2.1. La limpieza de las muestras se realizó en un aparato de ultrasonidos P Selecta Ultrasons. La fijación se obtuvo con glutaraldehido y tampón fosfato, las sucesivas limpiezas y deshidrataciones con solución tamponada y acetona a diluciones decrecientes. Los reactivos procedieron de Panreac, PRS, Montplet & Esteban SA, Barcelona.

El procesamiento las muestras para su lectura se realizó con un aparato de Critical Point Dryer (CÁMARA CPD) Para la posterior preparación se utilizaron solución argéntica y oro (Panreac, Barcelona). Las muestras se secaron en una estufa convencional.

El microscopio electrónico utilizado fue Zeiss DSM 940A Scanning Electron Microscope.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

IV. Métodos.

IV.1. Distribución de los animales y protocolo general.

IV.1.1. Estudio bioquímico (bh).

Para el estudio bioquímico, los animales han sido randomizados en 6 grupos, correspondientes a las 6 patologías estudiadas (OIC, OIP, OICE, OVMTP. OVMTT, OVMPP).Cada grupo comprendió 2 subgrupos de 10 animales, que correspondieron a tratados (O) y controles (C). De esta manera se utilizaron en esta parte del experimento 120 animales. Esta distribución se presenta en la Figura 4-1**.**

IV.1.2. Estudio de supervivencia (s).

IV.1.2.1. Con soporte hídrico (sh).

Se utilizaron 120 animales randomizados en 6 grupos de 20 ratas cada uno, correspondientes a las 6 patologías en estudio (OIC, OIP, OICE, OVMPP, OVMTP, OVMTT). En cada grupo, 10 animales recibieron tratamiento y10 placebo (Figura 4-2).

IV.1.2.2. Sin soporte hídrico (s).

Al igual que el estudio precedente, la distribución de animales fue de 6 grupos correspondientes a las 6 patologías en estudio, cada una de las cuales con un subgrupo control de 10 ratas y otro también de 10 animales que recibieron la hormona sintética. En total fueron 120 los animales randomizados (Figura 4-3).

IV.1.3. Estudio histológico.

El estudio histológico ha comprendido el uso de la microscopia óptica y de la microscopia electrónica de *scanning*. Las muestras para la microscopia óptica han procedido de los 120 animales del estudio bioquímico (una muestra por animal); las muestras para el microscopio electrónico de *scanning* han procedido de 24 animales (4 por patología, 2 controles y 2 tratados) que no han entrado en el estudio bioquímico, pero pertenecientes al mismo grupo de la experimentación, y por tanto con idénticas características, y que evidentemente han sido sometidos al mismo protocolo metodológico que los animales del estudio bh. La distribución de los animales para el estudio histológico se muestra en la Figura 4-4**.**

IV.2. Fases del protocolo general por estudios.

IV.2.1. Estudio bioquímico histológico (bh).

El estudio ha sido dividido en cinco fases (A, B, C, D y E) (Figura 4-5).

1. Fase bh-A. Ha durado una semana y corresponde al tiempo de aclimatación de los animales al estabulario.

2. Fase bh-B. Practicada 24 horas antes de la primera intervención y en la cual se ha extraido una muestra de sangre venosa de una vena caudal para el estudio de los valores basales de Na, K, Cl y bicarbonato. Durante estas 24 horas, los animales solo se alimentaron con agua potable *ad libitum.*

3. Fase bh-C. Primera intervención quirúrgica. Tras someter al animal a la anestesia con hidrato de cloral 400 mg/Kg de peso por vía intraperitoneal, se midió el perímetro centroabdominal, se rasuró la zona abdominal, y se preparó el campo desinfectando la zona con povidona yodada. Posteriormente se efectuó una incisión laparotómica mediana xifopúbica en dos tiempos (estrato cutáneo y subcutáneo y estrato musculo-peritoneal), con exploración de la cavidad abdominal y realización de la lesión quirúrgica letal (oclusión total, oclusión parcial, oclusión total con estrangulación de asa, isquemia mesentérica total permamente, isquemia mesentérica total temporal e isquemia mesentérica parcial, de acuerdo a las técnicas explicadas en el apartado IV.4.). Se midió la circunferencia intestinal 5 cm cranealmente a la lesión quirúrgica en OIC, OIP, OICE y a 10 cm de la válvula ileocecal en OVMTT, OVMPP y OVMTP. Esta fase finalizó con el cierre de la incisión laparotómica con seda 00 (en dos estratos, musculo-peritoneal y cutáneo), la administración de la primera dosis de fármaco-placebo y los cuidados postoperatorios indicados en el apartado IV.5.

4. Fase bh-D. De 36 horas de duración, excepto el grupo OVMTP, que tuvo una duración de 7 horas. Comprendió el periodo de desarrollo de los fenómenos fisiopatológicos sistémicos derivados de la lesión quirúrgica letal y el tiempo de acción del fármaco. Durante este periodo, se administró el fármaco a las dosis y en los tiempos indicados en IV.6. y se tuvo en observación al animal.

5.Fase bh-E. Segunda intervención. Corresponde a la fase de obtención de muestra y lectura de las lesiones.

- Estudio bioquímico e histológico para microscopia óptica. El animal fue anestesiado con éter etílico en máscara. Una vez alcanzada la anestesia, se midió el perímetro centroabdodminal y se procedió a abrir la herida laparotómica. A la exploración general, se anotaron los siguientes datos cualitativos:

1. Aspecto del líquido peritoneal. Variables: seroso, hemorrágico, serohemorrágico, ocre, escaso volumen.

2. Aspecto macroscópico de las asas intestinales (sea en su conjunto, sea en la zona donde se ha practicado isquemia -OICE, OVMPP-). Variables: cianosis, necrosis, perforación, edema, eritema, adherencias.

Posteriormente se procedió a medir el diámetro del asa intestinal en la misma posición que la Fase C (a 5 cm de la válvula ileocecal cranealmente al punto de oclusión en OIC, OIP, OICE y a 10 cm de dicha válvula en el resto de patologías).

Se procedió a aislar la vena hepática portal y se extrajeron 2 mL de sangre venosa, que se colocaron en un recipiente ependorf para su centrifugación.

Se procedió entonces a liberar todo el intestino delgado, desde el ángulo de Treitz hasta la lesión quirúrgica en OIC, OIP y OICE y a 5 cm de la válvula ilceocecal en las tres lesiones quirúrgicas isquémicas, mediante ligaduras de todas las ramas tributarias de la arteria mesentérica craneal y de la arteria ileocólica, clampando ambos extremos de intestino. Se introdujo uno de los extremos en el interior de una jeringa de 10-15-20-50 mL y se abrió la luz intestinal a esta última, recogiendo todo el volumen de contenido intestinal, midiéndolo y colocándolo posteriormente en una probeta de tamaño adecuado para su centrifugación. Del intestino, de esta manera vacío, se biopsiaron los 5 primeros centímetros cranealmente al punto de obstrucción en OIC, OIP y OICE y un segmento de 5 cm cranealmente a los 5 cm últimos caudales en el resto de patologias. El procesamiento de las muestras se explica en

IV.9.1.1.

Finalmente, el animal fue sacrificado con una sobredosis inhalatoria de éter etílico.

- Estudio de microscopia electrónica. El animal fue anestesiado con éter etílico en máscara. Una vez alcanzada la anestesia se procedió a abrir la herida laparotómica. Después de la exploración general y previa ligadura de los vasos tributarios, se aislaron 5 cm de ileon proximales al punto de oclusión en OIC, OIP y OICE y un segmento de ileo de 5 cm a 5 cm de la válvula ileocecal en el resto de patologías. Las muestras se depositaron en una cápsula Petri con suero salino fisiológico al 0.9%, y se divideron en dos secciones de 2.5 cm cada una. Posteriormente las muestras se abrieron a libro mediante incisión longitudinal a nivel del mesenterio y se depositaron encima de un papel secante. Las muestras, siempre sumergidas en solución salina fisiológica en un recipiente Erlenmeyer fueron sometidas a limpieza mediante ultrasonidos en medio líquido por 10 minutos. Posteriormente fueron fijadas en una mezcla compuesta de tampón fosfato 0.1 M más glutaraldehido al 2.5% por un tiempo no superior a 24 horas ni inferior a 2 horas a una temperatura entre 4-7º C.

IV.2.2. Estudio de supervivencia (s).

IV.2.2.1. Con soporte hidratativo (sh).

El protocolo comprendió tres fases (A, B y C).

1. Fase sh-A. Comprende el periodo de 1 semana de aclimatación de los animales al estabulario. Durante las 24 horas antes de la intervención solo se les proporcionó agua potable *ad libitum*.

2. Fase sh-B. Intervención quirúrgica. Todos los animales fueron anestesiados con uretano por vía intraperitoneal a la dosis de 1000 mg/Kg de peso. Una vez el animal alcanzó la narcosis, se obtuvo una muestra basal de sangre venosa de una de las venas caudales para medir BUN y fósforo inorgánico. Después de rasurar la zona abdominal, preparar el campo y desinfectar con povidona yodada, se practicó una incisión laparotómica mediana xifopúbica de las mismas características que el realizado en bh-C, se exploró la cavidad abdominal y se procedió a efectuar la lesión quirúrgica letal según el grupo y de acuerdo a las técnicas expuestas en el apartado IV.3. Una vez cerrada la herida laparotómica con seda 00 como en bh-C, se procedió a cateterizar la vena yugular externa para conectarla a la bomba de infusión para el apoyo hídrico correspondiente, según técnica expuesta en IV.2.10. Finalmente los animales fueron observados en el postoperatorio inmediato antes de entrar en la Fase sh-C, de acuerdo a lo expuesto en el apartado IV.5.

3. Fase sh-C. Este periodo duró hasta la verificación de la muerte del animal, que estuvo anestesiado durante todo del tiempo, con dosis de uretano (1000 mg/Kg de peso) cada 6-8 horas, con apoyo hidro-electrolítico continuo y cuidados generales que se exponen en IV.4. Según se presenta en la Figura 4-6, se extrayeron a periodos determinados, según patología, muestras de sangre venosa de una de las venas caudales mediante un jeringa de 2 mL y aguja 23G. La extracción de la sangre se efectuó sumergiendo antes la cola del animal de un recipiente con agu caliente con el objeto de dilatar las venas; posteriormente eran localizadas éstas y se procedía a la extracción. La sangre se depositó en un recipiente Ependorf para su centrifugación y medición de urea y fósforo inorgánico. La experimentación finalizó cuando se verificó la muerte del animal, controlando la hora en que aconteció.

IV.2.2.2. Sin soporte hidratativo (s).

Figura 4-7

El protocolo comprendió tres fases (A, B y C).

1. Fase s-A. Periodo de aclimatación de 7 días. Veinticuatro horas antes de la intervención los animales solo tuvieron a disposición agua potable *ad libitum*.

2. Fase s-B. Intervención quirúrgica. El protocolo fue idéntico al estudio con apoyo hidratativo sea en la aplicación de la anestesia, sea en las diversas técnicas quirúrgicas, a diferencia de la cateterización de la vena yugular externa que en esta parte del estudio no se realizó. Los animales permanecieron anestesiados durante todo el experimento que terminó con la verificación de la muerte, que se anotó en la estadística correspondiente. Unicamente recibieron el tratamiento o placebo según el subgrupo. Tampoco se obtuvieron muestras de sangre venoso de las venas caudales. Todos estos animales recibieron los cuidados adecuados señalados en IV.4.

3. Fase s-C. Seguimiento de la supervivencia de los animales hasta su extinción.

IV.3. Cuidados preoperatorios e intraoperatorios.

Todos los animales, 24 horas antes de entrar en el protocolo experimental, se chequeó su estado general, con el objetivo de comprobar la presencia de patología subclínica. Este examen comprendió: estudio de los reflejos principales, movilidad, aspecto de las heces, aspecto externo, secreciones anormales externas, anomalías en las extremidades y resultados basales del Na, K, Cl, bicarbonato (en bh-B) y fósforo y bicarbonato (en sh-B). Si se observaban alteraciones en estos parámetros, se consideraba la posibilidad de eliminar el animal del protocolo. De la misma manera, si durante la exploración abdominal en la fase bh-C, sh-B y s-B se observaban lesiones orgánicas se valoraba también la posibilidad de excluir el animal del protocolo experimental.

Durante la intervención quirúrgica se controlaron los movimientos respiratorios de los animales: en caso de observar taquipnea o dispnea, mediante una jeringa se aumentó la fracción inspiratoria. Se controlaron también las pérdidas de sangre, la hipotermia y la sobredosis anestésica, con el objetivo de estabilizar el sistema cardiovascular. En este sentido si en las fases bh-C, sh-B y s-B se verificaba una pérdida moderada de sangre (hasta 2 mL de sangre o hasta 4 mL pero lentamente) se infundían hasta 6 mL de Ringer lactado. Pérdidas superiores o pérdidas rápidas(3-4 mL) de volumen hemático eliminaban el animal de la experimentación.

Durante la fase de isquemia temporal intraoperatoria de los subgrupos OVMTTC y OVMTTO, los animales fueron depositados en su jaula envueltos con plástico compuesto de microcámaras de aire encerrado y sometidos a una fuente de calor externo de una lámpara. La temperatura se mantuvo a una media de 34-38 C. Nunca se sobrepasaron los 40-42 C.

IV.4. Técnicas operatorias.

IV.4.1. Oclusión intestinal completa.

En los tres estudios (bh, sh y s) a los grupos randomizados para esta lesión quirúrgica (OICO, OICC) después de identificar la última asa ileal, se les practicó una doble ligadura en el ileon a 5 cm de la válvula ileocecal con seda 00.

IV.4.2. Oclusión intestinal parcial.

También en los tres estudios, los animales correspondientes a OIPC y OIPO después de identificar la última asa ileal se creó una doble ligadura sobre el ileon a 5 cm de la válvula ileocecal, interpondiento entre el hilo (seda 00) y el intestino, un cilindro de 2x0.3 cm de acero inoxidable, que fue extraido una vez anodado el hilo de sutura.

IV.4.3. Oclusión intestinal completa con estrangulación.

Los dos subgrupos (OICEC y OICEO) de los tres estudios experimentales después de identificar los 10 últimos centrímetros de ileon, se practicó una ligadura ileal a 10 cm de la válvula ileocecal, englobando posteriormente con el hilo (seda 00) el trayecto de ileo distal a la ligadura hasta una distancia de 5 cm de la válvula con su mesenterio correspondiente hasta la bifurcación principal de la arteria ileocólica, anodando posteriormente el hilo a la base del "*loop*" para extrangular el segmento de intestino.

IV.4.4. Oclusión vascular mesentérica completa permanente.

Los subgrupos OVMTPC y OVMTPO de los tres estudios fueron sometidos, tras la exploración abdominal general -como el resto de las patologías- a un aislamiento de la arteria mesentérica craneal a nivel de su bifurcación de la arteria aorta abdominal. Para ello en primer lugar se procedía al *turn-over* entre el intestino grueso y el delgado en el punto de cruce, haciendo pasar el primero por debajo del segundo. Posteriormente se desplazaba el estómago cranelamente, cortando la parte de mesenterio propio del estómago con cuidado para no lesionar ningún vaso a este nivel. Se alcanzaba así el peritoneo posterior, se identificaba la arteria celíaca y a 4-5 mm se localizaba la arteria mesentérica craneal. Posteriormente se procedía a ligar doblemente con seda 3/0 esta última arteria a su salida de la aorta abdominal. El animal se mantuvo 15 minutos en observación con la laparotomía abierta para comprobar la isquemización de las asas intestinales por el cambio de color y las alteraciones de la peristalsis.

IV.4.5. Oclusión vascular mesentérica total temporal.

A los subgrupos sometidos a esta patología (OVMTTC y OVMTTO) en los tres estudios se les práctico un aislamiento de arteria mesentérica craneal con igual técnica a la expuesta en IV.4.4., pero en este caso no se procedió a ligar el vaso, sino a provocar una oclusión del mismo a su salida de la aorta abdominal con un clamp bulldog durante un periodo de 90 minutos, los 15 primeros para observar el cambio de color de las asas y el resto del tiempo, con herida laparotómica cerrada con pinzas Klemer pequeñas, bajo observación, con los cuidados expuestos en IV.3.2. Transcurrido el tiempo previsto, se extrajo el clamp y se observó el animal du+rante 15 minutos para comprobar los cambios de color y la aparición de la reacción hiperperistáltica de reperfusión. En caso de falta de signos de reperfusión, se valoró la exclusión del animal del protocolo.

IV.4.6. Oclusión vascular mesentérica parcial permanente.

Esta lesión quirúrgica se practicó a OVMPPO y OVMPPC en los tres estudios mediante ligadura doble con seda 5/0 la/s rama/s de la arteria ileocecal tributaria del segmento ileal desde 10 cm a 5 cm de la válvula ileocecal, y el trayecto correspondiente de

este segmento del arco de Riolano. Se mantuvo el animal en observación 15 minutos para comprobar el cambio de color del asa isquemizada.

IV.4.7. Reintervenciones.

Solamente fueron sometidos a reintervención los 120 animales del estudio bh. En estos grupos, pasado el tiempo previsto de tratamiento (7 horas OVMTP y 36 horas para el resto), se procedió a abrir la herida laparotómica y a obtener las muestras detalladas en IV.1.5.1 y IV.1.5.2.

IV.4.8. Cateterización de la yugular externa.

Una vez cerrada la herida laparotómica, el animal fue colocado con la cabeza hacia el operador. La vena yugular externa derecha ha sido la utilizada para cateterizar.

La técnica utilizada fue la siguiente:

Rasurado de toda la zona cervical y desinfección con povidona yodada. Incisión de 3 cm paramediana derecha a la altura del cuello del animal. Identificada la vena, se aisla al menos 1 cm de vena por encima del punto donde desaparece bajo el músculo pectoral mediante disección con tijeras pequeñas de punta roma. En el extremo craneal de la vena y mediante un pequeño disector se pasa un hilo de seda 3/0 y se anoda interrumpiendo el flujo yugular que llega del cerebro. En el extremo distal se pasa un hilo igual al anterior pero no se anoda por el momento. Posteriormente se realiza con unas microtijeras una incisión sobre la pared superior de la vena entre las dos hilos. En este momento se elevan los dos extremos del hilo distal para evitar el reflujo sanguíneo de la cava superior y rápidamente se introduce el catéter (ver IV.1.3.1) en un trayecto que, según las mediciones efectuadas en pruebas iniciales, equivale a una distancia de 3 a 3.5 cm (según el peso, de 350 a 400 gr) y sucesivamente se anoda el hilo distal englobando vena y catéter (ver sucesivamente la preparación del catéter). El catéter durante estas maniobras contendrá una solución de suero salino fisiológico heparinizado (20/U mL) y su extremo distal permanecerá conectado a una jeringa que contiene dicha solución heparinizada. Se introduce un anillo para fijar el catéter sobre la vena y se lava el mismo con una solución fisiológica salina heparinizada (20 U/ml) con el fin de eliminar el aire y limpiarlo después de las maniobras de posicionamento de la cánula. Posteriormente se realiza con un klemer un tunel subcutáneo desde la incisión del cuello hasta el dorso cervical del animal con el objeto de pasar através de él el catéter que habrá sufrido una curvatura de 180 grados a 1 cm del anillo de fijación. A este punto se conecta la jeringa (de 50 mL) de la bomba de infusión a un catéter de PVC (de diámetro igual al introducido en la vena yugular) y éste al adaptador rotatorio (*IN*). Se enciende la bomba hasta que la solución a infundir atraviese este adaptador. Finalmente se separa la jeringa del extremo distal del catéter de la yugular y se conecta éste al adaptador (*OUT*) encendiendo la bomba a la velocidad asignada.

Los cuidados de la bomba y el circuito de infusión comprendieron:

1. Para prevenir la obstrucción: Antes de cateterizar la vena yugular, el catéter es sometido a un lavado en una solución de etanol al 95% con 5% de tridodecilmetilamonio clorado durante 20'. Posteriormente el catéter se lava 3 veces con agua bidestilada. Sucesivamente se mantiene en solución heparinizada 30' (100 U/mL). Se seca con aire y se lava 3 veces con agua bidestilada.. Si durante la infusión se prevee un inicio de obstrucción se lava el catéter con solución salina fisiológica heparinizada (20 U/mL).

2. Para prevenir la infección: se efectua una limpieza cada 24 horas con una solución

antiséptica compuesta por 1 mL de suero salino fisológico (0.9%), 20 U de heparina, 225 U di quimiotripsina y 20 mg de gentamicina.

IV.5. Cuidados postoperatorios.

Todos los animales durante el postoperatorio fueron colocados en una área especial del estabulario para proveer los cuidados necesarios.

Los cuidados postoperatorios duraron todo el tiempo hasta la fase bh-5 en el estudio bioquímico y hasta la constatación de la muerte del animal en sh y s. Estos cuidados comprendieron: calor y confort, cuidados respiratorios, terapia hidratativa, control del dolor y cuidados generales, áreas, por otro lado, especificadas en todos los manuales de cirugía experimental.

1. Calor y confort: Para prevenir la hipertermia, los animales del estudio bh se colocaron en sus jaulas encima de un lecho de tejido envolvente, y sometidos al calor de lámparas. La temperatura media debía oscilar entre 28-33 C. Un termómetro indicaba la convenciencia o no de la temperatura. Los animales de los estudios s y sh se envolvieron en plástico con microcámaras de aire encerrado. El resto de los cuidados térmicos fueron idénticos al estudio bh.

2. Cuidados respiratorios: Se controlaron periódicamente los movimientos respiratorios de los animales, en los tres estudios. En caso que se observaba la presencia de signos de depresión respiratoria (dispnea, oligopnea,etc.) el protocolo preveía la posibilidad de administrar doxapram (5-10 mg/Kg por vía intraperitoneal).

3. Terapia hidratativa: En el estudio bh, los animales fueron hidratados durante las primeras 24 horas con 2,5 mL/Kg de peso de Ringer lactado después de la operación y 2 mL/Kg de peso de dextrosa 4% a las 12 h de la intervención, administradas tras una ligera sedación con éter etílico. En el estudio sh, que recibió infusión endovenosa continua, el protocolo es explicado en IV.1.3.1. Los animales del estudio s, como ya se viene explicando en el trabajo no recibieron soporte hídrico durante toda la experimentación.

4. Cuidados generales. Los animales se dejaron aislados, en un ambiente sin ruidos, solo molestados en los momentos de la toma de muestras, administración del fármaco/placebo y control del estado general.

5. Control del dolor. En los estudios sh y s, dado que los animales permanecieron anestesiados durante todo el experimento no fueron sometidos a terapia antiálgica. Para los animales del estudio bh no se consideró necesario este apoyo farmacológico.

IV.6. Administracion de fármaco y placebo.

El SMS 201-995 fue administrado siempre por vía subcutánea a las dosis y diluciones indicadas en IV.1.4. mediante jeringa monouso y aguja estéril 23G en el flanco del animal (en el estudio bh, bajo una ligera sedación con éter etílico). Los flancos se intercambiaban en las sucesivas administraciones. La primera dosis se administró tras cerrar la herida laparotómica (bh-C, sh-B, s-B).

El placebo consistió en 2 mL de suero salino fisiológico administrado con las mismas condiciones que el octreotide.

IV.7. Estudio bioquímico.

Los 120 animales fueron randomizados en 30 sesiones de 4 animales cada una. Los

24 animales que entraron en el estudio de microscopia electrónica se dividieron en 2 sesiones de 12 animales cada uno, correspondientes a cada patologia/tratamiento, randomizados para cada una de las sesiones.

IV.7.1. Electrolitos (Na, Cl, K, bicarbonato) en suero sanguíneo.

Estos electrolitos fueron medidos en dos momentos del estudio: bh-B, para obtener los valores basales antes de la experimentación y bh-E para valorar los cambios después de la lesión quirúrgica bajo la acción del fármaco y del placebo. La sangre recogida con jeringa esteril de 2 mL y aguja estéril 23G se introdujo en recipientes Ependorf, se centrifugó a velocidad 6-8 x 1000 rpm, tiempo 10', se aspiró con pipetas el suero formado, se depositó en otros Ependorf, se identificó la muestra y se congeló a - 80 C hasta el momento de la medición. Los datos se obtuvieron en mEq/L mediante análisis con fotometría de flama.

IV.7.2. Electrolitos (Na, K, Cl, bicarbonato) en intestino.

Centrifugado el contenido intestinal, y separado el líquido del solido mediante pipetas, se tomaba una muestra de 5 mL de dicho líquido y se consevaba a -80 C hasta el momento de la medición, identificando el tipo de muestra, el animal y la patología. El poso del centrifugado se deshechaba. Posteriormente con el aparato de fotometría a flama se medía el contenido de los electrolitos en mEq/L.

IV.7.3. Contenidos totales de electrolitos (Na, K, Cl, bicarbonato) en intestino.

Una vez sabida la concentración de estos electrolitos con la fotometría a flama (mEq/L) y calculado el volumen líquido pipeteado del contenido intestinal centrifugado (mL), se obtenía la contenido total de estos electrolitos en intestino (mEq), según la fórmula:

mEq secretados por el intestino: 1/1000mL x VIC(mL) x E(mEq/L)

siendo VIC: Volumen intestinal centrifugado y E: Concentración del electrolito

IV.7.4. Volumen de contenido intestinal.

Una vez extraido el contentido de todo el intestino delgado, como se indica en IV.1.5.1. se mide el volumen total (mL), anotándolo en el registro correspondiente. Se introdujo entonces todo este contenido en probetas para proceder a su centrifugación (velocidad 6-8 x 1000 rpm, tiempo 10'). Se separaró el sólido del líquido y se midió en mL éste último, anotándolo en el registro correspondiente. De este volumen (centrifugado) se separaró la muestra para estudio electrolítico (ver IV.7.2.)

IV.7.5. Urea y fósforo inorgánico en sangre.

La urea y el fósforo inorgánico fueron obtenidos durante el estudio de supervivencia con apoyo hídrico.

Según la frecuencia señalada en las Figura 4-6 y Figura 4-7, se extraía de la vena caudal hasta 2 mL de sangre. El procedimiento de extracción consistió en provocar una vasodilatación de la vena caudal sumergiendo la cola del animal en agua caliente con

posterior aplicación de un torniquete a la base de la misma. Sucesivamente con una aguja 23 G y una jeringa de 2 mL se extraía la muestra y su contenido era introducido en un recicpiente Ependorf para centrifugación (6-8 x 1000 rpm, 10'). El suero era separado con una pipeta y el contenido se introducía en un nuevo Ependorf y se congelaba a -80º C hasta el momento de la medición, donde el suero era descongelado de modo natural hasta alcanzar la temperatura ambiente. Las muestras fueron analizadas contemporaneamente con el mismo aparato, el mismo reactivo y el mismo técnico.

Se efectuaron las correspondientes curvas de fosfatemia y de azotemia para el estudio estadístico.

IV.8. Estudio de supervivencia.

IV.8.1. Con apoyo híridco (sh).

IV.8.1.1. Gestión de la NTP y de las condiciones del animal.

Los 120 animales fueron randomizados en 6 sesiones de 20 animales cada uno, para permitir un control y una gestión más eficaz de la experimentación. Una vez que de un lote morían todos los animales, se comenzaba uno nuevo.

Los animales después de la intervención fueron depositados en sus correspondientes jaulas y mantenidos con los cuidados postoperatorios señalados en IV.5.

Los animales estuvieron anestesidados durante toda la experimentación. El uretano intraperitoneal fue repetido cada 6-8 horas (a medida que el tiempo de experimentación se sucedía) con la misma dosis que la suministrada en la fase sh-B (100 mg/100 g de peso).

Se mantuvieron los controles para prevenir la obstrucción o la infección del catéter señalados en IV.4.8. La jeringa de la bomba se cambió cuando el volumen de infusión terminaba.

Se procedió a extraer muestras de sangre de la vena caudal, según horario indicado en la Figura 4-6.

Se verificó el funcionamento del sistema cada 24 horas o cuando la alarma señalaba algún problema.

IV.8.1.2. Control de la supervivencia.

Se controló la supervivencia de los animales cada 30' al inicio y de modo contínuo al final, anotando las eventuales defunciones. El momento de la muerte se definió clínicamente en parada cardiorespiratoria. No se efectuaron medidas reanimatorias.

IV.8.2. Sin apoyo hídrico.

Los 120 animales fueron randomizados en 12 sesiones de 10 animales cada uno. Al finalizar un lote, se inició el siguiente.

Los animales fueron depositados en sus jaulas y mantenidos con los cuidados postoperatorios señalados en IV.5. hasta el momento de la defunción. No recibieron apoyo hídrico y estuvieron anestesiados durante toda la experimentación con uretano intraperitoneal 100 mg/100 g de peso a intervalos de 6-8 horas según el tiempo de supervivencia.

Se efectuó el control de la supervivencia cada 30 minutos al inicio y de manera continua cuando las condiciones del animal eran críticas, considerando el momento del exitus

cuando se verificaba la parada cardiorespiratoria. No se efectuaron medidas reanimatorias.

IV.9. Estudio histológico.

IV.9.1. Microscopia óptica.

IV.9.1.1. Procesamiento de las muestras.

Una vez extraida la muestra del intestino (ver IV.4.7.), la pieza anátomica de 5 cm era depositada en una Petri de cristal con suero salino fisológico 0.9% a temperatura ambiente y con una jeringa se efectuaban varias limpiezas delicadamente del contenido interno hasta verificar la ausencia macroscópica de material fecal. Posteriormente, siempre en un medio líquido de suero fisiológico salino al 0.9%, la pieza era dividida en dos partes: una se introducía en el frasco con formol al 4% y la otra se cortaba sobre papel secante con bisturí mediante dos incisiones según el eje longitudinal del intestino, una a nivel antimesentérico y la otra a nivel de la grasa mesentérica. Sucesivamente esta segunda pieza era introducida también en el frasco con formol tamponado. Las piezas permanecieron bajo fijación con formol durante un tiempo no superior a 1 mes.

Posteriormente las muestras histológicas fueron sometidas a deshidratación, inclusión y corte de las secciones.

Deshidratación: Extraidas las muestras ya fijadas de los frascos correspondientes, se introducieron con su respectiva identificación en pequeñas bolsas de gasa, para proceder a su deshidratación. El protocolo de deshidratación aplicado se presenta en la **Tabla 4-1**.

ORDEN	MEDIO LÍQUIDO	TIEMPO
1.	ALCOHOL 60º	1 HORA
2.	ALCOHOL 90º	1 HORA
3.	ALCOHOL 96º	1 HORA
4.	ALCOHOL 96º	1 HORA
5.	ALCOHOL 96º	1 HORA
6.	ALCOHOL 100º	1 HORA
7.	ALCOHOL 100º	1 HORA
8.	ALCOHOL 100º	1 HORA
9.	XILOL	1 HORA
10.	XILOL	1 HORA
11.	XILOL	1 HORA

Tabla 4-1. Protocolo de deshidratación de las rnuestras para estudio histológico.

Inclusión: Las muestras se incluyeron en parafina. Una vez deshidratadas las muestras se depositaron en un medio que contenía parafina líquida a 60º C. Posteriomente se procedió a enfriar la parafina y se dejó reposar todo el material 12 horas. Trancurrido este tiempo, se procedió a fundir la parafina, se extrayeron las muestras y se procedió a confeccionar los bloques colocando en los extremos con la orientación correcta cada una de

las muestras. Se dejaron solidificar los bloques, primero sobre una base enfriada y posteriormente en agua corriente fría. Los bloques se identificaron y se guardaron en un ambiente seco, oscuro y fresco hasta el momento de cortar.

Corte de las secciones: De cada bloque se cortaron secciones para dos portaobjetos para cada tipo de coloración, es decir, 8 portaobjetos para cada bloque por 120 bloques. En consecuencia se prepararon 960 portaobjetos. Los cortes se efectuaron a 5 m con un microtomo de rueda (ver **MATERIAL**); se dejaron calentar en un calefactor a agua, se recogieron las muestras y se colocaron en los portaobjetos. Se secaron y enfriaron en el ambiente. Posteriormente se procedió a la coloración.

IV.9.1.2. Coloración de las muestras.

Las muestras se coloraron con cuatro técnicas diversas: hematoxilina-eosina, hemtoxilina-floxina, tricrómico de Masson con y PAS-Schiff A-B.

El protocolo de tinción comprendió tres fases para cada una de las técnicas: la primera -desparafinación y rehidratación- y la última -deshidratación y montaje- fueron comunes a todas ellas.

IV.9.1.2.1. Desparafinación y rehidratación.

Se colocaron los portaobjetos en las cestillas de tinción, iniciando la primera parte de la tinción, de una duración de 95 minutos divididos en 8 fases:

- Inmersión en xilol, 45 minutos.
- Inmersión en alcohol 100%, 20 minutos.
- Inmersión en alcohol 96%, 20 minutos.
- Inmersión en agua destilada, 10 minutos.

IV.9.1.2.2. Tinción de las muestras.

1. HEMATOXILINA EOSINA.

Esta tinción ha sido utilizada para obtener un cuadro demostrativo del intestino y ha servido como técnica de diagnóstico principal. Con esta tinción, la queratohialina, los nucleos, el RNA citoplasmático, algunas sales de calcio, uratos y bacterias se tiñen de azul oscuro; el músculo, la queratina, las fibras elásticas, la fibrina y el fibrinoide, de rojo brillante; el colágeno, la reticulina, las fibras nerviosas mielinizadas y el amiloide, de rosa; y los eritrocitos, de color naranja.

Preparación de los colorantes.

Solución de hematoxilina de Harris. Ingredientes:

- Hematoxilina, 5 g.
- Alcohol etílico, 50 mL.
- Potasio alume, 100 g.
- Agua destilada, 950 mL
- Oxido mercúrico, 2.5 g.
- Acido acético glacial, 40 mL.

Se disuelve la hematoxilina en el alcohol al baño Maria a 56 ºC y se disuelve el alume en el agua destilada usando una llama bunsen, moviendo con frecuencia. Mientras la solución acuosa de alume está todavía caliente, se añade la solución de hematoxilxina alcoholica y se agita con firmeza. Enfriar rápidamente, introduciendo el recipiente con la

mezcla en un contenedor con agua fria, añadir el ácido acético y filtrar. Antes de su uso, se refiltra de nuevo.

- Solución de eosina. Se disuelven
- Solución stock de eosina, 1 parte.
- Alcohol 80%, 3 partes.

Se mezcla todo y antes de usar, se añaden 0,5 mL de ácido acético glacial por cada 100 mL de solución.

Protocolo de tinción.

Después de desparafinar y rehidratar, se procedió a la tinción según el siguiente esquema:

- Inmersión en solución de hematoxilina de Harris, 15 minutos.
- Lavado en agua corriente, 5 minutos.
- Aclarado con HCl (4 mL en 250 mL de alcohol 96%), 4-5 segundos, 2 veces.
- Lavado en agua corriente, 10 minutos.
- Inmersión en eosina alcohólica, 5 minutos.

Posteriormente se procedió a deshidratación y montaje.

2. HEMATOXILINA FLOXINA.

La floxina es un colorante que resalta los eritrocitos de un tejido dado y permite orientar cuantitativamente la presencia de estas células sanguíneas. La coloración es similar al obtenido con la hematoxilina eosina, pero los eritrocitos toman un color rojo-naranja y las fibras musculares y la queratina un rojo pálido.

Preparación de los colorantes.

- Solución de hematoxilina de Harris. Se ha aplicado el mismo método que la coloración con hematoxilina-eosina.
- Solución de floxina. Se disuelven:
- Solución stock de floxina B, 1 parte.
- Alcohol 80%, 3 partes.

Antes de usar la coloración, se añaden 0,5 mL de ácido acético glacial por cada 100 mL de solución de floxina.

Protocolo de tinción.

Sucesivamente a la desparafinación y rehidratación creciente, la tinción comprende las siguientes fases:

- Inmersión en hematoxilina de Harris, 15 minutos.
- Lavado en agua corriente, 5 minutos.
- Aclarado con HCl para rebajar intensidad de coloración (4 mL en 250 mL de alcohol al 96%), 2-3 veces, 4-5 segundos.
- Lavado en agua corriente, 10 minutos.
- Inmersión en solución de floxina, 3 minutos.

Posteriormente, deshidratación y montaje de las muestras.

3. TRICRÓMICO CON AZUL DE ANILINA SEGUN MÉTODO DE MASSON.

Esta coloración pertenece a las tinciones tricrómicas, caracterizadas por su capacidad para distinguir entre estructuras tisutales, como el colágeno y el músculo, en colores altamentes contrastables. Sirven además para demostrar la presencia de colágeno joven y para interpretar tejidos necróticos o autolisados. La popularidad del tricrómico con método de Masson deriva del grado de diferenciación del ácido fucsínico por el ácido fosfomolíbdico. El tricrómico según método de Masson colora de negro-azul los nucleos, de rojo el músculo, los

eritrocitos y la fibrina y de azul el tejido conectivo.

Preparación de los colorantes.

- Solución de ácido fucsínico. Se disuelven:
- Acido fucsínico, 0.5 g
- Acido acético glacial, 0.5 mL.
- Agua destilada, 100 mL
- Solución acuosa de acido fosfomolibdico. Se disuelven:
- Acido fosfomolíbdico, 1 g
- Agua destilada, 100 mL
- Solución de azul de anilina (manejar con guantes, mascarilla y en la campana extractora).
- Azul de anilina, 2 g
- Acido acético glacial, 2.5 mL.
- Agua destilada, 100 mL

Se disuelve el azul de anilina y el ácido acético glacial. Diluir el azul de anilina acidificado con el agua destilada antes de usar.

- Hematoxilina de Harris. Se ha procedido según el protocolo presentado anteriormente.
- Solución de ácido acético glacial. Se disuelven:
- Acido acético glacial, 1 mL.
- Agua destilada, 99 mL.

Protocolo de tinción.

Después de desparafinar y rehidratar gradualmente, se procede a teñir las muestras según el siguiente protocolo escalonado:

- Inmersión en hematoxilina de Harris, 10 minutos.
- Lavado con agua corriente, 5 minutos.
- Aclarado con HCl (4 mL de ácido en 250 mL de alcohol 96%), 2-3 lavados de 4-5 segundos cada uno.
- Inmersión en fucsina ácida, 5 minutos.
- Lavados intermitentes con agua destilada, 30 segundos, 2-3 veces.
- Inmersión en solución de ácido fosfomolíbdico, 5 minutos.
- Dejar escurrir, 15-20 segundos.
- Inmersión en solución de azul de anilina, con guantes y mascarilla en la campna extractora, 3 minutos.
- Lavados intermitentes con agua destilada, 30 segundos, 2-3 veces.
- Inmersión en la solución de ácido acético glacial, 2 minutos.

Posteriomente se deshidratan las muestras con alcoholes y xiloles y se montan los portaobjetos.

4. TÉCNICA DEL ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF CON AZUL ALCIÁN (PAS A-B).

Las sustancias que contienen grupos vecinos de glicol o sus aminoácidos o derivados alquilaminos son oxidados por el ácido periódico a dialdehidos, que se combinan con el reactivo de Schiff para formar un compuesto de color magenta insoluble. Estas sustancias son del grupo carbohidrato y este método es usado para su identificación. El método combinado PAS con azul alcián permite distinguir entre mucinas ácidas y básicas: las mucinas ácidas tiñen primero con el azul alcián y son incapaces de reaccionar posteriormente con el PAS, que teñirá únicamente las mucinas neutras y los carbohidratos, como el glicógeno. De esta

manera, las mucinas se teñirán de azul, las mucinas neutras y el glicógeno de rojo, las mucinas mixtas de púrpura y los núcleos de azúl pálido. Cuando utilizada la hematoxilina, los núcleos se teñirán de azul oscuro.

Preparación de los colorantes.

- Solución de azul alcián. Se disuelven:
- Azul alcián, 1 g.
- Agua destilada, 97 mL.
- Acido acético glacial, 3 mL.
- Solución de ácido periódico. Se disuelven:
- Acido periódico, 1 g.
- Agua destilada, 100 mL.
- Solución de metaboisulfito sódico. Se disuelven:
- Metabisulfito sódico, 10 g.
- Agua destilada, 100 mL.

Antes de usar, disolver 30 mL de la solución en 570 mL de agua destilada.

- Solución de Schiff. Se disuelven:
- Fucsina básica, 4 g.
- Metabisulfito sódico, 7,6 g.
- HCl 0.25 N, 400 mL.

Se agita la solución intermitentemente durante 2 horas, hasta que el líquido quede amarillento o ligeramente parduzco. Entonces añadir 0,5-1 g de carbón vegetal activado, agitando 1-2 minutos. Filtrar en una probeta, lavando el residuo del filtro con agua destilada hasta recuperar el volumen inicial de 400 mL. La solución debe conservarse a 4 ºC.

Protocolo de tinción.

Después de desparafinar y rehidratar, las muestras son sometidas al siguiente protocolo de tinción:

- Inmersión en azul alcián, 5 minutos.
- Lavados intermitentes con agua destilada durante 30 segundos, 2-3 veces.
- Inmersión en ácido periódico, 15 minutos.
- Lavados intermitentes con agua destilada durante 30 segundos, 2-3 veces.
- Inmersión en solución de Schiff, 25 minutos.
- Inmersión en solución de metabisulfito sódico, 2 minutos.
- Lavado con agua destilada, 30 segundos.
- Repetir estos dos últimos pasos otras 2 veces.
- Lavar con agua corriente 5 minutos.
- Inmersión en hematoxilina de harris, 1-2 minutos.
- Si la muestra preseneta un color muy oscuro, aclarar ligeramente 1-2 segundos en HCl (4 mL en 250 mL de alcohol 96%).

Posteriormente, proceder a deshidratación y montaje.

IV.9.1.2.3. Deshidratación final y montaje.

Una vez todas las muestras han sido coloradas son sometidas a dos procesos finales: deshidratación y montaje.

DESHIDRATACIÓN.

La deshidratación se efectua con alcoholes y xiloles, según el siguiente protocolo:

- Inmersión en alcohol 96%, 20 minutos.

- Inmersión en alcohol 100%, 20 minutos.
- Inmersión en xileno-fenol, 10 minutos.
- Inmersión en xileno, 5 minutos.
- Inmersión en xilol eucaliptol, 10 minutos.

MONTAJE.

Sin dejar secar las muestras, se montan los portaobjetos con DPX y se cubren con cubreobjetos (ver **MATERIALES**).

IV.9.1.3.Lectura de las muestras.

IV.9.1.3.1. Uso de las coloraciones.

Las lecturas de todas las secciones se han efectuado mediante un microscopio Olympus BH2 a cuatro aumentos: 3.5, 10, 25 y 40 observando todas las alteraciones en los cuatro estratos anatómicos intestinales: mucosa, submucosa, muscular y serosa en las cuatro coloraciones. Cada coloración ha tenido un objeto diagnóstico principal:

1. Hematoxilina eosina: Como tinción base ha servido para obtener un cuadro general de las lesiones: presencia o no de espacio de Grugenhagen, infiltrado inflamatorio, edema, desestructuración, dilatación vascular.
2. Hematoxilina floxina: Observación del componente eritrocitario: distribución, cantidad.
3. Tricrómico de Masson: estado de las capas musculares y del tejido conectivo de la lámina propia, de la submucosa y de la serosa
4. Método PAS A-B: Estado de las células caliciformes, barrera mucosa.

IV.9.1.3.2. Propuesta de un *score*.

A la vista de los resultados histológicos esperados, de los conocimientos anatomopatológicos actuales y los hechos fisiopatológicos que la literatura describe sobre la oclusión intestinal y la isquemía mesentérica, proponemos un *score* histológico basado en las siguientes variables anatomopatológicas:

1. Vellosidades: Valoración del espacio de Grugenhagen según clasificación descrita en 1970 por Chiu[368].
2. Barrera mucosa: Existencia o no del brush border.
3. Lamina propia: Tipo y cantidad de infiltrado inflamatorio
4. Muscularis mucosa: Presencia de edema, hemorragia e infiltrado inflamatorio
5. Submucosa: Tipo y presencia de infiltrado inflamatorio, edema, congestión vascular, necrosis.
6. Muscular propia: Tipo y cantidad de infiltrado inflamatorio, edema y hemorragia.
7. Serosa: Tipo y cantidad de infiltrado inflamatorio, edema y hemorragia.
8. Células caliciformes: presencia de mucina ácida o neutra.
9. Histometría: altura, anchura y número de las vellosidades.

Con este *score* se han valorado cuantitativamente las observaciones cualitativas de las lesiones histológicas y con ello, poder confrontar estadísticamente las diferencias entre los distintos grupos y subgrupos.

El *score* propuesto con todas sus variables y sus correspondientes puntuaciones se muestra en la **Tabla 4-2**.

LESIÓN	PATOLOGÍA	PUNTO	1	2	3	4
VELLOSIDADES						
1. Grado 0. Vellosidades intestinales normales		0				
2. Grado 1. Desarrollo del espacio epitelial de						
Gruenhagen.		2				
+ Apex vellosidad con congestión capilar		1				
3. Grado 2. Extensión del espacio subepitelial						
con moderado lifting de la capa epitelial a						
partir de la lámina propia		4				
4. Grado 3. Lifting epitelial masivo alrededor del						
eje de la lámina propia. Algunas vellosidades						
pueden verse desnsudas de epitelio en su parte						
más cercana a la luz intestinal		5				
5. Grado 4. Vellosidades totalmente desnudas de						
epitelio en su parte más cercana a la luz intestinal		6				
6. Grado 5. Digestión y desintegración de la lámina						
propia: Hemorragia, necrosis y ulceración		7				
7. Pérdida de la barrera mucosa, brush border:						
* Pérdida saltuaria		2				
+Pérdida moderada		3				
+Pérdida total o casi total		4				
LÁMINA PROPIA						
1. Infiltrado inflamatorio agudo		2				
2. Infiltrado inflamatorio crónico		1				
3. Cantidad de infiltrado agudo		de 0 a 3				
4. Cantidad de infiltrado crónico		de 0 a 2				
MUSCULARIS MUCOSA						
1. Edema:						
+Con conservación de la estructura		1				

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

+Con desestructuración		2				
+Con pérdida de núcleos		3				
2. Infiltrado inflamatorio agudo		2				
3. Infiltrado inflamatorio crónico		1				
4. Hemorragia		de 0 a 3				
SUBMUCOSA						
1. Infiltrado inflamatorio agudo		2				
2. Infiltrado inflamatorio crónico		1				
3. Cantidad de infiltrado agudo		de 0 a 3				
4. Cantidad de infiltrado crónico		de 0 a 2				
5. Hemorragia:						
+Ausente		0				
+Presente pero moderada		1				
+Presente y abundante		2				
6. Dilatación vascular		de 0 a 3				
7. Necrosis tisutal		de 0 a 3				
8. Edema		de 0 a 3				
MUSCULAR PROPIA						
1. Edema:						
+Con conservación de la estructura		1				
+Con desestructuración		2				
+Con pérdida de núcleos		3				
2. Infiltrado inflamatorio agudo		2				
3. Infiltrado inflamatorio crónico		1				
4. Hemorragia		de 0 a 3				
SEROSA (multiplicar por dos)						
1. Edema		de 0 a 3				
2. Infiltrado inflamatorio agudo		2				
3. Infiltrado inflamatorio crónico		1				
4. Hemorragia		de 0 a 3				

Tabla 4-2. *Score* histológico propuesto para la lectura de las muestras.

IV.9.1.3.3. Aplicación del *score*.

El *score* ha sido aplicado para cada muestra perteneciente a cada animal de la

experimentación más 3 animales controles no sometidos al protocolo pero correspondientes al grupo de animales de la experimentación, y por tanto, con similares características antes de entrar en el protocolo.

Como se ha indicado anteriormente (IV.8.1.1. y 2) de cada bloque o muestra se han cortado 8 secciones, 2 para cada tipo de coloración.

Lectura de las muestras.

La lectura ha sido efectuada contemporáneamente por dos personas con conocimientos de anatomía patológica, sin conocimiento del tipo de patología, según los siguientes principios:

1. Selección de las muestras "extremo" para delimitar la gradación del *score*. Las muestras fueron consensuadas por ambos lectores.

2. Lectura atenta de las 8 preparaciones por bloque. Cada lector proporcionaba una puntuación global para cada variable del *score* según tinción y de acuerdo a las indicaciones presentadas en IV.8.1.3.1.

3. Media final de los datos de los lectores.

IV.9.2. Microscopia electrónica de scanning.

IV.9.2.1. Procesamiento de las muestras.

Pasado el periodo de fijación en la solución de glutaraldehido 2.5% más tampón fosfato 0.1 M (ver IV.2.), las muestras fueron sometidas a cuatro procesos sucesivos para su estudio ultraestructural: limpieza, deshidratación, secado y metalización.

1. Limpieza: Las muestras se lavaron con una solución tampón fosfato 0.1 M durante tres periodos de 20 minutos cada uno. Durante este proceso, las muestras fueron conservadas a una temperatura entre 4 y 6º C.

2. Deshidratación: Tuvo lugar mediante concentraciones crecientes de acetona, según el siguiente protocolo:

- Acetona 40%: 10 minutos.
- Acetona 50%: 10 minutos.
- Acetona 60%: 10 minutos.
- Acetona 70%: 10 minutos.
- Acetona 80%: 10 minutos.
- Acetona 90%: 10 minutos.
- Acetona 95%: 10 minutos.
- Acetona 100% (absoluta): 2 x 10 minutos
- Acetona 100% (absoluta): hasta el momento del secado.

Durante este proceso, las muestras se mantuvieron a una temperatura entre 4 y 6º C.

3. Secado: Se ha utilizado el secado por punto crítico (Critical Point Drying, CPD), es decir, alcanzando la temperatura y la presión justas para que los líquidos puedan pasar de la fase líquida a la gaseosa sin generar calor latente de vaporización o cambio de densidad. Antes de proceder a su secado, las muestra son extraidas de sus recipientes, y en acetona absoluta se cortan para obtener una muestra significativa de aproximadamente 5 mm^2 de superficie, depositándose en la rejilla del deshidratador (ver IV.1.5.3.). Dentro de la cámara del CP Dryer la acetona sustituye por CO_2 líquido, una cantidad suficiente para que el nivel cubra las muestras, abriendo al mismo tiempo la vávula de ventilación para evacuar la acetona (15 o 20 minutos es suficiente); se cierra la válvula, dejando actuar al CO_2, elevando la presión a 75 bar y la temperatura a 42º C. Sucesivamente se deja descender la presión y la

temperatura de la cámara hasta alcanzar los valores del punto crítico (73.8 bar de presión y 31º C de temperatura). Después de la obtención de las condiciones críticas del CO_2, se abre lentamente la válvula, liberando el CO_2 de la cámara donde se encuentra la muestra.

4. Metalización: Desecadas las muestras, se pegan con cola de carbón en portaobjetos metálicos circulares, comunicándolas con éstas mediante solución de plata. La metalización comprende una capa de carbón de 400 Å y un posterior proceso de esputaje con oro. Las muestras se mantienen en una ambiente seco hasta el momento de la lectura.

IV.9.2.2. Lectura de las muestras.

Las muestras han sido leidas inicialmente en un microcospio electrónico de scanning Zeiss DSM 940A y posteriormente estudiadas con las fotografias efectuadas durante la primera lectura. Determinadas partículas de posible origen inorgánico han sido analizadas con un espectrógrafo con el objetivo de encontrar su origen.

La lectura ha comprendido la mapación de toda la muestra para intentar identificar patrones de lesión para cada tipo de patología (tratada o no) a diversos niveles de aumentos estándar: 50, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 30000 y 50000 (para estudio del brush border).

El procedimiento de lectura ha consistido en una descripción de las lesiones observadas en las dos muestras para cada tipo de patología (un total de 24 lecturas), en base a los siguientres parámetros:

1. Vellosidades: (número, tamaño y forma).
2. Apice de las vellosidades: presencia de fenómenos de diapédesis celular, espacio de Grugenhagen.
2. Grado de secreción de moco.
3. Población bacterica.
4. Estructura del *brush border*.

En base a los datos recogidos por la lectura de la muestras, y mediante las fotografias obtenidas, se han estudiado los patrones de lesión y las posibles diferencias entre los animales tratados y los no tratados.

IV.10. Estudio estadístico.

IV.10.1. Sobre los resultados bioquímicos.

IV.10.1.1. Modelo de estudio.

Como modelo estadístico de estudio de los datos obtenidos en el estudio bioquímico se ha seleccionado el analisis de la varianza, es decir, la descomposición de la varianza total en un conjunto de varianzas parciales, correspondientes a las distintas fuentes de variación y bien determinadas a partir de la suma de los cuadrados y de los grados de libertad relacionados con aquellos. Estas varianzas se han confrontado posteriormente entre ellas mediante el test F (llamado así por Snedecor, que calculó sus tablas numéricas, a partir de los datos elaborados por Fischer que lo describió como "relación de varianzas").

IV.10.1.1.1. Bases estadísticas del protocolo.

Considerando la estadística no solamente como un medio para controlar los valores de los resultados (trabajo que se efectua después de la recogida de los datos), sino también

como un medio para mejorar la eficacia de una planificación experimental, el diseño del protocolo contempló los siguientes aspectos iniciales:

1. Dimensión del experimento: Se diseñaron 3 estudios, uno bioquímico-histológico y dos de supervivencia (con y sin soporte hídrico) de 120 animales cada uno. Para aumentar la precisión en los resultados, se impuso la utilización durante todo el protocolo de material homogéneo.

2. Número relativo de individuos en los grupos. Para proporcionar una eficacia máxima al modelo el número de los animales fueron iguales en los grupos control y en los grupos tratados (10 animales).

3. La "randomización". Se han constituido todos los grupos experimentales efectuando un reparto a caso utilizando las tablas de los números al azar. De esta manera se han distribuido los animales en el orden numérico señalado por estas tablas. (**Tabla 4-3**). La organización práctica del proyecto experimental que prevee 6 patologías por dos patologías, ha exigido la creación de "bloques randomizados" con dos premisas: a) La distribución en el interior de los grupos se ha hecho al azar -como se ha indicado anteriormente- y b) Cada bloque contiene una replicación completa, es decir, un conjunto que comprende en una sola vez todos los diversos tratamientos, que en nuestro caso ha sido uno. Técnicamente, los "bloques randomizados" han cumplido dos reglas: a) En caso de repetición en un bloque una o más veces uno o más tratamientos, el número de repeticiones ha sido igual en todos los bloques y b) Si un dato se ha perdido accidentalmente se ha restablecido mediante la fórmula elaborada de Yates:

$$y = bB + tT - Sx / (b-1)(t-1)$$

donde b y t son los números de los bloques y el número de los tratamientos respectivamente, B es el total obtenido por los animales existentes en el bloque con el dato que falta, T el total de los datos de los animales que han sufrido el tratamiento donde se encuentra el dato que falta y SX el total general. Se efectua el análisis de la varianza normalmente, pero se quita un grado de libertad de la varianza total y del error.

89-41-58-91-63 13-43-00-97-26 71-71-00-51-72 19-28-15-00-41 56-38-30-92-30	65-99-59-97-84 16-91-21-32-41 62-03-89-26-32 92-27-73-40-38 45-51-94-69-04	90-14-79-61-55 60-22-66-72-17 35-27-99-18-25 37-11-05-75-16 00-84-14-36-37	56-16-88-87-60 31-85-33-69-07 78-12-03-09-70 98-81-99-37-29 95-66-39-01-09
39-27-52-89-11 73-13-28-58-01 81-60-84-51-57 05-62-98-07-85 62-97-16-29-18	00-81-06-28-48 05-06-42-24-07 12-68-46-55-89 07-79-26-69-61 52-16-16-23-56	12-08-05-75-26 60-60-29-99-93 60-09-71-87-89 67-85-72-37-41 62-95-80-97-63	03-35-63-05-77 72-93-78-04-36 70-81-10-95-91 85-79-76-48-23 32-25-34-03-26
31-13-63-21-08 97-38-35-34-19 32-11-78-33-82 81-99-13-37-05 45-74-00-03-05	16-01-92-58-21 89-84-05-34-47 51-99-98-44-39 08-12-60-39-23 69-99-47-26-52	48-79-74-73-72 88-09-31-54-88 12-75-10-60-36 61-73-84-89-18 48-06-30-00-18	08-64-80-91-38 97-96-86-01-69 80-66-39-94-97 26-02-04-37-95 03-30-28-55-59

11-84-13-69-01	88-91-28-79-10	71-42-14-96-55	98-59-96-01-36
14-66-12-87-22	59-45-27-08-51	85-64-23-85-41	64-72-08-59-44
40-25-67-87-82	84-27-17-30-37	48-69-49-02-58	98-02-50-58-11
44-48-97-49-43	65-45-53-41-07	14-83-46-74-11	76-66-63-60-08
41-94-54-06-57	48-28-01-83-84	09-11-21-91-73	97-28-44-74-06

Tabla 4-3. Tablas de números randomizados usadas en este estudio.

En el protocolo experimental que se presenta, el análisis de la varianza se ha organizado de manera tal para poder estudiar la acción de dos o más factores en todas sus combinaciones, sea separadamente, sea conjuntamente. Para ello se ha propuesto un diseño factorial, que ha permitido estudiar la interacción de factores, es decir, la influencia recíproca de los factores bajo estudio. En nuestro caso el diseño factorial ha sido p x 2, es decir, 6 x 2 (6 patologías, OIC, OIP, OICE, OVMPP, OVMTT, OVMTP por dos tratamientos: octreotide y placebo).

Las premisas que se han cosiderado para dar validez al análisis de la varianza en esta parte bioquímica-histológica del protocolo experimental han sido:

1. Los efectos del tratamiento y los efectos ambientales deben ser aditivos.
2. Los errores deben ser independientes.
3. Los errores deben ser normalmente distribuidos.
4. Los errores deben tener una varianza común.
5. La varianza debe ser homogénea.

La condición de homogeneidad de la varianza u *homoscedasticidad* exige que todos los grupos experimentales tengan la misma varianza. Para evitar la no homogeneidad se han aplicado las siguientes soluciones:

1. Cuando la heterogeneidad es debida a causas accidentales y fundamentalmente a la presencia de un dato aberrante, se ha tomado como criterio no rechazar ningún resultado aún si aparentemente aberrante, excepto cuando se tuviere la prueba formal que este resultado es errado (por prueba formal no se refiere a una impresión o sentimiento).

2. Uso de material no homogéneo o condiciones de trabajo no controladas adecuadamente. En este caso se procede a una correcta organización del experimento y a un exhaustivo control del desarrollo del mismo.

3. Presencia de efectos sistemáticos. Que se verifica cuando la varianza de una serie de observaciones no es constante, pero es función del valor medio de la serie estudiada. En este caso se han igualado las diversas varianzas de los grupos experimentales mediante la transformación apropiada y la transformación logarítmica de los datos.

Un diseño estadístico planificado factorialmente permite la descomposición de niveles más bajos, que pueden confrontarse mediante modelos ortogonales o no ortogonales. En los confrontaciones ortogonales se considera que dados m grupos experimentales, correspondientes a m - 1 con grados de libertad, se pueden efectuar m - 1 confrontaciones independientes que pueden ser sometidas a un test de confrontación exacto. Estas confrontaciones obtenidas con la descomposición de la suma de los cuadrados "entre grupos" se llaman ortogonales cuando entre ellos no existe correlación. Pero puede suceder que se pueden confrontar grupos experimentales que no siguen la regla de la ortogonalidad definida anteriormente. Estas confrontaciones no ortogonales no dan tanta información eficaz como las confrontaciones ortogonales. Estos no son independientes entre ellos y su suma de los cuadrados no reconstruye la suma de los cuadrados para los tratamientos. Siendo necesario una aceptación de estas confrontaciones no ortogonales antes de efectuar el experimento para evitar proposiciones erróneas, se debe considerar la eventualidad de su utilización con anticipación.

La interpretación de los resultados obtenidos con una experimentación factorial comprende dos posibilidades: Presencia de interacción significativa o no.

1. Interacción significativa. La interpretación se efectua a tres niveles:

Interpretación de los efectos principales. Tiene cuenta de los efectos principales de los factores sin tener en cuenta los grupos simples.

Interpretación de los efectos simples. En este caso, el investigador se ocupa de los efectos simples de los factores, es decir, la investigación se efectua operando confrontaciones entre tratamientos individuales. Estas confrontaciones no serán ortogonales, es decir, no son independientes. Se puede demostrar matemáticamente que las conclusiones a las que se puede llegar están ligadas unas a otras y algunas de ellas pueden implicar una de las otras. La consecuencia es que los tests estadísticos no tienen el mismo rigor que hubieran tenido si fueran sido ortogonales. Para subsanar este problema, es suficiente no considerar como significativa una diferencia que apenas supere el límite de la probabilidad del 5%.

Interpretación de la interacción. El test F demuestra que la variación debida a la interacción es estadísticamente significativa. En otras palabras, las acciones entre grupos no son aditivas.

2. Interacción significativa. Si el test F revela que la interacción es significativa debe considerarse que los eventuales efectos de los distintos factores que se están analizando son aditivos, es decir, que los efectos de cada factor son iguales actuen o no el resto de los factores (son independientes entre ellos). En este caso es necesario proceder a un análisis complementario para extraer de los datos las conclusiones que realmente interesan. La forma de proceder depende de las circunstancias y de los fines del experimento y no es posible fijar reglas absolutas.

El análisis de la covarianza consiste esencialmente en aislar del efecto principal algunas variaciones intrínsecas del material experimental, cuyo control puede efectuarse con una sola medición independiente de la medición final. El análisis de la covarianza es aplicable cada vez que sea posible medir una variable de la cual pueda depender la variable medida.

El análisis de la covarianza es aplicable, en principio, cada vez que es posible obtener informaciones de una variable independiente susceptible de influenciar linealmente la variable medida. Por tanto, la covarianza es apropiada al estudio del siguiente modelo matemático:

$$Y = \mu + \tau + \beta + bX + \varepsilon$$

es decir, un resultado individual es el resultado de la suma algebraica de los factores siguientes: un factor general común a todos los individuos del conjunto y que es su media; un factor que representa el efecto del tratamiento recibido por el individuo, efecto común a todos los individuos sometidos a este tratamiento; un factor que representa el efecto del bloque (o el efecto del ambiente controlado en el experimento) donde se encuentra el individuo; un factor de variación bX que es una función linear del factor X independiente de Y; y el error o la variación no controlada, que es un valor particular del individuo. El factor bX es el que estudia el análisis de la covarianza y que es eliminado con las operaciones efectuadas. Conociendo este modelo es evidente que las condiciones necesarias y suficientes para que el análisis de la covarianza sea aplicable son las siguientes: 1. Que exista una regresión de la Y sobre la X; 2. Que esta regresión sea lineal; 3. Que el efecto de bX sea aditivo, es decir, que la variación de X no esté condicionada por la de la Y. En la práctica existen dos métodos utilizables para el análisis de la covarianza: el método de las Y ajustadas y el método de las Y

reducidas.

Cuando el protocolo no ha sido aplicado por igual a todos los grupos, pero los factores a estudiar son los mismos, el análisis de la sensibilidad puede descartar si esta diferencia en la aplicación de los protocolos ha podido influir en los resultados finales. Para ello se aplica el análisis de la varianza, descartando el grupo diferente, y por consiguiente, eliminando un grado de libertad y se estudian las significaciones estadísticas: si estas varían, es necesario replantearse el estudio, añadiendo el factor variante del grupo en cuestión.

IV.10.1.1.2. Modelo estadístico aplicado al estudio bioquímico.

El modelo aplicado ha sido un diseño factorial de 6 x 2, es decir, 2 tipos de tratamiento (octreotide y placebo) por seis patologías (OIC, OIP, OICE, OVMTT, OVMPP, OVMTP). Se ha efectuado una descomposición en doce grupos de tratamiento y se ha procedido a confrontarlos de manera no ortogonal, con análisis de los efectos simples, considerando significativo un valor de p

El estudio estadístico ha comprendido cuatro aplicaciones: análisis de la varianza, análisis de la covarianza, análisis de la sensitividad y diagramas cruzados. Todo el estudio ha sido realizado con el paquete estadístico SAS System del Laboratorio de Epidemiología Clínica del Instituto Internacional de Investigaciones Farmacológicas "Mario Negri" (Campus de Milán, Italia).

ANÁLISIS DE LA VARIANZA.

Han sido considerados seis grupos de variables dependientes: Electrolitos en sangre (Na, K, Cl y bicarbonato), electrolitos en intestino -concentraciones- (Na, K, Cl, bicarbonato), electrolitos en intestino -contenido total- (Na, K, Cl y bicarbonato),volumen de contenido intestinal (centrifugado y sin centrifugar), electrolitos en intestino -concentración- (Na, K, Cl y bicarbonato) en el segmento extrangulado (OICE) e isquémico (OVMPP), electrolitos en intestino -secreción total- (Na, K, Cl y bicarbonato) en el segmento extrangulado (OICE) e isquémico (OVMPP) y en el diámetro intestinal y perímetro abdominal (fases bh-C y bh-E)

Para cada una de estas 26 variables dependientes se ha propuesto un mismo modelo de análisis de la varianza, descompuesto en tres secciones :

1. Modelo compuesto por tres variables independientes (patología, tratamiento, interacción patología-tratamiento), que considera la parte de variación total que puede ser atribuida a cada una de estas variables independientes; el error, o el conjunto de causas de variación que no han sido controladas durante el curso del experimento; la suma del error y del modelo, que constituyen el total corregido. A cada una de estas fuentes corresponden los grados de libertad, la suma de los cuadrados, los cuadrados medios, el valor del test F y la probabilidad, con asignación, si la hay de significación estadística ($p<0.001$) o alta significación estadística ($p<0.0001$). (**Tabla 4-4**).

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Fase

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					

PATHOLOGY			
TREATMENT			
PATH*TREAT			
Error			
Corrected total			
R-SQUARE	C.V.	Root MSE	BicS Mean

Tabla 4-4. Modelo de presentación de la **significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.** Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de Fischer.

2. Las medias y las desviaciones estandar de las tres variables independientes (patología, tratamiento, interacción patología y tratamiento). (**Tabla 4-5**).

SAS SYSTEM	General Linear Models	Levels ISCH, TRAT, ISCH* TRAT	Dependent variable:	Fase
Level of PATHOLOGY				
PATHOLOGY	N	Mean	SD	
1. OIC				
2. OICE				
3. OIP				
4. OVMTP				
5. OVMTT				
6. OVMPP				
Level of TREATMENT				
	N	Mean	SD	
0. No treatment				
1. Treatment				
Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT			
		N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10		
1. OIC	1. Treatment	10		
2. OICE	0. No treatment	10		

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

2. OICE	1. Treatment	10
3. OIP	0. No treatment	10
3. OIP	1. Treatment	10
4. OVMTP	0. No treatment	10
4. OVMTP	1. Treatment	10
5. OVMTT	0. No treatment	10
5. OVMTT	1. Treatment	10
6. OVMPP	0. No treatment	10
6. OVMPP	1. Treatment	10

Tabla 4-5. Modelo de presentación del valor de las medias y de la desviación estándar en los tres niveles del estudio lingüístico.
Leyenda: N: Casos observados; Mean: Media; SD: Desviación estándar.

3. El contraste de los efectos simples entre cada tipo de patología y tipo de tratamiento aplicado, es decir, las interacciones simples, con el cuadrado de las medias, el valor del test F y la significación estadística del valor de F ($p<0.001$) y alta significación estadística ($p<0.0001$). **Tabla 4-6**.

SAS SYSTEM	General Linear Models	Contrast TRAT in ISCH	Dependent variable:		Fase C
Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1				
Treat in OICE	1				
Treat in OIP	1				
Treat in OVMTP	1				
Treat in OVMTT	1				
Treat in OVMPP	1				

Tabla 4-6. Modelo de presentación de la significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.

ANÁLISIS DE LA COVARIANZA.

Cuando durante el estudio estadístico se ha sospechado la presencia de una variable independiente susceptible de influenciar linearmente la variable medida se ha procedido a aplicar el análisis de la covarianza. Ya desde el inicio se ha aplicado este análisis a los datos electrolíticos basales de los animales antes de aplicarles la lesión quirúrgica letal, con el objetivo de verificar la ausencia de significación estadística entre ellos.

1. Valores de los electrolitos basales en la fase bh-A. La variable independiente que se ha estudiado ha sido el propio animal, es decir, si las ratas que entraron en el experimento pudieron influenciar los valores basales de los electrolitos y en consecuencia todos los grupos eran comparables entre ellos. En la columna de la estima se identifican los valores de la curva de regresión, considerando $y= \beta x + \alpha$, de tal manera que los valores de se indican en dicha columna, tomando como valores de referencia aleatoria los escogidos por el propio programa.

La columna sucesiva indica el valor del test T; la columna sucesiva indica la significación estadística del test y la última columna el error estándar de la estima (primera columna). Todos estos valores son importantes en caso que sea significativa la influencia de la variable independiente que se está estudiando al fin de construir la curva de regresión lineal de esta variable respecto a todo el estudio.

2. Variables independientes durante las fases bh-C, bh-D, bh-E. El análisis de la covarianza se ha efectuado de la misma manera que en párrafo anterior siempre que se haya supuesto una variable independiente que haya podido influir en el resultado final

DIAGRAMAS CRUZADOS.

Los diagramas cruzados se han aplicado a todos los datos cualitativos obtenidos en el estudio: aspecto contenido intestinal, aspecto macroscópico asas intestinales y aspecto líquido peritoneal en la fase bh-E.

El tipo de diagrama cruzado ha sido el determinado por la frecuencia y el porcentaje de verificación del fenómeno a partir de definiciones predeterminadas de características objetivas cualitativas: contenido intestinal (ocre-líquido, ocre-semilíquido, hemorrágico, serohemorrágico,), aspecto asas intestinales (cianosis, eritema, edema, adherencias, perforación, necrosis), líquido peritoneal (seroso-escaso, ocre-hemorrágico, ocre-seroso, seroso, serohemorrágico, hemorrágico).

(**Tabla 4-7**). Los diagramas se han efectuado a tres niveles: global, de los 120 animales; medio, 60 animales tratados y 60 animales control; simple, por patologías y tratamientos. La interpretación de los resultados se ha efectuado de forma comparativa entre los distintos grupos.

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OICE	OIP	OVMT	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Oc 1							
Oc SI							
Hem							
Serhem							
TOTAL							10.000

Tabla 4-7. Modelo de diagrama cruzado para presentar los datos cualitativos del estudio bioquímico-

clínico. Leyenda: Frecuencia: número relativo por patología y tipo de hallazgo cualitativo respecto al total; Porcentaje: % de la frecuencia; Row%: Porcentaje de distribución del tipo de hallazgo cualitativo según las diversos subgrupos que lo han manifestado; Col%: Porcentaje de cada tipo de hallazgo cualitativo que se ha encontrado en un mismo subgrupo.

ANÁLISIS DE LA SENSITIVIDAD.

El análisis de la sensitividad se ha efectuado mediante la aplicación del análisis de la varianza, según la metodología expuesta anteriormente, pero eliminando el grupo o grupos que se cree hayan podido influenciar los resultados globales de todos los grupos. Se ha considerado sensitividad negativa cuando la significación estadística de los resultados no ha diferido de la significación del análisis de la varianza global.

IV.10.2. Sobre los resultados de la supervivencia.

IV.10.2.1. Supervivencia global con la variable TIEMPO.

En este trabajo, los estudios estadísticos de supervivencia globales y por grupos de patologias, en los animales hidratados y en los no hidratados han sido realizados con el método Kaplan-Meier (1958) y para comparar las diferencias estadísticas entre los subgrupos (tratados y no tratados) se usó el test log-rank.

IV.10.2.1.1. Estimación producto-límite de la supervivencia.

Muchos métodos han sido propuestos para estimar la función superivvencia S(t). Un de ellos, denominado Kaplan-Meier o estimación del Producto Límite ha sido utilizado en el estudio de la superivencia en los dos grupos de 120 animales animales (correspondientes a aquellos con hidratación parenteral y a quellos sin hidratación) de este trabajo. En este método, los datos se analizan como si estuvieran agrupados en un gran número de intervalos de tiempo tan cortos como la precisión del registro lo permita. De esta forma, si la supervivencia se ha registrado con la precisión de 1 hora, los intervalos utilizados serán de una hora..

El cálculo de la estimación de S(t) con el método de Kaplan-Meier es fácil y es incluido en numerosos paquetes estadísticos. En este trabajo se ha utilizado el SAS system del Instituto de Investigación Farmacológica "Mario Negri" del Campus de Milán, Italia. Al centro del método está el hecho que la función de supervivencia S(t) puede ser expresada como un producto de probabilidades condicionales, y que cada observación, sea censurada o no, puede ayudar a estimar alguna de estas probabilidades condicionales. Supongamos que el tiempo es medido en horas y consideramos S(10) la probabilidad de sobrevivir de al menos 10 años. Esto puede ser expresado de la siguiente manera:

$$S(10) = s(1) \times S(2/1) \times S(3/2) \times ... \times S(10/9),$$

donde s(t/t - 1) denota la probabilidad condicional de sobrevivir t horas, dado que el individuo ha sobrevivido t -1 horas. Por ejemplo, los dos primeros términos de la derecha son la probabilidad de sobrevivir una hora y la probabilidad condicional de sobrevivir 2 horas, dada una supervivencia de 1 hora. Cuando los multiplicamos juntos, equivalen a la probabilidad de sobrevivir 2 horas. De esta manera, el producto de los primeros tres términos es la probabilidad de sobrevivir 3 horas. La estimación de S(t) según Kaplan-Meier es

construido por la estimación de los términos individuales, es decir S(t/t - 1) por la variable n_t/N_t, donde N_t representa el número de sujetos de la muestra que están todavía vivos al tiempo t, y n_t es el número de individuos que sobreviven más alla del tiempo t. En consecuencia, la probabilidad condicional de sobrevivir t horas, dado que el individuo ha sobrevivido al menos t - 1 horas, es estimada por la proporción de sujetos a riesgo a t horas que de hecho sobreviven más alla de t horas.

Un hecho importante de la estimación Kaplan-Meier es que no tiene en cuenta la forma de S(t) o la correspondiente función de riesgo h(t). El método asume solamente que la censura ocurre sin información.

La curva de supervivencia consta de líneas horizontales con escalones verticales para cada fallecimiento (Figura 4-8). Estas secuencias de líneas verticales y horizontales comienzan al valor S(T) = 1 a t = 0 y van decreciendo. Es la naturaleza de los estimadores Kaplan-Meier que los saltos ocurran a tiempos determinados de observación. La frecuencia más alta de saltos al inicio del tiempo es típica de los datos de supervivencia. De la misma manera, los saltos más largos corresponden a los tiempos finales. Debido a que todos estos datos son estimaciones, las curvas estan sujetas necesariamente a error estadístico. La variabilidad en las estimaciones Kaplan-Meier tienden a ser más grandes en los tiempos de supervivencia más largos, ya que normalmente hay pocos individuos bajo observación (y pocos eventos) a esos tiempos.

Otro hecho importante de las curvas de supervivencia Kaplan-Meier es que ellas no siempre parten completamente de cero. De hecho, una curva iniciará desde cero solo si la observación más larga no es censurada. Este fenómeno refleja el hecho que hay un insuficiente seguimiento para describir completas curvas de supervivencia de una población.

IV.10.2.1.2. Prueba del rango (log-rank).

Esta prueba sirve para la comparación de dos o más grupos de datos de supervivencia. El primer paso es ordenar los tiempos de supervivencia, los observados y los censurados. Supongamos dos grupos A y B para un tiempo t_j hubiera d_j fallecimientos y n'_{ja} y n'_{jb} sujetos vivos justo antes de t_j en los grupos A y B, respectivamente; los datos podrían representarse en una tabla 2 x 2:
subgrupo.

GRUPO	FALLECIDOS	SUPERVIVIENTES	TOTAL
GRUPO A	d_{ja}	$n'_{ja} - d_{ja}$	n'_{ja}
GRUPO B	d_{jb}	$n'_{jb} - d_{jb}$	n'_{jb}
TOTAL	d_j	$n'_j - d_j$	n'_j

Tabla 4-8.

Excepto para los tiempos de supervivencia empatados, $d_j = 1$ y cada d_{ja} y d_{jb} es 0 y 1. Si un sujeto se pierde o se retira en t_j, es considerado a riesgo durante aquel tiempo, y por lo tanto, incluido en n'_j. En la hipótesis nula de que el riesgo de muerte es el mismo para los dos grupos, podría esperarse que el número de fallecimientos en cualquier momento se distribuyera entre los dos grupos proporcionalmente a los números de riesgo. Esto es,

$$E(d_{ja}) = n'_{ja}d_j/n'_{j,}$$

$$Var\ (d_{ja}) = \frac{d_j(n'_j - d_j)n'_{ja}n'_{jb}}{n'^2_j\,(n'_j - 1)}$$

En caso que $d_j = 1$, se simplifica a:

$$E\ (d_{ja}) = p'_{ja}$$

$$Var(d_{ja}) = p'_{ja}\ (1-p'_{ja})$$

donde $p'_{ja} = n'_{ja}/n'_{ja}$, es la proporción de supervivientes que existe en el grupo A.

La diferencia entre d_{ja} y $E(d_{ja})$ es una evidencia contra la hipótesis nula. La prueba del rango es la combinación de estas diferencias en todos los tiempos en que se hayan registrado fallecimientos. Es análoga a la prueba de Mantel-Haenszel para la combinación de datos a lo largo de niveles, que Mantel introdujo de este modo por primera vez.

Sumando sobre todos los tiempos de fallecimiento, j, obtenemos:

$$O_a = \Sigma d_{ja}$$

$$E_a = \Sigma E\ (d_{ja})$$

$$V_a = \Sigma var\ (d_{ja})$$

E_a puede considerarse como el número de muertes "esperadas" en el grupo a; pero dado que en algunas circunstancias E_a puede sobrepasar el número de individuos que empiezan en el grupo, una descripción más detallada es la extensión de la exposición al riesgo de fallecimiento de Peto. Una prueba estadística para la equivalencia de las tasas de mortalidad en los grupos es:

$$X_2^2 = \frac{(O_a - E_a)^2}{V_a}$$

lo que corresponde aproximadamente a la distribución de c^2 (1). Una prueba estadística alternativa más simple que no requiere el cálculo de las varianzas es:

$$X_2^2 = \frac{(O_a - E_a)^2}{E_a} + \frac{(O_b - E_b)^2}{E_b}$$

Esta fórmula también sigue aproximadamente una c^2 (1). En la práctica el uso de la última

fórmula es habitualmente adecuado, pero tiende a calcular los resultados desde un punto de vista conservador.

Los cocientes O_a/E_a y O_b/E_b están en relación con las tasas de mortalidad relativas y estiman la relación de la tasa de mortalidad de cada grupo con la correspondiente a la combinación de ambos grupos. El cociente de estas tasas relativas estima la tasa de mortalidad del grupo a en relación con la del grupo b.

El log-rank test es una prueba no paramétrica. Se pueden obtener otras pruebas modificando la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, de forma que éstas pueden aplicarse para comparar tiempos de supervivencia en dos grupos en el caso de que algunos tiempos de supervivencia sean valores censurados. Esta prueba parece ser más sensible que la del rango para situaciones en las que la proporción de sucesos en los tiempos iniciales es mayor que en los finales. En nuestro estudio se ha aplicado el logrank test y el test de Wilcoxon, pero hemos escogido como estudio de la significación estadística el primero ya que nos interesa conocer las diferencias en toda la curva de superviviencia y no solamente en las muertes iniciales, que es más propio de un estudio con el test de Wilcoxon.

IV.10.2.2. Supervivencia del grupo hidratado con las variables BUN y Pi respecto al TIEMPO.

BIBLIOTECA VIRTUAL

Considerando a la BUN como una variables sérica que indica en situaciones de hipovolemia el grado de deshidratación y de perfusión renal y el fósforo como variable indicadora del grado de necrosis celular en situaciones de isquemia, hemos estudiado la evolución de estos dos parámetros en los animales del estudio de supervivencia con hidratación en base a dos esquemas, sobre los que se ha aplicado un estudio estadístico diferente:

1. Por un lado se ha CUANTIFICADO la variación del BUN y fósforo midiendo el área debajo de la curva de evolución de estos parámetros.

2. Por otro lado se ha medido la VELOCIDAD de las variaciones de BUN y fósforo, datos que pueden aportar información acerca la gravedad de la patología en cuestión, asumiendo que un aumento de estas variables se asocia a una gravedad de la lesión. Con estos datos, además se ha intentado interpretar el tipo de curva que sigue cada parámetro en cada patología y si estas curvas siguen una pendiente diferente entre los respectivos subgrupos tratados y controles.

IV.10.2.2.1. Cuantificación de la variación de BUN y Pi.

El método usado para analizar la cuantificación de la variación de BUN y Pi entre los distintos subgrupos de cada patología ha sido medir el área bajo la curva de seguimiento de ambas variables según la regla del trapecio, teniendo como límites los siguientes (Figura 4-9): el eje X, el eje Y, una linea imaginaria que va desde el punto límite de la curva donde todos los animales están todavía vivos hasta el eje Y y el segmento de curva correspondiente. El valor del área se ha considerado variable dependiente en el estudio de la varianza que posteriormente se ha realizado. Este valor del área ha sido calculado de dos maneras: como valor entero y como logaritmo natural. Para el estudio final solo se ha tenido en cuenta el primero. El ánalisis de la varianza. considerando el área bajo la curva como variable dependiente y la significación estadística calculada con el test de Fischer ha sido la metodología estadística usada. En las tablas donde se indicarán los resultados (**Tabla 4-9**) se indican los siguientes datos: La suma y la media de los cuadrados del modelo, es decir, la

parte del estudio que puede ser explicada por la variable dependiente, en este caso el área bajo la curva; el error o proporción del total corregido que no puede ser explicado por la variable dependiente; el valor del test de Fischer y las medias con las desviaciones estándar del área bajo la curva de los dos subgrupos (tratados y controles) para cada patología.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREABUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1				
Error	18				
Corrected Total	19				
R-Square	CV	Root MSE	AREABUN mean		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Tratados	1				
	Level of TRAT	_____AREA BUN_____			
		N Mean	SD		
	0	*10*			
	1	*10*			

Tabla 4-9. Diferencias estadísticas del area bajo la curva según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area BUN. Leyenda: F = test de Fischer; Model = Porcentaje del Corrected Total que puede explicarse por la variable dependiente; Error = Porcentaje del Corrected Total que no puede explicarse por la variable dependiente.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

IV.10.2.2.2. Velocidad de variación en la evolución del fósforo inorgánico y del BUN en los subgrupos con hidratación parenteral.

Se ha aplicado el análisis de la varianza, tomando como variable dependiente el tiempo como responsable de la velocidad de variación. El test de Fischer ha servido para indicar la existencia de significación estadística.

IV.10.2.2.3. Interpretación de la velocidad de variación del fósforo inorgánico y del BUN.

Los resultados de un estudio pueden ser representados en forma de ecuación de regresión lineal que siguen la siguiente fórmula:

$$E(y) = \alpha + \beta x$$

Pero existe la posibilidad de crear nuevas variables predictorias, definidas como los cuadrados de las variables existentes, para hacer frente a las relaciones no lineales o curvilíneas. Esta es una idea importante, cuyo estudio resulta más fácil en situaciones en las que existe originalmente una sola variable predictora, x. De esta forma pueden interpretarse mejor unos resultados que con la regresión lineal no sería posible. De esta manera podemos considerar el modelo polinómico:

$$E(y) = \alpha + \beta 1x + \beta 2x + ... \beta p^{xp}$$

La potencia más alta de x, simbolizada por p, se denomina grado del polinomio. En la Figura 4-10 se muestran algunas formas características de curvas polinómicas de grado bajo. La curva para p = 2, cuando se añade el término en x^2, se denomina cuadrática; para p = 3, cúbica, y para p = 4, de cuarto grado. Evidentemente se puede representar una gran variedad de curvas mediante polinomios: la curva cuadrática tiene un máximo o mínimo; la cúbica tiene como máximo dos; y así sucesivamente. Un conjunto de datos puede ajustarse bien por una porción de un polinomio de grado bajo aun cuando no existan máximos o mínimos.

El principio general del análisis de regresión polinómica es considerar las sucesivas potencias de x como variables predictorias distintas. Así pues, para ajustar el polinomio de grado p, podríamos definir $X_1 = X$, $X_2 = X^2$ ..... $X_p = X^p$. A menudo es incierto el grado del polinomio requerido. Consideraciones de sencillez sugieren que debería emplearse el grado más bajo posible; por ejemplo, adoptamos en este trabajo el usar la regresión lineal, a no ser que hubiese alguna razón en particular para emplear un polinomio de grado superior. Nosotros hemos utilizado un grado de polinomio ligeramente inferior al que uno supone necesario, de tal manera que hemos adaptado la curva natural de los datos recogidos al menor grado de polinomio correspondiente, con el objetivo de proponer una interpretación lo más acertada posible entre curva natural y curva polinomial; es decir, se han adoptado los modelos mínimos. Polinomios de alto grado hacen muy dificil la interpretación de los resultados.

Para el estudio estadístico de los datos hemos utilizado el análisis de la varianza, que se ha calculado en base a dos tipos de datos:

1. Modelos ajustados con variables dependientes naturales (BUN o Pi), considerando modelo ajustado aquel con el grado o potencia más alto del polinomio que satisfaga la significatividad estadística

2. Modelos mínimos con variables dependientes BUN o Pi.

Los resultados finales de este trabajo se presentan en base a modelos mínimos con la variable BUN o Pi como dependientes y el tiempo como Y utilizando el menor grado posible del polinomio.

El cálculo de las diferencias estadísticas entre las curvas de los subgrupos de cada patología se ha realizado de la siguiente manera:

Para cada subgrupo dentro de cada patología se ha encontrado una función :

$$\text{Var Dep} = \beta_0 + \beta_1 * t$$

siendo β_0 el valor estimado del parámetro interceptado y β_1 el valor estimado del tiempo. Supongamos que se trate de una recta (grado polinomial 1); en este caso la función genérica será:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x,$$

siendo β_0 la ordenada al origen (o interceptación) y β_1 el coeficiente angular de la recta. En este caso, las dos rectas difieren solamente por el coeficiente angular (β_1), que representa la pendiente de la recta. Para valorar si esta diferencia sea significativa o menos una aproximación será la de calcular los intervalos de confianza de los b_1 respectivos y ver si dichos intervalos se superponen o no. Para calcular los intervalos de confianza basta multiplicar el error standar por un coeficiente que dependa del nivel de probabilidad (y en consecuencia de significatividad) que se quiera alcanzar:

PROBABILIDAD	COEFICIENTE
90%	1,645
95%	1,960
99%	2,576

Tabla 4-10.

Esta cantidad viene añadida y restada a la estima puntual, de tal modo que el intervalo de confianza del 95% de β_1 oscila entre β_1 - (1,960 x Std Err) a β_1 + (1,960 x Std Err). En caso que los dos intervalos correspondientes a las dos curvas de los subgrupos de la patología (tratados y controles) no se superpongan podemos aseverar que son significativamente diversos con una p igual o menos a 0,05. El mismo proceso puede ser obtenido para intervalos de confianza más rigurosos.

Puede darse el caso que dentro de una patología, un subgrupo deba ser interpretado con un grado polinomial diverso al otro subgrupo en el cual uno de ellos no presente significación estadística para un grado menor pero común a ambos subgrupos; en este caso estos cálculos no pueden aplicarse y la diferencia estadística deberá solamente basarse en la diversidad geométrica de la curva, que ya de por sí es diferente entre ambos subgrupos. En caso que el grado polinomial sea superior a 1 pero igual en ambos subgrupos con significación estadística en el análisis de la varianza, el estudio de diferencia estadística podrá aplicarse según las fórmulas ya indicadas anteriormente.

IV.10.3. Sobre los resultados del estudio histológico.

De cada animal se ha obtenido una puntuación correspondiente a la suma de cada valor que se ha dado a cada variable del *score*. De esta manera se han obtenido 10 puntuaciones para cada patología-tipo de tratamiento. Se trata entonces de comparar los resultados de los animales tratados con los animales control.

La comparabilidad exige que los estudios que se comparan se hayan efectuado de manera homóloga y con la misma técnica. La significación estadística se basa en que la variabilidad de los fenómenos biológicos siguen la distribución "normal" de la curva de Gauss.

Para comparar promedios en series cortas (menor o igual a 30), como es este caso se puede aplicar la función T de student.

La fórmula utilizada es la siguiente:

$$t = Ma - Mb / \sqrt{S^2/Na + S^2/Nb}$$

En este caso, la varianza (S^2) no es la de la serie a o b, esto es de los estudios a comparar, sino que se trata de una varianza común estimada de las dos series conjuntamente. El resultado de la función T requiere ser comparado con unas tablas de dicha función teniendo en cuenta los grados de libertad. Los grados de libertad se calculan:

(Nº intervalos - 1 en A) + (Nº intervalos - 1 en B) =
= Grados de libertad

V. Resultados.

V.1. Estudio bioquímico-clínico.

Todos los 120 animales entraron en el estudio y pudieron seguir el protocolo hasta el final. La fase bh-A se llevó a cabo correctamente, en la fase bh-B, se pudieron tomar las muestras basales de electrolitos a todos los animales y no se descartó ninguno por anomalías. En la fase bh-C, la anestesia no procuró complicaciones intraoperatorias importantes, excepto en 16 ratas donde fue necesario aumentar la fracción de inspiración debido a la aparición de depresión respiratoria. Las técnicas quirúrgicas fueron practicadas con éxito y sin complicaciones y no se verificaron pérdidas hemáticas que obligaran a la reinfusión hidroelectrolítica. Durante la fase bh-D los animales tuvieron los cuidados postoperatorios programados, no se verificaron exitus y los animales no vomitaron; el fármaco y el placebo pudieron administrarse sin problemas. En la fase bh-E, la anestesia volátil no provocó complicaciones y todas las muestras fueron extraidas normalmente. La muerte se realizó en todos los animales bajo anestesia.

V.1.1. Datos cuantitativos.

En las **Tabla 5-1** a **Tabla 5-30** se presentan los resultados del estudio bioqumico y clínico en las 6 patologías, tratadas o no con la hormona sintética. En las **Tabla 5-31 a Tabla 5-36** se presentan los resultados del estudio bioquímico y clínico en los segmentos extrangulados de la OICEO y OICEC y en los segmentos necróticos de la OVMPPO y OVMPPC.

OICO	Na N	K N	Cl N	Bic N	OICC	Na N	K N	CI N	Bic N
1	136.1	5.43	97.2	26.1	1	137.6	5.31	104.1	25.8
2	137.2	5.26	96.6	26.8	2	136.8	5.42	101.8	25.4
3	135.6	5.11	95.0	25.6	3	141.2	4.96	98.7	27.6
4	141.2	5.46	97.6	27.2	4	140.8	5.12	99.2	26.4
5	142.1	5.35	94.8	27.8	5	138.6	4.81	103.1	26.8
6	144.6	5.18	99.7	25.8	6	137.2	4.76	95.8	27.6
7	138.9	4.91	98.6	26.6	7	142.6	5.06	97.1	27.1
8	136.2	5.06	101.2	27.8	8	139.0	5.15	99.8	25.0
9	141.0	5.26	102.1	26.0	9	143.8	4.87	102.1	25.8
10	137.7	5.41	96.2	25.8	10	141.6	4.90	96.6	26.1

Tabla 5-1. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico.
Valores séricos basales de los electrolitos (fase bh-C) (1-10 = animales; N = basal)
Patologías: **OICO, OICC**

OIPO	Na N	K N	Cl N	Bic N	OIPC	Na N	K N	CI N	Bic N
1	143.6	4.61	105.5	25.2	1	138.7	5.41	98.6	25.8
2	141.8	4.72	102.1	25.8	2	139.2	5.36	95.9	27.2
3	142.7	5.25	94.8	27.6	3	136.4	5.48	99.2	27.8
4	137.6	4.86	96.7	26.4	4	141.2	4.72	103.6	26.4
5	138.2	5.41	98.2	28.1	5	143.8	4.87	105.8	26.0
6	138.6	5.51	98.6	98.6	6	140.1	5.12	100.2	26.7
7	135.6	4.89	100.2	26.7	7	140.8	4.97	101.6	25.8
8	140.1	4.06	103.6	27.0	8	138.6	4.67	98.7	25.1
9	137.2	4.72	101.2	26.4	9	135.4	5.21	94.8	26.6
10	139.0	4.68	98.7	27.1	10	136.2	5.06	96.7	27.1

Tabla 5-2. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico.
Valores séricos basales de los electrolitos (fase bh-C) (1 - 10 animales; N = basal)
Patologías: **OIPO, OIPC**

OICEO	Na N	K N	Cl N	Bic N	OICEC	Na N	K N	Cl N	Bic N
1	137.6	5.10	102.6	26.7	1	140.2	4.48	102.6	27.6
2	142.8	5.27	98.7	26.0	2	137.6	4.92	106.1	25.8
3	140.6	5.38	104.2	26.4	3	138.0	4.86	100.8	26.6
4	144.0	4.76	101.6	27.6	4	137.4	5.41	97.6	26.0
5	138.6	4.92	96.2	26.6	5	144.6	5.22	99.2	27.1
6	139.2	5.24	98.9	25.8	6	141.2	5.09	95.2	27.4
7	137.6	4.87	103.3	25.0	7	142.8	4.89	98.8	25.8
8	135.2	4.78	97.7	27.6	8	139.6	4.90	103.3	25.0
9	142.6	4.61	99.2	28.1	9	140.8	4.72	102.6	28.2
10	143.2	4.51	105.2	26.0	10	140.0	5.25	100.9	26.0

Tabla 5-3. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico.
Valores séricos basales de los electrolitos (base bh-C) (MO animales; N = basal)
Patologías: **OICEO, OICEC**

OVMTPO	Na N	K N	Cl N	Bic N	OVMTPC	Na N	K N	Cl N	Bic N
1	137.6	5.26	102.2	26.4	1	144.2	5.17	95.8	25.7
2	138.2	5.15	96.6	26.0	2	138.6	4.87	99.0	27.1
3	142.6	4.92	98.2	25.8	3	140.1	4.51	104.2	26.8
4	140.2	4.76	103.2	27.6	4	142.2	4.86	101.6	26.1
5	143.8	4.82	100.1	27.4	5	138.6	5.24	103.0	26.5
6	134.8	4.58	100.7	25.9	6	139.0	5.38	97.8	27.4
7	138.8	5.36	102.1	26.3	7	137.1	5.47	99.1	25.8
8	139.2	5.48	97.2	27.7	8	143.0	4.96	96.4	25.4
9	142.6	5.56	96.6	27.2	9	141.7	5.19	100.2	26.3
10	143.0	5.02	95.2	26.5	10	135.0	5.21	100.8	26.9

Tabla 5-4. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico.
Valores séricos basales de los electrolitos (base bh-C) (11-10 animales; N = basal)
Patologías: **OVMTPO, OVMTPC**

OVMPPO	Na N	K N	Cl N	Bic N	OVMPPC	Na N	K N	Cl N	Bic N
1	137.1	5.08	103.1	27.1	1	140.2	5.18	95.2	26.7
2	139.2	5.16	98.7	26.4	2	136.8	4.76	102.1	27.4
3	144.6	4.77	65.4	26.9	3	138.7	4.51	104.8	25.8
4	142.1	4.82	97.6	25.1	4	141.7	4.82	103.1	26.2
5	145.2	4.70	106.1	25.8	5	143.8	5.26	97.8	27.4
6	140.1	5.27	103.7	26.7	6	142.1	4.92	100.1	26.6
7	138.7	5.38	104.1	27.1	7	140.8	5.34	98.6	25.4
8	139.2	5.45	100.8	25.5	8	137.6	5.48	102.1	27.1
9	136.4	5.19	97.1	26.7	9	135.4	4.81	94.4	26.4
10	135.2	4.61	98.6	26.4	10	138.0	5.36	96.2	26.0

Tabla 5-5. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico.
Valores séricos basales de los electrolitos (fase bh-Q (MO animales; N = basal)
Patologías: **OVMPPO, OVMPPC**

OVMTTO	Na N	K N	Cl N	Bic N	OVMTTC	Na N	K N	Cl N	Bic N
1	138.6	4.95	98.7	26.4	1	134.1	4.92	98.6	26.4
2	138.1	5.11	99.1	26.2	2	142.2	5.13	99.2	27.3
3	138.9	5.06	98.2	26.7	3	137.6	5.08	99.7	26.0
4	139.6	4.91	100.4	25.8	4	140.1	4.87	101.2	26.3
5	140.2	4.82	101.2	25.7	5	138.2	4.89	100.8	25.9
6	139.3	4.74	101.6	26.0	6	139.7	4.92	101.9	26.7
7	140.6	4.95	99.8	25.9	7	141.8	5.17	102.3	26.9
8	139.1	5.17	100.6	25.3	8	143.2	5.22	100.4	27.6
9	139.8	5.12	100.8	25.7	9	142.9	5.14	98.3	27.6
10	138.8	5.01	101.2	26.2	10	141.8	5 10	100.6	27.5

Tabla 5-6. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico.
Valores séricos basales de los electrolitos (fase bh-C) (1 - 10 animales; N = basal)
Patologías: **OVMTTO, OVMTTC**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	137.1	6.60	95.6	25.9	135.9	7.06	124.4	24.4	5.6	10.2
2	132.0	5.37	94.5	28.6	123.0	7.98	97.5	23.6	4.3	9.6
3	138.0	5.32	95.4	26.2	131.0	6.37	94.8	19.6	7.2	10.4
4	144.6	6.32	96.2	24.7	122.6	8.12	119.6	18.8	6.4	11.6
5	143.2	4.92	93.9	26.2	130.6	7.76	123.2	23.6	7.2	19.2
6	147.3	4.76	93.6	27.8	127.2	5.83	98.6	19.2	4.0	6.4
7	140.2	5.04	94.7	26.3	127.6	8.16	115.0	24.9	4.3	9.6
8	139.6	5.15	95.2	25.4	130.3	7.21	119.0	25.6	5.2	8.4
9	137.2	5.21	96.	26.6	121.6	7.98	120.0	18.7	8.0	13.4
10	135.6	5.67	94.2	27.2	122.1	5.76	118.0	19.2	6.0	11.2

Tabla 5-7. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico-clínico (I).
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal)
Patología: **OICO**.

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	121.0	3.27	87.0	34.6	135.7	9.93	157.7	4.3	13.0	20.0
2	129.0	2.78	85.0	32.8	167.0	8.07	151.6	4.3	14.2	21.1
3	130.0	4.28	78.0	31.7	151.0	9.20	154.6	5.1	12.6	22.2
4	132.2	2.15	79.6	29.8	164.0	8.20	153.8	5.6	11.3	21.6
5	124.6	3.26	82.7	34.6	156.0	11.07	152.7	4.9	12.6	24.7
6	122.8	3.78	91.7	31.2	157.3	9.96	156.6	7.0	13.4	27.2
7	127.6	3.56	72.8	35.6	166.8	9.15	152.2	8.1	14.2	20.2
8	131.2	3.02	77.6	35.7	142.0	8.47	153.2	5.1	13.9	19.7
9	124.0	2.06	79.8	28.7	145.6	7.21	156.9	6.2	16.3	22.4
10	123.2	3.86	82.6	33.6	159.0	10.92	157.8	6.6	17.0	24.6

Tabla 5-8. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico-clínico (1).
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; I = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OICC**.

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	139.6	5.17	99.0	25.8	135.6	5.90	110.8	21.1	4.9	8.9
2	149.7	5.59	100.4	24.7	128.3	5.62	99.2	22.7	4.7	9.8
3	146.3	5.44	110.3	24.6	127.6	5.69	98.6	25.1	4.2	9.3
4	142.2	5.39	104.7	23.4	129.4	5.87	107.6	23.9	3.9	7.1
5	136.6	4.96	102.0	26.9	137.2	6.36	110.2	19.8	5.1	8.4
6	132.9	4.82	101.6	28.6	138.4	6.92	114.3	17.6	5.3	10.8
7	143.7	5.31	98.2	23.8	130.6	6.41	105.1	20.9	5.6	10.6
8	149.6	5.52	94.7	22.6	126.2	5.39	104.8	24.7	3.6	8.2
9	151.6	5.62	109.6	22.9	124.6	5.60	102.3	24.1	3.2	7.8
10	140.2	4.89	92.6	27.3	133.7	6.57	112.6	22.6	3.4	6.3

Tabla 5-9. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I).
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal)
Patología: **OIPO.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	129.6	3.97	87.6	30.4	146.8	9.06	117.7	11.6	6.9	9.5
2	134.7	4.37	97.6	24.8	140.6	7.41	120.0	9.6	7.2	10.0
3	131.6	4.33	106.4	25.4	141.8	7.96	123.6	9.8	7.6	11.2
4	133.6	4.12	110.8	29.3	142.1	8.32	124.7	10.4	6.4	9.0
5	135.2	4.41	112.4	25.9	138.4	6.94	112.6	8.2	5.7	9.8
6	133.2	4.21	93.4	27.4	133.6	6.82	109.2	7.9	5.1	8.2
7	134.1	4.48	95.2	26.8	134.2	6.32	106.6	12.4	4.8	9.6
8	128.1	3.92	96.0	28.1	140.0	8.64	138.7	13.1	8.2	11.8
9	126.2	3.86	89.2	32.8	143.6	8.92	121.6	14.2	9.2	12.3
10	127.6	3.87	90.2	31.6	143.0	9.10	129.6	12.8	8.7	10.7

Tabla 5-10. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (1):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OIPC.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	137.0	6.20	110.7	20.8	140.0	8.50	104.3	22.7	4.7	11.9
2	142.0	6.52	121.8	18.2	130.0	10.28	121.2	20.2	4.3	10.2
3	136.0	6.46	98.7	17.7	127.3	11.84	134.6	19.0	5.3	12.6
4	130.2	6.32	138.6	19.7	143.6	9.21	132.6	18.7	6.1	16.3
5	131.4	6.39	151.2	15.9	138.2	7.76	129.2	18.2	5.2	13.9
6	135.2	6.41	143.6	20.1	121.7	7.24	109.6	21.8	6.0	15.6
7	132.0	6.29	140.0	21.2	139.6	9.27	124.0	17.6	5.9	14.7
8	133.6	6.56	149.2	19.6	132.7	7.86	112.3	19.4	4.9	12.4
9	132.6	6.37	139.7	21.7	137.2	9.37	119.6	20.7	5.8	12.2
10	132.7	6.39	129.2	22.6	146.2	7.48	131.0	17.7	5.5	12.7

Tabla 5-11. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OICEO.**

N	Na s	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	130.7	5.82	150.2	17.7	130.0	10.28	142.6	8.0	13.6	18.4
2	121.2	5.92	171.6	16.9	180.0	13.81	171.2	5.6	14.9	20.1
3	124.6	5.86	169.4	15.4	179.3	12.71	161.7	6.4	14.0	17.4
4	127.7	6.47	163.6	16.7	164.8	13.40	169.3	6.0	14.2	17.9
5	129.8	6.14	158.4	17.8	176.6	12.64	164.2	6.9	12.9	12.7
6	131.6	6.07	150.3	19.3	153.0	11.21	165.5	7.2	12.4	13.6
7	132.2	6.22	148.6	20.1	149.0	11.67	157.0	7.7	19.7	15.8
8	133.7	6.26	146.3	20.8	136.0	12.21	152.9	7.9	11.6	18.2
9	133.2	6.31	142.6	19.6	142.0	10.87	147.3	8.6	10.2	19.2
10	133.0	6.42	145.7	20.4	181.2	10.11	160.6	5.9	9.6	16.3

Tabla 5-12. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (1 - 10 = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OICEC.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	143.9	6.92	147.8	14.8	138.8	14.6	120.4	7.4	4.0	12.8
2	142.8	7.10	145.5	16.8	135.2	15.8	119.6	6.9	4.6	12.0
3	139.5	6.80	139.4	17.4	142.3	18.1	120.1	6.5	6.1	13.9
4	140.4	7.29	142.6	16.2	141.2	16.7	117.2	6.8	4.9	12.4
5	137.4	7.42	148.1	15.8	142.8	18.0	110.4	8.3	3.9	10.8
6	141.2	7.18	149.7	13.7	143.6	18.3	121.7	6.7	5.4	13.2
7	143.3	7.47	151.9	12.8	139.6	15.3	133.8	7.1	3.6	11.3
8	136.9	7.06	135.2	17.8	137.0	14.1	123.1	6.4	5.8	13.5
9	136.3	6.86	132.8	17.9	136.6	13.7	106.7	8.7	6.3	14.2
10	144.2	7.36	150.8	13.4	132.6	13.2	120.8	7.7	4.2	11.7

Tabla 5-13. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; I = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OVMTPO.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	142.9	8.60	153.7	15.2	123.4	23.1	120.9	7.6	5.8	11.2
2	14.8	7.92	154.0	16.7	131.2	24.8	115.7	7.4	5.4	8.9
3	147.8	11.81	157.1	18.2	137.2	21.4	125.5	5.0	6.0	10.5
4	141.6	8.81	151.2	18.1	123.0	23.6	114.1	7.1	5.8	11.7
5	140.0	9.34	148.7	14.5	136.7	20.6	118.8	6.9	4.1	9.8
6	149.6	11.24	158.0	19.1	134.6	18.2	124.7	5.6	6.4	12.5
7	14.2	9.72	137.6	13.0	128.1	18.0	123.4	5.8	4.4	9.5
8	145.7	10.86	146.0	13.3	136.7	19.7	121.6	6.7	4.5	11.1
9	138.9	10.20	141.2	12.7	133.2	20.6	112.3	6.2	5.8	12.8
10	136.2	10.15	131.2	12.2	133.4	23.7	115.3	8.3	4.8	8.7

Tabla 5-14. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OVMTPC.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	144.7	5.96	116.1	27.1	122.0	6.6	105.6	24.9	4.2	7.9
2	142.8	5.39	113.6	21.9	122.7	6.7	108.3	25.8	3.9	6.4
3	141.3	5.22	114.7	23.7	132.6	9.2	107.1	26.7	5.9	8.0
4	136.0	5.49	102.3	24.2	133.5	9.3	111.9	24.1	6.9	8.7
5	146.8	4.90	114.8	25.9	121.6	6.2	102.4	27.1	5.7	9.1
6	140.3	5.37	104.1	26.3	129.1	8.1	112.0	23.4	5.1	8.4
7	145.6	4.81	116.8	21.0	124.0	8.4	104.2	26.2	4.7	6.9
8	137.2	6.21	107.2	25.6	132.9	8.9	112.8	22.6	6.3	9.8
9	138.6	6.02	111.7	20.6	127.6	7.6	111.1	20.9	6.6	9.3
10	145.2	5.51	115.1	19.2	124.8	7.0	110.6	21.7	3.2	7.6

Tabla 5-15. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OVMPPO.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	133.9	4.28	95.2	25.9	130.6	9.9	118.1	9.8	5.9	11.4
2	135.9	4.39	98.0	29.6	136.4	8.7	115.7	11.2	7.2	11.8
3	135.2	4.21	101.2	25.4	137.9	10.6	118.6	9.3	7.7	10.5
4	136.8	5.26	104.7	30.2	133.7	8.4	114.4	8.8	7.9	12.8
5	137.4	4.10	103.8	26.3	140.2	10.1	120.2	11.7	6.2	10.4
6	133.3	4.91	97.7	30.0	132.0	9.3	112.2	8.3	6.8	13.4
7	138.2	4.86	99.4	26.7	138.6	9.6	117.9	12.0	6.0	11.0
8	132.4	4.64	103.0	31.4	129.1	8.1	117.8	10.6	5.6	9.8
9	138.8	4.71	107.0	30.8	127.6	9.2	120.0	8.7	5.2	9.5
10	139.4	4.59	105.6	28.4	137.1	8.7	110.0	10.9	8.2	12.4

Tabla 5-16. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OVMPPC.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	134.2	5.21	107.6	18.8	118.6	6.42	98.6	20.8	2.8	4.8
2	135.8	5.76	111.0	19.3	120.5	7.81	102.8	17.6	2.9	5.6
3	137.1	5.54	112.8	19.7	127.4	7.06	100.7	19.7	3.2	5.9
4	137.8	5.97	117.6	20.4	125.2	7.44	101.8	18.4	3.0	5.4
5	139.9	6.14	118.2	23.1	125.9	6.83	107.5	18.8	3.4	4.9
6	141.2	5.34	115.7	24.6	124.6	7.51	110.8	20.4	3.4	6.2
7	143.6	5.77	115.0	22.6	128.0	7.77	108.6	22.6	3.5	5.3
8	142.1	5.81	116.8	25.0	122.2	7.97	106.0	23.1	3.7	6.4
9	143.0	5.70	116.2	25.8	123.7	8.15	109.1	23.8	3.2	5.2
10	144.2	5.50	118.9	24.0	125.6	6.69	107.2	21.9	3.3	5.8

Tabla 5-17. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (MO = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OVMTTO.**

N	Na S	K S	Cl S	Bic S	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC
1	139.7	9.27	136.1	16.7	140.6	18.6	114.8	9.8	7.1	10.8
2	141.2	8.76	138.2	15.1	141.7	19.2	110.1	10.6	6.8	9.7
3	146.7	9.18	131.7	18.7	141.7	18.4	112.7	10.2	6.8	11.4
4	142.1	9.27	134.7	18.0	139.7	17.1	115.6	8.7	6.9	12.2
5	142.8	8.86	129.2	19.3	143.8	16.6	118.1	11.4	7.3	12.2
6	140.7	8.91	130.8	18.6	140.8	18.6	116.7	11.0	7.5	11.3
7	145.6	9.10	127.1	15.9	142.6	15.7	113.6	9.2	7.5	12.5
8	147.1	9.31	135.6	16.7	142.8	15.9	110.9	10.9	7.8	11.5
9	146.3	9.47	134.1	16.9	145.6	16.1	112.6	11.7	7.7	9.5
10	145.8	9.21	133.8	17.7	144.3	17.8	117.7	11.5	7.3	9.5

Tabla 5-18. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (I):
Concentraciones de los electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal en la fase bh-E. (1 - 10 = animales; S sérico; 1 = intestinal; V = volumen intestinal).
Patología: **OVMTTC.**

OICO	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OICC	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.761	0.039	0.696	0.136	1	1.764	0.118	2.050	0.059
2	0.528	0.034	0.419	0.101	2	2.371	0.114	2.152	0.061
3	0.943	0.045	0.682	0.141	3	1.902	0.115	1.947	0.064
4	0.784	0.051	0.765	0.120	4	1.853	0.092	1.737	0.063
5	0.940	0.055	0.887	0.169	5	1.965	0.139	1.924	0.061
6	0.508	0.023	0.394	0.076	6	2.107	0.133	2.098	0.093
7	0.548	0.035	0.494	0.107	7	2.368	0.129	2.161	0.115
8	0.677	0.037	0.618	0.133	8	1.973	0.117	2.129	0.070
9	0.972	0.063	0.960	0.149	9	2.373	0.117	2.557	0.101
10	0.732	0.034	0.708	0.115	10	2.703	0.185	2.682	0.112

Tabla 5-19. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (II)
Contenidos totales de electrolitos en intestino (CT)
Patologías: **OICO, OICC**

OIPO	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OIPC	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.664	0.028	0.542	0.103	1	0.985	0.062	0.812	0.080
2	0.603	0.026	0.466	0.106	2	1.012	0.053	0.864	0.069
3	0.535	0.023	0.414	0.105	3	1.077	0.060	0.939	0.074
4	0.504	0.022	0.419	0.093	4	0.909	0.053	0.798	0.066
5	0.699	0.032	0.562	0.100	5	0.788	0.039	0.641	0.046
6	0.733	0.036	0.605	0.093	6	0.701	0.034	0.566	0.040
7	0.731	0.035	0.588	0.117	7	0.644	0.030	0.511	0.059
8	0.454	0.019	0.377	0.088	8	1.148	0.070	1.137	0.107
9	0.398	0.017	0.327	0.077	9	1.321	0.082	1.118	0.130
10	0.454	0.022	0.328	0.076	10	1.244	0.079	1.127	0.111

Tabla 5-20. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (II)
Contenidos totales de electrolitos en intestino (CT).
Patologías: **OIPO, OIPC**

OICEO	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OICEC	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.658	0.039	0.490	0.106	1	1.768	0.139	1.939	0.108
2	0.559	0.042	0.521	0.086	2	2.029	0.205	2.550	0.083
3	0.674	0.062	0.713	0.100	3	2.510	0.177	2.263	0.089
4	0.875	0.056	0.808	0.114	4	2.340	0.186	2.404	0.085
5	0.718	0.040	0.671	0.084	5	2.278	0.163	2.118	0.089
6	0.730	0.043	0.657	0.130	6	1.897	0.139	2.052	0.089
7	0.650	0.038	0.550	0.095	7	1.594	0.124	1.679	0.082
8	0.823	0.054	0.731	0.103	8	1.577	0.141	1.733	0.091
9	0.795	0.054	0.693	0.120	9	1.448	0.110	1.502	0.087
10	0.804	0.041	0.720	0.097	10	1.739	0.097	1.541	0.056

Tabla 5-21. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (II)
contenidos totales de electrolitos en intestino (CT).
Patologías: **OICEO, OICEC**

OVMPPO	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OVMPPC	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.512	0.027	0.104	0.770	1	0.770	0.058	0.696	0.057
2	0.478	0.054	0.422	0.100	2	0.982	0.062	0.833	0.080
3	0.782	0.054	0.631	0.157	3	1.061	0.081	0.913	0.071
4	0.921	0.064	0.772	0.166	4	1.056	0.066	0.903	0.069
5	0.693	0.035	0.583	0.154	5	0.869	0.062	0.745	0.072
6	0.658	0.041	0.571	0.119	6	0.897	0.063	0.762	0.056
7	0.582	0.039	0.489	0.123	7	0.831	0.057	0.707	0.072
8	0.837	0.056	0.710	0.142	8	0.722	0.045	0.659	0.059
9	0.842	0.050	0.733	0.137	9	0.633	0.047	0.624	0.045
10	0.399	0.022	0.353	0.069	10	1.124	0.071	0.902	0.089

Tabla 5-22. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (II) contenidos totales de electrolitos en intestino (CT).
Patologías: **OVMPPO, OVMPPC**

OVMTTO	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OVMTTC	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.332	0.017	0.276	0.058	1	0.998	0.132	0.815	0.069
2	0.349	0.022	0.298	0.051	2	0.963	0.130	0.748	0.072
3	0.407	0.022	0.322	0.063	3	0.939	0.125	0.766	0.069
4	0.375	0.022	0.305	0.055	4	0.963	0.117	0.797	0.060
5	0.428	0.023	0.365	0.063	5	1.049	0.121	0.862	0.083
6	0.423	0.025	0.376	0.069	6	1.056	0.139	0.875	0.082
7	0.448	0.027	0.380	0.079	7	1.069	0.117	0.852	0.069
8	0.452	0.029	0.392	0.085	8	1.113	0.124	0.865	0.085
9	0.395	0.026	0.349	0.076	9	1.121	0.123	0.867	0.090
10	0.414	0.022	0.353	0.072	10	1.053	0.127	0.859	0.083

Tabla 5-23. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (II) contenidos totales de electrolitos en intestino (CT).
Patologías: **OVMTTO, OVMTTC**

OVMTPO	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OVMTPC	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.553	0.058	0.481	0.029	1	0.715	0.133	0.701	0.044
2	0.621	0.072	0.550	0.031	2	0.708	0.133	0.624	0.039
3	0.868	0.110	0.732	0.039	3	0.823	0.122	0.751	0.030
4	0.691	0.081	0.574	0.033	4	0.713	0.136	0.661	0.041
5	0.556	0.070	0.430	0.032	5	0.560	0.084	0.487	0.028
6	0.775	0.098	0.657	0.036	6	0.861	0.116	0.798	0.035
7	0.502	0.055	0.481	0.025	7	0.563	0.079	0.542	0.025
8	0.794	0.081	0.713	0.037	8	0.615	0.088	0.547	0.030
9	0.860	0.086	0.672	0.054	9	0.772	0.119	0.651	0.0035
10	0.556	0.055	0.507	0.032	10	0.640	0.113	0.553	0.039

Tabla 5-24. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (II) contenidos totales de electrolitos en intestino (CT).
Patologías: **OVMTPO, OVMTPC**

OICO	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt	OICC	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt
1	16.6	17.8	1.2	1.4	1	14.9	18.5	1.3	2.3
2	15.5	17.0	0.9	1.6	2	15.4	18.9	1.3	2.6
3	15.8	17.4	1.1	1.7	3	15.6	19.2	1.2	2.1
4	16.9	17.9	1.2	1.3	4	15.5	18.6	1.1	1.8
5	16.4	18.0	1.1	1.2	5	15.9	19.4	1.2	2.4
6	16.8	16.8	1.2	1.8	6	16.2	19.5	1.2	2.5
7	15.6	17.8	1.1	1.7	7	15.4	18.2	1.1	2.7
8	15.0	16.7	1.2	1.3	8	15.9	17.7	1.1	2.6
9	16.0	17.6	1.2	1.9	9	16.7	19.0	1.1	2.4
10	16.6	18.2	0.9	1.7	10	16.1	19.6	1.2	2.2

Tabla 5-25. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (III).
Perímetro abdominal (P1) y diámetro intestinal (DI) en las fases bh-C y bh-E
Patologías: **OICO, OICC**

OIPO	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt	OIPC	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt
1	16.1	16.2	1.0	1.2	1	16.4	17.5	1.1	1.3
2	16.7	16.4	0.9	1.3	2	15.8	17.8	1.1	1.7
3	17.4	17.7	1.1	0.9	3	16.4	17.9	1.2	1.2
4	15.8	16.5	1.1	1.2	4	15.4	17.3	1.2	1.3
5	16.0	16.5	1.2	1.1	5	16.6	17.2	1.0	1.6
6	16.3	16.8	1.1	1.4	6	15.3	17.0	0.9	1.5
7	16.4	17.2	1.1	1.3	7	16.2	16.8	1.2	1.6
8	16.9	17.3	1.2	1.2	8	15.1	18.2	1.1	1.8
9	17.1	17.5	1.2	0.9	9	15.2	18.1	1.1	1.8
10	17.2	17.7	1.2	0.9	10	16.3	18.2	1.1	1.8

Tabla 5-26. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (III).
Perímetro abdominal (P1) y diámetro intestinal (DI) en las fases bh-C y bh-E
Patologías: **OIPO, OIPC**

OICEO	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt	OICEC	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt
1	16.0	17.5	1.1	1.7	1	16.7	20.1	1.1	1.9
2	15.5	17.9	1.1	1.3	2	16.0	19.4	1.1	1.8
3	16.8	17.3	1.1	1.6	3	16.9	19.8	1.2	2.1
4	16.4	17.8	1.2	1.8	4	15.5	20.0	1.2	2.3
5	15.3	17.0	1.1	1.6	5	16.0	18.8	1.2	2.0
6	16.8	18.0	1.2	1.9	6	15.5	19.6	1.2	2.2
7	15.8	17.0	1.1	1.8	7	16.8	19.0	1.1	2.1
8	16.9	17.9	1.3	1.5	8	15.8	19.6	1.3	2.3
9	15.2	17.3	1.2	1.5	9	16.4	20.1	1.1	2.4
10	16.5	16.8	1.1	1.5	10	15.4	19.3	1.1	2.2

Tabla 5-27. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (III).
Perímetro abdominal (P1) y diámetro intestinal (DI) en las fases bh-C y bh-E
Patologías: **OICEO, OICEC**

OVMTPO	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt	OVMTPC	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt
1	16.5	18.8	1.0	1.7	1	16.8	19.6	1.1	1.7
2	16.2	18.5	1.0	1.4	2	16.4	18.7	1.0	1.9
3	17.0	18.9	1.1	1.7	3	16.2	18.4	1.1	1.5
4	17.1	18.7	1.1	1.5	4	16.1	19.4	1.1	1.7
5	16.0	18.3	0.9	1.5	5	16.5	18.7	1.2	1.6
6	16.8	19.2	1.0	1.7	6	16.1	19.3	1.2	1.8
7	15.8	18.5	1.0	1.6	7	16.5	18.4	1.2	1.6
8	17.1	19.1	1.1	1.7	8	16.0	18.6	1.2	1.5
9	16.9	19.4	1.2	1.8	9	15.8	18.9	1.0	1.8
10	16.7	18.2	1.2	1.6	10	15.9	18.5	1.1	1.4

Tabla 5-28. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (III).
Perímetro abdominal (P1) y diámetro intestinal (DI) en las fases bh-C y bh-E
Patologías: **OVMTPO, OVMTPC**

OVMPPO	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt	OVMPPC	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt
1	16.3	17.4	1.1	1.5	1	16.6	18.1	1.1	2.1
2	15.1	17.2	1.1	1.4	2	16.8	19.3	1.2	2.0
3	15.4	17.0	1.1	1.4	3	15.9	19.0	1.1	2.4
4	16.2	17.6	1.2	1.5	4	16.4	19.5	1.2	2.2
5	16.3	17.8	1.2	1.6	5	15.9	18.5	1.2	2.4
6	15.5	16.9	1.2	1.8	6	16.8	19.5	1.1	2.5
7	15.9	16.7	1.1	1.7	7	15.7	18.5	1.2	2.4
8	16.1	17.5	1.0	1.7	8	16.5	19.2	1.1	1.9
9	15.8	17.5	1.2	1.7	9	15.5	18.8	1.0	2.3
10	16.4	16.8	1.1	1.7	10	16.2	19.2	1.2	2.1

Tabla 5-29. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (III).
Perímetro abdominal (P1) y diárnetro intestinal (DI) en las fases bh-C y bh-E
Patologías: **OVMPPO, OVMPPC**

OVMTTO	PA pr	PA pt	DI pr	DI Pt	OVMTTC	PA pr	PA pt	DI pr	DI pt
1	17.3	18.6	1.3	1.2	1	16.7	17.8	1.3	2.0
2	16.2	18.2	1.3	1.2	2	16.5	18.1	1.2	2.2
3	16.6	17.6	1.1	1.2	3	15.6	19.4	1.3	2.2
4	16.8	17.1	1.2	1.4	4	15.9	17.7	1.0	2.4
5	16.5	16.8	1.4	1.3	5	16.4	17.9	1.1	1.9
6	17.4	17.9	1.4	1.3	6	16.2	19.0	1.2	1.8
7	16.5	16.7	1.2	1.3	7	15.8	18.5	1.3	2.0
8	16.5	17.6	1.2	1.4	8	16.7	18.3	1.2	1.9
9	17.3	17.5	1.2	1.5	9	16.2	17.8	1.2	1.8
10	17.2	16.8	1.2	1.4	10	16.4	18.0	1.1	1.9

Tabla 5-30. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (III).
Perímetro abdominal (P1) y diámetro intestinal (DI) en las fases bh-C y bh-E
Patologías: **OVMTTO, OVMTTC**

OICEO extr	Na I	K I	Cl I	Bic I	V C	V SC	DI pr	DI pt
1	142.2	14.7	118.9	8.8	1.9	1.5	1.1	1.4
2	140.7	17.3	120.2	7.3	0.8	1.2	1.1	1.4
3	139.9	14.2	123.6	8.9	1.8	1.4	1.1	1.5
4	143.0	17.8	122.7	6.7	0.9	1.3	1.2	1.5
5	142.6	17.1	121.2	6.2	0.8	1.4	1.1	1.6
6	137.2	15.9	117.2	8.2	1.1	1.5	1.2	1.6
7	135.8	15.6	116.7	8.6	1.0	1.4	1.1	1.6
8	134.6	13.9	122.0	7.7	1.0	1.2	1.3	1.7
9	133.4	13.4	115.2	9.0	1.1	1.2	1.1	1.6
10	143.9	16.4	121.8	7.9	1.2	1.6	1.1	1.6

Tabla 5-31. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (IV).
Valores de las concentraciones intestinales, volumen intestinal en la fase bh-E y diámetros intestinales en las fases bh-C y bh-E
Patología: **OICEO, segmento extrangulado.**

OICEO extr	Na I	K I	Cl I	Bic I	V SC	V C	DI pr	DI pt
1	127.6	23.4	124.6	6.3	0.8	1.3	1.1	1.8
2	136.2	19.9	123.8	8.1	0.9	1.4	1.1	1.7
3	128.4	19.2	122.3	6.8	0.9	1.6	1.2	1.6
4	135.7	22.9	116.8	6.1	1.0	1.5	1.2	2.0
5	129.02	21.2	118.0	8.3	1.1	1.5	1.2	1.9
6	137.4	17.6	125.8	5.7	1.2	1.6	1.2	2.1
7	131.2	22.4	114.8	7.9	1.1	2.0	1.1	1.9
8	136.9	18.3	116.1	7.1	1.2	1.7	1.3	2.0
9	132.9	23.8	125.1	7.4	1.3	1.9	1.1	2.2
10	134.8	21.7	118.9	5.2	1.0	1.7	1.1	1.9

Tabla 5-32. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (IV).
Valores de las concentraciones intestinales, volumen intestinal en la fase bh-E y diámetros intestinales en las fases bh-C y bh-E
Patología: **OICEC, segmento extrangulado.**

OVMPPO isq	Na I	K I	Ci I	Bic I	V C	V SC	DI pr	DI pt
1	128.1	11.8	118.7	8.1	0.7	1.1	1.1	1.4
2	133.3	12.2	120.9	11.8	1.7	0.9	1.1	1.1
3	138.7	12.7	123.1	8.4	1.7	1.1	1.1	1.3
4	138.6	14.2	125.6	8.9	1.6	1.1	1.2	1.2
5	128.3	10.3	115.6	10.2	0.8	1.3	1.2	1.3
6	139.1	13.6	112.2	12.8	1.5	0.9	1.2	1.4
7	131.2	9.9	113.9	12.3	0.8	1.4	1.1	1.2
8	136.9	13.5	124.8	9.3	0.9	1.3	1.0	1.5
9	135.7	14.1	124.2	9.8	1.6	1.0	1.2	1.5
10	130.4	9.7	123.7	10.7	0.9	1.2	1.1	1.6

Tabla 5-33. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (IV).
Valores de las concentraciones intestinales, volumen intestinal en la fase bh-E y diámetros intestinales en las fases bh-C y bh-E
Patología: **OVMPPO, segmento isquémico.**

OVMPPC isq	Na I	K I	Cl I	Bic I	V SC	V C	DI pr	DI pt
1	135.6	18.0	119.7	7.0	0.6	1.1	1.1	1.1
2	131.8	20.2	118.9	8.6	0.9	1.3	1.2	1.3
3	129.4	19.9	11.7	8.9	1.1	1.3	1.1	1.5
4	136.0	18.4	121.2	8.0	1.0	1.4	1.2	1.4
5	133.9	19.0	115.1	9.2	0.8	1.2	1.2	1.2
6	136.8	19.4	122.9	7.6	0.9	1.3	1.1	1.4
7	128.7	21.1	113.3	10.1	0.8	1.0	1.2	1.2
8	134.7	16.7	122.0	6.7	1.0	1.4	1.1	1.3
9	126.4	15.9	108.7	9.7	1.0	1.2	135.2	20.7
10	135.2	20.7	121.4	6.2	0.7	1.1	1.2	1.1

Tabla 5-34. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (IV).
Valores de las concentraciones intestinales, volumen intestinal en la fase bh-E y diámetros intestinales en las fases bh-C y bh-E
Patología: **OVMPPC, segmento isquémico.**

OICEO ex	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OICEC ex	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.127	0.013	0.107	0.007	1	0.102	0.018	0.114	0.005
2	0.112	0.013	0.096	0.005	2	0.122	0.017	0.111	0.007
3	0.111	0.011	0.098	0.006	3	0.115	0.017	0.110	0.006
4	0.128	0.016	0.110	0.006	4	0.135	0.022	0.116	0.006
5	0.114	0.013	0.097	0.004	5	0.141	0.023	0.129	0.009
6	0.150	0.017	0.128	0.009	6	0.164	0.021	0.150	0.006
7	0.135	0.015	0.116	0.008	7	0.163	0.024	0.126	0.008
8	0.134	0.013	0.122	0.007	8	0.164	0.021	0.139	0.008
9	0.146	0.014	0.126	0.009	9	0.172	0.030	0.162	0.009
10	0.172	0.019	0.146	0.009	10	0.134	0.021	0.118	0.005

Tabla 5-35. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (IV)
Concentraciones totales de los electrolitos intestinales.
Patologías: **OICEO, OICEC, segmentos extrangulados.**

OVMPPO	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT	OVMPPC	Na CT	K CT	Cl CT	Bic CT
1	0.090	0.008	0.083	0.0056	1	0.081	0.010	0.071	0.0042
2	0.093	0.008	0.084	0.0082	2	0.118	0.018	0.107	0.0077
3	0.097	0.008	0.086	0.0058	3	0.142	0.021	0.128	0.0080
4	0.083	0.008	0.075	0.0053	4	0.136	0.018	0.121	0.0080
5	0.102	0.008	0.092	0.0081	5	0.107	0.015	0.092	0.0073
6	0.069	0.006	0.056	0.0064	6	0.123	0.017	0.110	0.0068
7	0.104	0.007	0.091	0.0098	7	0.102	0.048	0.090	0.0080
8	0.123	0.012	0.112	0.0083	8	0.134	0.016	0.122	0.0067
9	0.81	0.008	0.074	0.0058	9	0.101	0.012	0.086	0.0077
10	0.117	0.008	0.111	0.0091	10	0.094	0.014	0.084	0.0043

Tabla 5-36. Resultados cuantitativos del estudio bioquímico clínico (IV)
Concentraciones totales de los electrolitos intestinales.
Patologías: **OVMPPO, OVMPPC, segmentos isquémicos.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

En todas estas tablas, la correspondencia simbología significado es la siguiente:
Na S ⇛ Sodio sérico (mEq/L)
K S ⇛ Potasio sérico (mEq/L)
Cl S ⇛ Cloro sérico (mEq/L)
Bic S ⇛ Bicarbonato sérico (mEq/L)
Vol ⇛ Volumen contenido intestinal, con las siguientes variables:
C ⇛ Centrifugado (fase líquida) (mL)
SC ⇛ Sin centrifugar (volumen total después extracción) (mL)
Na I ⇛ Concentración sodio intestinal (mEq/L)
K I ⇛ Concentración potasio intestinal (mEq/L)
Cl I ⇛ Concentración cloro intestinal (mEq/L)
Bic I ⇛ Concentración bicarbonato intestinal (mEq/L)
Na CT ⇛ Concentración total de sodio intestinal (mEq)
K CT ⇛ Concentración total de potasio intestinal (mEq)
Cl CT ⇛ Concentración total de cloro intestinal (mEq)
Bic CT ⇛ Concentración total de bicarbonato intestinal (mEq)
Na SB ⇛ Sodio sérico basal (mEq/L)
K SB ⇛ Potasio sérico basal (mEq/L)
Cl SB ⇛ Cloro sérico basal (mEq/L)
Bic SB ⇛ Bicarbonato sérico basal (mEq/L)
PA pr ⇛ Perímetro abdominal fase bh-C (cm)
PA pt ⇛ Perímetro abdominal fase bh-E (cm)
DI pr ⇛ Diámetro intestinal fase bh-C (mm)
DI pt ⇛ Diámetro intestinal fase bh-E (mm)

V.1.2. Datos cualitativos.

En las **Tabla 5-37** a **Tabla 5-48** son mostrados los resultados cualitativos

observados durante la fase bh-E de las 6 patologías.

OICO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Oc SI	Oc SI	Oc SI	OC SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI
Col LP	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
AMAI	--	--	E	--	--	E	--	--	E R	E

Tabla 5-37. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OICO.

OICC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Oc l	Oc l	Oc l	Oc l	Oc l	Oc l	Oc l	Oc l	Oc l	Oc l
Col LP	OcSer	OcSer	OcSer	OcSer	OcSer	OcSer	OcSer	OcSer	OcSer	OcSer
AMAI	E R	E R	E R A	E	ERAC	E R	E R C	E R	E R A	E R C

Tabla 5-38. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OICC.

BIBLIOTECA VIRTUAL

OIPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI
Col LP	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
AMAI	E	--	--	--	--	E	--	--	--	--

Tabla 5-39. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OIPO.

OPIC	1	2	*3*	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI
Col LP	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
AMAI	E	E	E R	E	E R	E	E	E R	E R	E R

Tabla 5-40. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OIPC.

OICEO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI	Oc SI
Col LP	Ser	Ser	Ser	Serhem	Serhem	Ser	Serhem	Ser	Ser	Serhem
AMAI	--	E	E	E R	E R	E	E	--	--	E

Tabla 5-41. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OICEO.

OICEC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Oc L	Oc L	Oc L	Oc L	Oc L	Oc L	Oc L	Oc L	Oc L	Oc L
Col LP	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem

AMAI	E R	E R A	E R	E R	E	E R	E R	E	E R A	E R

Tabla 5-42. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OICEC.

OVMTPC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem
Col LP	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem
AMAI	C N	C N A	C N A	C N	C N	C N	C N A	C N A	C N	C N A

Tabla 5-43. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OVMTPO.

OVMTPC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem
Col LP	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem
AMAI	C N A	C N	C N A	C N A	C N A	C N A	C N	C N A	C N A	C N A

Tabla 5-44. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OVMTPC.

OVMPPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem
Col LP	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem
AMAI	E	E	E	E	E R	E	E	E R	E	E

Tabla 5-45. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OVMPPO.

OVMPPC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem
Col LP	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem	OcHem
AMAI	E R A	E R	E R A	E R	E R A	E R	E R	E R A	E R	E R

Tabla 5-46. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OVMPPC.

OVMTTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem
Col LP	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem	Serhem
AMAI	E C	E	E	E	E C	E	E C	E	E	E

Tabla 5-47. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OVMTTO.

OVMTTC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASP	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem
Col LP	Hem	Hem	Hem	Hem	Hem	Serhem	Serhem	Serhem	Hem	Hem
AMAI	E C	E C	E C	E C	E C	E C	E C	E C	E C	E C

Tabla 5-48. Resultados cualitativos del estudio bioquímico clínico.
Patología. OVMTTC.

La simbología representada en estas tablas corrresponde al siguiente significado:

ASP ⇛ Aspecto contenido intestino, con las siguientes variables:
- Oc ⇛ Ocre
- Sl ⇛ Semilíquido
- l ⇛ Líquido
- Hem ⇛ Hemorrágico
- Serhem ⇛ Serohemorrágico

Col LP ⇛ Color líquido peritoneal, con las siguientes variables:
- Ser ⇛ Seroso
- OcSer ⇛ Ocre seroso
- Serhem ⇛ Serohemático
- Hem ⇛ Hemorrágico
- OcHem ⇛ Ocrehemorrágico

AMAI ⇛ Aspecto macroscópico asas intestinales, con las siguientes variables:
- E ⇛ Edema
- A ⇛ Adherencias
- R ⇛ Eritema
- C ⇛ Cianosis
- N ⇛ Necrosis
- P Perforación

V.1.3. Resultados histológicos.

En las **Figuras 5-1 a 5-12** presentamos un ejemplo para cada tipo de patología control y tratada con las cuatro tinciones usadas en el estudio histológico. Se observan diferencias cualitativas entre tratados y controles (excepto OVMTP) que serán analizadas cuantitativamente con la aplicación del sistema de puntuación (ver V.3). Estas diferencias por patologías son:

Figura 5-1 Figura 5-2 Figura 5-3
Figura 5-4 Figura 5-5 Figura 5-6
Figura 5-7 Figura 5-8 Figura5-9
Figura 5-10 Figura 5-11 Figura 5-12

1. OIC. Los animales controles presentaron lesiones en las vellosidades compatibles con un grado importante de isquemia, situación que no se verificó en casi todos los animales tratados. La vasodilatación en las distintas capas fue más marcada en los controles respecto a

los tratados. Si bien los dos subgrupos presentaron infiltrado inflamatorio agudo en las distintas capas, fue más intenso en los controles. La barrera mucosa intestinal despareció en una superficie superior en los controles.

OIP. Los tratados presentaron casi todos como únicas alteraciones un modesto infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia y en la submucosa, mientras que los controles presentaron lesiones en las vellosidades susceptibles de la presencia de un grado leve de isquemia.

OICE. Los controles presentaron mayoritariamente grados avanzados de lesión isquémica intestinal (superior a 3), con pérdida importante de la barrera mucosa y de las dimensiones axiales normales, respecto a los tratados. Estos tienen menor infiltrado inflamatorio agudo y edema respecto a los controles. Los dos subgrupos presentaron infiltrado inflamatorio agudo en la vertiente peritoneal, indicativo de una sufusión de bacterias y material inflamatorio hacia la cavidad peritoneal.

OVMPP. La diferencia más marcada entre tratados y controles fue el grado de isquemia de las vellosidades: los últimos presentaron lesiones iniciales, mientras que los primeros presentaron una mucosa aparentemente indemne en la mayoría de los animales.

OVMTP. No se presentaron diferencias entre tratados y controles. En todos ellos se observaron lesiones isquémicas y necróticas masivas.

OVMTT. Los controles presentaron grados de lesiones isquémicas superiores a los tratados y menor conservación de la barrera mucosa. El infiltrado inflamatorio, el edema, la sufusión hemorrágica y la vasodilatación en las distintas capas fue cualitativamente superior en los controles respecto a la mayoría de los tratados.

En las **Figuras 5-13 a 5-24** se presentan algunas de las fotografías obtenidas de las muestras histológicas para el estudio ultraestructural para el microscopio electrónico de barrido (MEB). Se han escogido aumentos uniformes para poder comparar mejor las lesiones, presentando dos microfotografías para cada tipo de lesión y tratamiento: uno general, de 50 a 200 aumentos y otro de los 500 a los 2000 aumentos. Los hallazgos más importantes han sido los siguientes:

Figura 5-13 Figura 5-14 Figura 5-15
Figura 5-16 Figura 5-17 Figura 5-18
Figura 5-19 Figura 5-20 Figura 5-21
Figura 5-22 Figura 5-23 Figura 5-24

OIC. Apertura del ápice de las vellosidades, sobrecrecimiento bacteriano, escasa secreción de moco y translocación bacteriana son los hallazgos más importantes en los controles. Los animales tratados presentaron mayoritariamente una conservación de la estructura de las vellosidades, moderada secreción de moco y moderado sobrecrecimiento bacteriano.

OIP. Los controles presentaron en su mayoría vellosidades de estructura conservada, secreción de moco conservada y moderado sobrecrecimiento bacteriano. Los tratados produjeron una secreción de moco abundante, ausencia de sobrecrecimiento bacteriano y conservación de la estructura de las vellosidades.

OICE. Apertua del ápice de las vellosidades con áreas desnudas de epitelio, sobrecrecimiento bacteriano, fenómenos de diapédesis y translocación bacteriana fueron observados en los animales controles. En los tratados se observó la presencia de una densa capa de moco, escaso sobrecrecimiento bacteriano y conservación de la estructura externa de las vellosidades.

OVMPP. En los controles se observó mayoritariamente una escasa secreción de emoco, población bacteriana cercana a la normal y estructura externa de las vellosidades conservada. En los tratados se observó una extensa y densa capa de moco sin espacio para ver la superficie externa de las vellosidades.

OVMTP. En tratados sy controles se observaron identicas lesiones, correspondientes a imágenes de necrosis histológica masiva.

OVMTT. Los controles presentaron una pérdida moderada del revestimiento epitelial, sobrecrecimiento bacteriano y fenómenos de diapédesis y translocación bacteriana. Los tratados presentaron una densa capa de moco que cubría todas las vellosidades (con morfología externa normal), moderado socrecrecimiento bacteriano y aislados fenómenos de diapédesis.

En las **Figuras 5-25 a 5-36** se presenta un ejemplo del aspecto macroscópico que presentaron las asas intestinales en un animal de cada una de las 6 patologías estudiadas (tratados y controles).

Figura 5-25 Figura 5-26 Figura 5-27
Figura 5-28 Figura 5-29 Figura 5-30
Figura 5-31 Figura 5-32 Figura 5-33
Figura 5-34 Figura 5-35 Figura 5-36

V.2. Estudio de supervivencia.

V.2.1. Con hidratación parenteral.

Los 120 animales randomizados entraron en el estudio y tuvieron el periodo de aclimatación previsto. Las intervenciones quirúrgicas sobre el intestino se llevaron acabo sin problemas, las pérdidas hemáticas fueron mínimas y no requirieron apoyo parenteral; 12 animales sufrieron depresión respiratoria y fueron sometidos a respiración artificial; 8 animales necesitaron una dosis suplementaria de anestésico a la administrada según su peso.

La preparación del material para la infusión endovenosa estuvo carente de complicaciones. Durante la preparación de la vena yugular externa se ligaron en 9 animales la vena yugular interna homolateral debido a lesión yatrogénica; en 11 casos se produjo una mínima embolia gaseosa al conectar el adaptador rotatorio, que no tuvo complicaciones graves y no se perdieron los animales. Se efectuaron los cuidados postoperatorios sin complicaciones.

Durante toda la convalescencia, se controlaron las bombas de infusión: en 18 casos verificamos obstrucción por coagulo que se solucionó rápidamente con infusión de heparina sodica; los cambios de las jeringas se efectuaron adecuadamente y no se verificaron complicaciones en su utilización. Todos los animales estuvieron anestesiados hasta su muerte: las dosis de uretano fueron menos espaciadas durante las última horas. Las extracción de sangre venosa de la cola se pudo efectuar sin problemas: las muestras se obtuvieron comenzando por la parte más distal de cola hasta alcanzar la base la misma en las últimas muestras. En las patologías OIPO, OPIC, OVMPPO y OVMPPC, las últimas muestras se obtuvieron mediante pequeñas incisiones en la cola trasversales a la altura de las venas, debido a la dificultad en la extracción sobre venas muy trombizadas por las anteriores extracciones. La cantidad extraida en las últimas muestras siempre fue superior a 1 mL.

Durante el periodo de observación, se verificaron crisis de vómito en algunos animales y deposiciones diarreicas hemáticas en otros. En la **Tabla 5-49** se presentan estos

eventos (V = vomito, D = diarrea hemática).

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

LESIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
OICC	87	108.5	76 (v)	80	95 (v)	104	121 (v)	127	79 (v)	81
OICO	166	141	198	167	132	170	148	180	152	164
OIPO	168	172	220	187	176	151	192	164	172	179
OIPC	242	320	237	268	251	210	286	302	231	249
OICEC	30 (v)	42.5	59	52 (v)	38	47.5	54	34 (v)	46	48
OICEO	67	60	72	69.5	64	62	71	59.5	63	49
OVMTPC	13	12	8 (d)	9	14	12	9 (d)	10 (d)	11.5	12
OVMTPO	11	15	17	12 (d)	10 (d)	14	15.5	16	12 (d)	13 (d)
OVMPPC	118	136	147.5	128	121.5	124	115.5	128	110	112
OVMPPO	223	276	254	321	279	248.5	244	234	280.5	256.5
OVMTTC	63	44 (d)	52	59	60	49 (d)	65	55.5	41.5	67
OVMTTO	172	186	166	218	224.5	198	180	207	212	106.5

Tabla 5-49.. Supervivencia global por patologías y tratamientos. Animales hidratados parenteral mente. (1-10 = animales).

Los procesos de centrifugación y medición de BUN y Pi se llevaron a cabo sin complicaciones.

Se controló el seguimiento de los animales y se constató adecuadamente el momento del exitus.

V.2.1.1. Resultados de los tiempos de supervivencia.

En la Tabla 5-49 se presentan la supervivencia en horas de los 120 animales del estudio.

V.2.1.2. Resultados bioquímicos.

En las **Tablas 5-2** a **5-25** se presentan los resultados del Pi y del BUN en los 120 animales y en las **Figuras 5-37** a **5-48** se presentan las gráficas con la evolución de l Pi y del BUN en todos los subgrupos (datos naturales).

Figura 5-37 Figura 5-38 Figura 5-39
Figura 5-40 Figura 5-41 Figura 5-42
Figura 5-43 Figura 5-44 Figura 5-45
Figura 5-46 Figura 5-47 Figura 5-48

Tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.34	2.28	2.38	2.33	2.30	2.26	2.28	2.21	2.37	2.26
12 h	2.86	2.57	2.91	2.95	2.84	2.73	2.69	2.64	2.98	2.79
24 h	3.31	2.97	3.36	3.24	3.41	3.06	2.94	2.86	3.19	3.12
48 h	3.57	3.52	3.64	3.80	3.74	3.67	3.49	3.41	3.84	3.88
72 h	4.10	3.72	4.25	4.17	4.21	3.81	3.76	3.87	3.96	3.91
96 h	--	4.82	--	--	--	4.76	4.58	4.49	--	--
120 h	--	--	--	--	--	--	4.82	5.06	--	--

Tabla 5-50. Resultados del estudio de la supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico (mMol//L).
Patología: **OICC.**

Tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.42	6.56	6.62	6.49	6.52	6.64	6.52	6.46	6.57	6.59
12 h	6.87	6.92	7.10	7.17	7.24	7.38	7.49	7.30	6.80	7.12
24 h	8.06	7.89	7.84	8.12	8.26	8.19	7.96	8.37	8.42	8.56
48 h	14.23	12.92	13.20	13.76	13.98	12.26	14.83	11.10	15.12	11.89
72 h	14.67	12.82	13.47	13.47	13.22	12.92	14.20	12.36	14.80	12.20
96 h	--	--	15.30	--	--	17.26	18.47	14.47	--	--
120 h	--	--	--	--	--	--	23.36	19.27	--	--

Tabla 5-51. Resultados del estudio de la supervivencia.
Valores del BUN (mMol//L)
Patología: **OICC**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.24	2.28	2.39	2.34	2.41	2.28	2.27	2.29	2.32	2.19
12 h	2.14	2.34	2.28	2.29	2.31	2.18	2.29	2.27	2.19	2.32
24 h	2.22	2.19	2.36	2.27	2.40	2.42	2.25	2.31	2.34	2.27
48 h	1.96	1.87	2.19	2.20	2.23	2.22	2.06	2.14	2.16	1.98
72 h	2.69	2.43	2.77	2.63	2.92	2.89	2.56	2.82	2.47	2.39
96 h	2.72	2.79	3.06	3.83	3.09	3.02	2.97	3.10	2.89	2.68
120 h	2.90	2.96	3.19	3.14	3.42	3.39	3.26	3.21	3.14	3.27
144 h	3.31	--	3.39	3.43	--	3.49	3.52	3.40	3.20	3.92
168 h	--	--	3.46	--	--	3.63	--	3.38	--	--
192 h	--	--	3.68	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-52. Resultados del estudio de la supervivencia.

Valores del fósforo inorgánico (mMol//L)
Patología: **OICO**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.60	6.56	6.48	6.50	6.64	6.42	6.52	6.58	6.49	6.52
12 h	6.77	6.72	6.54	6.86	6.80	6.87	7.10	6.98	6.56	6.84
24 h	6.20	6.23	6.10	6.12	6.10	6.42	5.96	6.29	6.35	6.27
48 h	6.45	6.42	6.37	6.57	6.23	6.72	6.12	6.89	6.72	6.45
72 h	6.76	6.37	6.42	6.86	6.49	6.23	6.15	6.97	7.05	7.20
96 h	7.10	6.54	6.72	7.06	6.96	6.87	6.24	7.24	7.16	7.36
120 h	7.46	6.87	6.93	7.12	7.32	7.14	6.96	7.52	7.24	7.71
144 h	7.84	--	7.64	7.96	--	7.82	8.32	7.89	7.45	8.23
168 h	--	--	7.90	--	--	8.40	--	8.30	--	--
192 h	--	--	9.87	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-53. Resultados del estudio de la supervivencia.
Valores del BUN (mMol/L)
Patología: **OICO**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.24	2.36	2.30	2.27	2.33	2.26	2.28	2.33	2.37	2.35
24 h	2.43	2.52	2.64	2.47	2.59	2.89	2.92	2.84	2.96	2.76
48 h	2.48	2.42	2.53	2.63	2.69	2.59	2.72	2.78	2.83	2.86
72 h	2.41	2.49	2.62	2.50	2.60	2.67	2.76	2.70	2.86	2.74
96 h	2.47	2.54	2.49	2.56	2.56	2.71	2.67	2.60	2.70	2.74
120 h	2.42	2.49	2.64	2.57	2.53	2.84	2.89	2.81	2.76	2.70
144 h	2.64	2.76	2.71	2.89	2.85	2.84	2.98	2.93	3.10	3.06
168 h	2.86	2.91	3.16	3.12	2.94	--	3.01	--	3.19	2.91
192 h	--	--	3.13	--	--	--	3.39	--	--	--
216 h	--	--	2.99	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-54 Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico (mMol/L).
Patología: **OIPC.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.57	6.41	6.58	6.60	6.54	6.52	6.49	6.47	6.57	6.62
24 h	7.74	7.67	7.22	7.54	7.37	7.29	7.86	7.90	7.94	7.79
48 h	10.96	11.24	10.32	9.72	8.24	9.36	11.92	12.36	9.75	11.12
72 h	14.24	15.76	13.28	18.92	19.36	20.12	18.64	17.31	16.27	13.93
96 h	19.21	18.70	19.36	21.15	22.04	23.76	23.10	24.21	24.15	21.71
120 h	22.96	21.21	22.36	26.87	27.21	26.30	25.56	25.90	24.78	24.15
144 h	15.71	15.20	19.06	16.76	17.21	18.20	17.92	18.31	17.44	16.12
168 h	11.92	12.30	10.76	12.97	14.71	--	11.23	--	10.40	11.20
192 h	--	--	8.21	--	--	--	6.38	--	--	--
216 h	--	--	7.68	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-55. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN (mMol/L).
Patología: **OIPC.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.22	2.35	2.30	2.27	2.31	2.37	2.32	2.39	2.25	2.34
24 h	2.19	2.24	2.32	2.26	2.32	2.36	2.37	2.34	2.27	2.30
48 h	2.08	2.02	2.12	2.10	2.23	2.19	2.16	2.20	2.12	2.10
72 h	2.27	2.16	2.10	2.18	2.21	2.27	2.36	2.10	2.41	2.24
96 h	2.25	2.18	2.08	2.20	2.25	2.21	2.32	2.38	2.10	2.24
120 h	2.29	2.21	2.10	2.22	2.28	2.24	2.39	2.34	2.12	2.22
144 h	2.41	2.36	2.31	2.28	2.51	2.20	2.18	2.40	2.32	2.47
168 h	2.44	2.37	2.32	2.53	2.58	2.67	2.62	2.40	2.72	2.49
192 h	2.36	2.39	2.49	2.64	2.72	2.75	2.69	2.56	2.42	2.32
216 h	2.26	2.29	2.62	2.56	2.36	--	2,31	2.42	2.43	2.49
240 h	2.27	2.32	--	2.39	2.25	--	2.21	2.34	--	2,29
264 h	--	2.37	--	2.22	--	--	2,31	2.27	--	--
288 h	--	2.27	--	--	--	--	--	2.39	--	--
312 h	--	2.36	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-56. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico.
Patología: **OIPO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.40	6.69	6.50	6.72	6.77	6.76	6.63	6.56	6.42	6.47
24 h	6.61	7.00	6.90	6.93	6.67	6.84	6.78	6.73	6.89	7.10
48 h	6.42	6.86	7.24	6.62	7.06	7.47	7.92	6.22	6.51	6.76
72 h	6.72	6.79	7.06	6.84	7.21	6.93	7.28	6.64	7.12	7.34
96 h	7.47	7.32	6.86	7.52	7.29	7.14	7.10	6.97	7.21	7.15
120 h	7.98	7.74	8.06	8.15	7.86	8.21	7.57	7.39	7.28	7.42
144 h	7.37	7.10	6.97	6.82	7.22	6.84	6.51	6.76	7.42	7.49
168 h	7.10	6.81	7.14	6.63	7.24	6.52	7.28	7.41	7.32	6.45
192 h	6.92	6.84	6.27	6.34	6.39	6.43	6.52	6.72	6.64	6.57
216 h	6.82	6.74	6.39	6.43	6.32	--	6,51	6.59	7.10	7.21
240 h	7.35	7.10	--	6,82	6.47	--	7.34	7.42	--	7,21
264 h	--	6.86	--	6.49	--	--	6,74	6.32	--	--
288 h	--	7.12	--	--	--	--	--	6.64	--	--
312 h	--	7.16	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-57. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN (mMol/L)..
Patología: **OIPO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.26	2.22	2.34	2.29	2.36	2.33	2.38	2.42	2.23	2.28
6 h	2.88	2.82	3.11	3.46	3.38	3.34	3.26	2.96	3.14	2.89
12 h	5.64	5.84	5.26	5.46	5.58	5.76	5.34	5.98	5.92	6.13
24 h	6.86	6.32	6.27	6.46	7.02	5.89	6.17	6.91	6.77	7.14
36 h	7.18	7.24	6.89	7.11	7.36	6.96	7.41	7.52	7.47	7.63
48 h	8.21	8.96	7.86	8.76	9.15	9.40	8.57	10.12	8.42	9.60
72 h	--	--	10.26	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-58. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OICEO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.54	6.71	6.68	6.64	6.59	6.61	6.58	6.67	6.69	6.61
6 h	10.15	10.19	8.70	9.30	9.96	8.89	8.96	9.67	9.47	10.24
12 h	13.96	14.24	12.46	13.76	13.34	14.67	12.76	14.36	12.59	14.82
24 h	12.87	12.36	9.90	11.86	11.47	13.15	19.72	13.26	10.36	13.42
36 h	13.15	13.24	11.87	12.84	12.63	12.96	12.36	12.62	12.20	13.86
48 h	14.92	15.40	15.86	16.15	14.76	14.52	14.48	--	14.26	16.48
72 h	--	--	17.72	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-59. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores delBUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OICEO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.36	2.41	2.32	2.37	2.24	2.21	2.43	2.33	2.38	2.29
6 h	3.87	3.52	3.63	3.67	3.79	3.48	3.72	3.81	3.76	3.59
12 h	5.97	5.91	5.58	5.46	6.03	5.89	5.64	5.82	5.76	5.51
24 h	8.82	8.49	7.92	8.12	8.53	8.64	8.34	8.76	8.42	8.26
36h	--	11.70	10.20	10.63	11.56	11.34	11.23	--	11.61	10.92
48 h	--	--	15.56	15.57	--	--	17.24	--	--	16.70
72 h	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-60. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OICEC.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.52	6.61	6.47	6.43	6.54	6.57	6.63	6.67	6.58	6.54
6 h	11.12	10.57	9.87	10.76	10.80	10.27	10.42	10.96	10.15	10.89
12 h	14.42	14.15	13.56	13.41	14.27	13.82	13.64	14.36	13.96	13.20
24 h	16.10	15.71	15.21	15.42	15.82	15.69	15.28	15.87	15.56	15.16
36h	--	20.15	17.82	18.40	19.87	20.06	19.46	--	19.62	18.62
48 h	--	--	24.50	28.30	--	--	25.63	--	--	29.62
72 h	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-61. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OICEC.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.33	2.29	2.36	2.35	2.30	2.27	2.29	2.24	2.40	2.26
24 h	2.66	2.72	2.59	2.64	2.79	2.74	2.82	2.92	2.89	2.93
48 h	2.94	2.84	2.81	2.99	2.90	3.15	2.87	3.10	3.04	3.21
72 h	2.97	3.06	2.91	3.18	3.11	3.24	3.27	2.96	3.34	3.38
96 h	3.92	4.15	3.87	4.27	4.34	4.39	3.97	4.42	4.49	4.52
120 h	--	5.07	4.82	4.89	4.97	--	--	5.00	--	--
144 h	--	--	6.27	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-62. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMPPC**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.31	2.31	2.33	2.38	2.24	2.24	2.22	2.24	2.40	2.41
24 h	2.93	2.97	2.94	2.67	2.83	2.78	2.86	3.12	2.72	3.06
48 h	2.72	2.69	2.65	2.31	2.63	2.42	2.46	2.51	2.36	2.57
72 h	2.83	2.87	2.68	2.63	2.56	2.68	2.72	2.79	2.94	2.98
96 h	3.02	3.00	2.97	2.86	2.89	2.93	3.17	3.03	3.13	3.21
120 h	3.19	3.16	3.04	3.11	2.96	3.22	3.26	3.31	3.37	3.42
144 h	3.71	3.79	3.64	3.56	3.42	3.47	3.52	3.92	3.84	3.87
168 h	3.91	3.96	3.99	3.76	3.72	4.15	3.81	4.16	4.29	4.22
192 h	4.19	4.24	4.15	4.06	3.92	4.40	4.36	4.38	4.51	4.46
216 h	5.06	4.97	4.69	4.42	4.56	4.62	4.76	4.84	4.89	4.93
240 h	--	5.05	5.09	4.86	4.81	4.97	4.80	--	5,11	5.16
264 h	--	5.26	--	5.18	5.34	--	--	--	5,41	--
288 h	--	--	--	5.67	--	--	--	--	--	--
312 h	--	--	--	5.92	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-63. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMPPO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.61	6.67	6.32	6.39	6.72	6.44	6.69	6.52	6.82	6.76
24 h	7.16	7.10	6.67	6.79	6.82	6.73	6.76	6.92	6.83	7.01
48 h	7.36	7.21	6.81	6.96	6.89	6.92	7.11	7.05	7.29	7.32
72 h	7.96	7.56	7.42	7.36	7.79	7.68	7.74	7.82	7.89	8.01
96 h	8.86	8.71	8.56	7.27	7.39	7.46	8.92	8.98	9.01	9.10
120 h	--	9.92	9.42	10.15	9.79	9.63	--	9.57	--	--
144 h	---	--	10.12	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-64. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMPPC.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.87	6.52	6.32	6.82	6.74	6.39	6.41	6.47	6.68	6.59
24 h	6.95	6.77	6.72	6.91	6.85	6.86	7.10	7.28	7.17	7.21
48 h	7.39	7.34	7.22	7.42	7.49	7.43	7.58	7.78	7.62	7.84
72 h	7.72	7.61	7.68	7.57	7.89	7.79	7.96	8.10	8.10	8.22
96 h	7.00	6.94	6.91	6.86	7.06	7.12	7.17	7.26	7.34	7.31
120 h	7.07	7.01	6.64	6.61	6.92	6.80	6.86	6.74	6.68	6.97
144 h	6.71	6.67	6.48	6.42	6.47	6.52	6.59	6.79	6.87	6.88
168 h	6.47	6.32	6.39	6.52	6.69	6.59	6.81	6.72	6.90	6.87
192 h	6.72	6.68	6.61	6.82	6.77	7.10	7.03	6.89	6.93	7.12
216 h	6.79	6.72	6.74	6.87	6.92	6.97	7.02	7.07	7.12	7.16
240 h	--	6.82	6.78	6.72	6.87	7.24	7.17	--	6.94	7.10
264 h	--	7.36	--	7.24	7.58	--	--	--	7.66	--
288 h	--	--	--	8.12	--	--	--	--	--	--
312 h	--	--	--	8.96	--	--	--	--	--	--

Tabla 5-65. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMPPO.**

BIBLIOTECA VIRTUAL

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.24	2.28	2.33	2.37	2.41	2.30	2.32	2.29	2.28	2.32
12 h	9.38	8.76	8.91	10.15	9.86	10.87	8.24	9.38	10.76	9.92
24 h	15.62	17.12	14.31	14.22	13.61	16.21	16.80	15.12	15.67	13.27
36 h	16.81	18.26	16.41	17.54	18.39	19.10	17.82	17.12	18.20	17.56
48 h	20.18	--	21.36	20.94	22.18	23.46	23.81	22.84	--	24.15
60 h	22.18	--	--	--	25.14	--	24.06	--	--	26.18

Tabla 5-66. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTTC.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.26	2.24	2.38	2.39	2.28	2.30	2.35	2.38	2.36	2.33
24 h	5.46	5.21	4.87	5.36	4.92	5.12	5.86	5.74	5.92	6.06
48 h	6.21	6.47	6.87	5.62	6.12	5.91	6.87	7.42	7.15	5.26
96 h	5.12	5.46	5.54	4.92	4.87	5.10	4.86	4.93	4.71	5.06
120 h	3.86	4.21	4.14	4.64	3.92	4.36	4.27	3.91	4.32	4.10
144 h	2.41	2.56	2.62	2.89	3.12	2.31	2.49	2.56	2.86	3.02
168 h	2.42	2.76	--	2.39	2.46	2.61	2.54	2.28	2.39	2.72
192 h	--	--	--	2.96	3.14	3.12	--	3.32	3.47	2.92
216 h	--	--	--	3.28	3.57	--	--	--	3.41	3.68

Tabla 5-67. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTTO**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
0 h	6.71	6.64	6.47	6.51	6.67	6.54	6.68	6.70	6.48	6.50
12 h	15.64	19.36	17.10	17.94	18.72	20.12	19.10	16.36	18.41	17.86
24 h	26.28	24.36	22.12	27.89	25.12	23.96	26.71	24.57	26.12	25.30
36 h	40.12	43.26	37.15	36.23	41.62	42.86	37.12	36.87	37.86	38.69
48 h	47.21	--	48.92	46.62	43.26	54.12	51.26	55.21	--	53.28
60 h	51.27	--	--	--	54.88	--	57.92	--	--	53.27

Tabla 5-68. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTTC.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.51	6.57	6.62	6.67	6.54	6.47	6.44	6.52	6.58	6.55
24 h	8.12	7.67	7.78	7.72	8.58	7.64	8.24	7.86	7.91	8.10
48 h	12.82	12.76	11.28	11.86	11.47	11.96	12.51	12.68	13.12	12.71
72 h	8.64	8.96	9.15	8.87	8.45	8.54	8.62	8.67	8.76	9.21
96 h	8.54	8.58	8.53	8.76	8.82	8.65	8.88	8.96	8.71	8.67
120 h	7.86	8.24	8.36	8.15	8.09	7.96	8.71	7.78	7.84	8.41
144 h	7.84	7.91	7.64	7.68	7.51	7.76	8.10	7.86	7.44	7.81
168 h	8.76	8.92	--	8.84	9.24	9.46	9.64	9.12	9.79	8.96
192 h	--	--	--	8.48	8.37	8.12	--	8.41	8.39	8.22
216 h	--	--	--	8.52	8.76	--	--	--	--	--

Tabla 5-69. Resultados del estudio de supervivencia.
Valor del BUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTTO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.31	2.37	2.27	2.24	2.29	2.36	2.35	2.39	2.37	2.36
3 h	7.20	6.56	6.47	7.15	7.26	6.87	6.92	6.30	5.92	5.86
6 h	7.48	7.82	8.15	9.38	9.54	9.27	8.47	8.76	9.15	9.06
9 h	7.50	7.62	8.17	9.42	9.61	9.21	9.02	8.41	9.10	8.82
12 h	--	9.20	9.42	10.91	--	10.12	9.92	9.17	10.62	10.20
15 h	--	12.15	10.96	--	--	--	11.67	11.21	--	--

Tabla 5-70. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico de los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTPO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.52	6.56	6.49	6.58	6.53	6.62	6.58	6.65	6.59	6.61
3 h	22.76	17.26	18.36	22.16	23.06	19.15	20.97	20.21	21.87	21.12
6 h	27.89	22.62	23.26	27.91	28.16	23.84	24.62	25.36	27.10	26.17
9 h	38.15	33.76	34.82	35.67	38.66	35.92	36.77	37.21	37.90	31.62
12 h	--	38.60	39.71	44.86	--	40.56	41.76	42.12	44.06	43.66
15 h	--	41.67	43.21	--	--	--	47.61	48.92	--	--

Tabla 5-71. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTPO.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	2.24	2.32	2.28	2.26	2.21	2.25	2.26	2.34	2.38	2.37
3 h	9.36	9.57	12.15	11.36	9.86	10.32	11.26	10.81	10.64	11.12
6 h	13.48	13.26	14.32	14.26	12.97	12.86	14.12	13.86	12.47	12.26
9 h	15.77	15.26	--	17.06	15.20	16.24	16.92	16.66	16.87	16.36
12 h	20.42	22.66	--	--	21.30	18.42	--	--	--	18.42

Tabla 5-72 Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del fósforo inorgánico en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTPC.**

TIEMPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 h	6.47	6.52	6.56	6.50	6.62	6.67	6.48	6.51	6.52	6.49
3 h	18.88	22.15	23.66	23.12	18.56	19.76	22.81	22.66	21.37	21.86
6 h	23.20	24.36	28.34	27.31	25.87	27.92	28.12	26.87	26.32	28.72
9 h	32.32	35.36	--	40.61	38.69	36.47	40.21	39.87	39.12	37.61
12 h	39.27	41.32	--	--	43.21	44.92	--	--	--	42.76

Tabla 5-73. Resultados del estudio de supervivencia.
Valores del BUN en los 10 animales (mMol/L).
Patología: **OVMTPC.**

V.2.2. Sin hidratación parentral.

Todos los animales previstos entraron en el protocolo siguiéndolo adecuadamente. Las intervenciones quirúrgicas se llevaron a cabo sin complicaciones y todos los animales soportaron bien la anestesia: en 13 animales se debió aumentar la dosis prevista según el peso. Se siguieron los cuidados intra y postoperatorios sin problemas. Todos los animales permanecieron anestesiados durante la observación, conservando el nivel de anestesia según las dosis previstas. Como complicaciones a las intervenciones, algunos animales vomitaron y otros tuvieron descargas diarreicas hemáticas, según se especifica en la **Tabla 5-74** (V = vómito y D = diarrea); dicha tabla presenta los resultados globales de supervivencia de los 120 animales sin hidratación parenteral.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
OICO	59	68	65	76	62	71	68	79	66	70
OICC	45.5	42	46	40	44	48	42	47	45	41
OIPO	86	90	82	87	91	80	84	86	90	86.5
OIPC	61.5	56	52	59	64	57	54	49	62	58
OICEO	10.5	87.5	36.5	16	60	10	12.5	14	64	31
OICEC	32	17	26.5	28	47	8	34	26	49	21
OVMTPO	6	8.5	18.5	13	8	7	12	5	12.5	6
OVMTPC	9	10.5	15	13	6	10	12	8	10.5	5
OVMPPO	166	180	176	147	127	160	169	147	192	180
OVMPPC	55.5	59	54	62	51	56	54.5	60	58	69
OVMTTO	126	162	154	152	132	141	169.5	138	145.5	152.5
OVMTTC	38	42	37	45	49	32	38	52	42	44

Tabla 5-74. Resultados globales de la supervivencia (en horas) de los 120 animales sin hidratación parenteral.

V.3. Estudio estadístico.

V.3.1. Estudio bioquímico y clínico.

El proceso de elaboración estadístico finalizado de los resultados obtenidos en el estudio bioquímico y clÍnico pueden ser presentados en dos grandes apartados: datos cuantitativos y datos cualitativos.

El estudio estadístico de los datos bioquímicos y clínicos cuantitativos ha permitido encuadrar las variaciones hidroelectrolíticas en la economía homeostática del animal através de la elaboración de tres grupos de datos claramente diferenciados: los datos bioquímicos sanguíneos de sodio, potasio, cloro y bicarbonato antes de la experimentación (fase A), que sirven como control de la eficacia de la randomización; el movimiento electrolítico sanguíneo intravascular obtenido durante el tiempo que ha durado la lesión patológica y la acción del fármaco y del placebo (sodio, potasio, cloro y bicarbonato) y el movimiento hidroelectrolítico a nivel del intestino (segmento extravascular y tercer espacio creado por la patología), que como el grupo anterior, representa la variación hidroelectrolítica después del factor patología y de la acción del fármaco, en el cual se han procesado estadísticamente otros dos grupos de datos: un primer grupo (concentración de sodio, cloro, potasio, bicarbonato y volumen intestinal total) y un segundo grupo de datos, más precisos desde el punto de vista fisiopatológico (contenido total de sodio, potasio, cloro y bicarbonato y volumen intestinal total después de centrifugar). Todos estos datos han sido recogidos durante la segunda intervención (fase C)

Otros datos cuantitativos, de carácter clínico, han servido para complementar los datos bioquímicos; el perímetro abdominal antes de la primera intervención y el diámetro intestinal del asa ileal a 5 cm de la obstrucción y a 10 cm de la válvula ileocecal en el caso de isquemia mesentérica. Esta información ha sido recogida en la fase B y en la fase C

Todos estos datos han seguido un proceso estadístico indicado en el apartado de

material y métodos, arrojando los siguientes resultados:

V.3.1.1 .Datos bioquímicos en el suero sanguíneo antes de la experimentación (fase A).

El sodio sérico cuando estudiado conjuntamente en los seis grupos de animales distribuidos según las patologías propuestas en el estudio, antes de entrar en el protocolo de experimentación presenta un valor medio de 139.7167 mEq/l (rango 134.1-145.2 mEq/l), dentro del rango de la normalidad. No hay diferencias significativas de la natremia (F= 0.26; p= 0.9914) entre grupos si consideramos separadamente las 12 poblaciones experimentales. Los resultados del estudio estadístico pormenorizados, con referencia a la media y a la desviación estandar, son indicados en las **Tablas 5-75** a **5-77**.

SAS SYSTEM Univariate Procedure Dependent variable: Na sérico Fase A

QUANTILES (Def=5)				EXTREMES			
100% Max	145.2	99%	144.6	Lowest	Obs	Highest	Obs
75% Q3	141.8	95%	143.9	134.1	81	144.2	61
50% Med	139.25	90%	143.2	134.8	76	144.6	15
25% QI	137.65	10%	136.2	135.0	70	144.6	36
0% Min	134.1	5%	135.4	135.2	120	144.6	113
		1%	134.8	135.2	28	145.2	115
Range	11.1						
Q3-Q1	4.15						
Mode	137.6						

Tabla 5-75. Cuantiles y range del sodio sérico en la fase A.

SAS SYSTEM General Linear Models Procedure Dependent variable: Na sérico Fase A

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
GRUP	11	20.42866667	1.85715152	0.26	0.9914
Error	108	769.23800000	7.12257407		
Corrected total	119	789.66666667			
R-SQUARE	C.V.	Root MSE	NaN Mean		
0.025870	1.910162	2.66881511	139.71666667		

Tabla 5-76. Resultados estadísticos del Na en la fase A.
Significación estadística conjunta de los doce grupos.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
Dependent variable: Na sérico Fase A

Level of Grup	N	Mean	SD
OICC	10	139.920000	2.41697699
OICEC	10	140.220000	2.29288755
OICEO	10	140.140000	2.94701355
OICO	10	139.060000	3.02809071
OIPC	10	139.040000	2.58551521
OPIO	10	139.440000	2.57172661
OVMPPC	10	139.510000	2.64299914
OVMPPO	10	139.780000	3.32525688
OVMTPC	10	139.950000	2.84184995
OVMTPO	10	140.080000	2.88782887
OVMTTC	10	140.160000	2.86014763
OVMTTO	10	139.300000	0.76157731

Tabla 5-77. Resultados estadísticos del Na sérico en la fase A.
Valores de las medias y desviación estándar en los 12 grupos del estudio.

El segundo ión estudiado, el potasio, muestra unos resultados superponibles al sodio. De esta manera, los 120 animales del estudio presentan como valor basal medio de potasio antes de la experimentación 5.0372 mEq/l (rango 4.06-5.56 mEq/l) que se encuentra dentro de los valores normales, según la raza, peso y edad que indica el centro de crianza de referencia de donde proceden (Ver MATERIALES Y METODOS). No se han encontrado diferencias significativas de la potasemia en los doce grupos de animales que componen el estudio (F= 1.11; p= 0.3619) Los datos estadísticos correspondientes al potasio sérico basal se encuentran en las **Tablas 5-78** a **5-80**.

QUANTILES (Def=5)				EXTREMES			
100% Max	5.56	99%	5.51	Lowest	Obs	Highest	Obs
75% Q3	5.25	95%	5.465	4.06	58	5.48	43
50% Med	5.06	90%	5.41	4.48	11	5.48	78
25% Q1	4.86	10%	4.71	4.51	103	5.48	108
0% Min	4.06	5%	5.495	4.51	63	5.51	56
		1%	4.48	4.51	30	5.56	79
Range	1.5						
Q3-Q1	0.39						
Mode	4.92						

Tabla 5-78. Cuantiles y range del potasio sérico en la fase A.

SAS SYSTEM General Linear Models Procedure Dependent variable: K sérico Fase A

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
GRUP	11	0.9337025	0.08488205	1.11	0.3619
Error	108	8.27129	0.07658602		
Corrected total	119	9.2049925			
R-SQUARE	C.V.	Root MSE	KN Mean		
0.1011434	5.493906	0.27674179	5.03725		

Tabla 5-79. Resultados estadísticos del K sérico en la fase A.
Significación estadística conjunta de los doce grupos.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
Dependent variable: K sérico Fase A

Level of Grup	N	Mean	SD
OICC	10	5.0360000	0.21659999
OICEC	10	4.9740000	0.27431531
OICEO	10	4.9440000	0.29345452
OICO	10	5.2430000	0.17888854
OIPC	10	5.0870000	0.28276610
OIPO	10	4.8710000	0.42828988
OVMPC	10	5.0440000	0.32125449
OVMPO	10	5.0430000	0.29754738
OVMTC	10	5.0860000	0.28601476
OVMTO	10	5.0910000	0.32559177
OVMTTC	10	5.0440000	0.13023056
OVMTTO	10	4.9840000	0.13729126

Tabla 5-80. Resultados estadísticos del K sérico en la faseA.
Valores de las medias y desviaciones estándar en los 12 grupos de estudio.

El cloro sérico medio de todos los 120 animales de la experimentación es 99.8408 mEq/l (rango 94.4-106.1 mEq/l), dentro de los valores normales de referencia con una distribución uniforme de todas cloremias (F= 0.74; p= 0.6964). Todos los datos estadísticos correspondientes al valor basal del cloro se indican en las **Tabla 5-81** a **5-83**.

SAS SYSTEM Procedure		Univariate	Dependent variable: Cl sérico Fase A				
QUANTILES (Def=5)			EXTREMES				
	100%	99%		Lowest	Obs	Highest	Obs
Max	106.1		106.1				
	75%	95%					
Q3	102.1		104.5	94.4	109	105.2	30
	50%	90%					
Med	99.75		103.6	94.8	53	105.5	51
	25%	90%					
QI	97.75		96.05	94.8	49	105.8	45
	0%	5%					
Min	94.4		95.2	94.8	35	106.1	12
		1%	94.8	95	33	106.1	115
Range	11.7						
Q3-Q1	4.37						
Mode	98.6						

Tabla 5-81. Cuantiles y range del cloro sérico en la fase A.

SAS SYSTEM General Linear Models Procedure Dependent variable: Cl sérico Fase A.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
GRUP	11	67.34891667	6.12262879	0.74	0.6964
Error	108	891.50100000	8.25463889		
Corrected total	119	958.84991667			
R-SQUARE	C.V.	Root MSE	CIN Mean		
0.070239	2.877669	2.87308874	99.84083333		

Tabla 5-82. Resultados estadísticos del Cl sérico en la fase A.
Significación estadística conjunta de los doce grupos.

SAS SYSTEM
General Linear Procedures
Dependent varibale: Cl sérico Fase A

Level of Grup	N	Mean	SD
OICC	10	99.830000	2.86280748
OICEC	10	100.710000	3.14305230
OICEO	10	100.730000	2.99890721
OICO	10	97.900000	2.48193473
OIPC	10	99.510000	3.42910743
OIPO	10	99.960000	3.23013588
OVMPC	10	99.440000	3.55877632
OVMPO	10	100.520000	3.56270808
OVMTC	10	99.790000	2.72211111
OVMTO	10	99.240000	2.77896863
OVMTTC	10	100.300000	1.34081236
OVMTTO	10	100.160000	1.16065116

Tabla 5-83. Resultados estadísticos del Cl sérico en la fase A.
Valores de las desviaciones estándar en los 12 grupos del estudio.

El bicarbonato, último electrolito estudiado, se presenta también dentro de la normalidad por peso, edad y raza del animal, alcanzando un valor medio entre los 120 animales de 26.4883 mEq/l (rango 25.5-28.2 mEq/l). Este resultado, desde el punto de vista del equilibrio ácido-base es también normal, al igual que la variabilidad de todos los datos (F= 0.70; p= 0.7399), que no presentaba diferencias significativas. Los resultados del estudio estadístico del bicarbonato basal se indican en la **Tabla 5-84 a 5-86**.

SAS SYSTEM Univariate Procedure Dependent variable: Bicarbonato sérico Fase A.

QUANTILES (Def=5)				EXTREMES			
100% Max	28.2	99%	28.1	Lowest	Obs	Highest	Obs
75% Q3	27.1	95%	27.75	25	27	27.8	38
50% Med	26.4	90%	27.6	25	18	27.8	43
25% Q1	25.8	10%	25.65	25	8	28.1	29
0% Min	25	5%	25.25	25.1	114	28.1	55
		1%	25	25.1	48	28.2	19
Range	3.2						
Q3-Q1	1.3						
Mode	25.8						

Tabla 5-84. Cuantiles y range del bicarbonato sérico en la fase A.

SAS SYSTEM General Linear Models Procedure Dependent variable: Bicarbonato sérico Fase A

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
GRUP	11	4.65766667	0.42342424	0.70	0.7399
Error	18	65.70600000	0.60838889		
Corrected total	119	70.36366667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	BicN Mean
0.066194	2.944666	0.77999288	26.48833333

Tabla 5-85. Resultados estadísticos del bicarbonato sérico en la fase A.
Significación estadística conjunta de los doce grupos.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
Dependent variable: Bicarbonato sérico Fase A

Level of Grup	N	Mean	SD
OICC	10	26.3600000	0.89962955
OICEC	10	26.5500000	0.99916632
OICEO	10	26.5800000	0.95545219
OICO	10	26.5500000	0.82630368
OIPC	10	26.4500000	0.80034715
OIPO	10	26.6100000	0.88122390
OVMPPC	10	26.5000000	0.67330033
OVMPPO	10	26.3700000	0.68807299
OVMTPC	10	26.4000000	0.65489609
OVMTPO	10	26.6800000	0.72846871
OVMTTC	10	26.8200000	0.65794292
OVMTTO	10	25.9900000	0.40124805

Tabla 5-86. Resultados estadísticos del bicarbonarto sérico en la fase A. **Valores de las medias y desviaciones estándar en los 12 grupos del estudio.**

V.3.1.2. Parámetros clínicos durante la primera intervención (fase B).

V.3.1.2.1. Datos cuantitativos.

Las dos variables de tipo clínico medidas durante la fase B de la experimentación corresponden al perímetro abdominal y al diametro del asa intestinal a 5 cm del punto de oclusión (en la OIC, OIP y OICE), y a 10 cm de la válula ilecocecal en la oclusión isquémica (OVMPP, OVMTP, OVMTT).

Analizando los datos del perímetro abdominal (**Tablas 5-87** y **5-88**) resulta que los 120 animales tuvieron una media de diámetro abdominal de 16.2275 cm (rango 14.9-17.4 cm). Se observó una diferencia significativa en las medias perimetrales entre los 12 grupos de ratas (F= 3.95; p= 0.0001). Estos resultados aconsejaron realizar un estudio mucho más severo desde el punto de vista estadístico que consistió en inserir dentro del análisis de la varianza de los datos recogidos durante la fase C, que consideraba el tratamiento, la patología y la interacción tratamiento-patología, también la covarianza respecto al perímetro abdominal antes de la primera intervención (fase B): En las **Tablas 5-89**, **5-90** y **5-91** se indican los resultados estadísticos obtenidos con los datos del perímetro abdominal. Se puede observar que el perímetro abdominal antes de la primera intervención (Fase B) influye de manera estadísticamente significativa sobre el valor del perímetro abdominal al final del experimento (Fase C) (F= 8.19; p= 0.0051) (**Tabla 5-89**). Los datos autorizan a afirmar que las diferencias observadas en los perímetros abdominales de los animales en la fase B han influido significativamente en la fase C, de tal manera que la estima demuestra que al aumentar el perímetro abdominal antes de la primera intervención, aumenta también al final de la

experimentación, con un factor de 0.26678185; es decir, la covarianza tiene la misma dirección (**Tabla 5-91**). Las medias perimetrales oscilan, en los doce grupos, de 15.7600000 cm en la OICC a 16.8300000 cm de la OVMTTO (**Tabla 5-92**).

SAS SYSTEM GENERAL LINEAR MODELS PROCEDURE DEPENDENT VARIABLE: Perímetro abdominal en la Fase B

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
TOTAL	11	11.17625000	1.01602273	3.95	0.0001
GRUP					
Error	108	27.78300000	0.25725000		
Corrected Total	119	38.95925000			
R-SQUARE	C.V.	Root MSE	AdPr Mean		
0.286870	3.125547	0.50719819	16.22750000		

Tabla 5-87. Resultados estadísticos del perímetro abdominal en la fase B de la experimentación.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; C.V.:; Root MSE:; AdPr Mean: Perímetro abdominal medio de los animales de la experimentación en la fase B.

SAS SYSTEM General Linear ModelsProcedure

Level of GRUP	N	Mean	SD
1. OICC	10	15.7600000	0.50815571
2. OICEC	10	16.2300000	0.56381636
3. OICEO	10	16.1200000	0.64773108
4. OICO	10	16.1200000	0.63560994
5. OIPC	10	15.8700000	0.57551909
6. OIPO	10	16.5900000	0.55065617
7. OVMPPC	10	16.2300000	0.46200048
8. OVMPPO	10	15.9000000	0.44221664
9. OVMTPC	10	16.2300000	0.31287200
10. OVMTPO	10	16.6100000	0.46773687
11. OVMTTC	10	16.2400000	0.37475918
12. OVMTTO	10	16.8300000	0.43217795

Tabla 5-88. Medias y desviaciones estándar del perímetro abdominal de los animales de la experimentación en la fase B.

SAS SYSTEM
General LInear Models Procedure DEPENDENT VARIABLE: Perímetro abdominal Fase B y C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	27.16066667	5.43213333	22.50	0.0001
TREATMENT	1	36.30000000	36.3000000	150.37	0.0001
PATH*TREAT	5	13.61500000	2.7230000	11.28	0.0001
AdPr	1	1.97738704	1.97738704	8.19	0.0051
Error	107	25.83061296	0.24140760		
Corrected Total	119	104.88366667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	AdPost Mean
0.753721	2.717298	0.49133247	18.12166667

Tabla 5-89. Resultados estadísticos de la covarianza del perímetro abdominal en las fases B y C. **Significación estadística en los cuatro niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM
General Linear Models

Level of PATHOLOGY		_____Perímetro Fase		_____Perímetro Fase	
		B_____		C_____	
	N	Mean	SD	Mean	SD
1. OIC	20	18.1900000	0.88311649	15.9400000	0.58973678
2. OICE	20	18.4800000	1.14781256	16.1750000	0.59371710
3. OIP	20	17.2900000	0.61464581	16.2300000	0.66101995
4. OVMTP	20	18.8050000	0.40714022	16.4200000	0.43358967
5. OVMTT	20	17.8650000	0.70656694	16.5350000	0.49659366
6. OVMPP	20	18.1000000	0.97494939	16.0650000	0.47158746

Level of TREATMENT		_____Perímetro Fase		_____Perímetro Fase	
		B_____		C_____	
	N	Mean	SD	Mean	SD
0. No treatment	60	18.6716667	0.78332011	16.0933333	0.49774633
1. Treatment	60	17.5716667	0.74084049	16.3616667	0.61315844

Level of PATH	Level of TREAT	_____Perímetro Fase		_____Perímetro Fase	
		B_____		C_____	
		N	Mean	SD	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	18.8600000	0.61137368	15.7600000	0.50815571
1. OIC	1. Treatment	10	17.5200000	0.52451035	16.1200000	0.63560994
2. OICE	0. No treatment	10	19.5100000	0.48407988	16.2300000	0.56381636
2. OICE	1. Treatment	10	17.4500000	0.43525216	16.1200000	0.64773108
3. OIP	0. No treatment	10	17.6000000	0.51207638	15.8700000	0.57551909
3. OIP	1. Treatment	10	16.9800000	0.56725460	16.5900000	0.55065617
4. OVMTP	0. No treatment	10	18.8500000	0.43525216	16.2300000	0.31287200
4. OVMTP	1. Treatment	10	18.7600000	0.39496835	16.6100000	0.46773687
5. OVMTT	0. No treatment	10	18.2500000	0.56421036	16.2400000	0.37475918
5. OVMTT	1. Treatment	10	17.4800000	0.63735565	16.8300000	0.43217795
6. OVMPP	0. No treatment	10	18.9600000	0.47187569	16.2300000	0.46200048
6. OVMPP	1. Treatment	10	17.2400000	0.37475918	15.9000000	0.44221664

Tabla 5-90. Resultados estadísticos del perímetro abdominal en las fases B y C. **Medias y desviaciones estándar de los tres niveles estadísticos estudiados.**
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

333General Linear Models Procedure
Dependent variable: AdPost Perímetro abdodminal. Fases B y C.

Parameter	Estimate	T for Ho	Pr>T	Std error of Estimate	
INTERCEPT		12.99816899 B	8.72	0.0001	1.49024057
PATHOLOGY:					
1. OIC		0.22130799 B	1.00	0.3182	0.22068545
2. OICE		0. 15130799 B	0.69	0.4944	0.22068545
3. OIP		-0.44407947 B	-1.94	0.0551	0.22895059
4. OVMTP		1.33058489 B	5.80	0.0001	0.22948129
5. OVMTT		-0.00810712 B	-0.03	0.9727	0.23621319
6. OVMPP		0.00000000 B	.	.	
.					
TREATMENT:					
0. No treatment		1.63196199 B	7.36	0.0001	0.22187329
1. Treatment		0.00000000 B	.	.	.
PATH*TREAT					
:					
1. OIC	0. No T	-0. 19592053 B	-0.62	0.5383	0.31733246
1. OIC	1. T	0.00000000 B	.	.	.
2. OICE	0. No T	0.39869201 B	1.28	0.2032	0.31142188
2. OICE	1. T	0.00000000 B			
3.OIP	0. No T	-0.81987906 B	-2.52	0.0133	0.32579550
3.OIP	1. T	0.00000000 B	.	.	.
4. OVMTP	0. No T	-1.44058489 B	-4.53	0.0001	0.31771557
4. OVMTP	1. T	0.00000000 B	.	.	.
5. OVMTT	0. No T	-0.70456070 B	-2.19	0.0310	0.32236228
5. OVMTT	1. T	0.00000000 B	.	.	.
6. OVMPP	0. No T	0.00000000 B			
6. OVMPP	1. No T	0.00000000 B			

AdPr	0.26678185	2.86	0.0051	0.09321502

Tabla 5-91. Resultados estadísticos del perímetro abdominal en las fases B y C. **Análisis de la covarianza.** Leyenda: T:; HO:

SAS SYSTEM GENERAL LINEAR MODELS PROCEDURE DEPENDENT VARIABLE: Diámetro asa intestinal en la Fase B

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
TOTAL GRUP	11	0.26600000	0.02418182	3.10	0.0012
Error	108	0.84200000	0.00779630		
Corrected total	119	1.10800000			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	IntPr Mean	
0.240072		7.745319	0.08829664	1.14000000	

Tabla 5-92. Resultados estadísticos del diámetro intestinal en la fase B de la experimentación.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; C.V.:; Root MSE:; IntPr Mean: Diámetro intestinal medio de los animales de la experimentación en la fase B.

El estudio estadístico de los datos del diámetro del asa intestinal antes de la primera intervención quirúrgica demuestra que el diámetro medio intestinal de los animales antes de practicar la lesión letal fue de 1.1400 cm (rango 0.9000-1.3000 cm), observándose una diferencia significativa entre las medias de los 12 grupos (p= 0.012; F= 3.10, **Tabla 5-92** y **Tabla 5-93**). Insertando en el análisis de la varianza del diámetro intestinal en la fase B que consideraba el tratamiento, la patología y la interacción tratamiento-patología, también la covarianza respecto al diámetro intestinal antes de la intervención, los resultados demuestran unas diferencias no significativas entre los diámetros intestinales de las fases B y C de la experimentación (F= 0.98; p= 0.3246) (**Tabla 5-94**). En consecuencia, las diferencias observadas en el análisis de la varianza durante la fase B no han influido en los resultados finales en la fase C, y por tanto, el diámetro del asa intestinal en la primera intervención (fase B) no influye de manera estadísticamente significativa sobre el valor del diámetro del asa intestinal al final del experimento (fase C). Por otro lado, el estudio estadístico de la estima demuestra que la covarianza del diámetro del asa intestinal en la fase B y en la fase C no se mueven en la misma dirección (-0.205463183). Todos estos resultados se detallan en la **Tabla 5-95**. Las medias del diámetro intestinal correspondientes a los diversos grupos en la fase B se detallan en la **Tabla 5-96**: de estos emerge que el asa menos dilatada corresponde a OVMTPO (1.06000000 cm) y la más dilatada a OVMTTO (1.25000000 cm).

SAS SYSTEM General Linear Models Procedure

Level of GRUP	N	Mean	SD
1. OICC	10	1.18000000	0.07888106
2. OICEC	10	1.14000000	0.06992059
3. OICEO	10	1.15000000	0.07071068
4. OICO	10	1.11000000	0.11972190
5. OIPC	10	1.10000000	0.09428090
6.OIPO	10	1.11000000	0.09944289
7. OVMPPC	10	1.14000000	0.06992059
8. OVMPPO	10	1.13000000	0.06749486
9. OVMTPC	10	1.12000000	0.07888106
10. OVMTPO	10	1.06000000	0.09660918
11. OVMTTC	10	1.19000000	0.09944289
12. OVMTTO	10	1.25000000	0.09718253

Tabla 5-93. Medias y desviaciones estándar del diámetro intestinal de los animales de la experimentación en la fase B.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

SAS SYSTEM
General Linear Models
DEPENDENT VARIABLE: Diámetro intestinal Fases B y C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	5.31466667	1.06293333	29.28	0.0001
TREATMENT	1	7.90533333	7.90533333	217.76	0.0001
PATH*TREAT	5	1.84666667	0.36933333	10.17	0.0001
IntPr	1	0.03554513	0.03554513	0.98	0.3246
Error	107	3.88445487	0.03630332		
Corrected Total	119	18.98666667			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	IntPost Mean	
0.795411		10.99236	0.19053429	1.73333333	

Tabla 5-94. Resultados estadísticos de la covarianza del diámetro intestinal en lasfases B y C. **Significación estadística en los cuatro niveles del estudio estadístico.**
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Test deFischer, C.V.:; Root MSE:;

General Linear Models
Depebdebt variable: INTPR. Diámetro intestinal. Fases B y C

PARAMETER	ESTIMATE	T for Ho	Pr > F	STD ERROR OF ESTIMATE
INTERCEPT	1.832173397 B	7.56	0.0001	0.24224907
PATHOLOGY:				
1. OIC	-0.044109264 B	-0.52	0.6062	0.08531066
2. OICE	0.024109264 B	0.28	0.7780	0.08531066
3. OIP	-0.464109264 B	-5.44	0.0001	0.08531066
4. OVMTP	0.005617577 B	0.06	0.9483	0.08644032
5. OVMTT	-0.255344418 B	-2.88	0.0049	0.08877797
6. OVMPP	0.000000000 B	.	.	.
TREATMENT:				
0. No treatment	0.632054632 B	7.42	0.0001	0.08523482
1. Treatment	0.000000000 B	.	.	.
PATH*TREAT:				

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

1. OIC	0. No T	0.182327791 B	1.51	0.1353	0.12114678
1. OIC	1. T	0.000000000 B	.	.	.
2. OICE	0. No T	-0. 124109264 B	-1.03	0.3057	0.12057600
2. OICE	1. T	0.000000000 B	.	.	.
3. OIP	0. No T	-0.214109264 B	-1.78	0.0786	0.12057600
3. OIP	1. T	0.000000000 B	.	.	.
4. OVMTP	0. No T	-0.589726841 B	-4.88	0.0001	0.12095988
4. OVMTP	1. T	0.000000000 B	.	.	.
5. OVMTT	0. No T	0.045617557 B	0.38	0.7078	0.12137789
5. OVMTT	1. T	0.000000000 B	.	.	.
6. OVMPP	0. No T	0.000000000 B	.	.	.
6. OVMPP	1. T	0.000000000 B	.	.	.
IntPr		-0205463183 B	-0.99	0.3246	0.20764291

Tabla 5-95. Resultados estadísticos del diámetro intestinal en las fases B y C. **Análisis de la covarianza.** Leyenda: T:; Ho:.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM
General Linear Models

Level of PATHOLOGY		_____Diámetro Fase B_____		_____Diámetro Fase C_____	
	N	Mean	SD	Mean	SD
1. OIC	20	1.96000000	0.48056984	1.14500000	0.10500627
2. OICE	20	1.87500000	0.31768074	1.14500000	0.06863327
3. OIP	20	1.35000000	0.29468985	1.10500000	0.09445132
4. OVMTP	20	1.63500000	0.13869694	1.09000000	0.09119095
5. OVMTT	20	1.66500000	0.38563004	1.22000000	0.10052494
6. OVMPP	20	1.91500000	0.36458340	1.13500000	0.06708204

Level of TREATMENT	N	_____Diámetro Fase B_____		_____Diámetro Fase C_____	
0. No treatment	60	1.99000000	0.35724425	1.14500000	0.08522155
1. Treatment	60	1.47666667	0.24520256	1.13500000	0.10707988

Level of PATH	Level of TREAT		_____Diámetro Fase B_____		_____Diámetro Fase C_____	
	N	Mean	SD	Mean	SD	
1. OIC	0. No treatment	10	2.36000000	0.27162065	1.18000000	0.07888106
1. OIC	1. Treatment	10	1.56000000	0.24129281	1.11000000	0.11972190
2. OICE	0. No treatment	10	2.13000000	0.18885621	1.14000000	0.06992059
2. OICE	1. Treatment	10	1.62000000	0.18135294	1.15000000	0.07071068
3. OIP	0. No treatment	10	1.56000000	0.22705848	1.10000000	0.09428090
3. OIP	1. Treatment	10	1.14000000	0.18378732	1.11000000	0.09944289
4. OVMTP	0. No treatment	10	1.65000000	0.15811388	1.12000000	0.07888106
4. OVMTP	1. Treatment	10	1.62000000	0.12292726	1.06000000	0.09660918
5. OVMTT	0. No treatment	10	2.01000000	0.19692074	1.19000000	0.09944289
5. OVMTT	1. Treatment	10	1.32000000	0.10327956	1.25000000	0.09718253
6. OVMPP	0. No treatment	10	2.23000000	0.20027759	1.14000000	0.06992059
6. OVMPP	1. Treatment	10	1.60000000	0.14142136	1.13000000	0.06749486

Tabla 5-96. Resultados estadísticos del diámetro del asa intestinal en las fases B y C. **Medias y desviaciones**

estándar de los tres niveles estadísticos estudiados.

V.3.1.2.2. Datos cualitativos.

En el momento de explorar la cavidad intestinal durante la primera intervención, en todas las 120 ratas, el líquido peritoneal era normal por color y fluidez y las asas intestinales eran normales en color, forma y posición.

V.3.1.3. Parámetros clínicos durante la segunda intervención (fase C).

V.3.1.3.1. Datos cuantitativos.

V.3.1.3.1.1. Bioquímica en el suero sanguíneo.

La distribución de todas las natremias correspondientes a los 120 animales durante la segunda intervención presenta globalmente una media de 137.4558 mEq/l (rango 121.0-151.6 mEq/l). Más en detalle, si consideramos las seis patologías independientemente del tratamiento, se observa que los valores de sodio son muy significativamente diversos entre ellas, con una F=23.50 y p= 0.0001. Si se estudian con más detalle las medias de la natremia en las distintas patologías (**Tabla 5-97**), el sodio sérico medio más alto corresponde a la OVMTP (141.5450 mEq/l) y a la OVMTT (141.8450 mEq/l) y el más bajo a la OICE (132.0200 mEq/l). Si consideramos solamente dos grupos de animales (tratados con octreotide y control) independientemente del tipo de patología practicada, se observa una diferencia altamente significativa entre los valores del sodio, con una F= 47.75 y p= 0.0001, demostrándose, efectivamente, que la hormona ejerce un determinado efecto, con una diferencia de natremia igual a 4.8716 mEq/l a favor del grupo tratado. El valor del sodio medio de los 60 animales control es 135.0200 mEq/l (considerando hiponatremia, respecto a los valores normales de sodio) y los 60 del grupo tratados con octreotide es 139.8916 mEq/l. Por último, los resultados del estudio estadístico indican la presencia de interacción significativa (F=15.87, p=0.001) entre el tipo de patología y tratamiento. En otras palabras, el octreotide no actua de la misma manera y modo en las 6 distintas patologías respecto al nivel de sodio sérico. En efecto, se observan variaciones de diferente signo y entidad entre tratados y controles. Las variaciones positivas de natremia media a favor del grupo tratado con la hormona se encuentran en cuatro patologías: OIC, OICE, OIP y OVMPP, mientras que aparece un sentido negativo en las dos restantes patologías: OVMTP y OVMTT. Las variaciones en sentido positivo tienen todas ellas una diferencia significativa, mientras que las variaciones en sentido negativo no lo tienen. La diferencia media más importante corresponde a la OIC y a la OIP. En la **Tablas 5-98** y **5-99** se indican los datos de esta parte del estudio.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Na sérico Fase C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	1751.68941667	350.33788333	23.50	0.0001
TREATMENT	1	711.99408333	7111.99408333	47.75	0.0001
PATH*TREAT	5	1183.14541667	236.62908333	15.87	0.0001
Error	108	1610.24700000	14.90969444		
Corrected Total	119	5257.07591667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	NaS Mean
10.693699	2.809126	3.86130735	137.45583333

Tabla 5-97. Resultados estadísticos del Na sérico en la fase C.
Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH TRAT, ISCH*TRAT
Dependent variable: Na Sérico Fase C

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	133.020000	7.81150299
2. OICE	20	132.020000	4.35401811
3. OIP	20	137.315000	7.72789036
4. OVMTP	20	141.545000	3.63802650
5. OVMTT	20	141.845000	3.67186673
6. OVMPP	20	138.990000	4.25192217

Level of TREATMENT

		N	Mean SD
0. NO TREATMENT	60	135.020000	7.27786987
1. TREATMENT	60	139.891667	4.90590415

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	126.560000	3.92915032
1. OIC	1. Treatment	10	139.480000	4.54356688
2. OICE	0. No treatment	10	129.770000	4.11259583
2. OICE	1. Treatment	10	134.270000	3.44352855
3. OIP	0. No treatment	10	131.390000	3.27191755
3. OIP	1. Treatment	10	143.240000	6.11213729
4. OVMTP	0. No treatment	10	142.470000	4.14167170
4. OVMTP	1. Treatment	10	140.620000	2.98097672
5. OVMTT	0. No treatment	10	143.800000	2.78607649
5. OVMTT	1. Treatment	10	139.890000	3.49394715
6. OVMPP	0. No treatment	10	136.130000	2.40326167
6. OVMPP	1. Treatment	10	141.850000	3.77013115

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Tabla 5-98. Resultados estadísticos del Na sérico en la fase C.
Valor de las medias y de la desviación estándar en los tres niveles del estudio estadístico.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH
Dependent variable: Na sérico fase C

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	834.63200000	834.63200000	55.98	0.0001
Treat in OICE	1	101.25000000	101.25000000	6.79	0.0001
Treat in OIP	1	702.11250000	702.11250000	47.09	0.0001
Treat in OVMTP	1	17.11250000	17.11250000	1.15	0.2864
Treat in OVMTT	1	76.44050000	76.44050000	5.13	0.0256
Treat in OVMPP	1	163.59200000	163.59200000	10.97	0.0013

Tabla 5-99. Resultados estadísticos del Na sérico en la fase C.
Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.

El potasio sérico en la fase C tiene un valor medio entre los 120 animales de 6.0837 mEq/l (rango 2.06-11.81 mEq/l, **Tabla 5-100**). Por patologías (**Tabla 5-101**), los niveles de potasio difieren significativamente entre ellas (F= 114.05, p= 0.0001); el valor de potasio medio más alto corresponde a la OVMTP con 8.5055 mEq/l y a la OVMTT con 7.4040 mEq/l. Los valores medios más bajos corresponden a la OIC, 4.5690 mEq/ly OIP con 4.2700 mEq/l. Las dos patologías restantes, OICE y OVMPP presentan valores intermedios. Cuando se estudia el efecto global del tratamiento hormonal, la media de la kaliemia en el grupo no tratado es de 6.2665 mEq/l, superior al grupo tratado, que es 5.9010 mEq/l; ambos valores algo superiores al rango de la normalidad, por raza peso y edad; la diferencia es significativa (F= 8.86; p= 0.0036). La interacción entre tipo de patología y tratamiento existe (F=52.31; p= 0.0001, **Tabla 5-101** y **5-102**). Esta parte del estudio que contempla las 6 patologias desglosadas según el tratamiento demuestra que en cuatro patologias (OIC, OIP, OICE y OVMPP) el potasio es superior en los subgrupos tratados con respecto a los controles (5.4360 mEq/l, 5.2710 mEq/l, 6.3910 mEq/l y 5.4880 mEq/l frente a 3.7020 mEq/l, 4.1540 mEq/l, 6.1490 mEq/l y 4.5950 mEq/l, respectivamente), siendo la OIC y la OIP las patologías con una diferencia más marcada; en las dos patologías restantes (OVMTT y OVMTP) los subgrupos controles presentan un aumento de kaliemia respecto a los tratados (9.1340 mEq/l y 9.8650 mEq/l frente a 5.6740 mEq/l y 7.1460 mEq/l, respectivamente); esta diferencia es mucho mayor que en los cuatro grupos precedentes, de tal manera que, globalmente, estas diferencias son muy significativas en la OIC y en la OIP (donde el control tiene un nivel de potasio inferior al normal y con respecto al tratado) y en la OVMTT y OVMTP (el control tiene una kaliemia superior al tratado, pero todos los valores se encuentran a nivel normal o superior al normal basal). La OICE no presenta diferencias significativas siendo los valores de la kaliemia superiores a los normales basales. La OVMPP presenta un valor de kaliemia superior en el subgrupo tratado respecto al control: mientras el valor medio del primero se encuentra en el nivel basal normal, el segundo es hipokaliemico; estas diferencias son significativas (F= 8.81; p= 0.0037): Todos los datos de esta parte del estudio estadístico se

presentan en la **Tabla 5-102**.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: K sérico Fase C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	258.07402750	51.61480550	114.05	0.0001
TREATMENT	1	4.00770750	4.00770750	8.86	0.0036
PATH*TREAT	5	118.36738750	23.67347750	52.31	0.0001
Error	108	48.87709000	0.45256565		
Corrected Total	119	429.32621250			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	KS Mean
0.886154	11.05782	0.67273000	6.08375000

Tabla 5-100. Resultados estadísticos del K sérico en la fase C.
Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT
Dependent Variable: K sérico Fase C

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	4.56900000	1.51523804
2. OICE	20	6.27000000	0.21344295
3. OIP	20	4.71250000	0.62966888
4. OVMTP	20	8.50550000	1.64035771
5. OVMTT	20	7.40400000	1.79221533
6. OVMTP	20	5.04150000	0.61030859

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	6.26650000	2.57695644
1. TREATMENT	60	5.90100000	0.75371329

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	3.70200000	1.67886734
1. OIC	1. Treatment	10	5.43600000	0.59831616
2. OICE	0. No treatment	10	6.14900000	0.22859231
2. OICE	1. Treatment	10	6.39100000	0.10671353
3. OIP	0. No treatment	10	4.15400000	0.23791689
3. OIP	1. Treatment	10	5.27100000	0.29538863
4. OVMTP	0. No treatment	10	9.86500000	1.23153247
4. OVMTP	1. Treatment	10	7.14600000	0.23801027
5. OVMTT	0. No treatment	10	9.13400000	0.22485551
S. OVMTT	1. Treatment	10	5.67400000	0.28198503
6. OVMPP	0. No treatment	10	4.59500000	0.35923530
6. OVMPP	1. Treatment	10	5.48800000	0.46288467

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Tabla 5-101. Resultados estadísticos del Na sérico en la fase C. **Valor de las medidas y de la desviación estándar en los tres niveles del estudio estadístico.**

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH
Dependent variable: K sérico fase C

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	15. 03378000	15.03378000	33.22	0.0001
Treat in OICE	1	0.29282000	0.29282000	0.65	0.4229
Treat in OIP	1	6.23844500	6.23844500	13.78	0.0003
Treat in OVMTP	1	36.96480500	36.96480500	81.68	0.0001
Treat in OVMTT	1	59.85800000	59.85800000	132.26	0.0001
Treat in OVMPP	1	3.98724500	3.98724500	8.81	0.0037

Tabla 5-102. Resultados estadísticos del K sérico en la fase C.
Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.

La media total del cloro sérico en los 120 animales del estudio es 92.60 mEq/l (rango 78.0-171.6 mEq/l, **Tabla 5-103**). Seleccionando las seis patologías independientemente del tratamiento, se observa que la distribución de las cloremias no es homogenea entre ellas (**Tabla 5-104**): existe una variabilidad de datos significativa (F=185.17; p= 0.0001). La OIC y la OIP presentan los valores medios más bajos y más normales (88.3200 mEq/l y 99.5950 mEq/l respectivamente) respecto al resto de las patologías, concretamente, la OVMTP y la OICE presentan valores medios de cloremia muy por encima de los valores normales (146.1250 mEq/l y 143.4700 mEq/l, respectivamente). El valor medio de la cloremia de las 60 ratas control respecto al valor de las 60 ratas con tratamiento presenta una mínima variación (116.5900 mEq/l frente a 119.4650 mEq/l) que no es significativa (F= 4.06; p=0463), Ambos valores medios de cloremia se encuentran algo por encima de los valores normales basales. Examinando la presencia de nteracción entre el tipo de patología y el tratamiento (**Tabla 5-104** y **5-105**) se observa que es significativa siendo la distribución de los valores medios de cloremia en los 12 grupos significativamente diversa. Efectivamente, mientras que en los subgrupos con tratamiento hormonal de la OIC, OIP y OVMPP el cloro es superior a los subgrupos controles (94.9600 mEq/l, 101.3100 mEq/l, 111.6400 mEq/l frente a 81.6800 mEq/l, 97.8800 mEq/l y 101.5600 mEq/l, respectivamente) En la OICE, OVMTT y OVMTP el fenómeno se verifica al contrario (154.6700 mEq/l, 133.1300 mEq/l y 147.8700 mEq/l frente a 132.2700 mEq/l, 114.9800 mEq/l y 144.3800 mEq/l, respectivamente). Las diferencias más marcadas se observan en la OIC, la OICE y la OVMTT. De todas estas diferencias solo son significativas las correspondientes a los dos grupos de la OIC, la OICE, la OVMTT y la OVMPP. Las cloremias medias normales solo se alcanzan en el grupo tratado OIC (94.9600 mEq/l), el grupo tratado OIP (101.3100 mEq/l) y el grupo control OVMPP (101.5600 mEq/l).

SAS SYSTEM
General Linear Models
DEPENDENT VARIABLE: Cl sérico Fase C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	56520.02875000	11304.00575000	185.17	0.0001
TREATMENT	1	247.96875000	247.96875000	4.06	0.0463
PATH*TREAT	5	5417.49275000	1083.49855000	17.75	0.0001
Error	108	6593.14900000	61.04767593		
Corrected Total	119	68778.63925000			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	CIS Mean
0.904140	6.619899	7.81330122	118.02750000

Tabla 5-103. Resultados estadísticos del Cl sérico en la fase C.
Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT Dependent variable: Cl sérico Fase C

Level of PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	88.320000	7.7735449
2. OICE	20	143.470000	17.9440681
3. OIP	20	99.595000	7.5289948
4. OVMTP	20	146.125000	7.8223617
S. OVMTT	20	124.055000	9.9044102
6. OVMPP	20	106.600000	6.8410526

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	119.465000	28.3330126
1. TREATMENT	60	116.590000	18.9414146

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	81.680000	5.3594776
1. OIC	1. Treatment	10	94.960000	0.9323805
2. OICE	0. No treatment	10	154.670000	10.3782947
2. OICE	1. Treatment	10	132.270000	17.1257473
3. OIP	0. No treatment	10	97.880000	8.9518217
3. OIP	1. Treatment	10	101.310000	5.7444563
4. OVMTP	0. No treatment	10	147.870000	8.8349118
4. OVMTP	1. Treatment	10	144.380000	6.6599633
5. OVMTT	0. No treatment	10	133.130000	3.3954381
5. OVMTT	1. Treatment	10	114.980000	3.5430056
6. OVMPP	0. No treatment	10	101.560000	3.8827825
6. OVMPP	1. Treatment	10	111.640000	5.2226430

Tabla 5-104. Resultados estadísticos del Cl sérico en la fase C.
Valor de las medias y de la desviación estándar en los tres niveles del estudio estadístico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH
Dependent variable: Cl sérico Fase C

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	881.79200000	881.79200000	14.44	0.0002
Treat in OICE	1	2508.80000000	2508.80000000	41.10	0.0001
Treat in OIP	1	58.82450000	58.82450000	0.96	0.3285
Treat in OVMTP	1	60.90050000	60.90050000	1.00	0.3201
Treat in OVMTT	1	1647.11250000	1647.11250000	26.98	0.0001
Treat in OVMPP	1	508.03200000	508.03200000	8.32	0.0047

Tabla 5-105. Resultados estadísticos del Cl sérico en la fase C.
Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.

22.7016 mEq/l (rango 12.2-34.6 mEq/l) es el valor medio del bicarbonato sérico en las 120 ratas del experimento después de practicar la patología y en la segunda intervención (fase C, **Tabla 5-106**). valor algo por debajo del normal que hace suponer, en una primera aproximación, un estado acidótico. Considerando las seis patologias independientemente del tratamiento (**Tabla 5-107**), el análisis estadístico muestra una variabilidad significativa (F= 104.20; p= 0.0001) de los valores de bicarbonato sérico entre las seis patologías. La OIC, la OIP y la OVMTT son las patologías que muestran un nivel de bicarbonato sérico normal (29.1100 mEq/l, 26.6550 mEq/l y 26.0100 mEq/l, respectivamente); las restantes patologías (OICE, OVMTP y OVMPP muestran un grado más o menos marcado de acidosis. Cuando se considera el efecto puro del tratamiento, comparando el grupo control (60 animales) con el grupo tratamiento (60 animales) las diferencias de los valores medios del bicarbonato (23.4300 mEq/l en los tratados y 21.9733 mEq/l en los controles) son significativas (p=0.009, F= 11.77), ambos niveles de bicarbonato indican un cierto grado de acidosis. Existe también una variabilidad de datos cuando se estudian las seis patologías subdivididas en tratados y controles que es significativa (F=18.79; p= 0.0001, **Tabla 5-107**), es decir, hay una interacción significativa entre ellos. Concretamente (**Tabla 5-107** y **5-108**), hay un descenso del bicarbonato sérico (de alcalosis a valor normal) del subgrupo control al tratado en la OIC (32.7300 mEq/l frente a 25.4900 mEq/l, respectivamente), en la OIP (28.2500 mEq/l frente a 25.0600 mEq/l, respectivamente) y en la OVMPP (28.4700 mEq/l frente a 23.5500 mEq/l, respectivamente), todo ello en el sentido de conservación del equilibrio acidobásico. en los subgrupos con tratamiento. Estas diferencias son altamente significativas (F= 48.47 y p= 0.0001; F= 9.41 y p= 0.0001; F= 22.38 y p= 0.0001respectivamente). Prácticamente permanece invariable el bicarbonto sérico en la OVMTP y en la OICE, mientras que asciende

(de acidosis grave a acidosis leve) en la OVMTT del subgrupo control al tratado (17.3600 mEq/l frente a 22.3300 mEq/l, respectivamente) significativamente (F=22.84; p= 0.0001).

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Bicarbonato sérico Fase C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	2817.07466667	563.41493333	104.20	0.0001
TREATMENT	1	63.65633333	63.65633333	11.77	0.0009
PATH*TREAT	5	502.68866667	100.53773333	18.79	0.0001
Error	108	583.96000000	5.40703704		
Corrected total	119	3967.37966667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	BicS Mean
0.852810	10.24288	2.32530364	22.70166667

Tabla 5-106. Resultados estadísticos del bicarbonato sérico en la fase C.
Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT
Dependent variable: Bicarbonato sérico Fase C

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	29.1100000	4.57578294
2. OICE	20	19.1100000	1.98332522
3. OIP	20	26.6550000	2.84521297
4. OVMTP	20	15.4800000	2.19703149
5. OVMTT	20	19.8450000	3.24044750
6. OVMPP	20	26.0100000	3.49975939

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. No treatment	60	23.4300000	6.99911132
1. Treatment	60	21.9733333	4.14454376

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	32.7300000	2.31663070
1. OIC	1. Treatment	10	25.4900000	3.11678253
2. OICE	0. No treatment	10	18.4700000	1.82089721
2. OICE	1. Treatment	10	19.7500000	2.01948838
3. OIP	0. No treatment	10	28.2500000	2.70893583
3. OIP	1. Treatment	10	25.0600000	2.02440663
4. OVMTP	0. No treatment	10	15.3000000	2.55951384
4. OVMTP	1. Treatment	10	15.6600000	1.88867973
5. OVMTT	0. No treatment	10	17.3600000	1.33099795
5. OVMTT	1. Treatment	10	22.3300000	2.58330108
6. OVMPP	0. No treatment	10	28.4700000	2.22363566
6. OVMPP	1. Treatment	10	23.5500000	2.73221522

Tabla 5-107. Resultados estadísticos del bicarbonato sérico en la fase C. **Valor de las medias y de la**

desviación estándar en los tres niveles del estudio estadístico.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable: Bicarbonato sérico Fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	262.08800000	262.08800000	48.47	0.0001
Treat in OICE	1	8.19200000	8.19200000	1.52	0.2210
Treat in OIP	1	50.88050000	50.88050000	9.41	0.0027
Treat in OVMTP	1	0.64800000	0.64800000	0.12	0.7299
Treat in OVMTT	1	123.50450000	123.50450000	22.84	0.0001
Treat in OVMPP	1	121.03200000	123.03200000	22.38	0.0001

Tabla 5-108. Resultados estadísticos del bicarbonato sérico en la fase C. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.**

V.3.1.3.1.2. Datos bioquímicos del contenido intestinal.

V.3.1.3.1.2.1. Concentraciones de electrolitos en intestino.

El sodio intestinal medio considerando todos los animales en estudio es de 137.2216 mEq/l (rango 118.6-181.2 mEq/l), equiparable al del suero sanguíneo (**Tabla 5-109**). El estudio estadístico de las patologias sin tener en cuenta el tratamiento, muestra una distribución de datos diferente entre las patologías que es significativa (F=12.10; p= 0.0001). La OIC y la OICE presentan la concentración más elevada de sodio en intestino provocada por la patología correspondiente (140.8150 mEq/l y 147.4200 mEq/l, respectivamente). La OVMPP presenta el valor de sodio intestinal más bajo (130.7100 mEq/l). El resto de patologias (OIP, OVMTT y OVMTP presentan valores intermedios. El grupo de ratas tratadas con la hormona sintética tienen una concentración de sodio intestinal más bajo respecto al grupo no tratado (143.7450 mEq/l frente a 130.6983 mEq/l respectivamente). Estas diferencias son significativas (F=85.51; p= 0.0001). Analizando las patologias individualmente y en subgrupos por tratados y controles, se observa una clara disminución de la concentración del sodio intestinal en el subgrupo de animales tratados en 5 patologías con respecto a los no tratados (OIC, OICE, OIP, OVMTT y OVMPP). Estas diferencias son significativas en 4 patologías (OIC, OIP, OICE y OVMPP) y consideramos no significativa la diferencia de la OVMTT (F= 4.36; p= 0.0039) (**Tabla 5-110** y **5-111**) (Ver MATERIALES Y METODOS). De estos datos resulta que existe interacción estadísticamente significativa (F= 13.52. p= 0.0001) entre el tipo de patología y el fármaco, en otras palabras, el octreotide es capaz de actuar de modo diverso según la patología. Observando las concentraciones medias de sodio intestinal en estos grupos, la OIC presenta la diferencia más marcada (de 154.4400 mEq/l en el control a 127.1900 mEq/l en el tratado). En estos cinco grupos la concentración de sodio intestinal en los tratados se mantiene en los límites normales. La OVMTP presenta en el grupo tratado una concentración de sodio intestinal superior (138.9200 mEq/l) respecto al control (131.7500 mEq/l). Estas diferencias no son significativas (p= 0.0404; F= 4.30).

SAS SYTEM
Gneral Linear Models
DEPENDENT VARIABLE: Concentración de Na intestinal.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr >F
Model:					
PATHOLOGY	5	3611.97166667	722.39433333	12.10	0.0001
TREATMENT	1	5106.46533333	5106.46533333	85.51	0.0001
PATH*TREAT	5	3976.88466667	795.37693333	13.32	0.0001
Error	108	6449.46200000	59.71724074		
Corrected total	119	19144.78366667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	TNal Mean
0.663122	5.631540	7.72769311	137.22166667

Tabla 5-109. Resultados estadísticos de la concentración intestinal de sodio en la fase C. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Moels Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT
Concentración intestinal de sodio Fase C

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	140.815000	16.1403148
2. OICE	20	147.420000	18.8867985
3. OIP	20	135.785000	6.4337331
4. OVMTP	20	135.335000	5.7394549
5. OVMTT	20	133.265000	9.6366229
6. OVMPP	20	130.710000	5.7529763

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	143.745000	13.7181857
1. TREATMENT	60	130.698333	7.0532957

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	154.440000	10.6939443
1. OIC	1. Treatment	10	127.190000	4.8031124
2. OICE	0. No treatment	10	159.190000	19.6750519
2. OICE	1. Treatment	10	135.650000	7.6222263
3. OIP	0. No treatment	10	140.410000	4.1054029
3. OIP	1. Treatment	10	131.160000	4.7954145
4. OVMTP	0. No treatment	10	131.750000	5.2869336
4. OVMTP	1. Treatment	10	138.920000	3.6098015
5. OVMTT	0. No treatment	10	142.360000	1.8276883
5. OVMTT	1. Treatment	10	124.360000	2.9810699
6. OVMPP	0. No treatment	10	134.320000	4.3432707
6. OVMPP	1. Treatment	10	127.100000	4.6953878

Tabla 5-110. Resultados estadísticos de la concentración intestinal de sodio en la fase C.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable: Concentración intestinal de sodio Fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	3712.81250000	3712.81250000	62.17	0.0001
Treat in OICE	1	2770.65800000	2770.65800000	46.40	0.0001
Treat in OIP	1	427.81250000	427.81250000	7.16	0.0086
Treat in OVMTP	1	257.04450000	257.04450000	4.30	0.0404
Treat in OVMTT	1	1654.38050000	1654.38050000	27.70	0.0001
Treat in OVMPP	1	260.64200000	260.64200000	4.36	0.0390

Tabla 5-111. Resultados estadísticos de la concentración de sodio intestinal en la fase C. Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.

La concentración media de potasio intestinal en los 120 animales fue de 10.8391 mEq/l (rango 5.39-24.8 mEq/l), con una variabilidad significativa estadísticamente entre los seis grupos de patologías (F= 209.88; p= 0.0001), que confirma la diferente forma de actuar de la hormona sintética entre las patologías. La concentración de potasio intestinal más bajo -y en consecuencia, donde el fármaco tiene una actividad farmacológica mayor- se encuentra en la OIC (8.2205 mEq/l), OIP (6.9410 mEq/l) y OVMTT (8.5300 mEq/l), la concentración más alta corresponde a la OVMTP (18.5750 mEq/l), mientras que laOVMPP y la OICE presentan valores intermedios. Cuando se comparan las medias de potasio intestinal entre el grupo de los tratados con octreotide y el grupo control se observan diferencias altamente significativas (F= 282.89; p= 0.0001), el valor medio de concentración de potasio intestinal en el grupo tratado es de 8.8303 mEq/l, 4.0100 mEq/l menos que el grupo control (12.8480 mEq/l). Mientras que el grupo tratado se mantiene a niveles basales, en su globalidad, la concentración media de potasio en el grupo control es claramente superior a los valores normales basales según raza, peso y edad de los animales. Estudiando la interación entre las patologías y el tratamiento se encuentran valores cualitativamente iguales pero cuantitativamente diferentes, si bien, en conjunto aparece significación estadística en el sentido que patologias y tratamiento interfieren entre sí pero no aditivamente (F= 31.74; p= 0.0001). Se observa una disminución del potasio intestinal en todos los grupos tratados respecto a los controles, observándose significación estadística en todos ellos. La diferencia es más marcada en la OVMTT (7.3650 mEq/l en el tratado frente a 17.4000 mEq/l en el control). Los valores más altos corresponden a la OVMTP (21.3700 mEq/l en el control frente a 15.7800 mEq/l en el tratado). La concentración intestinal de potasio llega a valores normales basales en el grupo tratado OIC, OIP, OVMTT y OVMPP; algo elevado en el grupo tratado OICE y muy elevado en el de la OVMTP. Todos los grupos control presentan valores de concentración del potasio intestinal por encima del normal. Todos los resultados del estudio estadístico se encuentran en las **Tablas 5-112**, **5-113** y **5-114**.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Concentración intestinal del potasio Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	1796.31448667	359.26289733	209.88	0.0001
TREATMENT	1	484.24936333	484.24936333	282.89	0.0001
PATH*TREAT	5	271.67716667	54.33543333	31.74	0.0001
Error	108	184.87170000	1.71177500		
Corrected total	119	2737.11271667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	TKI Mean
0.932457	12.07056	1.30834820	10.83916667

Tabla 5-112. Resultados estadísticos de la concentración intestinal de potasio en la faseC. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCR TRAT, ISCH*TRAT
Concentración de potasio intestinal Fase C.

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	8.2205000	1.49009528
2. OICE	20	10.3860000	2.02909728
3. OIP	20	6.9410000	1.27854728
4. OVMTP	20	18.5750000	3.55200092
5. OVMTT	20	12.3825000	5.23874721
6. OVMPP	20	8.5300000	1.21746069

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	12.8480000	5.12975428
1. TREATMENT	60	8.8303333	3.44524972

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	9.2180000	1.26205124
1. OIC	1. Treatment	10	7.2230000	0.93998877
2. OICE	0. No treatment	10	11.8910000	1.27434035
2. OICE	1. Treatment	10	8.8810000	1.42639756
3. OIP	0. No treatment	10	7.9490000	1.01948189
3. OIP	1. Treatment	10	5.9330000	0.39208984
4. OVMTP	0. No treatment	10	21.3700000	2.36973979
4. OVMTP	1. Treatment	10	15.7800000	1.91299649
5. OVMTT	0. No treatment	10	17.4000000	1.28409069
5. OVMTT	1. Treatment	10	7.3650000	0.58678503
6. OVMPP	0. No treatment	10	9.2600000	0.79888812
6. OVMPP	1. Treatment	10	7.8000000	1.14309521

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Tabla 5-113. Resultados estadísticos de la concentración de potasio intestinal en la fase C.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable: Concentración de potasio intestinal en la fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	19.90012500	19.90012500	11.63	0.0009
Treat in OICE	1	45.30050000	45.30050000	26.46	0.0001
Treat in OIP	1	20.32128000	20.32128000	11.87	0.0008
Treat in OVMTP	1	156.24050000	156.24050000	91.27	0.0001
Treat in OVMTT	1	503.50612500	503.50612500	294.14	0.0001
Treat in OVMPP	1	10.65800000	10.65800000	6.23	0.0141

Tabla 5-114. Resultados estadísticos de la concentración de potasio intestinal en la fase C. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.**

La concentración intestinal media de cloro en los animales que han entrado en la experimentación es de 121.5858 mEq/l (rango 94.8-171.2 mEq/l). El nivel intestinal de cloro es influenciado por el tipo de patología significativamente (F= 66.70, p= 0.0001), de tal manera que concentraciones de cloro altas se encuentran en la OIC y en la OICE (133.8600 mEq/l y 140.5350 mEq/l, respectivamente), mientras que concentraciones más bajas se encuentran en el resto de patologías (fundamentalmente la OVMTT con 109.7950 mEq/l). La diferencia entre la media de concentración intestinal de cloro del grupo tratado respecto al grupo control es 18.2650 mEq/l que es significativa, (F= 208.49; p= 0.0001), de tal manera que el valor medio del grupo tratado (112.4483 mEq/l) se mantiene dentro del rango normal basal, y el valor medio del grupo control (130.7233 mEq/l) supera la concentración intestinal normal de cloro. Además existe interacción entre el tipo de patología y el tratamiento con alta significación estadística (F= 30.56; p= 0.0001), siendo este tipo de interacción no aditiva. Desglosando los resultados con detalle, todas las patologías presentan una disminución de cloro intestinal a favor del grupo tratado con la hormona sintética, excepto el grupo OVMTP, que prácticamente no varía (119.2000 mEq/l del grupo control frente a 119.3800 mEq/l del grupo tratado). La OIC y la OICE presentan una diferencia más importante del cloro intestinal entre el grupo control y el tratado (154.7100 mEq/l y 159.2300 mEq/l frente a 113.0100 mEq/l y 121.8400 mEq/l, respectivamente). Todos los cinco grupos tratados con octreotide con diferencias significativas respecto a sus correspondientes grupos control presentan una concentración de cloro intestinal dentro del rango normal basal. Todos estos resultados estadísticos referentes al cloro se encuentran en las Tablas **5-115**, **5-116** y **5-117**.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure DEPENDENT VARIABLE: Concentración de cloro intestinal Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	16025.99741667	3205.19948333	66.70	0.0001
TREATMENT	1	10019.26875000	10019.26875000	208.49	0.0001
PATH*TREAT	5	7342.24075000	1.79568683	30.56	0.0001
Error	108	5190.17900000			
Corrected total	119	38577.68591667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	TCII Mean
0.8655462	5.701594	6.93233099	121.58583333

Tabla 5-115. Resultados estadísticos de la concentración de cloro intestinal en la fase C. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT
Concentración de cloro intestinal Fase C.

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	133.860000	22.8436885
2. OICE	20	140.535000	21.4548553
3. OIP	20	113.490000	10.4295582
4. OVMTP	20	119.290000	5.9422572
5. OVMTT	20	109.795000	5.7133707
6. OVMPP	20	112.545000	5.2969182

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	130.723333	19.7554658
1. TREATMENT	60	112.448333	9.6831059

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	154.710000	2.3567633
1. OIC	1. Treatment	10	113.010000	11.4037469
2. OICE	0. No treatment	10	159.230000	9.3130792
2. OICE	1. Treatment	10	121.840000	10.4096323
3. OIP	0. No treatment	10	120.430000	9.6255505
3. OIP	1. Treatment	10	106.550000	5.4732176
4. OVMTP	0. No treatment	10	119.200000	4.6401628
4. OVMTP	1. Treatment	10	119.380000	7.2797741
5. OVMTT	0. No treatment	10	114.280000	2.7655821
5. OVMTT	1. Treatment	10	105.310000	4.0697939
6. OVMPP	0. No treatment	10	116.490000	3.3722561
6. OVMPP	1 . Treatment	10	108.600000	3.6435636

Tabla 5-116. Resultados estadísticos de la concentración intestinal de cloro en la fase C.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable: Concentración de cloro intestinal fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	8694.45000000	8694.45000000	180.92	0.0001
Treat in OICE	1	6990.06050000	6990.06050000	145.45	0.0001
Treat in OIP	1	963.27200000	963.27200000	20.04	0.0001
Treat in OVMTP	1	0.16200000	0.16200000	0.00	0.9538
Treat in OVMTT	1	402.30450000	402.30450000	8.37	0.0046
Treat in OVMPP	1	311.26050000	311.26050000	6.48	0.0123

Tabla 5-117. Resultados estadísticos de la concentración de cloro **intestinal en la fase C. Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patologia y tipo de tratamiento.**

El último electrolito del contenido intestinal estudiado es el bicarbonato, que presenta una media entre los 120 animales de 13.9116 mEq/l (rango 4.3-27.1 mEq/l). La variabilidad de estos valores del bicarbonato intestinal entre estas patologías es significativa estadísticamente (F= 89.39, p= 0.0001) siendo la concentración media más baja la de la OVMTP (6.9550 mEq/l), indicativa de una situación acidótica grave. Las restantes patologías presentan unas concentraciones medias que oscilan desde un mínimo de 13.7400 mEq/l y 13.3100 mEq/l correspondientes a la OIC y a la OICE respectivamente y un máximo de 17.2350 mEq/l del grupo OVMPP. La concentración de bicarbonato intestinal medio de los 60 animales control es de 8.5050 mEq/l frente a una concentración de 19.3183 mEq/l del grupo tratado, esta diferencia (10.8133 mEq/l) es altamente significativa (F= 1118.92; p= 0.0001). Existe interacción entre el tipo de patología y el tratamiento con alta significación estadística (F= 46.90, p= 0.0001). En todas las patologías los grupos tratados con el fármaco presentan una concentración intestinal de bicarbonato superior a sus respectivos grupos control; estas diferencias son significativas excepto en el grupo OVMTP. Las diferencias más importantes se encuentran en los grupos OIC (21.7600 mEq/l frente a 5.7200 mEq/l) y la OVMPP (24.3400 mEq/l frente a 10.1300 mEq/l). Los grupos tratados con el fármaco, a excepción de la OVMTP, presentan un valor de bicarbonato intestinal cercano a los valores normales, siendo la OVMPP la patología que en su grupo tratado alcanza una concentración de bicarbonato basal normal (24.3400 mEq/l). Todos los resultados estadísticos de la concentración intestinal de bicarbonato se presentan en las **Tablas 5-118**, **5-119** y **5-110**.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Concentración de bicarbonato intestinaL

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	1401.21566667	280.24313333	89.39	0.0001
TREATMENT	1	3507.84533333	3507.84533333	1118.92	0.0001
PATH*TREAT	5	147.04773333	147.04773333	46.90	0.0001
Error	108	338.58400000	3.13503704		
Corrected Total	119	0.13121797			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	TBicl Mean
0.943408	12.72747	1.77060358	13.91166667

Tabla 5-118. Resultados estadísticos de la concentración de bicarbonato intestinal. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT
Concentración de bicarbonato intestinal Fase C

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	13.7400000	8.50525534
2. OICE	20	13.3100000	6.59951354
3. OIP	20	16.6250000	6.17975259
4. OVMTP	20	6.9550000	0.92649595
5. OVMTT	20	15.6050000	5.47928876
6. OVMPP	20	17.2350000	7.49514053

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. No treatment	60	8.5050000	2.47368695
1. Treatment	60	19.3183333	5.98587296

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	5.7200000	1.23809890
1. OIC	1. Treatment	10	21.7600000	2.87216527
2. OICE	0. No treatment	10	7.0200000	1.02393576
2. OICE	1. Treatment	10	19.6000000	1.72562388
3. OIP	0. No treatment	10	11.0000000	2.14527905
3. OIP	1. Treatment	10	22.2500000	2.38897933
4. OVMTP	0. No treatment	10	6.6600000	1.01126983
4. OVMTP	1. Treatment	10	7.2500000	0.77208232
5. OVMTT	0. No treatment	10	10.5000000	1.00995049
5. OVMTT	1. Treatment	10	20.7100000	2.10894919
6. OVMPP	0. No treatment	10	10.1300000	1.32836575
6. OVMPP	1. Treatment	10	24.3400000	2.15674652

Tabla 5-119. Resultados estadísticos de la concentración de bicarbonato intestinal.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable:
Concentración de bicarbonato intestinal Fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	1286.40800000	1286.40800000	410.33	0.0001
Treat in OICE	1	791.28200000	791.28200000	252.40	0.0001
Treat in OIP	1	632.81250000	632.81225000	201.85	0.0001
Treat in OVMTP	1	1.74050000	1.74050000	0.56	0.4578
Treat in OVMTT	1	521.22050000	521.22050000	166.26	0.0001
Treat in OVMPP	1	1009.62050000	1009.62050000	322.04	0.0001

Tabla 5-120. Resultados estadísticos de la concentración de bicarbonato intestinal. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.**

V.3.1.3.1.2.2 Contenidos totales de electrolitos en intestino.

La contenidos totales de electrolitos en intestino durante el periodo experimental proporcionan una aproximación más real del contenido intestinal de dichos electrolitos, al tener en cuenta el volumen intestinal que los contiene. De esta manera, el contenido medio total de sodio intestinal en los 120 animales ha sido de 0.9551 mEq. Por patologías se encuentra una variabilidad de contenidos totales medios con diferencias que son significativas (F= 64.13; p= 0.0001). El contenido total de sodio intestinal más alto corresponde a la OIC (0.75651 mEq) y el más bajo a la OVMPP (0.1989 mEq) y a la OVMTP (0.1191 mEq) Cuando se considera el efecto de la hormona sintética, estudiando las diferencias entre los contenidos medios intestinales de sodio en las 60 ratas control (media, 0.5905 mEq) respecto a las ratas tratadas (0.1729 mEq), se observa que estas diferencias son significativas (F= 358.94; p= 0.0001. La interacción entre el tipo de patología y el tratamiento sobre el contenido total de sodio intestinal es significativa y entonces no es aditiva (F= 42.79; p= 0.0001). Excepto la OVMTP, el resto de patologías presentan en sus grupos control un contenido total intestinal más alto respecto a los tratados correspondientes con significación estadística. La diferencia más marcada corresponde a la OIC (de 0.1379 mEq en el control a 0.7393 mEq en el tratado) y la más baja a la OVMPP (de 0.8975 mEq en el control a 0.6704 mEq en el tratado). las diferencias observadas en la OVMTP no son signifcativas (0.6970 mEq en el control respecto a 0.6776 mEq en el tratado; p= 0.8165, F= 0.05). El contenido intestinal total medio más alto corresponde al grupo control de la OIC y el más bajo al grupo tratado de la OVMTP. Los resultados del estudio estadístico correspondiente al contenido total de sodio intestinal se presentan en las **Tablas 5-121**, **5-122** y **5-123**.

SAS SYTEM
Gneral Linear Models
DEPENDENT VARIABLE: Secreción total de Na intestinal.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr >F
Model:					
PATHOLOGY	5	11.14935447	2.22987089	64.13	0.0001
TREATMENT	1	12.48075000	12.48075000	358.94	0.0001
PATH*TREAT	5	7.43965130	1.48793026	42.79	0.0001
Error	108	3.75529860	0.03477128		
Corrected total	119	34.82505437			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	TNal Mean
0.892167	19.52333	0.18647060	0.95511667

Tabla 5-121. Resultados estadísticos de la secreción intestinal total de sodio en la fase C. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Moels Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT Secreción intestinal de sodio Fase C

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	1.43860000	0.75651663
2. OICE	20	1.32330000	0.66191231
3. OIP	20	0.78020000	0.27333546
4. OVMTP	20	0.68730000	0.11910902
5. OVMTT	20	0.71735000	0.32734985
6. OVMPP	20	0.78395000	0.19896481

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	1.27761667	0.59058934
1. TREATMENT	60	0.63261667	0.17297762

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	2.13790000	0.30121069
1. OIC	1. Treatment	10	0.73930000	0.17545816
2. OICE	0. No treatm ent	10	1.91800000	0.36018637
2. OICE	1. Treatment	10	0.72860000	0.09629838
3. OIP	0. No treatment	10	0.98290000	0.22539272
3. OIP	1. Treatment	10	0.57750000	0.12497578
4. OVMTP	0. No treatment	10	0.69700000	0.10316976
4. OVMTP	1. Treatment	10	0.67760000	0.13819246
5. OVMTT	0. No treatment	10	1.03240000	0.06366789
5. OVMTT	1. Treatment	10	0.40230000	0.03998347
6. OVMPP	0. No treatment	10	0.89750000	0.15548437
6. OVMPP	1. Treatment	10	0.67040000	0.17534170

Tabla 5-122. Resultados estadísticos de la secreción intestinal total de sodio en la fase C.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable:
Secreción intestinal total de sodio Fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	9.78040980	9.78040980	281.28	0.0001
Treat in OICE	1	7.07336180	7.07336180	203.43	0.0001
Treat in OIP	1	0.82174580	0.82174580	23.63	0.0001
Treat in OVMTP	1	0.00188180	0.00188180	0.05	0.8165
Treat in OVMTT	1	1.98513005	1.98513005	57.09	0.0001
Treat in OVMPP	1	0.25787205	0.25787205	7.42	0.0075

Tabla 5-123. Resultados estadísticos de la secreción total de sodio intestinal en la fase C. Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.

El contenido total intestinal medio de potasio en la fase C en los 120 animales fue de 0.0740 mEq, con una variabilidad del parámetro entre patologías significativa (p= 0.0001, F= 35.66), de tal manera que sean o no tratados los animales con la hormona sintética, el tipo de patología influencia la contenido total intestinal de potasio. Las patologías con mayor contenido total de potasio en este estudio son la OICE (0.0975 mEq) y la OVMTP (0.0944 mEq). La OIP (0.0203 mEq) y la OVMPP (0.0527 mEq) han presentado un contenido de potasio menor. Las 60 ratas -independientemente del tipo de patología- tratadas con octreotide presentaron un contenido medio de potasio intestinal de 0.0431 mEq, muy por debajo de la contenido total medio del grupo control, que presentó un valor de 0.1048 mEq; estas diferencias fueron significativas (p= 0.0001, F= 391.77): los animales tratados con octretotide difieren significativamente de los no tratados respecto al contenido total de potasio intestinal. Estudiando el efecto de la combinación entre el tipo de patología y el tipo de tratamiento, el estudio estadístico demuestra una interacción significativa entre ambos parámetros (F= 25.23; p= 0.0001). Esta combinación ha tenido siempre el mismo signo: el contenido total de potasio intestinal es más bajo en el grupo tratado que en grupo control en todas las seis patologías, con significación estadística en todas estas diferencias (p= 0.0001, excepto en OVMPP, donde F= 4.95 y p= 0.0281). Las diferencias de las medias más marcadas han resultado ser las del grupo OIC (0.1259 mEq del control respecto a 0.0416 mEq del tratado), las del grupo OICE (0.1481 mEq del control respecto a 0.0469 mEq del tratado) y las del grupo OVMTT (0.1255 mEq del control respecto a 0.0235 mEq del tratado); la diferencia menor se encuentra en la OVMPP (0.0612 mEq del control respecto a 0.0442 mEq del tratado). Estos resultados, correspondientes al contenido intestinal de potasio en la fase C se encuentran en las **Tablas 5-124**, **5-125** y **5-126**.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARLABLE: Secreción intestinal total del potasio Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	0.05203730	0.01040746	35.66	0.0001
TREATMENT	1	0.11433013	0.11433013	391.77	0.0001
PATH*TREAT	5	0.03680717	0.00736143	25.23	0.0001
Error	108	0.03151740	0.00029183		
Corrected total	119	0.23469200			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	TKI Mean
0.865707	23.08509	0.01708297	0.07400000

Tabla 5-124. Resultados estadísticos de la secreción total intestinal de potasio en la faseC. **Signilicación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH; TRAT, ISCH*TRAT
Secreción total de potasio intestinal Fase C.

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	0.08375000	0.04710445
2. OICE	20	0.09750000	0.05734154
3. OIP	20	0.04110000	0.02035449
4. OVMTP	20	0.09445000	0.02664479
5. OVMTT	20	0.07450000	0.05258727
6. OVMPP	20	0.05270000	0.01472592

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	0.10486667	0.04013598
1. TREATMENT	60	0.04313333	0.02071556

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	0.12590000	0.02439239
1. OIC	1. Treatment	10	0.04160000	0.01188089
2. OICE	0. No treatment	10	0.14810000	0.03430403
2. OICE	1. Treatment	10	0.04690000	0.00865961
3. OIP	0. No treatment	10	0.05620000	0.01801111
3. OIP	1. Treatment	10	0.02600000	0.00659966
4. OVMTP	0. No treatment	10	0.11230000	0.02127100
4. OVMTP	1. Treatment	10	0.07660000	0.01839203
5. OVMTT	0. No treatment	10	0.12550000	0.00683537
5. OVMTT	1. Treatment	10	0.02350000	0.00337474
6. OVMPP	0. No treatment	10	0.06120000	0.01058091
6. OVMPP	1. Treatment	10	0.04420000	0.01361209

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Tabla 5-125. Resultados estadísticos de la secreción total de potasio intestinal en la fase C.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable: Secreción total de potasio intestinal en la fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	0.03553245	0.03533245	121.76	0.0001
Treat in OICE	1	0.05120720	0.05120720	175.47	0.0001
Treat in OIP	1	0.00456020	0.00456020	15.63	0.0001
Treat in OVMTP	1	0.00637245	0.00637245	21.84	0.0001
Treat in OVMTT	1	0.05202000	0.05202000	178.26	0.0001
Treat in OVMPP	1	0.00144500	0.00144500	4.95	0.0281

Tabla 5-126. Resultados estadísticos de la secreción total de potasio intestinal en la fase C. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.**

El cloro intestinal ha tenido un contenido total medio durante la experimentación de 0.8734 mEq y este contenido total media ha sido diferente significativamente entre las seis patologías propuestas en este estudio (F= 92.28 y p= 0.0001. En este sentido, la OIC y la OICE han presentado los contenidos totales medios más altas de cloro (1.4030 mEq y 1.3187 mEq, respectivamente) y la OVMTT la media de secreción más baja (0.5861 mEq). El grupo control de 60 ratas, sin tener en cuenta la patología, ha presentado un contenido intestinal medio de cloro de 1.2022 mEq, muy superior a la media del grupo de 60 ratas tratado (0.5445 mEq); estas diferencias son significativas (F=415.07 y p= 0.0001), por lo que los 60 animales tratados, escogidos al azar pero mixtos en patología y los 60 animales control, escogidos al azar y también mixtos y correspondientes en patología respecto al grupo tratado, difieren significativamente en la secreción intestinal total de cloro intestinal. Cuando se estudia la interacción entre el tipo de patología y el tipo de tratamiento indicativo de la existencia de una influencia mutua sin una combinación de tipo aditivo (F= 57.44; p= 0.0001), de tal manera que la asociación de patología y tratamiento varía significativamente entre grupos, observándose una disminución del contenido total medio intestinal de cloro en los grupos tratados de cada patología respecto a los no tratados, disminución que es distinta en cada patología (de ahí la ausencia de efecto aditivo encontrada en el resultado estadístico), con diferencias significativas en todas las patologías, excepto en la OVMTP (F= 0.43; p= 0.5138). Estas diferencias son más importantes en la OIC (2.1437 mEq en el grupo control respecto a 0.6623 en el grupo tratado) y en la OICE (1.9821 mEq en el grupo control respecto a 0.6554 mEq en el grupo tratado). Obviamente, la diferencia menos amplia corresponde a la OVMTP (0.6315 mEq en el grupo control respecto a 0.5797 mEq en el grupo tratado). Todos los resultados pormenorizados correspondientes a la contenido total intestinal de cloro se encuentran en la **Tabla 5-127**, **5-128** y **5-129**.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARLABLE: Secreción total de cloro intestinal Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	14.42458908	2.88491782	92.28	0.0001
TREATNENT	1	12.97642101	12.97642101	415.07	0.0001
PATH*TREAT	5	8.97843414	1.79568683	57.44	0.0001
Error	108	3.37644310	0.03126336		
Corrected total	119	39.75588732			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	TCII Mean	
0.915071		20.24381	0.17681448	0.87342500	

Tabla 5-127. Resultados estadísticos de la secreción total de cloro intestinal en la fase C. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT Secreción total de cloro intestinal Fase C.

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	1.40300000	0.79511244
2. OICE	20	1.31875000	0.72767227
3. OIP	20	0.65705000	0.26530846
4. OVMTP	20	0.60560000	0.10445367
5. OVMTT	20	0.58610000	0.25428556
6. OVMPP	20	0.67005000	0.15985996

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	1.20226667	0.65393984
1. TREATMENT	60	0.54458333	0.16202451

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	2.14370000	0.28370566
1. OIC	1. Treatment	10	0.66230000	0.18700627
2. OICE	0. No treatment	10	1.98210000	0.35982788
2. OICE	1. Treatment	10	0.65540000	0.10256835
3. OIP	0. No treatment	10	0.85130000	0.23152348
3. OIP	1. Treatment	10	0.46280000	0.10556388
4. OVMTP	0. No treatment	10	0.63150000	0.10018455
4. OVMTP	1. Treatment	10	0.57970000	0.10726504
5. OVMTT	0. No treatment	10	0.83060000	0.04606565
5. OVMTT	1. Treatment	10	0.34160000	0.03924057
6. OVMPP	0. No treatment	10	0.77440000	0.10703499
6. OVMPP	1. Treatment	10	0.13526193	0.13526193

Tabla 5-128. Resultados estadísticos de la secreción intestinal total de cloro en la fase C.

SAS SYSTEM General Linear Models Conftwt TRAT in ISCH Dependent variable:
Secreción total de cloro intestinal fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	10.97272980	10.97272980	350.98	0.0001
Treat in OICE	1	8.80066445	8.80066445	281.50	0.0001
Treat in OIP	1	0.75466125	0.75466125	24.14	0.0001
Treat in OVMTP	1	0.01341620	0.01341620	0.43	0.5138
Treat in OVMTT	1	1.19560500	1.19560500	38.24	0.0001
Treat in OVMPP	1	0.21777845	0.21777845	6.97	0.0095

Tabla 5-129. Resultados estadísticos de la secreción total de cloro intestinal en la fase C. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.**

El contenido intestinal medio de bicarbonato en los 120 animales del experimento ha sido de 0.0813 mEq, con diferencias significativas entre el grupo tratado de 60 ratas y el grupo control de las otras 60 ratas, sin considerar el tipo de patología (F= 43.89; p= 0.0001); concretamente el contenido intestinal medio de bicarbonato en las ratas control ha sido de 0.0703 mEq frente a una secreción media de 0.0923 mEq del grupo tratado. Sean o no tratados los animales, el tipo de patología ha influenciado el nivel de contenido intestinal de bicarbonato, significativamente (F= 38.32; p= 0.0001). Por orden de patologías de mayor a menor contenido intestinal de bicarbonato, el primer lugar es ocupado por la OIC (0.1023 mEq), seguida de la OVMPP (0.0970 mEq) la OICE (0.0952 mEq), la OIP (0.0870 mEq), la OVMTT (0.0716 mEq) y la OVMTP (0.03470 mEq). Se ha observado en el estudio del efecto de la combinación patología-tratamiento que con significación estadística, existe una interacción mutua entre ambos parámetros no de tipo aditivo (F= 10.38; p= 0.0001). Estas influencias son de distinto signo dependiendo de las patologías: la OIC, la OICE, la OIP y la OVMPP el contenido total medio de bicarbonato intestinal es superior en los grupos tratados respecto a sus grupos control; en la OVMTT, el contenido medio es superior en el grupo control respecto al grupo tratado y en la OVMTP prácticamente no varía el contenido intestinal medio de bicarbonato intestinal entre el grupo control y el tratado. De estas diferencias solo son significativas la OIC (F=30.24; p= 0.0001), la OICE (F= 5.21; p= 0.0244) y la OVMPP (F=54.42; p= 0.0001) y la OVMTT (F= 1.25; p= 0.02665), mientras que no se consideran significativas las diferencias de la OIP (F= 4.67; p= 0.330) y las de la OVMTP (F= 0.00; p= 0.9805). Todos los resultados estadísticos correspondientes al estudio del contenido intestinal de bicarbonato se encuentran en la **Tablas 5-130**, **5-131** y **5-132**.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Secreción total de bicarbonato intestinal.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	0.06358887	0.01271777	38.32	0.0001
TREATMENT	1	0.01456403	0.01456403	43.89	0.0001
PATH*TREAT	5	0.01722407	0.00344481	10.38	0.0001
Error	108	0.03584100	0.00033186		
Corrected Total	119	0.13121797			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	TBicI Mean
0.726859	22.40261	0.01821706	0.08131667

Tabla 5-130. Resultados estadísticos de la secreción total de bicarbonato intestinal. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Leveis ISCH, TRAT, ISCH*TRAT Secreción total de bicarbonato intestinal Fase C

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OIC	20	0.10230000	0.03330892
2. OICE	20	0.09520000	0.01588975
3. OIP	20	0.08700000	0.02382612
4. OVMTP	20	0.03470000	0.00689088
5. OVMTT	20	0.07165000	0.01108472
6. OVMPP	20	0.09705000	0.03820234

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. No treatment	60	0.07030000	0.02389476
1. Treatment	60	0.09233333	0.03749968

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	0.07990000	0.02277157
1. OIC	1. Treatment	10	0.12470000	0.02662100
2. OICE	0. No treatment	10	0.08590000	0.01274929
2. OICE	1. Treatment	10	0.10450000	0.01335207
3. OIP	0. No treatment	10	0.07820000	0.02926431
3. OIP	1. Treatment	10	0.09580000	0.01303670
4. OVMTP	0. No treatment	10	0.03460000	0.00620394
4. OVMTP	1. Treatment	10	0.03480000	0.00785706
5. OVMTT	0. No treatment	10	0.07620000	0.00960093
5. OVMTT	1. Treatinent	10	0.06671000	0.01100958
6. OVMPP	0. No treatment	10	0.06700000	0.01287547
6. OVMPP	1. Treatment	10	0.12710000	0.03014207

Tabla 5-131. Resultados estadísticos de la secreción total de bicarbonato intestinal.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable:
Secreción total de bicarbonato intestinal Fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	0.01003520	0.01003520	30.24	0.0001
Treat in OICE	1	0.00172980	0.00172980	5.21	0.0244
Treat in OIP	1	0.00154880	0.00154880	4.67	0.0330
Treat in OVMTP	1	0.00000020	0.00000020	0.00	0.9805
Treat in OVMTT	1	0.00041405	0.00041405	1.25	0.2665
Treat in OVMPP	1	0.01806005	0.01806005	54.42	0.0001

Tabla 5-132. Resultados estadísticos de la secreción total de bicarbonalo intestinal. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.**

V.3.1.3.1.2.3. Volumen del contenido intestinal (con y sin centrifugación).

El volumen intestinal que corresponde al contenido de las asas intestinales cranealmente a 5 cm de la válvula ilecocecal (ver MATERIALES Y MÉTODOS) ha sido estudiado en dos partes: el contenido intestinal total y el líquido intestinal obtenido después de la centrifugación del primero, separando el sedimento del sobrenadante.

Los resultados estadísticos correspondientes al estudio del volumen de contenido intestinal antes centrifugación se presentan en las **Tablas 5-133**, **5-134** y **5-135** y en las Figura 5-49, Figura 5-50 y Figura 5-51**.** El estudio estadístico del volumen total del contenido intestinal sin centrifugar, es decir, considerando líquido y sedimento, presenta un volumen medio de este contenido en las 120 ratas de la experimentación de 11.9908 ml. Analizando las diferencias del volumen intestinal entre las 60 ratas tratadas con la hormona sintética con las 60 ratas del grupo control se observan que estas diferencias son significativas (F= 78.14; p= 0.0001). Concretamente los animales tratados con octreotide presentan un valor medio de volumen intestinal de 10.1466 ml y el grupo no tratado de 13.8350 ml. Sean o no tratados con octreotide, el tipo de patología influencia significativamente la cantidad de volumen intestinal sin centrifugar recogido (F= 42.45; p= 0.0001). La patología que ha recogido más volumen de líquido intestinal ha sido la OIC (16.7100 ml de media), seguida por la OIP (15.3000 ml de media). Las patologías que ha provocado menos secreción de líquido intestinal han sido la OVMPP (8.3050 ml de media) y la OICE (9.4650 ml de media). En el estudio estadístico de las interacciones entre el tipo de patología y el tipo de tratamiento, los resultados demuestran la existencia de una influencia mutua patología-tratamiento que es significativa (F= 19.94; p= 0.0001); en consecuencia el efecto no es de tipo aditivo. Más en detalle se observa una disminución del volumen del contenido intestinal -antes de centrifugar- en los grupos tratados con la hormona sintética respecto a los grupos correspondientes en todas las patologías, excepto en la OVMTP. Pero estas diferencias no son todas significativas. Así, mientras que en la OIC, OIP y OVMPP sí son significativas (F= 124.85 con P= 0.0001; F= 16.09 con p= 0.0001; F= 29.06 con p= 0.0001, respectivamente), en la OVMTT y OICE no son significativas. En la OVMTP el grupo control presenta menos cantidad de contenido intestinal que el grupo tratado, pero estas diferencias no son significativas (p= 0.0644, F= 3.49). El grupo control con un volumen de contenido intestinal antes de centrifugar más alto corresponde al de la OIC (22.4200 ml), seguido por el de la OIP (17.3500 ml). El grupo

tratado que ha tenido un volumen más bajo de contenido intestinal corresponde a la OICE (8.7200 ml), si bien con diferencia no significativa respecto a su grupo control, como se ha indicado anteriormente.

SAS SYSTEM
General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Volumen intestinal sin centrifugar.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	1108.50141667	221.70028333	42.25	0.0001
TREATMENT	1	408.11408333	408.11408333	78.14	0.0001
PATH*TREAT	5	520.71141667	104.14228333	19.94	0.0001
Error	108	564.09300000	5.22308333		
Corrected total	119	2601.41991667			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	VolintSN Mean	
0.783160		19.0561	2.28540660	11.99083333	

Tabla 5-133. Resultados estadísticos del volumen del contenido intestinal en la fase C. **Significación estadística en los tres niveles del estudido estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL
M. CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT Volumen del contenido intestinal sins centrifugar.

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OVMTP	20	11.6250000	1.59633627
2. OVMTT	20	10.5400000	3.64365346
3. OVMPP	20	8.3050000	2.95714567
4. OIC	20	16.7100000	6.53209888
5. OICE	20	9.4650000	1.53735076
6. OIC	20	15.3000000	2.99561082

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	13.8350000	4.87382580
1. TREATMENT	60	10.1466667	3.66339967

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OVMTP	0. No treatment	10	10.670000	1.43685614
1. OVMTP	1. Treatment	10	12.580000	1.13509667
2. OVMTT	0. No treatment	10	11.300000	1.29786149
2. OVMTT	1. Treatment	10	9.780000	5.00595201
3. OVMPP	0. No treatment	10	11.060000	1.14620146
3. OVMPP	1. Treatment	10	5.550000	0.52967495
4. OIC	0. No treatment	10	22.420000	2.41237550
4. OIC	1. Treatment	10	11.000000	3.43575966
5. OICE	0. No treatment	10	10.210000	1.27841047
5. OICE	1. Treatment	10	8.720000	1.45663234

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

6. OIP	0. No treatment	10	17.350000	2.48159895
6. OIP	1. Treatment	10	13.250000	1.85666966

Tabla 5-134. Resultados estadísticos del volumen del contenido intestinal sin centrifugar.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable:
Volumen de contenido intestinal sin centrifugar.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OVTP	1	18.24050000	18.24050000	3.49	0.0644
Treat in OVMTT	1	11.55200000	11.55200000	2.21	0.1399
Treat in OVMPP	1	151.80050000	151.80050000	29.06	0.0001
Treat in OIC	1	652.08200000	652.08200000	124.85	0.0001
Treat in OICE	1	11.10050000	11.10050000	2.13	0.1478
Treat in OIP	1	84.05000000	84.05000000	16.09	0.0001

Tabla 5-135. Resultados estadísticos del volumen del contenido intestinal sin centrifugar. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de epatología y tipo de tratamiento.**
Leyenda: DF: Grados de libertad; SS:; F:.

Los resultados estadísticos correspondientes al estudio del volumen del contenido intestinal una vez centrifugado y eliminado el sedimento se presentan en las **Tablas 5-136**, **5-137** y **5-138** y en las Figura 5-49 y Figura 5-52**.** Las diferencias en los resultados del estudio estadístico de los datos del volumen de contenido intestinal una vez centrifugado superponibles a los resultados anteriores con el contenido intestinal sin centrifugar. El volumen medio del contenido intestinal de las 120 ratas una vez centrifugado es de 6.8283 ml. El tipo de patología influencia la cantidad de volumen intestinal líquido secretado significativamente (F= 63.58; p= 0.0001), de tal modo que la OIC y la OIP son las patologías que provocan un tercer espacio hidroelectrolítico más importante del resto de las patologías estudiadas (en media, 9.8350 ml y 9.1450 ml, respectivamente). Las otras cuatro patologías presentan un volumen de tercer espacio creado más inferior, con escasa variación entre ellas (OVMTP, 5.0900 ml; OVMTT, 5.9600 ml; OVMPP, 5.2550 ml; OICE, 5.8650 ml). El octreotide es capaz de modificar significativamente la media del líquido intestinal obtenido por centrifugación (F= 348.50; p= 0.0001); concretamente la media de volumen del grupo control ha sido de 8.8316 ml y la media del grupo tratado de 4.8250 ml. Existe una interacción significativa entre el tipo de patología y el tipo de tratamiento (F= 36.40; p= 0.0001); estas influencias que el tipo de patología y el tratamiento tienen sobre el líquido intestinal obtenido después de la centrifugación del volumen total no se combinan de manera aditiva, si bien todos los grupos control presentan un volumen superior de líquido respecto a sus grupos homólogos tratados (OVMTP, 5.3000 ml frente a 4.8800; OVMTT, 6.6700 ml frente a 5.2500 ml; OVMPP, 7.2700 ml frente a 3.2400 ml; OIC, 13.8500 ml frente a 55.8200 ml, OICE, 6.9800 ml frente a 4.3900 ml; OIP, 12.9200 ml frente a 5.3700 ml). Todas estas diferencias son significativas excepto la OVMTP (F= 0.64; p= 0.4261). Como se observa en la **Tabla 5-137** y en la Figura 5-52, la diferencia más importante entre grupo control y grupo tratado corresponde a la OIC y a la OIP que además, en los grupos control, presentan el volumen de contenido intestinal tras centrifugación más alto.

SAS SYSTEM General Linear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Volumen de contenido intestinal después centrifugación.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	439.30766667	87.86153333	63.58	0.0001
TREATMENT	1	481.60133333	481.60133333	348.50	0.0001
PATH*TREAT	5	251.52466667	50.30493333	36.40	0.0001
Error	108	149.25000000	1.38194444		
Corrected Total	119	1321.68366667			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	Volctf Mean
0.887076	17.21593	1.17556133	6.82833333

Tabla 5-136. Resultados estadísticos del volumen de contenido intestinal después centrifugación. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Levels ISCH, TRAT, ISCH*TRAT Volumen de contenido intestinal después centrifugación Fase C.

Level of PATHOLOGY

PATHOLOGY	N	Mean	SD
1. OVMTP	20	5.09000000	0.88905627
2. OVMTT	20	5.96000000	1.32958244
3. OVMPP	20	5.25500000	2.09120338
4. OIC	20	9.83500000	4.39153192
5. OICE	20	5.68500000	1.77801634
6. OIP	20	9.14500000	4.13069065

Level of TREATMENT

	N	Mean	SD
0. NO TREATMENT	60	8.83166667	3.56154088
1. TREATMENT	60	4.82500000	1.24663955

Level of PATHOLOGY	Level of TREATMENT	N	Mean	SD
1. OVMTP	0. No treatment	10	5.3000000	0.78881064
1. OVMTP	1. Treatment	10	4.8800000	0.97388112
2. OVMTT	0. No treatment	10	6.6700000	1.04248634
2. OVMTT	1. Treatment	10	5.2500000	1.23490890
3. OVMPP	0. No treatment	10	7.2700000	0.36224608
3. OVMPP	1. Treatment	10	3.2400000	0.27968236
4. OIC	0. No treatment	10	13.8500000	1.72320760
4. OIC	1. Treatment	10	5.8200000	1.38628200
5. OICE	0. No treatment	10	6.9800000	1.49354165
5. OICE	1. Treatment	10	4.3900000	0.84649605
6. OIP	0. No treatment	10	12.9200000	1.99766530
6. OIP	1. Treatment	10	5.3700000	0.60194130

Tabla 5-137. Resultados estadísticos del volumen de contenido intestinal después centrifugación.

SAS SYSTEM General Linear Models Contrast TRAT in ISCH Dependent variable: Volumen de contenido intestinal después centrifugación Fase C.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OVMTP	1	0.8820000	0.8820000	0.64	0.4261
Treat in OVMTT	1	10.0820000	10.0820000	7.30	0.0080
Treat in OVMPP	1	81.2045000	81.2045000	58.76	0.0001
Treat in OIC	1	322.4045000	322.4045000	233.30	0.0001
Treat in OICE	1	33.5405000	3.54050000	24.27	0.0001
Treat in OIP	1	285.0125000	285.0125000	206.24	0.0001

Tabla 5-138. Resultados estadísticos del volumen del contenido intestinal después de centrifugación en la fase C. **Significación estadística pormenorizada de las interacciones entre tipo de patología y tipo de tratamiento.**

V.3.1.3.1.2.4. Datos de la concentración y contenido total intestinal del segmento intestinal estrangulado (OICE) y del segmento intestinal isquémico (OVMPP).

Han sido procesados estadísticamente también los datos recogidos en el loop intestinal estrangulado de la OICE y en el segmento isquémico intestinal de la OVMPP. Todos estos resultados de los cuatro electrolitos (en concentración y en contenido total) se presentan en las **Tablas 5-139** a **5-154**.

General Linear Models
Dependent variable: Concentración de sodio intestinal en el asa isqueémica (OVMPP). Fase C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	7.56450000	7.56450000	0.49	0.4933
Error	18	278.40100000	15.46672222		
Corrected Total	19	285.96550000			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	NaISC Mean	
0.026452		2.946672	3.93277538	133.46500000	

Tabla 5-139. Resultados estadísticos de la concentración de sodio intestinal en el segmento de asa isquémica en la OVMPP.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; C.V.:, Root MSE:; NaISC Mean: concentración media de sodio intestinal en el segmento de asa isquémica.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	132.850000	3.57405776
1. Treatment	10	134.080000	4.26140300

Tabla 5-140. Medias y desviaciones estándard de la concentración media de sodio intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Secreción total de sodio en el asa isquémica (OVMPP). Fase C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	0.00160205	0.00160205		
Error	18	0.00605450	0.00033636		
Corrected Total	19	0.00765655			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	TNaISC Mean	
0.209239		17.49180	0.01834015	0.10485000	

Tabla 5-141. Resultados estadísticos de la secreción total de sodio intestinal en el segmento de asa isquémica en la OVMPP
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; TNaISC Mean: Secreción media de sodio intestinal.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	0.11380000	0.02004329
1. Treatment	10	0.09590000	0.016461741

Tabla 5-142. Medias y desviaciones estándar de la secreción total de sodio intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Concentración de potasio intestinal en el asa isquémica (OVMPP). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	226.46450000	226.46450000	77.29	0.0001
Error	18	52.74100000	2.93005556		
Corrected Total	19	279.20550000			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	KISC Mean	
0.811103		10.99737	1.71174050	15.56500000	

Tabla 5-143. Resultados estadísticos de la concentración intestinal de potasio intestinal en el segmento de asa isquémica en la OVMPP.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; KISC Mean: Concentración media de potasio intestinal en el asa isquémica.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	18.9300000	1.69708901
1. Treatment	10	12.2000000	1.72626765

Tabla 5-144. Medias y desviaciones stándar de la concentración media de potasio intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD:Desviación stándar.

General Linear Models Procedure
Dependent variable: Secreción total de potasio intestinal en el asa isquémica (OVMPP). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	0.00058320	0.00058320		
Error	18	0.00105180	0.00005843		
Corrected Total	19	0.00163500			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	TKISC Mean	
0.356697		56.62348	0.00764417	0.01350000	

Tabla 5-145. Resultados estadísticos de la secreción total de potasio intestinal en el segmento de asa isquémica en la OVMPP.

Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; TKISC Mean: Secreción total media de potasio, intestinal en el segmento de asa isquémica.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	0.01890000	0.01070254
1. Treatment	10	0.00810000	0.00152388

Tabla 5-146. Medias y desviaciones stándar de la secreción total de potasio intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General LInear Models
Dependent variable: Concentración de cloro intestinal en el asa isquémica (OVMPP). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	38.36450000	38.36450000	1.58	0.2241
Error	18	435.73300000	24.20738889		
Corrected Total	19	474.09750000			
R-SQUARE		C.V.	Root Mean	CIISC Mean	
0.080921		4.138886	4.92010050	118.87500000	

Tabla 5-147. Resultados estadíticos de la concentración de cloro intestinal en el segmento de asa isquémica en la OVMPP
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; ClISC Mean: Concentración media de cloro intestinal en el el segmento de ass isquémica.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	117.490000	4.93951590
1. Treatment	10	120.260000	4.90061221

Tabla 5-148. Medias y desviaciones estándar de la concentración media de cloro intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Linear Models
Dependent variable: Secreción total de cloro intestinal en el asa isquémica (OVMPP). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	0.00108045	0.00108045	3.33	0.0847
Error	18	0.00584130			
Corrected Total	19	0.00692175			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	TCIISC Mean	
0.156095		19.21530	0.01801435		

Tabla 5-149. Resultados estadísticos de la secreción total de cloro intestinal del asa isquémica em la OVMPP.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; Mean: Secreción total media de cloro intestinal en el segmento isquémico.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	0.10110000	0.01915695
1. Treatment	10	0.08640000	0.01679418

Tabla 5-150. Medias y desviaciones estándar de la secreción total de cloro intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Concentración de bicarbonato intestinal en el asa isquémica (OVWP). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	20.60450000	20.60450000	9.30	0.0069
Error	18	39.88100000	2.21561111		
Corrected Total	19	60.48550000			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	BicISC Mean	
0.340652		16.15293	1.48849290	9.21500000	

Tabla 5-151. Resultados estadísticos de la concentración de bicarbonato intestinal en el segmento de asa isquémica en la OVMPP.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; BicISC Mean: Concentración media de bicarbonato intestinal en el asa isquémica.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	8.2000000	1.31656118
1. Treatment	10	10.2300000	1.64252516

Tabla 5-152. Medias y desviaciones estándar de la concentración media de bicarbonato intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Secreción total de bicarbonato intestinal en el asa isquémica (OVMPP). Fase C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	0.00000068	0.00000068	0.28	0.6001
Error	18	0.00004326	0.00000240		
Corrected Total	19	0.00004395			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	TBiclSC Mean	
0.015575		21.97531	0.00155036	0.00705500	

Tabla 5-153. Resultados estadísticos de la secreción total de bicarbonato intestinal en el segmento de asa isquémica en la OVMPP.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; TBicISC Mean: Secreción total media de bicarbonato intestinal en el asa isquémica.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	0.00687000	0.00145911
1. Treatment	10	0.00724000	0.00163653

Tabla 5-154. Medias y desviaciones estándar de la secreción total media de bicarbonato intestinal en el segmento isquémico de la OVMPP.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

En la OVMPP, el sodio intestinal medio de los dos grupos -tratado y control- ha sido de 133.465 mEq/l. No se han encotrado diferencias significativas entre la media de sodio intestinal en el grupo control (132.8500 mEq/l) y en el grupo tratado (134.0800 mEq/l), F= 0.49 y p= 0.4933. Estudiando los datos recogidos en las contenidos totales de sodio, la media entre los dos grupos ha sido de 0.1048 mEq, sin significación estadística (F=4.76; p= 0.0426) cuando se confrontan las medias de contenido total de sodio del grupo control y del grupo

tratado. La concentración de potasio intestinal media de los dos grupos de la OVMPP ha sido de 15.5650 mEq/l, con diferencias significativas entre la concentración media del grupo tratado y del grupo control (F=77.29; p= 0.0001), por lo que el octreotide provoca una reabsorción superior de sodio intestinal respecto al grupo control (12.2000 mEq/l y 18.9300 mEq/l, respectivamente); la contenido total intestinal de este electrolito fue, de media entre los dos grupos, de 0.0135 mEq, con diferencias significativas entre la secreción media del grupo tratado (0.0081 mEq) y del grupo control (0.0189 mEq), p= 0.0054, F= 9.98. La concentración media de cloro intestinal en el segmento isquémico de las 20 ratas sometidas a OVMPP fue de 118.8750 mEq/l, sin diferencias significativas entre la concentración media del grupo control y del grupo tratado (F= 1.58; p= 0.2241). Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la secreción intestinal media de cloro (F= 3.33; p= 0.0847): la secreción intestinal media del grupo control fue de 0.1011 mEq y del grupo tratado de 0.0864 mEq; la media conjunta de los 20 animales fue de 0.0937 mEq. La concentración media de bicarbonato fue de 9.2150 mEq/l, con diferencias significativas entre los valores medios del grupo control (8.2000 mEq/l) y del grupo tratado (10.2300 mEq/l), F= 9.30 y p= 0.0069. Estudiando la secreción intestinal media de bicarbonato en el mismo segmento intestinal de la OVMPP, en los dos grupos fue de 0.0070 mEq y entre ellos no hubo significación estadística (F= 0.28; p= 0.6001) para unos valores medios de secreción de bicarbonato en el grupo control de 0.0068 mEq y en el tratado de 0.0072 mEq.

En el loop estrangulado de la OICE, la concentración intestinal media de sodio fue de 136.1700 mEq/l, con diferencias significativas (F= 14.10 y p= 0.0014) entre la concentración media de sodio del grupo control (133.0100 mEq/l) y del grupo tratado (139.3300 mEq/l). La contenido total de sodio en este segmento extrangulado tuvo una media en las 20 ratas de 0.1370 mEq, sin diferencias significativas entre la secreción media del grupo control (0.1412 mEq) y del grupo tratado (0.1329 mEq), F= 0.73y p= 0.4037. La concentración media de potasio intestinal en este grupo de 20 ratas fue de 18.335 mEq/l, y se observaron diferencias significativas entre la media del grupo control (21.0400 mEq/l) y del grupo tratado (15.6300 mEq/l), F= 41.04 y p= 0.0001. La contenido total media de potasio en los dos grupos fue de 0.0179 mEq, con diferencias significativas entre el grupo control (0.0214 mEq) y el tratado (0.0144 mEq), F= 23.86, p= 0.0001; es decir, los animales tratados con el fármaco difieren significativamente de los no tratados respecto a la secreción intestinal de potasio en el loop intestinal estrangulado. No se han encontrado diferencias significativas (F= 0.18; p= 0.677) entre la concentración media de cloro intestinal del grupo control (120.6200 mEq/l) y del grupo tratado (119.9500 mEq/l). La concentración media de cloro intestinal en este segmento estrangulado fue para los 20 animales del estudio de 120.2850 mEq/l. La contenido total de cloro tampoco tuvo diferencias significativas entre el grupo control (0.1275 mEq) y el grupo tratado (0.1146 mEq), F= 2.89 y p= 0.1062,, siendo la secreción media en los 20 animales de 0.1210 mEq. La concentración de bicarbonato medio en este segmento de asa fue de 7.4100 mEq/l, sin diferencias significativas entre el grupo control (6.8900 mEq/l) y el grupo tratado (7.9300 mEq/l), F= 5.30 y p= 0.0334, observándose en ambos casos una situación de acidosis tisular importante. La contenido total de bicarbonato tampoco obtuvo unas diferencias significativas entre el grupo control (0.006900 mEq) y el grupo tratado (0.0070 mEq), F= 0.02 y p= 0.8936. La secreción media de bicarbonato en las 20 ratas fue de 0.00695 mEq. Todos estos resultados estadísticos se encuentran en la **Tablas 5-155** a **5-170**.

General Linear Models
Dependent variable: Secreción total de sodio intestinal en el asa estrangulada (OICE). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	0.00034445	0.000344445	0.73	0.4037
Error	18	0.00847650	0.00047092		
Corrected Total	19	0.00882095			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	Tnastr Mean	
0.039049		15.83409	0.02170061	0.13705000	

Tabla 5-155. Resultados estadísticos de la secreción total de sodio intestinal en el segmento de asa estrangulada en la OICE.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F:valor del test de significación de Fischer; Tnastr Mean: Secreción total media de sodio intestinal en el asa estrangulada.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	l0	0.14120000	0.02391095
1. Treatment	l0	0.13290000	0.01923798

Tabla 5-156. Medias y desviaciones estándar de la secreción media de sodio intestinal en el egmento estrangulado de la OICE.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Concentración de sodio intestinal en el asa estrangulada (OICE). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	199.71200000	199.71200000	14.10	0.0014
Error	18	254.93000000	14.16277778		
Corrected Total	19	454.64200000			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	Nastr Mean	
0.439273		2.763712	3.76334662	136.17000000	

Tabla 5-157. Resultados estadísticos de laconcentración de sodio intestinal en el segmento de asa estrangulada en la OICE.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; Nastr Mean: Concentración media de sodio intestinal en el asa estrangulada.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	133.010000	3.72542317
1. Treatment	10	139.330000	3.80089171

Tabla 5-158. Medias y desviaciones estándar de la concentración media de sodio intestinal en el segmento estrangulado de la OICE.
Leyenda: N:Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent vriable: Concentración de potasio intestinal en el asa estrangulada (OICE). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model.					
THERAPY	1	146.34050000	146.34050000	41.04	0.0001
Error	18	64.18500000	3.56583333		
Corrected Total	19	210.52550000			

R-SQUARE	C.V.	Root MSE	Kstr Mean
0.695120	10.29911	1.88834142	18.33500000

Tabla 5-159. Resultados estadísticos de la concentración de potasio intestinal en el segmento de asa estrangulada en la OICE.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; Kstr Mean: Concentración media de potasio intestinal en el asa estrangulada.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	21.0400000	2.18540614
1. Treatment	10	15.6300000	1.53481812

Tabla 5-160. Medias y desviaciones estándar de la concentración de potasio intestinal en el egmento estrangulado de la OICE.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Secreción total de potasio intestinal en el asa estrangulada (OICE). FaseC.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	0.00024500	0.00024500	23.86	0.0001
Error	18	0.00018480	0.00001027		
Corrected Total	19	0.00042980			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	TKstr Mean	
10.570033	17.90036	0.00320416	0.01790000		

Tabla 5-161. Resultados estadísticos de la secreción total de potasio intestinal en el asa estrangulada en la OICE.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; TKstr Mean: Secreción total mediaa de potasio intestinal en el asa estrangulada.

Gneral Linear Models Procedure

level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	0.02140000	0.00386437
1. Treatment	10	0.01440000	0.002336643

Tabla 5-162. Medias y desviaciones estándar de la secreción total de potasio intestinal en el segmento, estsrangulado de la OICE. Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Secreción total de cloro intestinal en el asa estrangulada (OICE). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr>F
Model:					
THERAPY	1	0.00083205	0.00083205	2.89	0.1062
Error	18	0.00517890	0.00028772		
Corrected Total	19	0.00601095			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	TClstr Mean	
0.138422		14.01257	0.01696221	0.12105000	

Tabla 5-163. Resultados estadísticos de la secreción total de cloro intestinal en el asa estrangulada en la OICE.
Leyenda: DF: Grados de librtad; F: Valor del test de significación de Fischer; TClstr Mean. Secreción total

media de cloro intestinal en el asa estrangulada.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	0.12750000	0.01769024
1. Treatment	10	0.11460000	0.01620151

Tabla 5-164. Medias y desviaciones estándar de la secreción total de cloro intestinal en el segmento estrangulado de la OICE.
Leyenda: N:casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Concentración de cloro intestinal en el asa estrangulada (OICE). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	2.24450000	2.24450000	0.18	0.6777
Error	18	226.32100000	12.57338889		
Corrected Total	19	228.56550000			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	CIstr Mean	
0.009820		2.947913	3.54589747	120.28500000	

Tabla 5-165. Resultados estadísticos de la concentración de cloro intestinal en el segmento estrangulado de la OICE.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de significación de Fischer; Clstr Mean: Concentración media de cloro intestinal en el asa estrangulada.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	120.620000	4.14187290
1. Treatment	10	119.950000	2.82695360

Tabla 5-166. Medias y desviaciones estándar de la concentración media de cloro intestinal en el segmento estrangulado de la OICE.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Linear Models
Dependent variable: Concentración de bicarbonato intestinal en el asa estrangulada (OICE). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	5.40800000	5.40800000	5.30	0.0334
Error	18	18.35000000	1.01944444		
Corrected Total	19	23.75800000			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	Bicstr Mean	
0.227629		13.62585	1.00967542	7.41000000	

Tabla 5-167. Resultados estadísticos de la concentración de bicarbonato intestinal en el segmento de asa estrangulada en la OICE.
Leyenda: DF: Grados de libertad; F: Valor del test de signsilicación de Fischer; Bicstr Mean: Concentración media de bicarbonato intestinal en el asa estrangulada.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	6.89000000	1.05561988
1. Treatment	10	7.93000000	0.96153812

Tabla 5-168. Medias y desviaciones estándar de la concentración niedia de bicarbonato intestinal en el segmnto estrangulado de la OICE.
Leyenda: N: casos observados; SD: Desviación estándar.

General Linear Models
Dependent variable: Secreción total de bicarbonato intestinal en el asa estrangulada (OICE). Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F value	Pr > F
Model:					
THERAPY	1	0.00000005	0.00000005	0.02	0.8936
Error	18	0.00004890	0.00000272		
Corrected Total	19	0.00004895			
R-SQUARE		C.V.	Root NISE	TBicstr Mean	
0.001021		23.71556	0.00164823	0.00695000	

Tabla 5-169. Resultados estadísticos de la secreción total de bicarbonato intestinal en el segmento de asa estrangulada en la OICE.
Leyenda: DF: Grados de libertd; F: Valor del test de significación de Fischer; TBicstr Mean: Secreción total media de bicarbonato intestinal en el asa estrangulada.

General Linear Models Procedure

Level of TREATMENT	N	Mean	SD
0. No treatment	10	0.00690000	0.00152388
1. Treatment	10	0.00700000	0.00176383

Tabla 5-170. Mediass y desviaciones estándar de la secreció n media de bicarbonato intestinal en el segmento estrangulado de la OICE.
Leyenda: N: Casos observados; SD: Desviación estándar.

V.3.1.3.1.3. Datos del perímetro abdominal y diámetro intestinal.

A los resultados estadísticos ya presentados anteriormente respecto a la covarianza entre los datos recogidos en las fase B y C, en este apartado se presentarán los resultados correspondientes al estudio de la varianza desarrollado con los datos del perímetro abdominal y del diámetro abdominal recogidos durante la fase C de la experimentación.

El perímetro abdominal medio de los 120 animales estudiados fue de 18.12166667 cm antes de ser sometidos a la segunda intervención (**Tabla 5-171**). Estudiando los resultados en las 6 patologías sin tener en cuenta el tratamiento se observa las medias perimetrales difieren significativamente entre las patologías (F= 22.50 y p= 0.0001). Estas medias perimetrales oscilan entre 17.2900000 cm de la OIP y 18.4800000 cm de la OICE. El grupo de ratas tratado con octreotide presenta diferencias significativas respecto al control en sus perímetros abdominales (F= 150.37, p= 0.0001), siendo sus respectivas medias 17.5716667 cm y 18.6716667 cm. Combinando los efectos del tipo de patología con el tipo de tratamiento se observa una interacción que no es de tipo aditivo (F= 8.43, p= 0.0001), de tal manera que las influencias que el tipo de patología y el tratamiento tienen sobre el perímetro abdominal no se combinan de manera aditiva. Como ya se ha indicado anteriormente todos estos datos han sido influidos por los valores del perímetro abdominal que tenían los animales antes de la primera intervención (Fase B), que eran, ya desde el inicio, diferentes significativamente.Estos resultados estadísticos se muestran en la **Tabla 5-172**. Las diferencias perimetrales fueron diversas significativamente (entre grupo tratado y control) en todas las patologías menos la OVMTP (F= 0.74 y p= 0.3918). Estas diferencias fueran de distinto signo respecto control-tratado y respecto patología; el grupo con el perímetro medio más grande fue el OICEC (19.51000000 cm) y el grupo con el perímetro inferior fue el OIPO (16.98000000 cm). En la **Tabla 5-173** se presentan todos estos datos.

SAS SYSTEM
General LInear Models Procedure
DEPENDENT VARIABLE: Perímetro abdominal Fase C.

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN OF SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	27.16066667	5.43213333	22.50	0.0001
TREATMENT	1	36.30000000	36.3000000	150.37	0.0001
PATH*TREAT	5	13.61500000	2.7230000	11.28	0.0001
Error	107	25.83061296	0.24140760		
Corrected Total	118	102.80627970			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	AdPost Mean	
0.753721		2.717298	0.49133247	18.12166667	

Tabla 5-171. Resultados estadísticos de la varianza del perímetro abdominal en la fase C. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

SAS SYSTEM General Linear Models Perímetro abdominal a las 36 h
Dependent variable: AdPost.

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	10.07606517	10.07606517	41.74	0.0001
Treat in OICE	1	20.57297875	20.57297875	85.22	0.0001
Treat in OIP	1	3.01601584	3.01601584	12.49	0.0006
Treat in OVMTP	1	0.17848760	0.17848760	0.74	0.3918
Treat in OVMTT	1	4.04684613	4.04684613	16.76	0.0001
Treat in OVMPP	1	13.06053521	13.06053521	54.10	0.0001

Tabla 5-172. Resultados estadísticos del perímetro abdominal en la Fase C. **Significación estadística del estudio de las interacciones patología-trata miento.**

SAS SYSTEM
General Linear Models

Level of PATHOLOGY		_____Perímetro Fase C_____	
	N	Mean	SD
1. OIC	20	15.9400000	0.58973678
2. OICE	20	16.1750000	0.59371710
3. OIP	20	16.2300000	0.66101995
4. OVMTP	20	16.4200000	0.43358967
5. OVMTT	20	16.5350000	0.49659366
6. OVMPP	20	16.0650000	0.47158746

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Level of TREATMENT		_____Perímetro Fase C_____	
	N	Mean	SD
0. No treatment	60	16.0933333	0.49774633
1. Treatment	60	16.3616667	0.61315844

Level of PATH	Level of TREAT	_____Perímetro Fase C_____		
		N	Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	5.76000000	0.50815571
1. OIC	1. Treatment	10	16.1200000	0.63560994
2. OICE	0. No treatment	10	16.2300000	0.56381636
2. OICE	1. Treatment	10	16.1200000	0.64773108
3. OIP	0. No treatment	10	15.8700000	0.57551909
3. OIP	1. Treatment	10	16.5900000	0.55065617
4. OVMTP	0. No treatment	10	16.2300000	0.31287200
4. OVMTP	1. Treatment	10	16.6100000	0.46773687
5. OVMTT	0. No treatment	10	16.2400000	0.37475918
5. OVMTT	1. Treatment	10	16.8300000	0.43217795
6. OVMPP	0. No treatment	10	16.2300000	0.46200048
6. OVMPP	1. Treatment	10	15.9000000	0.44221664

Tabla 5-173. Resultados estadísticos del perímetro abdominal en las fase C. **Medias y desviaciones estándar de los tres niveles estadísticos estudiados.**

El diámetro del asa intestinal en la segunda intervención (Fase C) muestra una media,entre los 120 animales en estudio, de 1.73333333 cm (**Tabla 5-174**). Este diámetro difiere significativamente entre las seis patologías (F= 29.28, p= 0.0001). Los diámetros medios intestinales oscilaron entre 1.96000000 cm de la OIC y 1.35000000 cm de la OIP. Cuando estudiados los animales en dos grupos -tratados y controles- aparecen también diferencias significativas (F= 217.76, p=0.0001), siendo las respectivas medias 1.47666667 cm y 1.99000000 cm. El estudio de las influencias entre el tipo de patología y el tratamiento demuestra que ambos parámetros no se combinan de manera aditiva, existiendo una interacción entre ellos (F= 10.17, p=0.0001). Las diferencias entre grupos tratados-controles por cada patología son estadísticamente significativas en todas ellas menos la OVMTP (F= 0.24, p=0.6241). En las otras 5 patologías, la media diametral más baja corresponde a OVMTPC (1.06000000 cm) y la más alta a OVMTTO (1.25000000 cm). Todos estos resultados se presentan en las **Tablas 5-175** y **5-176**.

SAS SYSTEM
General Linear Models
DEPENDENT VARIABLE: Diámetro intestinal Fases C

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARES	F VALUE	Pr > F
Model:					
PATHOLOGY	5	5.31466667	1.06293333	29.28	0.0001
TREATMENT	1	7.90533333	7.90533333	217.76	0.0001
PATH*TREAT	5	1.84666667	0.36933333	10.17	0.0001
Error	107	3.88445487	0.03630332		
Corrected Total	118	18.95112154			
R-SQUARE		C.V.	Root MSE	IntPost Mean	
0.795411		10.99236	0.19053429	1.73333333	

Tabla 5-174. Resultados estadísticos de la varianza del diámetro intestinal en la fase C. **Significación estadística en los tres niveles del estudio estadístico.**

SAS SYSTEM
General Linear Models

Level of PATHOLOGY		_____Diámetro Fase C_____	
	N	Mean	SD
1. OIC	20	1.14500000	0.10500627
2. OICE	20	1.14500000	0.06863327
3. OIP	20	1.10500000	0.09445132
4. OVMTP	20	1.09000000	0.09119095
5. OVMTT	20	1.22000000	0.10052494
6. OVMPP	20	1.13500000	0.06708204

Level of TREATMENT	N	_____Diámetro Fase C_____	
0. No treatment	60	1.14500000	0.08522155
1. Treatment	60	1.13500000	0.10707988

Level of PATH	Level of TREAT		_____Diámetro Fase C_____	
	N		Mean	SD
1. OIC	0. No treatment	10	1.18000000	0.07888106
1. OIC	1. Treatment	10	1.11000000	0.11972190
2. OICE	0. No treatment	10	1.14000000	0.06992059
2. OICE	1. Treatment	10	1.15000000	0.07071068
3 . OIP	0. No treatment	10	1.10000000	0.09428090
3. OIP	1. Treatment	10	1.11000000	0.09944289
4. OVMTP	0. No treatment	10	1.12000000	0.07888106
4. OVMTP	1. Treatment	10	1.06000000	0.09660918
5. OVMTT	0. No treatment	10	1.19000000	0.09944289
5. OVMTT	1. Treatment	10	11.3500000	0.09718253
6. OVMPP	0. No treatment	10	1.14000000	0.06992059
6. OVMPP	1. Treatment	10	1.13000000	0.06749486

Tabla 5-175. Resultados estadísticos del diámetro del asa intestinal en la fase C. **Medias y desviaciones estándar de los tres niveles estadísticos estudiados.**

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SAS SYSTEM General Linear Models Diámetro intestinala las 36 h
Dependent variable: IntPost

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F value	Pr > F
Treat in OIC	1	3.22233221	3.22233221	88.76	0.0001
Treat in OICE	1	1.28927688	1.28927688	35.51	0.0001
Treat in OIP	1	0.87287332	0.87287332	24.04	0.0001
Treat in OVMTP	1	0.00877071	0.00877071	0.24	0.6241
Treat in OVMTT	1	2.24813815	2.24813815	61.93	0.0001
Treat in OVMPP	1	1.99627985	1.99627985	54.99	0.0001

Tabla 5-176. Resultados estadísticos del diámetro intestinal en la Fase C. **Significación estadística de los resultados de las interacciones patología-fármaco.**

V.3.1.3.2. Datos cualitativos.

Los estudios estadísticos de los resultados estadísticos se muestran en las **Tablas 5-177** a **5-188**. Se ha procedido a realizar de diagramas de confrontación entre tipos de patologías y definiciones anatomopatológicas en los los tres aspectos estudiados: aspecto del contenido intestinal, aspecto del color del líquido intestinal y aspecto del color del líquido peritoneal. En estos diagramas de confrontación se han calculado las frecuencias relativas de cada tipo de aspecto anatomopatológico por cada patologia (todos los animales, solo los controles y solo los tratados) y el porcentaje relativo en relación a estas frecuencias relativas; el row% o porcentaje parcial del tipo de aspecto para cada patología, tomando a las 6 como el 100% y el col% o porcentaje para cada tipo de aspecto histopatológico encontrado en una misma patología. Las tablas con los resultados estadísticos de los 120 animales van acompañadas de otras tablas resumen de dichos resultados.

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OICE	OIP	OVMT	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Oc 1	10 8.33 50.00 50.00	10 8.33 50.00 50.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	20 16.67
Oc SI	10 8.33 20.00 50.00	10 8.33 20.00 50.00	20 16.67 40.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	10 8.33 20.00 50.00	0 0.00 0.00 0.00	50 41.67
Hem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	20 16.67 66.67 100.00	10 8.33 33.33 50.00	0 0.00 0.00 0.00	30 25.00
Serhem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	20 16.67 100.00 100.00	20 16.67
TOTAL	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	120 100.00

Tabla 5-177. Distribución estadística del aspecto del contenido intestinal en los 120 animales del estudio bioquímico-clínico.

ASP	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia acumulativa	Porcentaje acumulativo
Oc 1	20	16.7	20	16.7
Oc Sl	50	41.7	70	58.3
Hem	30	25.0	100	83.3
Serhem	20	16.7	120	100.0

Tabla 5-178. Distribución estadística resumida del aspecto del contenido intestinal en los 120 animales del estudio bioquímico-clínico

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OICE	OIP	OVMT	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Oc 1	10 16.67 50.00 50.00	10 16.67 50.00 50.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	20 33.23
Oc Sl	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 100.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67
Hem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 50.00 100.00	10 16.67 50.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	20 33.23
Serhem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 100.00 100.00	10 16.67
TOTAL	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	60 100.00

Tabla 5-179. Distribución estadística del aspecto del contenido intestinal en los 60 animales control del estudio bioquímico-clínico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OICE	OIP	OVMT	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Oc l	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00
OC Sl	10 16.67 25.00 100.00	10 16.67 25.00 100.00	10 16.67 25.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 25.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	40 66.67
Hem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 100.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67
Serhem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 100.00 100.00	10 16.67
TOTAL	10 16.67	10 16.67	10 16.67	20 16.67	10 16.67	10 16.67	60 100.00

Tabla 5-180. Distribución estadística del aspecto del contenido intestinal en los 60 animales tratados con octreotide del estudio bioquímico-clínico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OICE	OIP	OVMTP	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Ser	10 8.33 21.74 50.00	6 5.00 8.69 30.00	20 16.67 43.48 100.00	0 0.00 0.00 0.00	10 8.33 21.74 50.00	0 0.00 0.00 0.00	46 38.33
OcHem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	20 16.67 100.00 100.00	20 16.67
OcSer	10 8.33 100.0 0 50.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 8.33
Hem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	20 16.67 66.67 100.00	10 8.33 33.33 50.00	0 0.00 0.00 0.00	30 25.00
SerHem	0 0.00 0.00 0.00	14 11.67 100.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.0	0 0.00 0.00 0.00	14 11.67
TOTAL	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	120 100.00

Tabla 5-181 Distribución estadística del aspecto del color del líquido peritoneal en los 120 animales del estudio bioquímico-clínico.

Col Lp	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia acumulativa	Porcentaje acumulativo
Ser	46	38.3	46	38.3
OcHem	20	16.7	66	55.0
OcSer	10	8.3	76	63.3
Hem	30	25.0	106	88.3
Serhem	14	11.7	120	100.0

Tabla 5-182. Distribución estadística resumida del color del líquido peritoneal en los 120 animales del estudio bioquímico-clínico.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OICE	OIP	OVMTP	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Ser	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 100.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67
OcHem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 100.00 100.00	10 16.67
OcSer	10 16.67 100.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67
Hem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 50.00 100.00	10 16.67 50.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	20 33.33
SerHem	0 0.00 0.00 0.00	10 11.67 100.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67
TOTAL	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	60 100.00

Tabla 5-183. Distribución estadística del aspecto del color del líquido peritoneal en los 60 animales controles del estudio bioquímico-clínico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OICE	OIP	OVMTP	OVMPP	OVMTTP	TOTAL
Ser	10 16.67 27.77 50.00	6 10.00 16.66 60.00	10 16.67 27.77 100.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 27.77 100.00	0 0.00 0.00 0.00	36 60
OcHem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.67 100.00 100.00	10 16.67
OcSer	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00
Hem	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	20 16.67 100.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	30 25.00
SerHem	0 0.00 0.00 0.00	4 6.67 100.00 40.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	4 6.67
	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	60 100.00

Tabla 5-184. Distribución estadística del aspecto del color del líquido peritoneal en los 60 animales tratados con octreotidedel estudio bioquímico-clínico.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OIP	OICE	OVMTP	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Sin lesión	6 5 35.29 30	8 6.66 47.05 40	3 2.5 17.64 15	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	17 14.16
E (Edema)	4 3.33 12.12 20	7 5.83 21.21 35	7 5.83 21.21 35	0 0.00 0.00 0.00	8 6.66 24.24 40	7 5.83 21.21 35	33 27.5
ER (Edema) (Eritema)	5 4.16 19.23 25	5 4.16 19.23 25	8 6.66 30.76 40	0 0.00 0.00 0.00	8 6.66 30.76 40	0 0.00 0.00 0.00	26 21.66
EC (Eritema) (Cianosis)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	13 10.83 100 65	13 10.83
ERA (Edema) (Eritema) (Adheren)	2 1.66 25 10	0 0.00 0.00 0.00	2 1.66 25 10	0 0.00 0.00 0.00	4 3.33 50 20	0 0.00 0.00 0.00	8 6.66
ERAC (ERA) + (Cianosis)	1 0.83 100 5	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	1 0.83
ERC (ER) +	2 1.66	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	2 1.66

(Cianosis)	100 10	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	
CN (Cianosis) (Necrosis)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	7 5.83 100 35	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	7 5.83
CNA (CN) + (Adheren)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	13 10.83 100 65	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	13 10.83
TOTAL	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	20 16.67	120 100.00

Tabla 5-185. Distribución estadística del aspecto macroscópico de las asas intestinales en los 120 animales del estudio bioquímico-clínico.

AMAI	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia acumulativa	Porcentaje acumulativo
Sin lesión	17	14.16	17	14.16
E	33	27.50	50	42.10
ER	26	21.26	76	63.36
EC	13	10.83	89	74.19
ERA	8	6.66	97	80.85
ERAC	1	0.83	98	81.68
ERC	2	1.66	100	83.24
CN	7	5.83	107	89.17
CNA	13	10.83	120	100.00

Tabla 5-186. Distribución estadística resumida del aspecto macroscópico, de las asas intestinales en los 120 animales del estudio bioquímico-clínico.

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OIP	OICE	OVMTP	OVMPP	OVMTT	TOTAL
Sin lesión	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00
E (Edema)	1 1.66 12.5 10	5 8.33 62.5 50	2 3.33 25 20	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	8 13.33
ER (Edema) (Eritema)	4 6.66 19.04 40	5 8.33 23.80 50	6 lo 28.57 60	0 0.00 0.00 0.00	6 10 28.57 60	0 0.00 0.00 0.00	10 16.66
EC (Eritema) (Cianosis)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	10 16.66 100 100	10 16.66
ERA (Edema) (Eritema) (Adheren)	2 3.33 25 20	0 0.00 0.00 0.00	2 3.33 25 20	0 0.00 0.00 0.00	4 6.66 50 40	0 0.00 0.00 0.00	8 13.33
ERAC (ERA) + (Cianosis)	1 1.66 100 10	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	1 1.66
ERC	2 3.33	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	2 3.33

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

(ER) + (Cianosis)	100 20	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	
CN (Cianosis) (Necrosis)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	2 3.33 100 20	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	2 3.33
CNA (CN) + (Adheren)	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	8 13.33 100	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	8 13.33
TOTAL	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	60 100.00

Tabla 5-187. Distribución estadística del aspecto macroscópico de las asas intestinales en los 60 animales control del estudio bioquímico-clínico.

Frecuencia Porcentaje Row % Col %	OIC	OIP	OICE	OVMTP	OVMTP	OVMTT	TOTAL
Sin lesión	6 10 35.29 60	8 13.33 47.05 80	3 5 17.64 30	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	17 28.33
E (Edema)	3 5 12 30	2 3.33 8 20	5 8.33 20 50	0 0.00 0.00 0.00	8 13.33 32 80	7 11.66 28 70	25 41.66
ER (Edema) (Eritema)	1 1.66 20 10	0 0.00 0.00 0.00	2 3.33 40 20	0 0.00 0.00 0.00	2 3.33 40 20	0 0.00 0.00 0.00	5 8.33
EC	0	0	0	0	0	3	3

(Eritema) (Cianosis)	0.00 0.00 0.00	0.00 0.00 0.00	0.00 0.00 0.00	0.00 0.00 0.00	0.00 0.00 0.00	5 100 30	5
ERA (Edema) (Eritema) (Adheren)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00
ERAC (ERA) + (Cianosis)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00
ERC (ER) + (Cianosis)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00
CN (Cianosis) (Necrosis)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	5 8.33 100 50	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	5 8.33
CNA (CN) + (Adheren)	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	5 8.33 100 50	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	5 8.33
TOTAL	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	10 16.67	60 100.00

Tabla 5-188. Distribución estadística del aspecto macroscópico de las asas intestinales en los 60 animales tratados del estudio bioquímico-clínico

V.3.1.3.2.1. Estudio estadístico cualitativo del aspecto del contenido intestinal.

En la Tabla 5-178 se indican los resultados resumidos, en los que el aspecto ocre semilíquido del contenido intestinal (50 animales, 41.7%), seguido del aspecto hemorrágico y del aspecto ocre líquido y serohemorrágico. Por patologías (Tabla 5-177), OIC, OIP y OICE presentaban un contenido intestinal de aspecto más fisiológico (ocre líquido o semilíquido), mientras que las patologías isquémicas presentaban en su mayoría un contenido intestinal de aspecto serohemorrágico o francamente hemorrágico. En las Tabla 5-179 y Tabla 5-180 se presentan los resultados estadísticos de los subgrupos controles, que confirman los resultados

anteriores: las patologías intestinales oclusivas presentan un contenido intestinal más fisiológico (ocre líquido o semilíquido) mientras que las patologías isquémicas un color hemorrágico (OVMPPC y OVMTPC) y serohemorrágico (OVMTTC). En los subgrupos tratados el aspecto del contenido intestinal fue para las patologías oclusivas de ocre semilíquido (menor contenido macroscópico de agua que sus homólogos controles), mientras que en las patologías isquémicas el aspecto no variaba respecto a los controles en OVMTTO y OVMTPO y en OVMPPO el aspecto era de ocre semilíquido, siendo este aspecto histopatológico el más frecuente entre los tratados.

V.3.1.3.2.2. Estudio estadístico cualitativo del aspecto del líquido peritoneal.

Estos resultados se presentan en las Tabla 5-181, Tabla 5-182, Tabla 5-183 y Tabla 5-184.

El líquido peritoneal fue seroso en el 38.3 de los 120 animales del estudio, seguido por el aspecto hemorrágico encontrado en el 25% de los animales (Tabla 5-182). Por patologías, OIC presentó un líquido peritoneal entre seroso y ocre seroso, OIP un aspecto seroso y OICE predominaba un exudado-trasudado serohemorrágico (14 casos) frente a 6 casos de aspecto seroso. En las patologías isquémicas predominaban los aspectos hemorrágicos (OVMTP, 100% hemorrágico; OVMTT 100% serohemorrágico y OVMPP entre seroso y hemorrágico) (Tabla 5-181). Por tipo de tratamiento (Tabla 5-183 y Tabla 5-184), en los subgrupos controles, las patologías con un neto componente oclusivo intestinal presentaban un color de líquido intestinal de seroso (OIPC) a ocre-seroso (OICC), mientras que aquellas lesiones quirúrgicas con componente isquémico presentaban diversos grados de aspecto hemorrágico (OICEC, serohemorrágico; OVMPPC y OVMTO, hemorrágico y OVMTTC, ocrehemorrágico). En los subgrupos tratados OICO presentaba un aspecto seroro a diferencia del control, al igual que OIPO; OICEO repartía el color del líquido peritoneal entre 6 casos de aspecto seroso y 4 casos serohemorrágico. En las patologías isquémicas, OVMTPO presentaba el mismo aspecto que los controles (hemorrágico), OVMPPO un aspecto seroso y OVMTTO, al igual que los controles, un aspecto ocrehemorrágico.

V.3.1.3.2.3. Estudio estadístico cualitativo del aspecto del aspecto macroscópico de las asas intestinales.

En las Tabla 5-185, Tabla 5-186, Tabla 5-187, y Tabla 5-188 se presentan los resultados del estudio estadístico de estos datos cualitativos.

En la tabla resumen (Tabla 5-186), observamos que la lesión anatomopatológica más frecuente fue el edema de las asas, seguido por el edema-eritema; en 17animales (14.16%) no se objetivó macroscópicamente lesión alguna. Otras lesiones observadas fueron edema-cianosis (13 casos), edema-eritema-adherencias, edema-eritema-adhrencias-cianosis, cianosis-necrosis y cianosis-necrosis-adherencias (13 casos).

Considerando los 120 animales en su conjunto y por patologías,en las lesiones quirúrgicas con oclusión intestinal, 17 animales no presentaron lesión aparente de las asas, 18 animales solo edema, 18 animales edema-eritema y solo 5 casos lesiones más graves (adherencias y cianosis). Lógicamente, el segmento extrangulado de OICE presentó cianosis y necrosis. En las lesiones intestinales isquémicas, todos los animales tuvieron algún tipo de lesión macroscópica en las asas: 15 animales, edema, 8, combinación de edema-eritema y el resto de los animales, presentaron lesiones más graves: 13 edema-cianosis, 13 cianosis-necrosis-adherencias, 4 edema-eritema-adherencias y 7 cianosis-necrosis. OVMPP -

exceptuando el segmento isquémico- no presentó componente cianótico ni necrótico; OVMTT solo presentó componente edematoso, eritema y cianosis, pero no necrosis y OVMTP presentó cianosis, necrosis y adherencias (Tabla 5-185)

Por tipo de tratamiento (Tabla 5-187 y Tabla 5-188), los animales controles presentaron, en conjunto, lesiones más graves que sus homólogos tratados. Todos los animales controles presentaron al menos un tipo de lesión anatomopatológica. OICC presentó 4 animales con edema-eritema, 2 con eritema-edema-adherencias y 2 con edema-eritema-cianosis y 1 animal con edema, eritema, adherencias y cianosis. OIPC presentó 5 animales con edema y los otros 5 con eritema y edema. OICEC presentó un 60% de animales con edema y eritema, 2 animales con edema y otros 2 con edema, eritema, y adherencias (evidentemente sin contar con el area extrangulada, que en todos los casos se observó cianosis y necrosis). Los 10 animales OVMTPC presentaron cianosis, necrosis y 8 de ellos, además, adherencias de asas. Los animales del subgrupo OVMPPC presentaron edema y eritema y 4 de ellos, además, adherencias. Finalmente, OVMTTC presentó en todos sus animales eritema y cianosis.

En el subgrupo tratados con octreotide, 17 animales no presentaron lesiones visibles macroscópicamente, 25 solo edema, 5 edema y eritema y 10 cianosis, necrosis (algunos con adherencias). Por patologías, 6 animales OICO no presentaron lesiones, 3 solo edema y 1 edema-eritema; en OIPO 8 animales no presentaron lesiones y 2 solo edema; en OICEO, 3 animales sin lesiones, 5 con edema y 2 con edema-eritema. En las patologías isquémicas,los 10 animales de OVMTP presentaron cianosis y necrosis y algunos, además, adherencias; los animales OVMPPO solo edema (8 casos) y edema-eritema (2 casos) y OVMTTO presentó 7 animales con solo edema y 3 con edema y cianosis.

V.3.2. Supervivencia sin nutrición parenteral total (NPT).

V.3.2.1. Resultados en tiempo total de supervivencia.

Las Figura 5-53, Figura 5-54, Figura 5-55, Figura 5-56, Figura 5-57, Figura 5-58 y Figura 5-59 presentan los resultados obtenidos con el procesamiento de los datos recogidos en el estudio de la supervivencia con hidratación parenteral.

En la Figura 5-53 se observa la evolución en el tiempo en términos de supervivencia global para los 120 animales del experimento, divididos en grupo tratado con la hormona sintética y grupo control, que han presentado entre ellos diferencias que son estadísticamente significativas (Log-Rank = 47.6, $p<0.001$). Los animales del grupo control vivieron una media de 40.0 horas y los correspondientes al grupo tratado con octreotide vivieron una media de 85.0 horas. La gráfica muestra dos momentos claramente diferenciados: antes de las 40 horas, donde la evolución de los dos subgrupos (tratados y controles) es prácticamente igual y después de las 40 horas, donde ambas curvas se separan, aumentando la mortalidad de los animales controles, con una pendiente muy pronunciada (muriendo todos en prácticamente 30 horas), mientras que en el grupo tratado se mantiene una supervivencia constante entre las 40 y las 70 horas y entre las 90 y las 130 horas aproximadamente, con una caida de supervivencia entre las 70 y las 90 horas y entre las 130 horas y el final de la experimentación.

Los resultados correspondientes a la OIC se presentan en la Figura 5-54. Se observan diferencias que son significativas entre los 10 animales control y los 10 tratados (Log-Rank= 21.9, $p<0.001$). Las ratas tratadas sobrevivieron una media de 68.4 horas después de practicar la oclusión total letal, netamentre superior a los 10 animales control, que sobrevivieron una

media de 44.0 horas. La curva correspondiente al subgrupo control presenta una pendiente más pronunciada que la correspondiente al tratado, indicativo que la mortalidad en el primer subgrupo aparece con poca distancia de tiempo entre animal y animal, siendo la mortalidad en el subgrupo tratado más distanciada en el tiempo.

En la OICE, los resultados que se muestran en la Figura 5-55 indican la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia del grupo control y del grupo tratado (Log-Rank= 0.6, p= 0.431), siendo sus respectivos tiempos de supervivencia medios 28.9 horas y 34.2 horas. En esta gráfica aparece un cruce entre ambas curvas, de tal manera que en las primeras 35 horas, aproximadamente, la supervivencia es superior en el subgrupo control; a partir de este tiempo, la supervivencia se invierte, siendo superior en el subgrupo tratado respecto al subgrupo control.

La Figura 5-56 presenta los resultados obtenidos con los datos de la OIP. En esta patología se han observado diferencias que son estadísticamente significativas entre la supervivencia del grupo control (tiempo medio de vida tras la oclusión parcial de 57.3 horas) y la del grupo tratado (supervivencia media de 86.3 horas). El valor del test Log-Rank fue de 21.8 ($p<0.001$). Las dos curvas presentan una configuración muy igual, siendo la del subgrupo control desplazada a la izquierda, significativo de una menor supervivencia respecto a la del subgrupo tratado.

La OVMTP tiene unos resultados estadísticos análogos a la patología precedente: entre el grupo control y el tratado no se observan diferencias estadísticamente significativas (Log-Rank = 0.0, p= 0.947). La media de los tiempos de supervivencia en las 10 ratas control fue 9.9 horas y la media en el grupo tratado fue de 9.7 horas (Figura 5-57). En la gráfica se observa una superposición de las dos curvas (tratados y controles) que representa gráficamente la ausencia de diferencias de supervivencia entre ambos subgrupos de la patología.

En la Figura 5-58 se indican los resultados del estudio estadístico correspondiente a la OVMTT. El grupo control tuvo una supervivencia media de 41.9 horas y el grupo tratado con octreotide una supervivencia media de 147.3 horas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Log-Rank = 21.8, $p<0.001$). La magnitud de estas diferencias queda plasmada en la distancia entre las dos curvas de la gráfica, la del subgrupo tratado con una pendiente menos marcada de la del subgrupo control, es decir, en este subgrupo los animales murieron antes y a poca distancia de tiempo entre ellos.

Finalmente, la OVMPP presenta también unas diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias del grupo control (57.9 horas de media) y las del grupo tratado (164.4 horas de media). El valor del test de signficación (Log-Rank) fue de 21.8 con una $p<0.001$. Los resultados se presentan en la Figura 5-59, donde se observan las diferencias indicadas anteriormente por la distancia entre curvas: la correspondiente a la del subgrupo tratado con una pendiente menos marcada que la del subgrupo control, es decir, los animales tratados sobreviven más tiempo y mueren distanciados entre ellos.

El análisis global de todos estos datos permite aseverar que los grupos tratados con octreotide en las patologías OIC, OIP, OVMPP, OVMTT tuvieron una supervivencia superior -y estadísticamente significativa- respecto a sus correspondientes grupos control, y que en su conjunto -considerando las 6 patologías- el grupo control sobrevivió menos tiempo a las patologías letales a las que fueron sometidos respecto a sus correspondientes grupos tratados con la hormona sintética (estas diferencias fueron estadísticamente significativas).

V.3.3. Resultados de la supervivencia con nutrición parenteral total (NPT).

V.3.3.1. Resultados del tiempo total de supervivencia.

La Figura 5-60 muestra los resultados estadísticos del conjunto de datos del tiempo de supervivencia de los 120 animales de la experimentación. El análisis demuestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de supervivencia de las 60 ratas control (que tuvieron un tiempo medio de vida de 87.1 horas) y los tiempos de supervivencia de las 60 ratas con tratamiento (con un tiempo medio de vida de 159.6 horas). El valor del test Log-Rank fue de 34.2 con una $p<0.001$. En otras palabras, las ratas tratadas con octreotide, globalmente, tuvieron una supervivencia netamente superior a las ratas control. Analizando en detalle la gráfica se observan 3 momentos claramente diferenciados: en primer lugar, las primeras 40 horas, los valores de supervivencia media entre el grupo de 60 animales tratados y 60 animales control permiten trazar dos curvas prácticamente superponibles, de tal manera que durante este periodo de la experimentación no se observan diferencias en la supervivencia de ambos grupos, no observándose un efecto atribuible a la acción del octreotide; la segunda parte de las curvas comprende el periodo de estudio de las 40 a las 80 horas de experimentación, en el cual aparece un distanciamiento de mejor supervivencia a favor del grupo tratado entre las 40 y 60 horas que se mantiene hasta las 80 horas; el tercer periodo va desde las 80 horas hasta el final de la experimentación, en el cual se observa una supervivencia constante para el grupo tratado que va desde las 80 a las 140 horas aproximadamente, contrastando con el descenso paulatino del grupo control, aumentando netamente las diferencias de supervivencia entre ambos grupos. Puede afirmarse en consecuencia que la acción del fármaco se empieza a observar, en términos de supervivencia, a las 30 horas de provocar las lesiones, con un máximo de acción -con mortalidad cero- entre las 80 y las 130 horas aproximadamente, considerando las 6 patologías en conjunto. Transcurridas las primeras 130 horas, la mortalidad del grupo tratamiento aparece paulatinamente, pero lentamente, con una pendiente de curva muy parecida a la del grupo control, pero desplazada a la derecha.

Por patologías, en la Figura 5-61 se muestran los resultados correspondientes a la OIC. El grupo control sobrevivió a la oclusión letal una media de 95.9 horas y el grupo tratado con la hormona sintética sobrevivió a la patología un tiempo medio de 161.8 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas (Log-Rank= 21.8, $p<0.001$). La gráfica muestra dos curvas (subgrupo tratado y subgrupo control) con una pendiente superponible, pero la correspondiente a los tratados desplazda a la derecha, indicativa de una mayor supervivencia).

Los 10 animales sometidos a OICE letal sin tratamiento sobrevivieron una media de 45.1 horas frente a las 63.7 horas que sobrevivieron los animales que sí tuvieron tratamiento. De esta manera, los animales tratados con octreotide vivieron más tiempo que los controles siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Log-Rank= 18.3, $p<0.001$). En la Figura 5-62 se presentan los resultados correspondientes, observándose un escaso margen de tiempo de mortalidad para el grupo tratado, respecto al grupo control, indicativo que si bien los animales tratados sobrevivieron más tiempo, murieron todos a poca distancia de tiempo entre ellos, respecto al grupo control, con una supervivencia menor, pero con momentos de mortalidad más distanciados entre los animales.

La OIP es la patología que ha sobrevivido más tiempo a la lesión quirúrgica letal: el subgrupo control presenta una media de supervivencia de 178.1 horas y el subgrupo tratado con octreotide una media de 259.1 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas (Log-Rank= 20.3, $p<0.001$). La Figura 5-63 muestra las dos curvas (tratados y controles): la curva control tiene una pendiente más acusada que la curva tratamiento, siendo el margen de

tiempo de defunciones más amplio en el subgrupo tratamiento (de 220 a 320 horas aproximadamente, es decir, en torno a las 100 horas) mientras que en el subgrupo control el margen es más estrecho (de 160 a 230, 70 horas aproximadamente), es decir, los animales tratados mueren más tarde y más lentamente que los animales del grupo control.

El subgrupo control y el tratado en la OVMTP presentan tiempos de supervivencia medios sin diferencias significativas (Log-RanK= 1.1., p= 0.294), siendo las medias de horas vividas 24.2 para los controles y 13.6 horas spara los tratados. Observando la Figura 5-64, las pendientes de los dos subgrupos son prácticamentente paralelas, con una distorsión importante en uno de los animales del grupo control, que sin variar el resultado final del test de significación, aumenta la media de supervivencia del subgrupo control hasta hacerla superior a la del subgrupo tratado. Descartando este último animal -que no altera el resultado final-, el octreotide no altera la supervivencia cuando administrado a un grupo de animales sometidos a una OVMTP letal.

La Figura 5-65 correspondiente a la OVMTT muestra las dos curvas (tratados y controles) con una pendiente ligeramente más inclinada en los controles quie se mueve entre las 50 y 70 horas, respecto a los tratados, que se mueve entre las 170 y las 230 horas aproximadamente. Los animales controles sobrevivieron una media de 55.6 horas, mientras que los tratados una media de 197.0 horas: estas diferencias son estadísticamente significativas (Log-Rank= 21.8, p<0.001). En otras palabras, la hormona sintética permite una supervivencia superior cuando administrada a un grupo de animales sometidos a OVMTT, respecto a otro grupo de animales no tratados, escogidos todos ellos al azar.

Finalmente la patología OVMPP presenta diferencias estadísticamente significativas (Log-Rank= 21.5, p<0.001) entre el subgrupo tratado con octreotide y el subgrupo control: el primero sobrevivió una media de 261.7 horas y el segundo una media de 124.1 horas. los animales controles murieron en un espacio de tiempo inferior a los animales tratados. El octreotide administrado a un grupo de ratas escogidas al azar y sometidas a una OVMPP letal sobreviven más tiempo que un grupo de ratas escogidas también al azar y homogéneas por raza, peso y edad a las primeras, sometidas a la misma patología letal y privadas de este tratamiento hormonal. La Figura 5-66 presenta todos estos resultados.

V.3.3.2. Estudios bioquímicos durante la supervivencia con hidratación parenteral.

V.3.3.2.1. Cuantificación de la variación del BUN y del Pi.

Para cuantificar las variaciones del BUN y del Pi en las 6 patologias (tratados y controles) y para poder confrontarlos se ha procedido al estudio del análisis de la varianza considerando como variable dependiente el área bajo la curva obtenida según la regla del trapecio; la curva en todas las patologías se ha obtenido según los datos naturales obtenidos para poder contrastar homogeneamente todos los subgrupos tratados y controles. El area ha sido calculada tomando como límites los siguientes: Eje X, eje Y, la curva del modelo mínimo y una línea imaginaria que iba desde el punto de la curva correspondiente al último tiempo donde todos los animales (tratados y controles) estaban todavía vivos hasta el eje X.

V.3.3.2.1.1. Resultados del BUN.

Los resultados se presentan en las **Tablas 5-189** a **5-194**.

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREABUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	404980.10802000	404980.10802000	488.11	0.0001
Error	18	14934.35556000	829.68642000		
Corrected Total	19	419914.46358000			

R-Square	CV	Root MSE	AREABUN mean
0.964435	4.718447	28.80427781	610.46100000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Tratados	1	404980.10802000	404980.10802000	488.11	0.0001

Level of TRAT	AREA BUN		
	N	Mean	SD
0	10	752.760000	39.390798
1	10	468.162000	10.3797129

Tabla 5-189. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OIC según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREABUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Model	1	7426977.18912000	7426977.18912000	712.19	0.0001
Error	18	187710.96960000	10428.38720000		
Corrected Total	19	7614688.15872000			

R-Square	CV	Root MSE	AREABUN mean
0.9975349	6.264045	102.11947513	1630.24800000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Tratados	1	7426977.18912000	7426977.18912000	712.19	0.0001

Level of TRAT	AREA BUN		
	N	Mean	SD
0	10	2239.63200	143.079203
1	10	1020.86400	19.624377

Tabla 5-190. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OEP según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area BUN.

General Lineal Models Procedure. Class level infomartion.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREABUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	2893.69624500	2893.69624500	14.08	0.0015
Error	18	3698.86041000	205.49224500		
Corrected Total	19	6592.55665500			

R-Square	CV	Root MSE	AREABUN mean
0.438934	4.951154	14.33500070	289.52850000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Tratados	1	2893.69624500	2893.69634500	14.08	0.0015

Level of TRAT	_____AREA BUN_____		
	N	Mean	SD
0	10	301.557000	6.9633964
1	10	277.500000	19.0393172

Tabla 5-191. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OICE según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREABUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	71.89632000	71.89632000	0.27	0.6117
Error	18	4849.27488000	269.40416000		
Corrected Total	19	4921.17120000			

R-Square	CV	Root MSE	AREABUN mean
0.014610	2.336114	16.41353588	702.60000000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Tratados	1	71.89632000	71.89632000	0.27	0.6117

	Level of TRAT		_____AREA BUN_____	
		N	Mean	SD
	0	10	704.496000	16.5304858
	1	10	700.704000	16.2957467

Tabla 5-192. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OVMPP según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area BUN.

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREABUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	72.29503125	72.29503125	1.12	0.3043
Error	18	1163.90873250	64.66159625		
Corrected Total	19	1236.20376375			

R-Square	CV	Root MSE	AREABUN mean
0.058481	7.153924	8.04124345	112.40325000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Tratados	1	72.29503125	72.29503125	488.11	0.0001

	Level of TRAT	_____AREA BUN_____		
		N	Mean	SD
	0	10	114.304500	7.19478996
	1	10	110.502000	8.80671278

Tabla 5-193. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OVMTP según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREABUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Model	1	1922917.70952000	1922917.70952000	4005.79	0.0001
Error	18	8640.61200000	480.03400000		
Corrected Total	19	1931558.32152000			

R-Square	CV	Root MSE	AREABUN mean
0.995527	4.525091	21.90967823	484.18200000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Tratados	1	404980.10802000	404980.10802000	488.11	0.0001

	Level of TRAT	N	AREA BUN Mean	SD
	0	10	794.256000	30.8006649
	1	10	174.108000	3.3744688

Tabla 5-194. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OVMTT según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area BUN.

Los animales con OIC y tratados con octreotide presentaron niveles más bajos de BUN que los controles siendo sus diferencias estadísticas altamente significativas ($F = 488.11$, $p < 0.0001$). El area media de BUN en OICO alcanzó 468.16±10.37 mientras que el area media de los animales OICC alcanzó 752.76±39.07. Tabla 5-189.

El area media de BUN de los animales OIPCO fue de 1020.86±19.62 frente a 2239.63±143.07 de los controles, en consecuencia estos últimos tuvieron niveles más altos de BUN que los tratados con diferencias altamente significativas ($F = 712.19$ y $p < 0.0001$). Tabla 5-190.

En la patología OICE no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($F = 14.08$, $p < 0.0015$), siendo el area bajo la curva del subgrupo OICEC 301.55±6.96 y la del subgrupo OICEO 277.50±19.03. El valor de R cuadrado fue también bajo: 0.438934. Tabla 5-191.

En las patologías que comprendían lesiones isquémicas intestinales los resultados fueron dispares. En la patología OVMTT se obtuvieron diferencias altamente significativas en el análisis de la varianza ($F = 4005.79$, $p < 0.0001$) entre el subgrupo tratado

(174.10±3.37) y el subgrupo control (794.25±30.80). En las otras dos patologias (OVMPP y OVMTP) no se verificaron diferencias estadísticamente significativas: en el primer caso (F = 0.27, p < 0.6117, R cuadrado, 0.014610) el area media del subgrupo control fue 704.49±16.53 y el area media del tratado fue de 700.70±16.29; en el segundo caso (F = 1.12, p < 0.3043, R cuadrado: 0.058481), el area media del subgrupo tratado fue de 110.50±8.80 y en el subgrupo control de 114.30±7.19. Tabla 5-192, Tabla 5-193 y Tabla 5-194.

V.3.3.2.1.2. Resultados del fósforo inorgánico.

Todas las patologías presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos tratados y controles. **Tablas 5-195** a **5-200**.

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREAFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Model	1	27931.83282000	27931.83282000	409.12	0.0001
Error	18	1228.90356000	68.27242000		
Corrected Total	19	419914.46358000			
R-Square	CV	Root MSE	AREAFOS mean		
0.957858	4.089015	8.26271263	202.07100000		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Tratados	1	27931.83282000	27931.83282000	409.12	0.0001
	Level of TRAT		_____AREA FOS_____		
		N	Mean	SD	
	0	10	239.442000	9.85673577	
	1	10	164.700000	6.27611345	

Tabla 5-195. Diferencias estadíslicas del area bajo la curva de los subgrupos OIC según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area FOS.

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREAFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Model	1	16499.06568000	16499.06568000	91.02	0.0001
Error	18	3262.81680000	181.26760000		
Corrected Total	19	19761.88248000			
R-Square	CV	Root MSE	AREAFOS mean		
0.834893	3.827987	13.46356565	351.71400000		
SOURCE	DF	TYPE 111 SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Tratados	1	16499.06568000	16499.06568000	91.02	0.0001
	Level of TRAT		_____AREA FOS_____		
		N	Mean	SD	
	0	10	380.436000	18.0167966	
	1	10	322.992000	6.1587531	

Tabla 5-196. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OIP según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area FOS.

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREAFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Model	1	1142.61844500	1142.61844500	81.96	0.0001
Error	18	250.94925000	13.94162500		
Corrected Total	19	1393.56769500			

R-Square	CV	Root MSE	AREAFOS mean
0.819923	3.012614	3.73384855	123.94050000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Tratados	1	1142.61844500	1142.61844500	81.96	0.0001

	Level of TRAT		_____AREA FOS_____	
		N	Mean	SD
	0	10	131.499000	3.59661090
	1	10	116.382000	3.86621779

Tabla 5-197. Diferencias estadisticas del area bajo la curva de los subgrupos OICE según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area FOS.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREAFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	4987.74528000	4987.74528000	51.26	0.0001
Error	18	1751.36544000	97.29808000		
Corrected Total	19	6739.11072000			

R-Square	CV	Root MSE	AREAFOS mean
0.740119	3.570645	9.86397891	276.25200000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Tratados	1	4987.74528000	4987.74528000	51.26	0.0001

	Level of TRAT		_____AREA FOS_____	
		N	Mean	SD
	0	10	292.044000	10.8789779
	1	10	260.460000	8.7317810

Tabla 5-198. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OVMPP según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area FOS.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure. Class level information.
Number of observations in by group: 20 Dependent variable: AREAFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Model	1	1793.42860500	1793.42860500	258.56	0.0001
Error	18	124.85137500	6.93618750		
Corrected Total	19	1918.27998000			

R-Square	CV	Root MSE	AREAFOS mean
0.934915	5.727723	2.63366427	45.89100000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Tratados	1	1793.42860500	1793.42860500	258.56	0.0001

	Level of TRAT	_____AREA FOS_____		
		N	Mean	SD
	0	10	55.4505000	3.27862052
	1	10	36.5115000	1.76720754

Tabla 5-199. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OVMTP según la regla del trapecio. Resultados del anaIisis de la varianza. Variable dependiente: Area FOS.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	562727.44242000	56727.44242000	536.22	0.0001
Error	18	18889.97220000	1049.44290000		
Corrected Total	19	419914.46358000			

R-Square	CV	Root MSE	AREAFOS mean
0.967522	12.30778	32.39510611	261.08700000

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Tratados	1	562727.44242000	562727.44242000	536.22	0.0001

Level of TRAT	AREA FOS		
	N	Mean	SD
0	10	428.826000	45.5012039
1	10	93.348000	5.3409962

Tabla 5-200. Diferencias estadísticas del area bajo la curva de los subgrupos OVMTT según la regla del trapecio. Resultados del analisis de la varianza. Variable dependiente: Area FOS.

En los animales que sufrieron oclusión intestinal, en el grupo OIC, los tratados tuvieron una area media de 164.70±6.27 frente a un valor de 239.44±9.85 en los controles ($F = 409.12$, $p < 0.0001$); en OIP, los controles tuvieron un area media de 380.43±18.01 y los tratados 322.99±6.15 ($F = 91.02$, $p < 0.0001$); en OICE, los tratados tuvieron un valor medio del área bajo la curva equivalente a 116.38±3.86 y los controles 131.49±3.59 ($F = 81.96$, $p < 0.0001$).Tabla 5-195, Tabla 5-196 y Tabla 5-197.

En las patologías con isquemia intestinal, OVMPPC presentó un valor de area media bajo la curva de 292.04±10.87 y OVMPPO de 260.46±8.73 ($F = 51.26$, $p < 0.0001$); OVMTPC tuvo un valor medio del área bajo la curva de 55.45±3.27 y OVMTPO de 36.51±1.76; OVMTTC obtuvó un area media bajo la curva de 428.82±45.5 y OVMTTO 93.34±5.34.
Tabla 5-198, Tabla 5-199 y Tabla 5-200.

V.3.3.2.2. Velocidad de variación de BUN y fósforo inorgánico.

Se han utilizado los modelos mínimos para confrontar las curvas de tendencia en los tratados y controles sea en BUN o en Pi debido a que en dichos modelos la interpretación puede ajustarse a variaciones que expliquen mejor las pendientes de las curvas. (**Tablas 5-201** a **5-224**). Los resultados del análisis de la varianza para los modelos mínimos se presentan en dichas tablas y las curvas de tendencia con los intervalos de confianza al 99% de la estima de $\beta_{1\rightarrow x}$ en las Figura 5-67, Figura 5-68, Figura 5-69, Figura 5-70, Figura 5-71, Figura 5-72, Figura 5-73, Figura 5-74, Figura 5-75, Figura 5-76, Figura 5-77, Figura 5-78**,** considerando cada b un valor predictivo. Los datos de BUN y Pi han sido estudiados en el análisis de la varianza como Ln BUN y Ln Pi, mientras que en las gráficas las curvas se presentan con los datos reales obtenidos durante la fase experimental.

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	6.59111039	6.59111039	507.95	0.0001
Error	54	0.70069794	0.01297589		
Corrected Total	55	7.29180833			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.903906	4.964354	0.11391175	2.29459358		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	6.59111039	6.59111039	507.95	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	1.894310012	80.98	0.0001	0.02339124	
Time (β_1)	0.010263681	22.54	0.0001	0.00045540	

Tabla 5-201. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OICC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	0.40857977	0.40857977	122.43	0.0001
Error	80	0.266697782	0.00333722		
Corrected Total	81	0.67555758			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.604804	2.996999	0.05776870	1.92755148		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	0.40857977	0.40857977	122.43	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	1.836569857	176.47	0.0001	0.01040714	
Time (β_1)	0.001339887	11.06	0.0001	0.00012109	

Tabla 5-202. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OICO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	0.00008182	0.00008182	0.02	0.8827
Error	111	0.41521272	0.00374066		
Corrected Total	112	0.41529454			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.000197	3.155807	0.06116090	1.93804326		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	0.00008182	0.00008182	0.02	0.8827
Parameter	Estímate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	1.939353275	183.61	0.0001	0.01056231	
Time (β_1)	-0.000010419	-0.15	0.8827	0.00007045	

Tabla 5-203. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OIPO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	2	14.97112270	7.48556135	202.64	0.0001
Error	78	2.88127059	0.03693937		
Corrected Total	80	17.85239329			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.838606	7.496153	0.19219617	2.56393060		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time 1	1	13.59322924	13.59322924	367.99	0.0001
Time 2	1	10.04671118	10.04671118	271.98	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	1.678651034	33.86	0.0001	0.04958118	
Time (β_1)	0.023894155	19.18	0.0001	0.00124559	
Time (β_2)	-.000109348		-16.49	0.0001	0.00000663

Tabla 5-204. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OIPC según los modelos mínimos y ajustados. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	7.70381639	7.70381639	323.74	0.0001
Error	50	1.18980574	0.02379611		
Corrected Total	51	8.89362213			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.866218	6.032434	0.15425989	2.55717518		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	7.70381639	7.70381639	323.74	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	2.110511831	64.40	0.0001	0.03277000	
Time (β_1)	0.025807216	17.99	0.0001	0.00143430	

Tabla 5-205. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OICEC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	3.09878416	3.09878416	82.11	0.0001
Error	59	2.22386200	0.03769258		
Corrected Total	60	5.32264616			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.582189	7.966397	0.19414576	2.43705858		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	3.09878416	3.09878416	82.11	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	2.162903437	55.26	0.0001	0.03914262	
Time (β_1)	0.012555153	9.07	0.0001	0.00138470	

Tabla 5-206. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OICEO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	18.48887182	18.48887182	212.52	0.0001
Error	50	4.34984428	0.08699689		
Corrected Total	51	22.83871609			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.809541	9.439656	0.29495234	3.12460888		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	18.48887182	18.48887182	212.52	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	2.302057648	33.03	0.0001	0.06968947	
Time (β_1)	0.127299595	14.58	0.0001	0.00873220	

Tabla 5-207. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OVMTPO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	16.37454740	16.37454740	195.30	0.0001
Error	42	3.52134498	0.08384155		
Corrected Total	43	19.89589238			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.823011	9.534418	0.28955405	3.033693457		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	16.37454740	16.37454740	195.30	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	2.225968326	30.65	0.0001	0.07261471	
Time (β_1)	0.154469761	13.98	0.0001	0.01105321	

Tabla 5-208. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OVMTPC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	0.93648110	0.93648110	532.22	0.0001
Error	55	0.09677743	0.00175959		
Corrected Total	56	1.03325853			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.906338	2.064811	0.04194746	2.03153966		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	0.93648110	0.93648110	532.22	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	1.849856157	191.93	0.0001	0.00963803	
Time (β_1)	0.003172782	23.07	0.0001	0.00013753	

Tabla 5-209. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OVMPPC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Model	1	0.00006328	0.00006328	0.02	0.9017
Error	112	0.46212941	0.00412616		
CorrectedTotal	113	0.46219270			

R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean
0.000137	3.296064	0.06423516	1.94884437

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR>F
Time	1	0.00006328	0.00006328	0.02	0.9017

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	1.947684913	175.01	0.0001	0.01112872
Time (β_1)	0.000009194	0.12	0.9017	0.00007424

Tabla 5-210. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OVMPPO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	2	0.35964571	0.17982286	7.53	0.0010
Error	84	2.00712865	0.02389439		
Corrected Total	86	2.36677436			

R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean
0.151956	7.209719	0.15457810	2.14402380

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time 1	1	0.35939632	0.35939632	15.04	0.0002
Time 2	1	0.32417838	0.32417838	13.57	0.0004

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	2.020172811	51.38	0.0001	0.03931556	
Time 1 (β_1)	0.003602089	3.88	0.0002	0.00092879	
Time 2 (β_2)	-.000016960		-3.68	0.0004	0.00000460

Tabla 5-211. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OVMTTO según los modelos mínimos y ajustados. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNBUN

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	24.11323023	24.11323023	413.30	0.0001
Error	50	2.91716325	0.05834326		
Corrected Total	51	27.03039348			
R-Square	CV	Root MSE	LNBUN mean		
0.892078	7.661562	0.24154351	3.15266659		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	24.11323023	24.11323023	413.30	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	2.213299264	38.78	0.0001	0.05707037	
Time (β_1)	0.036344569	20.33	0.0001	0.00178775	

Tabla 5-212. Velocidad (pendiente) de variación de BUN en relación al tiempo en OVMTTC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln BUN.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	2.65374795	2.65374795	491.25	0.0001
Error	54	0.29170884	0.00540202		
Corrected Total	55	2.94545679			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.900963	6.222527	0.07349841	1.18116645

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	2.65374795	2.65374795	491.25	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	0.9271754631	61.43	0.0001	0.01509255
Time (β_1)	0.0065125894	22.16	0.0001	0.00029383

Tabla 5-213. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OICC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	2.20459164	2.20459164	281.04	0.0001
Error	80	0.62754488	0.00784431		
Corrected Total	81	2.83213651			
R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean		
0.778420	9.134198	0.08856811	0.96963206		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	2.20459164	2.204559164	281.04	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	0.7582932150	47.52	0.0001	0.01595571	
Time (β_1)	0.0031123896	16.76	0.0001	0.00018566	

Tabla 5-214. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OICO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	0.33181329	0.33181329	77.26	0.0001
Error	79	0.33927395	0.00429461		
Corrected Total	80	0.67108725			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.494441	6.645514	0.06553325	0.98612770

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	0.33181329	0.33181329	77.26	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	0.8902165454	67.86	0.0001	0.01311794
Time (β_1)	0.0011123716	8.79	0.0001	0.00012655

Tabla 5-215. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OIPC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	0.06905000	0.06905000	20.40	0.0001
Error	111	0.37565186	0.00338425		
CorrectedTotal	112	0.44470186			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.155273	6.923360	0.05817432	0.84026132

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	0.06905000	0.06905000	20.40	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	0.8022047042	79.85	0.0001	0.01004654
Time (β_1)	0.0003026744	4.52	0.0001	0.00006701

Tabla 5-216. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OIPO según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	18.17251061	18.17251061	704.56	0.0001
Error	50	1.28963441	0.02579269		
Corrected Total	51	19.46214502			
R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean		
0.933736	9.202177	0.16060102	1.74525022		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	18.17251061	18.17251061	704.56	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	1.059233309	31.05	0.0001	0.03411707	
Time (β_1)	0.039636532	26.54	0.0001	0.00149326	

Tabla 5-217. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OICEC según los modelos mínirnos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	11.53619642	11.53619642	233.16	0.0001
Error	59	2.91912592	0.04947671		
Corrected Total	55	2.94545679			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.798059	13.57508	0.22243361	1.63854314

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	11.53619642	11.53619642	233.16	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	1.109571903	24.74	0.0001	0.04484587
Time (β_1)	0.024224659	15.27	0.0001	0.00158645

Tabla 5-218. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OICEO según los modelos mínirnos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	20.38892107	20.38892107	128.16	0.0001
Error	42	6.68177812	0.15908996		
Corrected Total	43	27.07069919			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.753173	17.91741	0.39886082	2.22610724

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	20.38892107	20.38892107	128.16	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	1.321176700	13.21	0.0001	0.10002679
Time (β_1)	0.172367723	11.32	0.0001	0.01522580

Tabla 5-219. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OVMTPC según la curva con modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	10.55445144	10.55445144	115.97	0.0001
Error	50	4.55052187	0.09101044		
Corrected Total	51	15.10497331			
R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean		
0.698740	15.89284	0.30167936	1.89820887	2.22610724	
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	10.55445144	10.55445144	115.97	0.0001
Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	1.276731122	17.91	0.0001	0.07127889	
Time (β_1)	0.096181080	10.77	0.0001	0.00893136	

Tabla 5-220. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OVMTPO según la curva con modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	3.50086752	3.50086752	618.78	0.0001
Error	55	0.31117143	0.00565766		
Corrected Total	56	3.81203895			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.918371	6.420318	0.07521743	1.17155318

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	3.50086752	3.50086752	618.78	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	0.8202728487	47.46	0.0001	0.01728229
Time (β_1)	0.0061344911	24.88	0.0001	0.00024661

Tabla 5-221. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OVMPPC según los modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	1	7.39011596	7.39011596	1538.05	0.0001
Error	112	0.53814487	0.00480486		
CorrectedTotal	113	7.92826083			
R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean		
0.932123	5.601237	0.06931713	1.23753267		
SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time	1	7.39011596	7.39011596	1538.05	0.0001
Pararneter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate	
Intercept (β_0)	0.8413103557	70.06	0.0001	0.01200917	
Time (β_1)	0.0031419967	39.22	0.0001	0.00008012	

Tabla 5-222. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo enOVMPPO según la curva con modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	3	33.82187749	11.27395916	520.27	0.0001
Error	48	1.04012584	0.02166929		
Corrected Total	51	34.86200333			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.970164	6.117380	0.14720492	2.40633926

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time 1	1	8.74297881	8.74297881	403.47	0.0001
Time 2	1	2.97218134	2.97218134	137.16	0.0001
Time 3	1	1.64685747	1.64685747	76.00	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	0.8731664783	19.11	0.0001	0.04568711
Tirne (β_1)	0.1533887656	20.09	0.0001	0.00763636
Time (β_2)	-.0038413950	-11.71	0.0001	0.00032800
Time (β_3)	0.0000325347	8.72	0.0001	0.00000373

Tabla 5-223. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OVMTTC según las curvas con modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

General Lineal Models Procedure.
Dependent variable: LNFOS

SOURCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Model	3	9.78077552	3.266025851	280.27	0.0001
Error	73	0.84917741	0.01163257		
Corrected Total	76	10.62995293			

R-Square	CV	Root MSE	LNFOS mean
0.920115	8.159610	0.10785438	1.32180797

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	PR > F
Time 1	1	7.72393499	7.72393499	663.99	0.0001
Time 2	1	7.46143027	7.46143027	641.43	0.0001
Time 3	1	6.10979329	6.10979329	525.23	0.0001

Parameter	Estimate	T for H0	Pr > /T/	Std Err Estimate
Intercept (β_0)	0.8873411743	28.09	0.0001	0.03158490
Time (β_1)	0.0399399218	25.77	0.0001	0.00154998
Time (β_2)	-.0004600740	-25.33	0.0001	0.00001817
Time (β_3)	0.0000013297	22.92	0.0001	0.00000006

Tabla 5-224. Velocidad (pendiente) de variación de fósforo inorgánico en relación al tiempo en OVMTTO según las curvas con modelos mínimos. Resultados del análisis de la varianza. Variable dependiente Ln fósforo.

V.3.3.2.2.1. Estudio del BUN.

En la patología OIC (Tabla 5-201 y Tabla 5-202, Figura 5-67), las curvas de tendencia de tratados y controles presentan diferencias que son significativas ($p < 0.01$). En efecto, con un valor de β_1 (tiempo) en OICC de 0.0102 y en OICO de 0.0013, los animales controles sufrieron un aumento más rápido del BUN que los animales tratados. La R cuadrado fue de 0.903906 en OICC y de 0.604804 en OICO. La ecuación encontrada es de primer grado (lineal) sea en el subgrupo tratado que en el control: $y = \beta_0 + \beta_1 x$

En la patología OIP el análisis de la varianza de modelos mínimos indica la existencia de una pendiente de la curva para el subgrupo OIPC en dos tiempos (β_1 y β_2) y

en consecuencia una curva de grado polinómico 2 ($y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2$) mientras que en el subgrupo tratado OIPO el análisis de la varianza de modelos mínimos indica una curva de grado 1 ($y = \beta_0 + \beta_1 x$) y por tanto lineal. (Tabla 5-203 y Tabla 5-204). Aunque la confrontación del tiempo 1 (β_1) entre los dos subgrupos no se superpone y la p es menor de 0.05 (Figura 5-68), se trata de dos curvas de diferente formato geométrico que no pueden ser confrontadas estadísticamente através los intervalos de confianza de las pendientes de la curva en su totalidad. Individualmente, la curva de OIPC presenta una alta significación estadística (p En consecuencia ambas curvas son distintas geométricamente y la velocidad de variación del BUN es por tanto diversa -OIPO es más baja que OIPC-, pero únicamente se encuentran que estas diferencias son estadísticamente significativas en el primer tiempo (β_1) de las funciones de la curva en OIPO y de OIPC (como se ha dicho antes los IC de β_1 no se superponen). En su globalidad, la velocidad de variación de ambas curvas son distintas, basándose esta diversidad en la sola observación de las curvas mismas.

Las curvas en la patología OICE son lineales ($y = \beta_0 + \beta_1 x$), en los animales tratados con octreotide y en los controles. Los intervalos de confianza al 99% de β_1 no se superponen ($p < 0.01$) y en consecuencia las pendientes de ambas curvas son significativamente distintas: los animales tratados tienen menos elevado el BUN que los controles y este aumento es más lento en los primeros respecto a los segundos. El R cuadrado de OICEC fue de 0.866218 y de OICEO de 0.5982189 ($F = 323.74$, $p < 0.0001$, respectivamente). (Tabla 5-205 y Tabla 5-206 y Figura 5-69).

En OVMTPC y OVMTPO se han encontrado las mismas funciones que son ecuaciones polinomiales de primer grado: $y = \beta_0 + \beta_1 x$. La R cuadrado para los tratados fue de 0.809541 y para los controles 0.823011 y ambas curvas tuvieron en el análisis de la varianza significación estadística ($p<0.0001$). Sin embargo los intervalos de confianza para el 99% y el 95% no fueron significativos, superponiéndose los resultados entre ambos subgrupos. En consecuencia, las dos curvas fueron ascendentes y la velocidad de elevación del BUN no fue distinta entre ambos grupos. (Tablas 5-207 y Tabla 5-208 y Figura 5-70).

En OVMPP las funciones encontradas para representar la curva de BUN fueron distintas en tratados y controles: en los primeros, la ecuación fue de segundo grado ($y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2$) y en los segundos de primer grado ($y = \beta_0 + \beta_1 x$). Mientras que la R cuadrado de OVMPPO fue de 0.000137, la de OVMPPC fue de 0.906338. Los intervalos de confianza del 99% entre ambos subgrupos no se superpusieron ($p < 0.01$) en el tiempo 1 (β_1) y en consecuencia si bien en OVMPPO además del tiempo existen otros factores que diseñan su curva (ver R cuadrado), los animales tratados presentaron una velocidad de elevación del BUN inferior -con significación estadística- respecto a los controles si consideramos sólo el tiempo 1. Al ser una curva parabólica la que representa la evolución del BUN en OVMPPO, no podemos asegurar una velocidad diversa estadísticamente significativa entre ambas patologías durante toda la experimentación, pero globalmente, al igual que OIP, observamos dos curvas diversas (una lineal, otra parabólica), que de por sí ya son diferentes geométricamente. (Tablas 5-209 y Tabla 5-210, Figura 5-71)

Los animales del grupo OVMTT presentaron curvas diversas entre el subgrupo tratado con octreotide y el subgrupo control: La función encontrada en OVMTTO fue polinómica de segundo grado (cuadrática): $y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2$ mientras que el subgrupo OVMTTC tuvo una variación de BUN representable con una ecuación lineal o del primer grado ($y = \beta_0 + \beta_1 x$). El valor de R cuadrado en OVMTTC fue de 0.892078 y la curva lineal en el análisis de ela varianza tuvo una significación estadística ($F = 413.30$, $p<0.0001$),

tomando como variable dependiente β_1. El valor de R cuadrado en OVMTTO fue más bajo, 0.151956, aunque la curva cuadrática en el análisis de la varianza presentó significación estadística (F = 7.53, p<0.001) y por tanto, el correr tiempo solamente no pudo explicar las variaciones que presentó la BUN en este grupo de animales. Confrontando los intervalos de confianza al 99% del tiempo 1, se obtuvo diferencias estadísticamente significativas (p<0.01), pero al tratarse de dos curvas diversas –lineal para OVMTTC y parabólica para OVMTTO— la confrontación estadística no puede ser completa. En consecuencia, por tratarse de dos curvas geométricamente distintas, la velocidad de variación de la BUN fue distinta en ambos subgrupos, con significación estadística en la parte correspondiente a β_1.(Tabla 5-211 y Tabla 5-212 y Figura 5-72).

V.3.3.2.2.2. Estudio del fósforo inorgánico.

Los resultados del estudio de la velocidad de variación del fósforo inorgánico en las 6 patologías se presentan en las Tabla 5-213, Tabla 5-214, Tabla 5-215, Tabla 5-216, Tabla 5-217, Tabla 5-218, Tabla 5-219, Tabla 5-220, Tabla 5-221, Tabla 5-222, Tabla 5-223, Tabla 5-224 y en la Figura 5-78.

En los subgrupos de la patología OIC, el fósforo evolucionó siguiendo una curva lineal encontrando la siguiente función: $y = \beta_0 + \beta_1 x$ en OICO (F = 281.04, p<0.0001) y OICC (F = 491.25, p<0.0001). Los intervalos de confianza al 99% de β_1 no se superpusieron (Figura 5-73) y por tanto la velocidad de elevación del Pi fue más baja en OICO respecto OICC con diferencias estadísticamente significativas (p < 0.01). La R cuadrado de OICC fue de 0.900963 y la de OICO de 0.778420 (Tabla 5-213, Tabla 5-214).

En la patología OIP los animales del subgrupo tratado y los controles tuvieron una elevación lineal del Pi encontrando en ambos como función representativa: $y = \beta_0 + \beta_1 x$, siendo la pendiente (β_1) de OIPO más baja que la de OIPC: en la confrontación de los intervalos de confianza al 99% de ambos tiempos 1 no se observó superposición de resultados y en consecuencia los animales tratados tuvieron una elevación más lenta del Pi que los animales controles y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0.01) (Figura 5-74). El R cuadrado de OIPC fue de 0.494441 y el de OIPO fue de 0.155273 lo que indica que otros factores, además del tiempo, pudieron influir en las variaciones del Pi en OIPO, si bien las ecuaciones polinómicas de primer grado encontradas presentan una alta significación estadística cuando en el estudio de la varianza se tomó como variable dependiente el tiempo 1 (β_1): F = 20.40, p<0.0001 para OIPO y F = 77.26 y p<0.0001 para OIPC (Tabla 5-215, Tabla 5-216).

Las funciones encontradas representativas de los valores obtenidos en OICEC y OICEO son ecuaciones polinómicas lineales ($y = \beta_0 + \beta_1 x$). El estudio del análisis de la varianza para este modelo tomando como varibale dependiente el tiempo 1 dan una alta significación estadística (F = 704.56, p<0.0001 para OICC y F = 233.16, p<0.0001 para OICEO). El valor de R cuadrado para los controles fue de 0.933736 y de 0.798059 para OICEO (Tabla 5-217, Tabla 5-218). Los intervalos de confianza al 99% de β_1 de tratados y controles no se superponen (p<0.01). En consecuencia, los animales tratados experimentaron una elevación más lenta del Pi respecto a los controles (Figura 5-75).

Ecuaciones lineales tipo $y = \beta_0 + \beta_1 x$ se han encontrado tambien como representativas de los datos obtenidos en los animales tratados y controles de la patología OVMTP en el análisis de la varianza (variable dependiente: β_1) con alta significación

estadística (F = 128.16, p<0.0001 para controles y F = 115.97, p<0.0001 para tratados). Confrontando las dos pendientes a través de los datos de los intervalos de confianza al 99% del tiempo 1 (β_1) se observan diferencias estadísticamente significativas (p<0.01). En consecuencia, los animales tratados tuvieron una elevación lineal del Pi más lenta que los controles (Figura 5-76). El valor de R cuadrado para OVMTPC fue de 0.753173 y para los tratados de 0.698740 (Tabla 5-219, Tabla 5-220).

La patología OVMPP presenta, en controles y en tratados una variación del Pi que es representada, en modelos mínimos como una función polinómica de primer grado (lineal, $y = \beta_0 + \beta_1 x$), con resultados estadísticamente significativos al análisis de la varianza con β_1 como variable dependiente (F = 618.78, p<0.0001 para OVMPPC y F = 1538.05, p<0.0001 para OVMPPO). Confrontando los ICs de β_1 al 99% de tratados y controles, éstos no se superpusieron (p<0.01) y en consecuencia los controles tuvieron una elevación más rápida del Pi en comparación con los tratados y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Figura 5-77 y Tabla 5-221, Tabla 5-222.

En la patología OVMTT las funciones polinómicas encontradas en tratados y controles son representadas por funciones genéricas de tercer grado (cúbicas: $y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2 + \beta_3 x^3$). El análisis de la varianza efectuado con estas 3 variables dependientes (tiempo 1, 2 y 3) proporciona unos resultados con significación estadística (F = 520.27, p<0.0001 para OVMTTC y F = 280.27, p<0.0001 para OVMTTO). Al tratarse de curvas de igual grado polinómico en ambos subgrupos hemos podido confrontarlas totalmente estudiando los intervalos de confianza al 99% entre los tres tiempos o variables de la función (β_1, β_2 y β_3) y en todos ellos no hemos encontrado superposición de resultados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p<0.01). En consecuencia, los dos subgrupos, OVMTTO y OVMTTC tuvieron una evolución del Pi que es representada por una curva polinómica de tercer grado pero la velocidad en la variación del Pi fue más lenta (la pendiente de los distintos segmentos de la curva representados por cada variable dependiente β) en OVMTTO respecto a OVMTTC (Figura 5-78). La R cuadrado de OVMTTC fue de 0.970164 y la de OVMTTO fue de 0.920115 (Tabla 5-223, Tabla 5-224).

V.3.4. Resultados estadísticos del estudio histológico.

Las puntuaciones del score propuesto en este trabajo para cada animal y para cada patología son presentados en la **Tabla 5-225**.

PATOLOGIA	SUBGRUPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
OIC	CONTROL	16	14	9	13	12	16	16	14	12	15
OIC	TRATADO	10	7	5	8	12	11	6	8	8	9
OIP	CONTROL	4	12	6	6	9	7	7	9	8	8
OIP	TRATADO	1	7	7	4	2	6	4	3	7	5
OICE	CONTROL	19	16	21	19	19	18	20	23	21	19
OICE	TRATADO	12	9	13	9	14	10	14	12	15	8
OVMPP	CONTROL	5	7	5	4	8	7	5	7	4	7
OVMPP	TRATADO	2	3	1	2	3	1	3	2	4	6
OVMTP	CONTROL	39	34	39	36	33	35	32	39	40	37
OVMTP	TRATADO	28	37	39	32	35	33	34	31	38	36
OVMTT	CONTROL	25	23	23	20	25	21	26	19	22	24
OVMTT	TRATADO	14	19	12	20	18	15	19	19	16	18

Tabla 5-225. Resultados de las puntuaciones del score para cada animal (1 a 10) y para cada subgrupo según patología.

Al estudio estadístico comparando los promedio según las ecuaciones para series cortas, utilizando la función T de Student se observan los resultados indicados en la **Tabla 5-226**. Tal y como hemos indicado en el apartado **MÉTODOS**, hemos considerado solamente significación estadística a resultados que tuvieran una $p<0.001$. En consecuencia, según los resultados observados, las patologías OIC, OICE, OVMPP y OVMTT presentan diferencias en los scores entre tratados y controles que son altamente significativas ($p<0.0001$). La patología OVMTP presentan diferencias en el score entre tratados y controles no significativas, al igual que la patología OIP. En consecuencia, según el score propuesto, las patologías OIC, OICE, OVMPP y OVMTT presentan en sus animales tratados grados inferiores de lesiones histológicas respecto a sus controles, mientras que en las dos patologías restantes (OIP y OVMT) la gravedad de las lesiones histológicas encontradas fueron parecidas entre tratados y controles.

PATOLOGIA	TRATADOS	CONTROLES	TEST T STUDENT
OIC	8.4 ± 2.21	13.7±2.21	P < 0.0001
OIP	4.6±2.14	7.6±2.14	P < 0.005
OICE	11.6±2.19	19.5±2.19	P < 0.0001
OVMPP	2.7±1.46	5.9±1.46	P < 0.0001
OVMTP	34.3±3.12	36.4±3.12	P < 0.1
OVMTT	17±2.46	22.8±2.46	P < 0.0001

Tabla 5-226. Resultado del estudio estadístico de las puntuaciones del score histológico utilizando la función ajustada de T de Student para menos de 30 datos por grupo como modelo para la significaciónestadística.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

VI. Discusión.

VI.1. Sobre la introducción.

Se habla de oclusión intestinal cuando existe un impedimento patológico a la progresión aboral del contenido del intestino. Este impedimento puede ser debido a la presencia de un obstáculo por obstrucción intraluminal, debido a patología de pared o extrínseca a la pared intestinal, o bien debido a un daño funcional por parálisis de la musculatura intestinal. En el primer caso se habla de oclusión intestinal mecánica, en el segundo de ileo paralítico o adinámico.

Casos de oclusión intestinal se han descrito incluso antes de la época de Hipócrates. La primera intervención quirúrgica realizada con el intento de resolver una oclusión intestinal fue probablemente una fístula enterocutánea realizada apor Praxígoras en el 350 aC(1),(5),(7). La evolución infausta de la enfermedad era la regla y solamente desde finales del siglo pasado se empezó a introducir principios racionales de tratamiento, paralelamente al desarrollo más orgánico de la cirugía.

La oclusión intestinal es una de las patologías más frecuentes con las cuales se enfrenta el cirujano de urgencia y urgencias, representando el 25% de todos los ingresos hospitalarios por abdomen agudo(45). Las tres causas de oclusión mecánica que se observan con mayor frecuencia son las adherencias postoperatorias, las neoplasias y las hernias. Hasta hace pocos años, las hernias incarceradas o extranguladas representaban la primera causa de oclusión ileal. Actualmente, en el intestino delgado, las oclusiones mecánicas son debidas a adherencias ileales parciales o completas, la carcinomatosis peritoneal y las hernias externas. En el intestino grueso, la primera causa de oclusión intestinal son las neoplasias (2/3 partes de los casos), seguidos por los divertículos y los vólvulos.

La mortalidad por oclusión intestinal ha disminuido progresivamente desde el inicio de siglo, cuando alcanzaba el 70%. Con la comprensión de la necesidad de corregir la deshidratación con la infusión de soluciones hidroelectrolíticas y de disminuir la tensión intraluminal cranealmente a la obstrucción con sondas nasogástricas o nasointestinales, se ha obtenido una disminución general de la mortalidad. De todas formas en 1930 la mortalidad alcanzaba aún el 40%.. La evolución de los tratamientos de los desequilibrios hidroelectrolíticos, la introducción de la terapia antibiótica y el refinamiento de la técnica quirúrgica han determinado una caida de la mortalidad, cifrada actualmente entre el 5-10% según las estadísticas(65). Es importante señalar que un rápido diagnóstico y una urgente acción terapeútica son fundamentales para contener la mortalidad. De esta manera, diversos estudios han calculado una mortalidad del 30-35% en pacientes con un retraso en el tratamiento de una oclusión intestinal aguda a las 24 h del ingreso de dichos pacientes o incluso del 47% después de las 24 horas(65). El consenso médico indica como prioridades terapeúticas en estas patologías una corrección rápida del equilibrio hidroelectrolítico y acido-base del paciente, una reduccción del tercer espacio patológico, una prevención del shock séptico y un simultáneo y definitivo tratamiento quirúrgico.

La isquemia intestinal aguda o mesentérica aguda evoluciona con bastante frecuencia hacia el infarto intestinal y comporta una mortalidad elevadísima, constituyendo entre el 1-2% de las urgencias quirúrgicas que trata el cirujano de urgencia y urgencias. La inespecifidad de los síntomas y la pobreza del cuadro objetivo abdominal en las fases precoces de la condición isquémica hacen que el diagnóstico se efectue con retraso, cuando el intestino sufre ya lesiones irreversisbles; en otros casos, la resección del intestino isquémico

pero la no corrección de la causa de la isquemía comporta la muerte del paciente al manifestarse o extenderse la isquemia a otros sectores intestinales que durante la intervención parecían indemnes. En la actualidad, con un mayor conocimiento de la etipatología de la isquemia intestinal, sobre la base de la experiencia adquirida, los elementos anamnésticos, clínicos y de laboratorio -aún no siendo significativos-, en asociación, delinean un cuadro suficientemente indicativo también en fase preinfarto. Las ténicas quirúrgicas modernas y el ensayo de nuevos fármacos que preserven la viabilidad del intestino lesionado disminuyen todavía más la mortalidad.

Dentro de la isquemia mesentérica, es necesario separar la isquemia mesentérica masiva en la cual el diagnóstico precoz es fundamental, de la isquemia focal o segmentaria. Una vez realizada esta separación, las opciones terapeúticas podrán definirse. Con todo, parece ser que hay menos controversias sobre el tratamiento particular respecto a la aproximación diagnóstica: es importante saber escoger los mejores métodos que llevarán a un correcto diagnóstico. Finalmente, un diagnóstico etiológico es esencial ya que el tratamiento podrá variar de entre una resección intestinal a un apoyo farmacológico sin cirugía.

Una parte importante de la introducción de este trabajo ha tratado los aspectos de la circulación mesentérica intestinal. La arteria marginal, que discurre en el sector externo del mesocolon, paralela al colon, une el territorio vascular de competencia de la arteria mesentérica superior con el de la mesentérica inferior. De hecho, la rama proximal de división de la arteria mesentérica inferior, la arteria cólica izquierda, alcanza el ángulo esplénico y allí se bifurca: la rama más externa -más vecina al límite cólico- alcanza la rama izquierda de la cólica media y forma la arteria marginal o arcada de Drummond; la rama más externa alcanza el tronco de la cólica media. Esta última es de extrema importancia para garantizar las posibilidades de compensación colateral en caso de obstrucción de uno de los dos sistemas ya que la arteria marginal, en el sector que delimita los dos territorios vasculares, es a menudo delgada o está interrumpida. En los dos extremos, proximal y distal, el territorio de la arteria mesentérica superior está unido al trípode celíaco a través el arco de Riolano. La posible suplencia de la colateralidad distal es tal para consentir que se verifique una obstrucción de la mesentérica superior sin consecuente relevo, a no ser que sean permeables la arteria mesentérica inferior, el arco de Riolano y la cólica media, que es la rama de la arteria mesentérica superior más directamente unida al territorio de la arteria mesentérica inferior.

De todo cuanto dicho acerca la circulación mesentérica resulta evidente cómo la extensión del territorio isquémico, en caso de obstrucción de la arteria mesentérica superior, no dependa solamente del nivel de la obstrucción (tanto más la extensión es proximal, tanto mayor es el sector intestinal hipoperfunido), sino también del número y de la importancia funcional de los ramos intestinales y cólicos comprometidos con la lesión primaria o con la trombosis secundaria. En consecuencia, la arteria mesentérica superior se considera clínicamente como una arteria terminal funcional, de ahí que casi la totalidad de los accidentes embolígenos agudos se producen en esta arteria o en una de sus ramas debido al embudo de salida de dicha arteria. La arteria mesentérica inferior presenta conexiones con el sistema de la mesentérica inferior (arco de Riolano), y de la ilíaca externa (hemorroidales media e inferior con la hemorroidal superior, tributaria de la mesentérica inferior). Estas características anatómicas han inclinado a escoger en este trabajo dos tipos de oclusiones vasculares mesentéricas (temporal y total) en el territorio de la mesentérica superior para verificar la acción del fármaco en un segmento intestinal con un alto grado de isquemia.

Se ha optado escoger un modelo experimental de isquemia temporal en lugar de un modelo de hipoperfusión intestinal (simulando un IAM, una arritmia cardíaca o o una

disminsución agudo de la volemia, como un shock hemorrágico) ya que estas situaciones patológicas se pueden agravar con la suministración de vasoconstrictores esplacnicos.

La isquemia-reperfusión intestinal es un mecanismo fisiopatológico observado en numerosas patologías intestinales y sistémicas y que ha sido estudiado en los últimos años. Avances importantes en este aspecto se han obtenido en la cirugía de los transplantes. Ha sido estudiado en modelos experimentales(99) que una oclusión vascular intestinal llevada más allá de 4 horas provoca la muerte en un 80% de los casos. Una oclusión entre 2-3 horas, la mortalidad llega a un 60% y menos de dos horas la mortalidad es escasa o nula(100). En definitiva se trata de saber hasta que punto un intestino puede resistir un periodo de isquemia sin ver alteradas sus funciones y cuales son los mecanismos fisiopatológicos que provocan las consecuencias locales y sistémicas durante y después del periodo obstructivo; como se comentará más adelante los radicales libres del oxígeno y los productos liberados por las células anóxicas tienen un papel básico.

La principal función del intestino es asimilar los nutrientes ingeridos. Estos nutrientes son distribuidos en todos los órganos del cuerpo a través la circulación sanguínea y linfática. La microcirculación intestinal absorbe agua desde la mucosa hacia el intersticio y proporciona el fuido necesario para el transporte epitelial durante la secreción. El oxígeno necesario para efectuar estas actividades de transporte, propulsión y digestión del intestino es proporcionado por la circulación sanguínea. Las alteraciones de la circulación intestinal en cursos de oclusión intestinal e isquemia mesentérica son de vital importancia para comprender la fisiopatología de estos procesos. A la luz de los conocimientos de fisiología intestinal que se tienen hasta el momento, durante estos procesos patológicos podrían estar alterados los mecanismos de autoregulación mediante la liberación de sustancias vasoactivas(101) y habría un control químico local alterado de las vellosidades intestinales: una disminución de aporte de oxígeno en curso de oclusión intestinal e isquemia mesentérica(101) provocaría vasodilatación local que se incrementaría con el consiguiente aumento del CO_2; un aumento de potasio y la hiperosmolaridad intraluminal agravaría dicha vasodilatación y la liberación local de mediadores químicos, como la histamina y las prostaglandinas(101) provocaría también vasodilatación local cranealmente a la zona obstruida e isquémica y en la misma zona isquémica. No se sabe cual sería el papel del sistema nervioso central en la circulación intestinal en curso de estas patologías quirúrgicas que estamos estudiando. Sin embargo un control nervioso local podría influir en la fisiopatología de la circulación mesentérica, en base a los estudios que demuestran que el VIP actuaría como transmisor en las células musculares endoteliales intestinales de acuerdo a otros trabajos que hipotizan el papel que podría tener esta hormona durante la oclusión intestinal e isquemia mesentérica(213). Todas estas alteraciones sobre la circulación mesentérica que son verificadas en curso de oclusión intestinal e isquemia mesentérica influyen en la microcirculación intestinal, con todas sus consecuencias sobre la homeostasis general del organismo. La circulación intestinal, por otro lado, y en condiciones fisiológicas, puede verse alterada por la motilidad, de tal manera que incrementos en la presión intraluminal -como el caso de la oclusión intestinal- puede incrementar la resistencia al flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo influye sobre la secreción y la absorción intestinal, sea en condiciones fisiológicas como patológicas. Existen también sustancias hormonales que bien por mecanismos conocidos o desconocidos pueden influir en la circulación mesentérica: la vasopresina, la glipresina o la somatostatina son buenos ejemplos; concretamente la somatostatina es capaz de disminuir el flujo sanguíneo arterial intestinal, si bien existen resultados contradictorios en su acción sobre el sistema portal, estudios randomizados en pacientes apoyan el uso de la somatostatina y derivados como efectivos en situación de

hemorragia gastrointestinal(308).

En comparación con otros tejidos, el intestino tiene una alta densidad capilar y en consecuencia una gran superficie de intercambio. Los capilares de la mucosa intestinal son generalmente de tipo fenestrado. Las fenestraciones permiten una gran conductividad hidraúlica de los capilares y proporcionan una inmensa área de intercambio de solutos: de esta manera se explica cómo aquellas patologías que provocan alteraciones en la secreción-absorción hidroelectrolítica pueden provocar estados críticos en estos pacientes. Por otro lado los capilares intestinales son altamente permeables a los pequeños solutos y relativamente impermeables a las macromoléculas. Esto permite mantener un constante volumen intersticial mediante la restricción de coloides en el compartimento intravascular facilitanto el transporte -absorción o secreción- de solutos (electrolitos y nutrientes) entre los espacios intravascular y extravascular. La distribución de líquidos entre los espacios intravascular e intersticial en el intestino está determinado en su gran parte por el balance entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas que actuan a través de los capilares. Cambios transitorios en las fuerzas intersticiales y capilares y en el flujo linfático permiten a la microcirculación proporcionar agua al transporte epitelial durante periodos de neta secreción de líquidos y el extraer agua de los espacios intersticiales durante periodos de neta absorción de líquidos. Este proceso fisiológico se ve alterado en curso de oclusión e isquemia intestinal, de tal modo que desaparece el equilibrio entre presiones y se asiste a una neta secreción y a una ausencia de absorción con la creación de un tercer espacio que no responde a la presión oncótica e hidrostática de la circulación de la vellosidad.

La luz intestinal está en comunicación contínua con el medio externo y no solo regula los procesos de absorción y secreción intestinal sino también procesa las sustancias que atraviesan la pared intestinal, de ahí que el intestino sea una estructura anatómica altamente diferenciada constituida por células de morfología compleja, con funciones muy especializadas que, en algunos casos, no se sabe cuales son y que tienen como misión facilitar todas estas funciones. La descripción efectuada en la introducción de este trabajo demuestra de forma fehaciente estos hechos. Nos detendremos en dos aspectos de esta estructura compleja intestinal como preludio a la comprensión de otras partes sucesivas de esta discusión: el moco intestinal segregado por las células caliciformes y la estructura de la membrana plasmática de los enterocitos, como parte importante de la barrera mucosa intestinal.

Bajo situación normal, como ya hemos dicho, el intestino efectua muchas funciones, incluyendo los procesos complejos de digestión, absorción selectiva y secreción. Sin embargo el intestino contiene bacterias y productos bacterianos que deben ser excluidos de los nutrientes a absorber. Para ello el intestino ha desarrollado un complejo sistema inmunitario que trabaja sincrónicamente con barreras locales antibacterianas para evitar la entrada de este contenido intraluminal. La impermeabilidad de las membranas celulares, los complejos de unión entre las células mucosas y la secreción mucosa de las células caliciformes comprenden los mecanismos por los que se asegura la preservación de la barrera mucosa intestinal. La disrupción de estas barreras intestinales permiten la entrada de bacterias y productos intestinales al interior de la pared intestinal -translocación bactérica-, que por vía linfática alcanzan los nodos linfáticos mesentéricos y de ahí a la economía sistémica, dando lugar a una bacteriemia y/o toxemia. El fenómeno de la translocación bactérica que se empezó a estudiar a finales de la pasada década puede ser debido a tres causas(391) : 1. Alteración del equilibrio ecológico de la microflora intestinal con sobrecrecimiento de algunas especies de bacterias especialmente patógenas; 2. La disminución de las capacidades de defensa inmunitaria por parte del huésped y la destrucción física de la barrera mucosa intestinal. De

ahí que pacientes con una alteración de la normal función intestinal puedan desarrollar translocación bactérica: trauma, abscesos intraabdominales, shock hemorrágico, hipoperfusión o isquemia intestinal mesentérica(391). Otros factores que pueden provocar la translocación bactérica son: alteración del balance ecológico de la microflora normal indígena con sobrecrecimiento bacteriano y disminución de las defensas del huésped(392). En base a a estas premisas y considerando que en la oclusión intestinal la flora intestinal se ve alterada por el sobrecrecimiento bacteriano y en la isquemia mesentérica existe una situación anóxica celular con disminución o ausencia de la producción de moco intestinal, además de una alteración en el equilibrio bacteriano del intestino(392), diversos estudios han verificado la existencia de un proceso de translocación bactérica en los intestinos ocluidos e isquémicos que serían los responsables de la sepsis que se observan en estos tipos de pacientes. Los complejos mecanismos fisiopatológicos tanto de la oclusión como de la isquemia intestinal no permiten saber con certeza si son otros -además de los mencionados- las causas responsables de la translocación bactérica.

Los complejos de unión y la membrana basolateral juegan un papel importante en otra función intestinal: la absorción hidroelectrolítica, mediante la regulación de la permeabilidad epitelial influenciando el flujo paracelular de líquido y solutos. Ya ha sido descrito en la introducción un modelo de absorción-secreción en base a estos hechos. Pero además, resultados más recientes sugieren que pueden observarse alteraciones en los complejos de unión dependiendo de la osmolaridad intraluminal, de tal modo que un persistente aumento de la osmolaridad -como sucede en curso de oclusión intestinal por acúmulo de bolo intestinal- provoca una restricción de la permeabilidad catiónica y un incremento de la resistencia transepitelial con alteración en los normales procesos de absorción-secreción(223).

El intestino es de vital importancia en los procesos de osmoregulación, función reservada a los procesoss epiteliales de transporte de agua y electrolitos. El intestino también actua en otros procesos básicos de la homeostasis: conservación de las concentraciones normales de K plasmático, balance ácido-base y regulación del volumen plasmático. El grado de participación del intestino en el mantenimiento de estas funciones depende del stress medioambiental en el que se encuentra y de los otros mecanismos corporales de control de estos procesos, de tal manera que en los mamíferos superiores el control de todas estas funciones es una compleja interacción de varios órganos y procesos, de los cuales el intestino juega un papel capital. Los procesos de absorción-secreción intestinales han sido estudiados con mucho detalle, pero aún en la actualidad no se podría proponer un modelo claro y fidedigno de todos estos procesos. A modo de resumen de todo cuanto expuesto en la introducción respecto estos aspectos, podemos suponer que los procesos de transporte hidroelectrolítico intestinal son modelos acoplados o combinados del tipo Na/H, K/H, Cl/HCO_3 y Na/K/2Cl. Los procesos de secreción intestinal tienen lugar preferentemente en las criptas y comprenden la liberación hacia la luz intestinal de HCO_3, K, Cl y agua. La secreción de agua permitiría mantener la fluidez del contenido intraluminal; la secreción de bicarbonato controlaría el equilibrio ácido-base y regularía el crecimiento bacteriano intraluminal; la secreción de K prevendría los cambios patológicos de los niveles séricos de K. Los reguladores de la secreción hidroelectrolítica serían las endotoxinas bacterianas, los neurotransmisores, las hormonas, los autacoides y el sistema nervioso entérico.

Dos son los hechos importantes en la absorción de las células epiteliales intestinales: La Na-K ATPasa que contiene la membrana basolateral (la bomba sódica) y una paralela permeabilidad del K. Estos dos factores permiten mantener una baja concentración intracelular de Na y una alta concentración intracelular de K, y como resultado, un voltaje

negativo celular: el primer y el tercer hecho proporcionan un alto gradiente químico para la entrada de Na en la membrana apical que es usada como absorción activa secundaria de otros iones y electrolitos. Además, la salida de sodio través la membrana basolateral incrementa en paralelo la entrada de Na en la membrana lateral; sin embargo un incremento en la absorción de solutos no provoca un gran incremento en la concentración intracelular de K, ya que la permeabilidad de la membrana basolateral para el K incrementa. Como consecuencia de todo ello, aunque existan variaciones en la concentración de solutos que entran en las células epiteliales, estas células en condiciones fisiológicas son capaces de mantener constante las actividades del Na y K intracelular.

En el yeyuno de los mamíferos el Na se absorbe por tres mecanismos: a) Intercambio Na/H; b) Procesos de co-transporte Na-sustrato, como Na-glucosa y c) Procesos de cotransporte Na-PO_4 y Na-SO_4. No hay evidencia de absorción de Cl en el yeyuno. En el ileon de los mamíferos, el transporte de Na y Cl está acoplado, y esta absorción conjunta se intercambia con bicarbonato en el hombre, de tal manera que puede existir, como se indica en la introducción, un doble intercambio Na/H y Cl/bicarbonato que operan en paralelo. En este sentido, la absorción de Cl puede ser la combinación de un transporte activo mediante un intercambio Cl/bicarbonato -excepto en yeyuno- y un transporte pasivo a través el gradiente eléctrico paracelular. La absorción de K parece ser que tiene lugar mediante un transporte pasivo gracias a la diferencia de potencial transmural, aunque una absorción activa de K tiene lugar en el colon de algunos roedores. No se sabe si los procesos de absorción y secreción de K tienen lugar en las mismas células entéricas y si ocurre en la superficie de las células o en las criptas. En cuanto a los mecanismos de secreción hidroelectrolítica intestinal, parece claro que las criptas son el lugar por donde es secretado el Cl. La secreción de bicarbonato se realiza con un proceso activo contra un gradiente electroquímico. A pesar de los conocimcientos que en la actualidad se poseen respecto a los procesos de transporte hidroelectrolítico intestinal, las interpretaciones de dichos procesos no siempre son fáciles, rozando siempre el campo de la hipótesis y todo ello, por al menos 4 razones: 1. Los procesos activos de absorción y secreción son presentes simultáneamente; 2. Existe un movimiento transmucoso de iones a través las vías transcelulares con una baja resistencia en las vías paracelulares; 3. En los preparados epiteliales que se utilizan para estudiar estos fenómenos aparecen muchos tipos de células diferentes; 4. Esta heterogeneidad celular se complica con la aparición simultánea de células de las criptas con células epiteliales.

La gran variedad de los procesos de absorción y de secreción que exhibe el intestino están mediados solamente por un simple estrato de células, la mucosa intestinal, que rodea la luz intestinal. Todos estos procesos dependen esencialmente de las propiedades de transporte del ápice celular (borde en cepìllo) y de las membranas basolaterales de estas células y en base a que estas propiedades de transporte hidroelectrolítico son moduladas por factores intra y extracelulares y por la permeabilidad iónica de los espacios laterales intercelulares. En la introducción hemos desarrollado los factores intra- y extracelulares que regulan estos procesos. Respecto a los primeros factores, en la misma introducción hemos presentado un resumen que obedece a tres objetivos: 1.No se ha intentado cubrir todos los conocimientos que la literatura recoge sobre estos procesos al ser éstos tan vastos; 2. Se asume que los lectores de este trabajo ya poseen conocimientos sobre los principios básicos del transporte iónico transmembrana; 3. Se ha puesto énfasis en todos los procesos de transporte iónico que son comunes a las funciones intestinales en situaciones fisiológicas, discutiendo posteriormente todo aquello que acontece durante la oclusión y la isquemia intestinal sobre estos procesos. Los mediadores intracelulares que se conocen hasta el momento que pueden ejercer un control sobre el transporte hidroelectrolítico intestinal son el calcio intracelular, el

AMPc y el GMPc y el pH intraluminal. El AMPc y el GMPc son considerados mediadores intracelulares y experimentalmente son muchas las sustancias que aumentan o disminuyen su concentración intracelular. La acción del AMPc sería la alteración de la permeabilidad de la membrana celular; la del GMPc no es conocida. Además el AMPc también puede aumentar la secreción de moco intestinal. El VIP, las enterotoxinas, las prostaglandinas se consideran como sustancias que aumentan el AMPc intracelular; considerando que tanto en la oclusión intestinal y en la isquemia mesentérica estas sustancias están incrementadas, un consecuente y posible aumento de AMPc alteraría el transporte hidroelectrolítico intestinal, verificándose una neta secreción y una inhibición de la absorción. Existen ya trabajos que consideran que el VIP puede mediar la fisiopatología de la oclusión y la isquemia intestinal. Más adelante explicaremos cómo la somatostatina pueden influir en estos mecanismos. Un cuarto mecanismo regulador del transporte hidroelectrolítico intestinal es el equilibrio ácido-base. Tal y como se indica en la Tabla 1-4, las alteraciones en el equilibrio ácido-base sistémico, en presencia de un transporte hidroelectrolítico intestinal conservado, pueden alterar los procesos de dicho transporte con el objetivo de contrarrestar las alteraciones en la homeostasis. No existen trabajos que estudien cómo estas alteraciones en el equilibrio ácido-base, en presencia de oclusión e isquemia intestinal, podrían alterar estos procesos de transporte intestinal de agua y electrolitos.

Los reguladores extracelulares del transporte hidroelectrolítico intestinal comprenden factores intraluminales, humorales y neurales/paracrinos (control neuro-humoral). La somatostatina, como sustancia paracrina es considerada como molécula que incrementa la absorción intestinal hidroelectrolítica en condiciones fisiológicas mediante receptores que operan a través tres mecanismos receptoriales de transducción: 1.Inhibición del AMPc, 2. Disminución de la concentración intracelular de Ca y 3. Estimulación de una fosfo-proteina-fosfatasa. Por otro lado, la somatostatina se ha localizado en los plexos submucosos, de ahí que también tenga función como neurotransmisor. Otros estudios han descubierto receptores para la somatostatina en los enterocitos que participan de las uniones neuroenterocíticas. A la luz de estos hechos, se considera a la somatostatina, en condiciones fisiológicas, como sustancia que participa activamente en la regulación neuro-humoral del transporte hidroelectrolítico intestinal. Como ya se ha indicado anteriormente, no se conoce con exactitud todos los mecanismos implicados en los procesos de transporte hidroelectrolítico intestinal. En la introducción hemos propuesto un modelo (Figura 1-27) aceptado por una parte del mundo fisiológico actual en el cual se podría explicar una forma de regulación neurógeno-endocrino-paracrino de dichos procesos intestinales. En este modelo, la somatostatina participaría en varias de las fases: Al contener las neuronas adrenérgicas del sistema nervioso entérico también somatostatina, que posee función de neurotransmisor, y de acuerdo a dicho modelo, podría estimular la absorción hidroelectrolítica desde el espacio intraluminal a nivel de la vellosidad (absorción de Cl y Na). Por otro lado -como ya se ha especificado anteriormente- las neuronas de la submucosa contienen receptores para la somatostatina, segregada por células endocrinas-paracrinas del intestino, de tal manera que esta sustancia, como mensajero paracrino endógeno podría influenciar las neuronas del plexo submucoso y con ello los enterocitos inmaduros del las criptas, permitiendo una inhibición en la liberación de Cl a través de las mismas, bien mediante la inhibición de la 5-HT a nivel del plexo submucoso, bien directamente estimulando las neuronas del plexo submucoso. Recientemente ha sido descubierto que la somatostatina posee una afinidad para los receptores opiáceos; si consideramos este extremo, esta sustancia paracrina podría también actuar sobre los receptores de las neuronas colinérgicas del plexo submucoso, a nivel de las uniones neuroenterocíticas e inhibir, como

así lo hace la enkefalina, la liberación de Cl y agua en las criptas. El último mecanismo por el cual la somatostatina actuaría sobre el transporte hidroelectrolítico sería activando los receptores que se encuentran distribuidos a lo largo de todo el tracto intestinal, provocando un aumento del AMPc y del GMPc y actuando sobre el calcio intracelular tal y como se ha comentado anteriormente. Sin embargo este modelo integrador del funcionamento del transporte hidroelectrolítico intestinal debe ser perfeccionado, ya que si bien la influencia de otras hormonas no intestinales -glucocorticoides, angiotensina II (con su función de aumento de absorción hidroelectrolítica en situaciones de shock hemorrágico) y mineralcorticoides- sobre el transporte hidroelectrolítico intestinal es convicente, la influencia de las hormonas intestinales sobre las funciones de la mucosa en estados fisiológicos normales permanece algo cuestionable(221). Ciertas hormonas juegan un papel importante en la función de la mucosa durante ciertos estados patológicos: Hormonas producidas por procesos tumorales pueden modular la actividad neuronal entérica controlando el flujo sanguíneo intestinal, la motilidad y la función epitelial entérica directamente: un ejemplo claro son los VIPomas.

El intestino posee una actividad eléctrica intrínseca que le permite coordinar la actividad muscular y con ello propeler el contenido intestinal hacia el ano. Aunque el incremento en la actividad eléctrica tiende a acompañarse por frecuentes contracciones intestinales, no siempre va acompañado por un aumento de la motilidad. De hecho, pacientes con estreñimiento crónico a menudo poseen una actividad intestinal eléctrica aumentada, mientras en situaciones de diarrea la actividad eléctrica es más bien baja. La capacidad del intestino para responder a la distensión luminal como transporte caudal del contenido intraluminal ha sido reconocido hace muchos años(234). Experimentos con intestinos ocluidos han demostrado un incremento o "excitación" electromecánica proximalmente a la obstrucción y una inhibición distalmente a la misma, resultando con ello ondas peristálticas potentes en dirección caudal. Este reflejo neuronal intrínseco está mediado por los plexos mientéricos y submucosos. Factores neurales extrínsecos (vagales y simpáticos) y agentes humorales pueden alterar la actividad eléctrica y la motilidad intestinal y parece ser que su acción sea sobre la actividad neural intrínseca (plexos intraparietales) más que en una acción directa. Dentro de este ámbito puede localizarse la acción de la somatostatina, la cual, al localizarse en las terminaciones nerviosas de los plexos mientéricos y submucosos, provoca una estimulación de las fibras nerviosas inhibidoras e inhibe las excitadoras (inhibiendo la liberación de acetilcolina), con un neto efecto en la disminución de la peristalsis intestinal desde el estómago al colon. De esta manera la acción de la somatostatina no se centra sobre el marcapasos sino en una regulación a nivel de plexos nerviosos parietales.

En la introducción se han expuesto las diversas modalidades de contracción intestinal. Un buen resumen de ello, se acuerdo a los datos que se poseen de la literatura indicaría dos tipos de impulsos eléctricos en el intestino: ondas lentas y picos potenciales. Las primeras constituirían el marcapasos intestinal y las segundas provocarían contracciones intestinales de duración determinada de acuerdo al control neuronal intrínseco y a la relación temporoespacial de las contracciones. El patrón de la actividad electromecánica más importante en el intestino delgado es el denominado complejo eléctrico migratorio (MMC, en inglés) que comprende 4 fases como ya se ha aapuntado en la introducción del trabajo. El tránsito intestinal es más rápido en el yeyuno proximal que en el ileo distal, lugar donde contracciones segmentarias provocan un incremento en la mezcla del contenido intraluminal. Por otro lado, la experiencia clínica confirma la importancia de la válvula ileocecal en la motilidad intestinal. El control del marcapasos de la actividad eléctrica intestinal y de la normal contracción muscular reside en el estómago y en el intestino delgado proximal. Otras áreas en el intestino pueden suplir esta función, pero su efectividad es menor a la normal. De

ahi que en cirugía intestinal, con la lesión de las normales vías de transmisión de impulsos -no recuperables con la anastomosis- provoquen una alteración perpetua de la motilidad intestinal. Estudios más profundos sobre estos aspectos merecen ser propuestos.

En los últimos años el desarrollo de la cinética celular ha obtenido brillantes resultados que nos han permitido conocer las funciones de las células gastrointestinales normales y anormales. Los resultados de la cinética celular han contribuido a proporcionarnos un mejor conocimiento de varias situaciones patológicas como la isquemia intestinal total temporal -patología que incluimos en nuestro estudio-. El análisis del ciclo celular ha identificado anormalidades bioquímicas y fisiológicas que afectan al desarrollo y a la función celular y con ello han puesto las bases para comprender mejor las disfunciones del crecimiento celular en curso de enfermedades gastrointestinales. Durante los años más recientes, los estudios de las contribuciones del ámbito extracelular en el metabolismo y crecimiento celular han sido también numerosos. En este sentido la somatostatina ha sido considerada como un factor extracelular que influye incrementando la proliferación/diferenciación/maduración de las células intestinales. Por otro lado, grupos de investigadores han asociado a esta hormona efectos citoprotectivos que serán comentados más adelante.

La somatostatina es un péptido natural cuya estructura y síntesis fue descrita en 1973; era capaz de inhibir la hormona del crecimiento y fue extraida del hipotálamo, siendo bautizada como factor inhibidor de la liberación de la somatropina, o más sucintamente, somatostatina. Posee como vida media no más de 2 minutos y en consecuencia, si administrada como fármaco, requiere administración parenteral continua. En 1982 fue descrito uno de los análogos de la somatostatina que más importancia ha tenido en el ámbito biomédico: se trataba de un octapéptido (SMS 201-995) con una vida media entre 1 y 2 horas y biológicamente más potente que su antecesor y permite su administración subcutánea, si bien tiene una pobre absorción oral; su nombre genérico fue octreotide y ha sido el fármaco escogido en este trabajo experimental. Se trata de una molécula con una secuencia común de 4 aminoácidos respecto a la somatostatina que es la responsable de su actividad biológica. El 65% de la molécula circula ligada principalmente a lipoproteinas y el 32% es excretada por la orina, por la secreción biliar, es también proteolizada y desaparece por otras vías de eliminación. El gen de la somatostatina se localiza en el gen 3 y tiene como precursor a la pre-pro-somatostatina de 116 aminoácidos. La acción fisiológica, sin embargo, está asociada ala somatostatina-14 y -28 (14 y 28 aminoácidos). Los compuestos terapéuticos -ya prácticamente no usados- incluían somatostatina-14. Las células secretoras de somatostatina se localizan en el estómago -la más alta concentración se encuentra en el antro-, en el duodeno, en el páncreas (células D de los islotes) y en menor cantidad en el colon. La somatostatina endógena actua como regulador neurohumoral, como neurotransmisor, como hormona endocrina y como hormona paracrina. Si bien algunos de los mecanismos por los que actua son conocidos, el papel fisiológico de la somatostatina no está todavía bien precisado. En la Tabla 1-8 se indican cuales son las principales acciones de la somatostatina en el sistema gastrointestinal. En base a estas acciones, desde la comercialización de la somatostatina y del octreotide han sido numerosos los trabajos que han intentando encontrar un efecto farmacológico a estas moléculas: el sistema gastrointestinal ha sido uno de los campos preferidos. En base a la cantidad y cualidad de los resultados, existe consenso para afirmar que la somatostatina y sus derivados pueden usarse con probado éxito en: 1. Los tumores intestinales neuroendocrinos (VIPomas, gastrinomas, insulinomas, glucagonomas y tumores carcinoides). La efectividad de la hormona sería el alivio sintomático, pero no la eliminación de la causa, si bien hay trabajos que asignan a la somatostatina un efecto

inhibidor del crecimiento celular patológico(291),(304); 2. La hipertensión portal y la hemorragia por rotura de varices esofágicas, como así lo confirman diversos estudios randomizados multicéntricos con un gran número de pacientes. Para algunos autores, estos efectos terapeúticos serían superponibles o incluso mejores a los métodos tradicionales, como la escleroterapia. Potenciales efectos de estas hormonas que deberán ser considerados más profundamente son: 1. Fístulas gastrointestinales y pancreáticas; 4. Síndrome del intestino corto; 2. Diarrea postileostomía, diarrea secretora, sindrome del intestino corto, sindrome de Dumping y otras formas formas de diarrea, como la diarrea del diabético y la del paciente con SIDA, considerando los efectos en todas estas patologías los efectos de la somatostatina y derivados en el transporte hidroelectrolítico intestinal; 3. Síndrome del colon irritable, solo en base a casos aislados presentados en literatura; 4. Ulcera péptica hemorrágica. El uso de la somatostatina ha sido justificado en base a su acción citoprotectiva, al disminiur la secreción ácida basal y bajo estimulación(310), incrementar la producción de moco gástrico y disminuir la liberación de gastrina y el flujo sanguíneo esplancnico; 5. Pancreatitis aguda. La Federación Americana del Fármaco no ha aprobado el uso terapeútico de la somatostatina y derivados en la pancreatitis aguda, pero los numerosos trabajos experimentales y estudios en humanos multicéntricos a doble ciego apuntan a un claro efecto de prevención de la enfermedad (tras ERCP), a una disminución de evolución de pancreatitis agudas edematosas a pancreatitis agudas necrótico-hemorrágicas y a una disminución sintomática de la enfermedad(281),(282). El efecto principal del fármaco sería una disminución de la secreción exocrina pancreática. Como todos los medicamentos la somatostatina y el octreotide no están exentos de efectos colaterales; en el caso del octreotide, son mínimos y menos importantes que los observados con la administración de la somatostatina.

Como ya se ha descrito en la introducción, las alteraciones fisiopatológicas en curso de oclusión intestinal del intestino delgado son complejas y dramáticas. Las características de estas alteraciones varian en relación al nivel de la oclusión, siendo los componentes principales: las alteraciones hidroelectrolíticas, las alteraciones de los gases intestinales, la circulación intraparietal intestinal y la peristalsis de las asas ocluidas.

Existen dos teorías, que pueden ser perfectamente compatibles entre ellas, que intentan explicar las alteraciones fisiopatológicas fundamentales que se observan durante la oclusión intestinal (disminución de la absorción y aumento de la secreción y alteración de la circulación sanguínea intraparietal): 1. Algunos autores(342),(349),(352) afirman que toda la fisiopatología observada -conocida- de la oclusión intestinal sin estrangulación es debida a las alteraciones cuantitativas y cualitativas de la flora bacteriana intestinal, a la acción de las endotoxinas endógenas y a los efectos, entre otras sustancias de las prostaglandinas y el VIP. 2. Otros autores(337),(338) afirman que la oclusión del intestino delgado, existe un aumento de la presión intraluminal que provoca estasis vascular, edema de la pared e isquemia. Si consideramos la teoría de estos últimos autores, en condiciones normales el movimiento neto de agua y de electrolitos a través la mucosa intestinal es igual a la diferencia algebraica entre la absorción y la secreción, con prevalencia de la primera. En la oclusión intestinal se observa la prevalencia de la secreción.; en consecuencia se debe considerar que el acúmulo de líquido intraluminal sea debido al líquido fisiológico de los segmentos proximales a la oclusión que no son absorbidos y al aumento de la secreción hidroelectrolítica desde la pared intestinal: el volumen intraluminal aumenta, incrementando la presión intraluminal. Un incremento en la presión intraluminal comporta un aumento de la secreción y una inhibición de la absorción; se cree que estas dos alteraciones derivadas del aumento de la presión intraluminal sean mediadas por las prostaglandinas(348). La grave deshidratación que caracteriza la oclusión intestinal con diagnóstico tardio es debido al importante secuestro de líquidos intraluminal y

al grave edema de la pared de la víscera, expresión de la alteración en la permeabilidad. El aumento de la presión hidrostática ocasionado por los gases intraluminales producidos en exceso, se suman a los efectos de la creación del tercer espacio hidroelectrolítico intraluminal; de esta manera se crea un círculo vicioso constituido por: acúmulo de gas y líquidos intraluminal ⇛ distensión ⇛ reducción de la absorción y aumento de la secreción intraluminal ⇛ aumento posterior de la distensión ⇛ alteración circulatoria de la pared de la asa. Según todo este grupo de autores, proporcionalmente al aumento de la presión hidrostática en el asa ocluida, se observa una alteración en la vascularización de la víscera: en primer lugar aparece estasis venoso intraparietal con apertura de los shunts arterio-venosos a nivel de las capas serosa y muscular con reducción en la vascularización de la mucosa (ver **I.3.1., I.3.2.**). En la distensión crónica este fenómeno es menos acentuado por la adaptación de la pared a la distensión o por la aparición de ondas peristálticas que contribuyen a mejorar la perfusión hemática. Por otro lado, el estrato germinativo de las células de Lieberkühn sufre una disminución de las mitosis con repercusión en el recambio celular para reparar las lesiones de la superficie de las vellosidades; este fenómeno colabora en la desaparición de la barrera mucosa intestinal, permitiendo la translocación bactérica.

Los autores que proponen una teoría "inflamatoria" para explicar estas alteraciones fisiopatológicas se basan en estudios experimentales en los cuales contradicen los resultados experimentales en los que se basaban los autores anteriores y según los cuales el aumento de la presión hidrostática practicado en estos animales es muy superior al que se observa en el hombre (la presión no suele exceder los 8 mm Hg)(340). Otros trabajos, además, presentan unos resultados en los que el flujo sanguíneo de la pared intestinal no disminuye, sino que aumenta(338) y cuando se obstruyen intestinos libres de gérmenes, las sustancias mediadoras originadas y liberadas por el incremento de la población bacteriana en el líquido obstruido son los responsables de las alteracioness funcionales observadas en la oclusión intestinal. Estos autores consideran que las endotoxinas y las prostaglandinas liberadas por el sobrecrecimiento bacteriano en curso de oclusión intestinal provocarían las alteraciones en la motilidad intestinal, en el flujo sanguíneo de la mucosa y en los procesos de secreción-absorción hidroelectrolítica. Ambas teorías coinciden en asegurar un papel importante en las alteraciones de la absorción-secreción intestinales en curso de oclusión intestinal a la hiperosmolaridad del contenido intraluminal. Hay unanimidad en considerar a la motilidad intestinal como causante de una alteración en el flujo sanguíneo intestinal. En situación de oclusión intestinal, al menos al inicio, existe un peristaltismo muy acentuado como respuesta a un acúmulo de contenido intraluminal que no desciende. Posteriormente este peristaltismo desciende hasta desaparcer por completo. ¿Cómo pueden afectar estas alteraciones en la circulación intestinal, y con ello los procesos de absorción-secreción hidroelectrolítica?. Se han apuntado 4 hipótesis según las cuales la motilidad puede afectar la circulación sanguínea intraparietal: 1. Reflejo intramural local; 2. Relajación de la musculatura lisa intestinal; 3. Respuesta miogéna autorreguladora a un descenso de la presión transmural de los vasos; 4. Regulación metabólica. En consecuencia, la hiperemia parietal observada en el intestino ocluido dilatado es debido a un incremento del flujo sanguíneo localizado en la serosa y en la muscular cuya causa pueden ser una de las cuatro enunciadas o una asociación entre ellas.

La fisiopatología de la oclusión intestinal con estrangulación presenta las mismas modificaciones que la oclusión intestinal, agravada por la isquemia aguda del asa afectada, determinando una pérdida de sangre y plasma hacia la luz intestinal. El aumento de la presión venosa ocasiona salida de líquido intravascular hacia el intersticio con diapédesis de eritrocitos hacia la luz intestinal y hacia el peritoneo. Las sustancias tóxicas derivadas de la isquemia intestinal se propagan sistémicamente y de esta manera., a la hipovolemia o shock

hipovolémico inicial aparece toxemia y shock séptico. Se cree que el peritoneo sea el lugar por donde tiene lugar la absorción de estas toxinas.

Las alteraciones en la analítica durante oclusión intestinal mecánica simple son consecuencia de la creación de un tercer espacio extracelular isotónico en el intestino. El organismo reacciona con hipovolemia, contracción de la diuresis (con un aumento de BUN y retención urinaria de Na). El hematocrito aumenta verosimilmente proporcional a la pérdida de líquidos y las orinas son concentradas. La hipovolemia se compensa inicialmente con la utilización de agua libre procedente del catabolismo celular (que hace aumentar la BUN) y la oxidación de las grasas, a costa de la osmolaridad plasmática con progresiva hipocloremia e hiposodemia. En las oclusiones agudas se observan alteraciones en equilibrio ácido-base con una tendencia a la acidosis metabólica que es más acentuada en caso de estrangulación asociada. Al cuadro descrito se asocia hipopotasemia debido al secuestro intestinal del ión y al aumento en la producción de la aldosterona para combatir la hipovolemia. Hay que tener en cuenta que el Na sérico refleja más bien la cantidad de sodio sérico en agua que el contenido total de sodio corporal; un sodio sérico elevado puede ser causa de inadecuada agua libre, de ahí que el paciente deberá ser tratado con soluciones hipotónicas más que con una terapia hipertónica o normotónica. La BUN es considerada un factor indicativo de hipovolemia pasadas las 24 horas de la lesión.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que las lesiones isquémicas que afectan a la mucosa intestinal provocan importantes alteraciones de tipo metabólico, enzimático, tóxico y séptico. Estas complicaciones pueden verificarse no sólo en la fase isquémica, sino también durante la revascularización, cuando la circulación mesentérica se abre a la sistémica y todos los catabolitos, toxinas y bacterias alcanzan la circulación sistémica. Incluso, otros estudios han verificado que las lesiones a nivel intestinal se producen durante la revascularización, de tal modo que los radicales libres del oxígeno serían los responsables de las lesiones mucosas y sus consecuencias más que la hipoxia durante la fase de isquemia. Cuando no se verifica la revascularización, y según la amplitud de las asas intestinales, la isquemia intestinal desencadena toda una serie de mecanismos fisiopatológicos que conducen a la situación crítica de estos pacientes: 1. Producción de radicales ácidos con aparición de acidosis metabólica; 2. La isquemia mucosa provoca una pérdida de plasma hacia la luz intestinal con aparición de hipovolemia. Cuando la isquemia es localizada, las sustancias tóxicas y las bacterias generadas en el ámbito isquémico provocan con el paso del tiempo un ileo paralítico y alteración de los procesos de absorción-secreción intestinal en el intestino no isquémico, con la creación de un tercer espacio cranealmente a la zona isquémica; 3. Producción y liberación de sustancias mediadoras (PGs, VIP, histamina, proteasas, etc), que actuando también durante la isquemia con revascularización, alteran la permeabilidad vascular de los segmentos isquémicos y no isquémicos con alteración de la absorción-secreción y motilidad intestinal. 4. Liberación de endotoxinas bacterianas y bacterias con alteración de la barrera mucosa, endotoxemia y alteración de la absorción-secreción intestinal. La barrera mucos intestinal cae por al menos estas causas: acción directa de bacterias y endotoxinas bacterianas, disminución de la producción de moco y acción de las proteasas endoluminales procedentes del páncreas. Todo ello conduce a la translocación bactérica; 5. Coagulación intravascular diseminada.

Se considera a la oclusión de la arteria mesentérica superior una variante de la obstruccción-estrangulación intestinal pero a gran escala, estableciéndose que entre 1l 15 y el 65% del volumen ciruclatorio puede perderse en la luz intestinal(359)

En muchos trabajos se ha creido obtener mediante datos de laboratorio unos parámetros que, alterados, podrían orientar un diagnóstico de abdomen agudo hacia la

isquemia mesentérica. En este sentido se han ensayado la hemoconcentración, la leucocitosis neutrófila, la acidosis metabólica, el fósforo inorgánico, la BUN (por incremento del catabolismo y contracción de la diuresis) y el aumento de las transamainasas, LDH, CPK, FA, amilasas, potasio y ribonuclesasas. Las alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hiposodiemia, hipocloremia), la acidosis metabólica y metabolitos del catabolismo proteico, como la BUN, la hemoconcentración y una importante leucocitosis son las alteraciones que más frecuentemente se observan en estas patologías dependiendo de su gravedad.

Mención aparte merece el fósforo inorgánico. Existen datos en la literatura contradictorios. Jamieson et al(393) fue el primero en apuntar el incremento de Pi como indicativo de isquemia intestinal (incluyendo la estrangulación). Según todos los datos que se disponen hasta el momento, aparecería un aumento del Pi no en el preinfarto o preisquemia, sino cuando la enfermedad ya estuviese avanzada; por lo tanto el aumento del Pi no predecería una situación de isquemia sino más bien indicaría la existencia de un proceso isquémico intestinal ya avanzado.

Este estudio experimental ha sido diseñado cumpliendo la Normativa vigente entre las Sociedades Internacionales y Estamentos Legales competentes. En concreto se han seguido las orientacicones de la OMS, la Declaración de Helsinki y la Normativa del gobierno Italiano, extraida de la Normativa de los estados de la Unión Europea.

Unas elementales nociones sobre anatomía y fisiología de la rata albina utilizada en este estudio experimental han sido expuestas para hacer más comprensible las técnicas quirúrgicas utilizadas en el protocolo de estudio.

VI.2. Sobre el material y los métodos.

VI.2.1. Sobre el material.

El concepto de investigación implica un proceso inductivo basado en hipótesis que, en cuanto preliminares, son aleatorias. Una conducción rigurosa no excluye, por lo tanto, que durante el curso del estudio puedan emerger elementos significativos los cuales indiquen hipótesis nuevas y anulen las precedentes, siendo entonces oportuno la actualización de direcciones y técnicas.

Quien se dedica a la investigación experimental adquiere una capacidad suficiente después de un periodo de aprendizaje, convirtiéndolo en experimentado para reconocer un problema y analizar los varios aspectos, en modo tal de llegar a la formulación de una hipótesis lógica de trabajo con capacidad para resolverla. Otras capacidades que vienen exigidas al investigador son la escrupulosa honestidad científica, la integridad intelectual, la perseverancia y la capacidad de trabajar duramente.

La selección del animal de experimento es siempre dificil en un estudio experimental, ya que al menos debe reunir las siguientes características:

1. Un modelo experimental ideal es aquel con mayores correspondencias anatómicas, fisológicas y patológicas con el problema clínico que se afronta, en relación a su destino final, que es el hombre. Considerando que es siempre dificil disponer suficientes animales, al menos se necesitaría que el fenómeno patológico inducido pudiera entrar dentro de la patología espontánea de la que se trata; es decir, existencia del principio de reproducibilidad experimental de la patología en estudio.

2. Número de animales a utilizar: es importante que haya una relación investigador-estadístico para llegar a ese número de animales ideal que permitan obtener unos datos que puedan ser fiables.

3. Respeto a las Normativas Bioéticas de experimentación animal, según las cuales debe escogerse el animal de acuerdo a las siguientes condiciones: a) La especie que requiere menor dúmero de animales; b) Animales con el más bajo desarrollo neurológico; c) Aquellos que puedan sufrir menor dolor, angustia o daños duraderos; d) Aquellos que ofrecen mayores probabilidades de resultados satisfactorios.

4. La gestión del estabulario en relación al tamaño y cuidados de los animales.

5. El aspecto económico.

6. Las características intrínsecas propias de la planificación logística del estudio experimental (tiempo, equipo, tipo de experimentación, etc).

Nuestro estudio ha sido dividido en tres partes: estudio bioquímico-clínico, con una duración máxima de 36 horas y dos estudios de supervivencia, con y sin hidratación parenteral, el primero con estudio bioquímico en vivo. Considerando las premisas descritas anteriormente, estos tres estudios requerían el uso de animales de poco tamaño (pero lo suficiente para permitir abordaje quirúrgico y un volumen sanguíneo que soportase toda una batería de extracciones sanguíneas), maniobrables y, de acuerdo al estadístico, con un numero suficientemente elevado, sobre todo en los estudios de supervivencia. Los animales más adecuados eran el conejo albino (Oryctolagus cuniculus) y la rata albina de laboratorio (Rattus norvegicus); se excluían otros superiores (perro, cerdo), porque la técnica quirúrgica y la obtención de datos no era tan complicada como para usar animales de esta anatomía. Se escogió la rata porque era el más adecuado para el estudio de la superviviencia, y siendo accesible también al estudio bioquímico-clínico se ganaba en homogeneidad del estudio; por otro lado se planificó estadísticamente un número igual a 360 animales -sin contar las experimentacicones iniciales para adquirir práctica-. Un número tal de conejos blancos no era posible ni económicamente, ni de gestión de estabulario. La rata Wistar fue utilizada -respecto a las otras razas- por varias características que posee: buena tasa de crecimiento, dócil, fácil de manipular y con una vida media larga que la hace especialmente útil en estudios de supervivencia.

Todos los animales tuvieron su correspondiente periodo de adaptación de 7 días como mínimo después del transporte y fue definido su status para verificar su buen estado de salud. Para ello se observó si comían y bebían sin problemas y si no presentaban signos de enfermedad. El local donde se ubicaron los animales fueron modernos estabularios con las condiciones ambientales adecuadas.

El instrumental quirúrgico usado fue de buena cualidad y se esterilizó según las normas habituales del estabulario. Cuando fue necesario se utilizó material monouso. En el estudio de supervivencia con hidratación parenteral se empleó la vena yugular externa derecha, por ser estas venas de amplio calibre y fácil su cateterización. Considerando el peso de los animales (350-400 gr de peso) se utilizaron catéteres que no tuvieran más de 1.15 mm de diámetro externo y menos de 0.5 mm de diámetro interno: lo primero para evitar traumatismos venosos durante la inserción, lo segundo para evitar en lo posible la obstrucción; en este estudio se usaron catéteres epidurales, que poseen aberturas laterales, asegurando el aporte de líquidos en caso de obstrucción de algún orificio. Teniendo en cuenta el peso, también se calculó la cantidad de catéter a introducir en la vena yugular sin lesionar el corazón. La literatura aconseja para una rata albina de laboratorio de 300-500 g entre 3.0 y 4.1 cm. Nosotros introducimos como máximo 3.5 cm de catéter. El protocolo de desinfección y descoagulación y los cuidados del catéter se realizaron diariamente y ante el aviso de la bomba de infusión cuando había obstrucción.

La anestesia de los animales de laboratorio tiene como objetivo tener bajo control el animal, proporcionarle un grado razonable de relajación muscular y un suficiente grado de

anestesia para evitar que el animal experimente el dolor. Dentro de la anestesia también hay que considerar los cuidados postoperatorios que se describirán más adelante: sobre todo se ha evitado el dolor y el stress por parte del animal, se ha procedido a su hidratación desde el final de la intervención, se ha evitado la aparición de hipotermia o los problemas respiratorios para así omitir errores en las mediciones bioquímicas. El tipo de anestésico y la vía de administración dependen del tipo de animal y del tipo de experimentación. De las tres vías posibles de administración de la anestesia general (endovenosa, endoperitoneal e inhalatoria) se escogió la segunda por ser eficaz, cómoda y rápida; además pueden administrarse grandes cantidades de fármaco y causan un mínimo dolor y stress al animal; de todas maneras en estos pequeños animales la literatura describe el uso sin distinción tanto de la vía e.v. como de la i.p. Quizás un problema adicional con la vía e.v. es la sedación previa del animal para incanular la vena, hecho que provocaría un stress añadido. La administración endovenosa presenta las ventajas de controlar bien la profundidad de la anestesia, y en consencuencia también la cantidad de fármaco a administrar, pero en animales pequeños, como la rata albina, este control no se verifica y además existen problemas técnicos en la adminstración endovenosa. En el estudio bioquímico-clínico se usó el hidrato de cloral por ser el anestésico con una sedación rápida (10-15 min), duración anestésica alta (hasta 160 minutos) y con un tiempo alto de duración del sueño (hasta 6 h) a la dosis administrada sin depresión (hang over), y por tanto el animal durante el postoperatorio tendría un periodo más largo de sedación. Por otro lado, este fármaco posee pocos efectos depresores en la función neural respecto a los otros anestésicos, hecho que convenía a nuestro protocolo para permitir el funcionamento de las uniones neuroenterocíticas y el control neural de la función intestinal y además no altera el normal funcionamiento cardiorespiratorio durante sus efectos anestésicos a las dosis usadas. Aunque se ha señalado que puede provocar ileo paralítico, estudios posteriores han demostrado que si administrado diluido (al menos 36 mg/ml), como nuestro caso, no se observan estos efectos colaterales(394). ¿Puede la anestesia endoperitoneal afectar al protocolo, que se basa en estudios de cirugía gastrointestinal?. En el estudio bioquímico-clínico, al tratarse de una sola dosis y contando con la rápida absorción peritoneal, el fármaco se considera ya absorbido cuando el animal ya ha superado la primera intervención En el estudio de supervivencia, los animales debieron permanecer anestesiados durante toda la experimentación. En consecuencia se escogió otro anestésico, que fue el uretano, que es el que posee una anestesia más prolongada a dosis únicas (hasta 10-12 horas) y mantiene durante todo su efecto buenos reflejos cardiovasculares. La vía utilizada también fue la intraperitoneal. Los efectos cancerígenos atribuidos a este fármaco no se observan en estudios de tiempo no prolongado, como es el caso del nuestro.

El sistema para la adminstración de la hidratación parenteral fue el diseñado por Steffens en 1969, con modificaciones (Figura 6-1). En este sentido solo se ha introducido un catéter endovenoso (ya que el fármaco es admnistrado s.c.) conectado al adaptador rotatorio y circundado por un catéter metálico elástico. El peso del dibujo ha sido sustituido por un pedestal unido a la rejilla de la jaula del animal y la bomba de infusión es de tipo continuo que permite la entrada de líquido contínua, evitando el riesgo de la obstrucción por coágulos de las bombas de infusión a impulsos.

La alteración más importante en estos animales con patología que provocan la creación de un tercer espacio intestinal es la hipovolemia. De ahí que en en las patologías oclusivas intestinales e isquémicas la administración de líquidos sea un objetivo terapéutico fundamental. En el estudio de supervivencia una parte de los animales han sido hidratados y para ello se tuvo que escoger el tipo y la cantidad de infusión a administrar. Ya es conocida la pugna científica en torno al uso de coloides versus cristaloides en la recuperación de la

hipovolemia. Así los coloides, con pocas cantidades, debido a su efecto osmótico, recuperan más rápidamente la hipovolemia, pero si existe concomitantemente una lesión capilar pulmonar por hipoperfusión, los coloides pueden filtrarrse hacia el intersticio y provocar ARDS. Los cristaloides, por otro lado, necesitan de grandes cantidades para sobreponer la volemia debido a su nulo efecto osmsótico y con ello pueden provocar un aumento descontrolado de la presión de enclavamiento pulmonar (PWAP) y con ello edema de pulmón(395). En este estudio se ha optado por una solución intermedia: solución de Ringer lactado (solución muy consensuada de administración en estas patologías quirúrgicas) con la adición de albúmina sérica bovina para proporcionarle una ligera carga oncótica y de esta forma evitar introducir una cantidad exagerada de cristaloides. Con la adminstración de Ringer lactado, que posee poca cantidad de cloro, se ha evitado incrementar la acidosis que ya de por sí presentan estas patologías. El porcentaje de albúmina no es tan alto como para provocar su salida al intersticio pulmonar. No se ha controlado la diuresis ni se ha medido la PVC, ya que únicamente el objetivo es estudiar la supervivencia de los animales y no las variaciones hemodinámicas en curso de estas patologías, aunque obviamente un aumento de dicha supervivencia indica un mantenimiento de las constantes hemodinámicas y a paridad de condiciones de los animales en su punto de partida, los efectos de la hidratación y de la acción del fármaco son los responsables de la variación de los resultados. La hidratación de estos animales, además de permitir verificar su utilidad en la recuperación de la volemia, ha permitido el contar durante todo el protocolo con un volumen sanguíneo suficiente que permitiese la extracción de sangre, según las pautas establecidas, sin riesgo a crear en el animal una hipovolemia mortal.

El SMS 201-995 fue cedido por la industria Italfármaco, que posee la licencia suiza de Sandoz en Italia para la comercialización del fármaco. Las dosis administradas dependieron del peso del animal en el momento de su administración y fueron diluidas en suero salino fisiológico para proporcionar un volumen consistente a suministrar ya que el medicamento está comercializado para su uso en humanos, y en consecuencia, una ampolla de octreotide no significa en el caso de la rata el volumen de una única dosis. Las muestras de sangre se centrifugaron y el suero se conservó a -80ºC hasta concluir la extracción de todas las muestras. Los mismos reactivos, la misma persona y el mismo aparato calibrado sirvieron para analizar todas las muestras (cl, Na, K, bicarbonato, urea y Pi, según el caso). En las preparaciones histológicas se usaron los protocolos usuales para fijar, incluir, cortar y colorar. Las muestras para el microscopio electrónico siguieron un protocolo distinto y fueron limpiadas con ultrasonidos para eliminar impureza, fijadas con glutaraldehido y después de la deshidratación se escogió el método de Critical Point Dryer para su secado antes de su lectura al miscroscopio de barrido. Este método es el ideal en caso de muestras que pueden cambiar su estructura durante los procedimientos de deshidratación Otro método que podría haberse utilizado era la criodesecación o "Freeze Drying", pero la muestra debe ser de tamaño muy pequeño y eso hubiera evitado menor superficie intestinal de estudio. Por otro lado, esta última técnica es más lenta al requerir varios días de sublimación.

VI.2.2. Sobre los métodos.

De acuerdo a los objetivos trazados en este estudio se han construido tres protocolos para estudiar ampliamente los efectos del octreotide en las 6 patologías estudiadas. En su conjunto, se ha estudiado la oclusión intestinal bajo las tres formas clínicas que más se presentan en el hombre (oclusión total, parcial y oclusión con compromiso vascular) y se ha estudiado la isquemia mesentérica también bajo las tres formas clínicas que se presentan con

más frecuencia (isquemia total irreversible con infarto, isquemia local e isquemia temporal con revascularización). Las seis lesiones quirúrgicas han querido reproducir estas seis patologías como **cuadros agudos**, de tal modo que se ha estudiado el efecto del fármaco en situaciones de patología quirúrgica de urgencia. De acuerdo a la planificación estadística que se ha querido aplicar para aportar fiabilidad al estudio, el protocolo bioquímico-clínico ha seguido una distribución de diseño factorial, para ello se ha agrupado el menor número de animales posible, de acuerdo a las normativas éticas de experimentación, en cada sección; de este modo se han obtenido 12 grupos (6 con tratamiento y 6 controles) correspondientes a las 6 patologías en estudio. Las otras dos partes del trabajo han querido observar los efectos del fármaco (solo o asociado a hidratación) en las mismas patologías que se han practicado como letales y en consecuencia la variable supervivencia ha sido la estudiada. Además, en los animales que eran hidratados nos permitió poseer un volumen sanguíneo durante toda la experimentación suficiente para obtener muestras periódicas de sangre y con ello medir el BUN y el fósforo inorgánico. La distribución de animales en estas 2 partes del trabajo ha seguido los mismos criterios que el estudio bioquímico-clínico. En el estudido histológico con microscocpio óptico las muestras de tejidos pudieron obtenerse de los 120 animales, una vez vaciado el contenido intestinal y se fijaron rápidamente en formol diluido. Por las características del proceso, el estudio histológico al microscopio electrónico precisó de animales adicionales, que fueron 4 por patología (2 tratados, 2 controles) y que fueron sometidos al mismo protocolo que los 120 animales del primer estudio.

Con el objetivo de recoger el mayor número de datos en el primer estudio, el protocolo contempló la medición de variables cuantitativas y cualitativas. Las variables cuantitativas fueron los electrolitos intestinales y sanguíneos, el volumen intestinal, el diámetro intestinal y el perímetro intestinal. Se escogieron como electrolitos el Na, el Cl, el K y el bicarbonato: los tres primeros porque son los que oscilan patológicamente en curso de oclusión e isquemia intestinal debido a las alteraciones en los procesos de absorción-secreción y el bicarbonato porque orienta la situación del equilibrio ácido-base y por su compromiso en los procesos de absorción que se alteran en estas patologías; el volumen intestinal se recogió para comprobar en que medida en estas patologías se verifica una absorción de agua bajo el efecto del tratamiento; los electrolitos sanguíneos fueron medidos para estudiar los efectos del equilibrio electrolítico en curso de estas patologías y en que medida los efectos del fármaco sobre la absorción-secreción intestinal tienen en la homeostasis del organismo; el diámetro del asa, como medida directa de la dilatación intestinal y el perímetro abdominal como dato para controlar la distensión abdominal en curso de estas patologías. Los datos cualitativos (color líquido peritoneal, aspecto contenido intestinal y aspecto asas intestinales) permiten reflejar macroscópicamente el alcance de las lesiones y si las acciones del fármaco son tales para poder comprobar diferencias macroscópicas respecto a los animales controles. El estudio histológico óptico y microscópico se basó en las muestras de intestino más cercanas a las lesiones: de esta manera se quiso comprobar si el fármaco preservaba la morfología normal en la parte del intestino que más sufrió. La duración de la fase A (1 semana) se considera como la más idonea por los grupos experimentales. La duración de la fase D en este estudio fue distinto en los diversos grupos: OVMTP duró 7 horas porque en estudios preliminares se observó que los animales con esta patología letal empezaban a morir a partir de este tiempo; el resto de patologías duró 36 horas: un periodo suficiente para comprobar los efectos del fármaco sobre un intestino con lesiones letales y para evitar que los animales empezaran a manifestar la clínica agua de estas patologías (vómitos, diarreas sanguinolentas, etc). La Fase E se desarrollo cronológicamente para que los datos no se interfirieran entre sí: el animal fue anestesiado con éter

superficialmente para evitar alterar los valores cualitativos y cuantitativos. Se midieron posteriormente las variables cualitativas y cuantitativas externas, se aisló la vena hepática portal para la extracción de sangre venosa y finalmente se aisló el intestino con la medición del volumen del contenido intestinal y la fijación de la muestra histológica. El estudio con microscópico electrónico no precisó obtener datos bioquímicos y clínicos, obteniendo únicamente la muestra histológica. Para su limpieza se usó suero salino fisológico y con ello poder mantener el equilibrio intermembranas estable.

El estudio de supervivencia permitió observar la acción solitaria del fármaco o asociada a hidratación en estas patologías letales, por lo que todos los mecanismos endocrinometabólicos del stress por esta situación de catabolismos se añaden los efectos fisiopatológicos desencadenados por las mismas patologías. El efecto neto del fármaco se obtuvo -en términos de supervivencia- en la tercera parte parte del estudio (sin hidratación), mientras que el efecto combinado hidratación-fármaco se estudio en la segunda parte del trabajo: no se trató de una verdadera nutrición parenteral por lo que el catabolismo debido a estas situaciones de stress también se manifestó en estos 120 animales. Como ya se ha comentado anteriormente, los animales hidratados presentaron un volumen sanguíneo suficiente para extraer periódicamente muestras de sangre para analizar el fósforo inorgánico y la urea. Se escogieron estas dos variables en base a las siguientes razones: 1. El fósforo inorgánico se origina de la disgregación de las células de la mucosa intestinal y en consecuencia es un dato que determina un grado de isquemia intestinal. Es cierto que la isquemia debe ser alta para que pase el fósforo pase el filtro hepático. 2. La rapidez en la verificación de la elevación de fosfato es paralela a la gravedad -en extensión y/o en intensidad de la isquemia celular; 3. El organismo reacciona frente a la hipovolemia con una disminución de la diuresis, y con ello un aumento de la BUN, de ahí que la elevación de la BUN sea una variable que vaya paralela al incremento de la hipovolemia; 4. Un aumento considerable de la BUN puede indicar un fallo prerrenal por hipovolemia; 5. La hipovolemia es inicialmente compensada por la utilización de agua libre procedente del catabolismo celular y de la oxidación de los ácidos grasos. Esto comporta, además de hipocloremia e hiposodemia, un ulterior aumento del BUN por el catabolismo proteico, de ahí que, en este sentido, un aumento del BUN puede también indicar un aumento del catabolismo. Si consideramos que tanto en la oclusión intestinal como en la isquemia mesentérica se ponen de manifiesto una situación de hipovolemia y, en ausencia de una correcta correción metabólica, una situación de catabolismo y el sufrimiento celular conduce a la isquemia, tanto el Pi como la BUN pueden ser variables que medidas en el tiempo pueden indicar el grado de hipovolemia o deshidratación (BUN), el grado de catabolismo (BUN) y el grado de sufrimiento celular isquémico (Pi). Se descartó la medición del hematocrito por no ser un parámetro que indique la evolución metabólica del animal, por la hemodilución que comporta la hidratación constante, por las variaciones que normalmente aparecen en curso de hipovolemia y que no reflejan el estado de hidratación, porque no es un parámetro valorable en casos de isquemia no obstructiva donde se pierde sangre en el intestino y por la cantidad de sangre adicional que hubiera sido necesario extraerse. Por todo ello, si bien el hematocrito en caso de obstrucción intestinal se eleva proporcionalmente al grado de obstrucción, la práctica clínica corriente usa los valores de la BUN y de los electrolitos para la regular la terapia hidratativa(396). La periodicidad en la medición del BUN y del Pi se determinó en base a obtener unos datos que permitiesen intentar trazar una curva de evolución sin dejar demasiado espacio entre mediciones y sin realizar un número de extracciones que superaría la capacidad de supervivencia del animal por la hipovolemia producida. Los animales hidratados recibieron un volumen de Ringer lactado de 0.25 mL/100 gr peso/24 h Este

volumen administrado es el recomendado como necesario en animales que deben ser hidratados por vía intravenosa por tener privada la consumición de agua por vía oral durante un postoperatorio normal, sin tener en cuenta el tipo de lesión practicada(397) y responde por tanto a las necesidades hídricas normales. La hidratación del animal en esta parte del estudio tuvo dos objetivos: 1. Proporcionar al animal un volumen hemático suficiente para todas las extracciones que iban a ser efectuadas; 2. Estudiar los efectos combinados de una hidratación normal junto al fármaco como terapia para estas patologías. Ya que no se efectuaron mediciones electrolíticas hemáticas durante todo el estudio, la hidratación no fue en este sentido terapeúticamente controlada, y en consecuencia, indirectamente através de la BUN pudo saberse que grado de deshidratación pudiera sufrir el animal, aún cuanto hidratado; decimos indirectamente porque las variaciones del BUN en estas patologías no representó únicamente -como ya se ha indicado anteriormente- el grado de deshidratación. Esta constancia en la velocidad de hidratación permitieron que todos los datos fueran homogéneos al recibir cada animal y por cada patología exactamente el mismo tipo de tratamiento. Las venas caudales se eligieron para extraer la sangre para medir el BUN y el Pi; por lo tanto en el caso del Pi se midieron los valores sistémicos y no los de la circulación portal y por lo tanto, su elevación indicará un grado de isquemia intestinal importante.

Los cuidados pre y postoperatorios recibieron en este trabajo un trato preferencial. De esta manera la aclimatación de una semana -como se realiza en la mayor parte de los laboratorios- permitió observar a los animales y eliminar aquellos que por determinados signos no eran aptos para entrar en el protocolo. Durante la aplicación de los tres protocolos se concretaron controles severos de las técnicas para eliminar a los animales que por diversas causas pudieran alterar los resultados finales.

Las técnicas operatorias fueron todas ellas sencillas pero planificadas para reproducir en los posible las mismas situaciones patológicas. Fueron todas ellas patologías letales -excepto OVMTT- y efectuadas de forma aguda, por lo que los mecanismos fisiopatológicos desencadenados fueron diversos a los que se pudiesen haber obtenido con la cronificación de las lesiones. Las lesiones isquémicas tuvieron un periodo de observación para verificar las manifestaciones debidas a la falta de aporte de sangre (cambio de color, hiperperistaltismo, etc) y con ello asegurararse del tipo de lesión practicada. Las maniobras quirúrgicas para aislar estructuras fueron las comúnmente estandarizadas en los libros de cirugía experimental. El tiempo de oclusión en OVMTT fue de 90 minutos, de acuerdo a otros trabajos(364),(370) en los cuales por encima de este tiempo las lesiones intestinales no eran recuperables debido a la isquemia intestinal irreversible y a la alta mortalidad por trombosis mesentérica. De esta manera podían observarse los efectos del fármaco sobre un intestino isquémico recuperable y de sus efectos sobre la revascularización sin superponer una mortalidad por trombosis intestinal. Una isquemia intestinal irreversible era ya programada en la patología OVMTP.

Los cuidados postoperatorios siguieron las correspondientes exigencias técnicas y éticas para no alterar los resultados finales y además de los cuidados generales, se controló la respiración y la hidratación, que en el caso del estudio bioquímico-clínico fue subcutáneo: se descartaron la vía oral (por la posibilidad de provocar vómito), la vía intraperitoneal (por la posibilidad alta de lesionar vísceras por la dilatación de las asas) y la vía endovenosa (por el corto tiempo del estudio). La hidratación se realizó con cristaloides para no interferir con el equilibrio hidro-electrolítico en estudio. Tanto los laterales como el dorso son las vías más comunes de administración subcutánea de medicamentos. Se usó la lateral por estar ausente de pelo al rasurarse durante la primera intervención. Como la cantidad de líquido a administrar fue alto (2 mL) para evitar pérdidas, cuando se introducía la aguja se hacia un pequeño viraje a mitad de penetración; de esta manera se conseguía crear una cámara o

ampolla cerrada que contenía el fármaco.

Es razonable asumir que los animales son capaces de experimentar sensaciones dolorosas. Aunque los mecanismos de nocicepción han sido ampliamente estudiados no parece que las vía nociceptivas sean iguales a las del hombre, por lo que su capacidad para sentir dolor posiblemente exista. Por ello se observaron los animales durante el postoperatorio durante el estudio b-h (el único donde los animales no estuvieron anestesiados durante todo el tiempo del experimento). Si se comprobaba la presencia de cambios en el comportamiento habitual de los animales (inmovilidad en una zona de la jaula, ausencia de respuesta a estímulos, posición fetal en decúbito prono, etc) los animales fueron sedados con un derivado opiáceo (buprenorfina) según se indica en material y métodos. Fue necesario mantener despiertos a los animales durante esta fase para poder reproducir mejor las alteraciones bioquímico-clínicas que se suceden en curso de estas patologías en humanos.

Todos los electrolitos en el estudio b-h furon obtenidos como mEq/L, es decir, concentraciones séricas y concentraciones intestinales. Además se calculó el contenido total de los electrolitos en intestino con el objetivo de verificar si las variaciones en el volumen intestinal iban acompañadas de variaciones en el contenido de electrolitos.

Durante el estudio de la supervivencia, el control de los animales se efectuó cada 30 minutos, exceptuando OVMTP, que fue cada 15 minutos. La muerte se verificó por parada cardiorespiratoria y no muerte cerebral, ya que las lesiones producidas quirúrgicamente, llevadas a la letalidad, no conllevan un estado vegetativo por parte del animal. En definitiva se trataba de conseguir una verificación de exitus uniforme para todos los animales. La colocación de un abocath intraperitoneal permitió introducir el anestésico cada vez sin tener que pinchar sucesivamente, evitando así la posible perforación visceral.

El estudio histológico se efectuó siguiendo los pasos normales de obtención de la muestra, limpieza, fijación planar, deshidratación, inclusión en parafina, corte en muestra finas para mejor lectura de las muestras, desparafinación y coloración. En base a la propuesta de un score para poder cuantificar las diferencias entre los grupos tratados y los controles, se coloraron con cuatro protocolos distintos y los datos obtenidos de la lectura de todos ellos permitieron rellenar cada score. La hematoxilina-eosina se utilizó por ser la coloración standard en histología, la hematoxilina floxina para observar el grado de congestión, el tricrómicro de Masson con verde luz para observar las alteraciones del tejido conectivo de los distintos estratos y el método PAS para las células caliciformes y la barrera mucosa. El colorar las muestras según cuatro métodos distintos también permitió obtener el máximo de información posible sobre las lesiones histológicas desencadenadas por estas patologías para obtener un conjunto de datos para futuros estudios del trabajo. Este objetivo también fue la razón por la cual se efectuese un inicio de estudio ultraestructural con microscopio electrónico de barrido; de ahí que solo se usasen dos animales por patología y grupo y solamente se realizase una descripción histológica de las lesiones sin confeccionar un estudio cuantitativo de diferencias tratados-controles. Consideramos crear un score con los resultados de las muestras analizadas en el microscopio para poder confrontar cuantitativamente las diferencias descriptivas de las lesiones entre tratados y controles. Creamos una escala con todas la variables posibles -valorables a su vez en escalas cuantitativas- que abarcase todos los estratos histológicos del intestino, así como todas las lesiones que hasta el momento se asocian a los efectos fisiopatológicos de la oclusión y de la isquemia intestinal. El score que hemos propuesto ya ha sido aplicado con éxito en otros estudios aún no publicados, donde se creaba una situación de shock hemorrágico, por lo cual se trata de una escala de medición de lesiones histológicas intestinales que deberá ser estudiado más a fondo para verificar si su uso puede aplicarse universalmente en lesiones intestinales del grupo patológico vascular-

inflamatorio. La ideación de este score creemos que es lo suficiente estricto para valorar las diferencias entre tratados y controles.

El diseño estadístico ha sido complicado y se ha realizado en el Departamento de Epidemiología Clínica del Instituto de Investigaciones Farmacológicas "Mario Negri" en uno de sus campus de Milán, utilizando el sistema estadístico SAS que ha sido programado para estudios estadísticos biológicos; por ello hemos descartado el uso del paquete estadístico SPSS por ser un programa concebido para estudios sociológicos. Cada parte del trabajo ha tenido un análisis estadístico distinto. De esta manera, en el estudio bioquímico-clínico se ha usado el análisis de la varianza sobre un diseño multifactorial para los datos cuantitativos y diagramas cruzados para los datos cualitativos. Las bases estadísticas fueron las comunes para cualquier estudio: dimensión del experimento, número relativo de individuos del grupo y randomización. El estudio bioquímico-clínico fue preparado para poder ser analizado con un análisis avanzado de ela varianza en base a un diseño factorial por dos razones fundamentales: 1. En un diseño no factorial se necesitan el doble de observacicones que eun diseño factorial; 2. El diseño factorial permite una comparación del efecto de un factor con niveles diferentes del otro, es decir, permite la detección de una interacción entre los dos factores; de esta manera, podemos estudiar los efectos principales, la interacción de dos y tres factores y el residual o porcentaje de error en el que los efectos no explican los resultados obtenidos. En base a estas premisas hemos podido estudiar los efectos de las patologías independientemente del tipo de tratamiento (placebo u octreotide), los efectos del tipo de tratamiento independientemente de las patologías y la interacción entre patología y tratamiento, descomponiendo el análisis de la varianza en tres variables independientes (patología, tratamiento, interacción patología-tratamiento). Estos tres niveles han aportado suficientemente información, según un analisis de la varianza, en base a las premisas apuntadas en los materiales y métodos, y estudiando la significación estadística con el test de Fischer para cumplir con los objetivos de esta parte del trabajo. Nos planteamos efectuar un estudio estadístico riguroso adoptando tres decisiones estadísticas: 1. El número de animales ha sido 10 en cada grupo, según el mínimo error calculado, y por ello la significación estadística solo era afirmativa si la P era menor a 0.001 (significación estadística alta). Esta alta exigencia en las diferencias ha permitido dar una rigurosa validez a los resultados del trabajo; 2. Se ha incluido el análisis de la covarianza cuando no se observó una diferencia significativamente estadística en los datos basales de los animales, fueran estos de séricos o clínicos, es decir, cuando se sospechó la presencia de una variable independiente susceptible de influenciar la variable medida. En este análisis, se incorporaban los resultados finales del protocolo de estas mismas variables y se incluía en el estudio esta variable independiente sospechosa para observar si las diferencias observadas eran significativas, por lo que entonces los animales partieron en disparidad de condiciones y los resultados por consiguiente, no podrían considerarse significativos y desechables; 3. Análisis de la sensitividad: considerando que en una patología, OVMTP, los animales eran sacrificados 29 horas antes respecto al resto de patologías, se realizó el mismo análisis de la varianza sin considerar esta patología para comprobar si los resultados con las seis lesiones difería del efectuado excluyendo OVMTP.

Los diagramas cruzados han sido estudiados comparativamente según el porcentaje absoluto y relativo del tipo de lesiones. No se han efectuado estudidos estadísticos de estos datos cualitativos al considerarlos solamente un complemento a añadir al estudio histológico mediante el score.

En las otras dos partes del estudio nos interesaba medir la cantidad de tiempo y la variabilidad en el tiempo de determinados valores previo a un desenlace, que era la muerte por parada cardiorespiratoria. Se trataba, por tanto, de efectuar una análisis de la

supervivencia. Este estudio de la supervivencia contaba además con valores estadísticamente censurables. A lo largo de los últimos 25 años se han propuesto numerosos modelos para analizar la supervivencia (Lawless, Cox y Oakes, Prentice, etc). No se han efectuado tablas de vida porque nuestro propósito no era mostrar un patrón de supervivencia de un grupo de individuos a lo largo de su vida, mediante tasas específicas por edades, ya que todos los animales tenían la misma edad y la muerte era un hecho programable al ser sometidas a lesiones quirúrgicas letales. En este caso optamos por efectuar tablas de vida especiales dividiendo el periodo de seguimiento en intervalos de tiempo. Como en nuestro caso los datos sólo podrían obtenerse en forma de grupo y ya que esto puede implicar una elección arbitraria de los intervalos de tiempo, utilizamos el método de Kaplan y Meier (1958) para nuestros análisis de supervivencia. De esta manera los datos se analizan como si estuvieran agrupados en un gran número de intervalos de tiempo tan cortos como la precisión del registro lo permita. Ya que la supervivencia se registró con la precisión de 15/30 minutos-1 hora, según patología, los intervalos utilizados fueron de esta dimensión. Para comparar los dos grupos de datos (tratados y controles) se utilizó el logrank test o prueba del rango, tomando como hipótesis nula de que el riesgo de muerte es el mismo para los dos grupos.

En el primer estudio de supervivencia, los animales sufrieron extracciones de sangre caudal para la medición de BUN y Pi, con el objetivo de estudiar el comportamiento de estas dos variables a lo largo de todo el periodo de supervivencia de los dos grupos de animales y para cada patología. Para poder obtener el máximo de datos, los resultados han sido analizados bajo los siguientes estudios:

1. Presentación de la evolución del Pi y BUN, siguiendo las curvas de Kaplan y Meier, efectuando tablas de vida especiales dividiendo el periodo de seguimiento en intervalos de tiempo, que según los grupos según los cuales se tomaban muestras a tiempos tan cortos como la precisión del registro lo permitió y que oscilaron según el tipo de patología entre 3 horas y 24 horas.

2. Estudiar la cuantificación de la variación del BUN y Pi para cada patología y con ello observar la magnitud de las alteraciones que representan dichas variables. Se trataba de buscar un método que observese lo más hogoneamente las diferencias en la variación de estas variables. El método usado fue medir el área bajo la curva según la regla del trapecio con las siguientes condiciones: la curva debía ser la natural con los datos obtenidos en el estudio y debía contener todos los animales en cada grupo y para cada patología, de ahí que se estudiaron las diferencias de área hasta el punto de la curva donde en uno de los dos subgrupos moría el primer animal. El método estadístico utilizado fue el análisis de la varianza, tomando como variable dependiente el área bajo la curva, en forma de dos valores: el natural y el Ln

3. Medición y comparación de la velocidad de las variaciones de BUN y Pi y con ello analizar las diferencias en la rapidez de las alteraciones de estas dos variables. Estos datos se obtuvieron para que con los resultados del punto 2 se pudiesen obtener una imagen lo más aproximada posible de la variabilidad y su significado del BUN y del Pi respecto al tiempo en estas patologías. Para comparar la velocidad en la variación de BUN y Pi era necesario el construir, a partir de los datos obtenidos en el tiempo de estas variables, una curva que representese la evolución de esos datos y que dicha curva fuese lo más fiel posible a dicha evolución y estadísticamente congruente. Se podieron optar por dos soluciones: modelos mínimos y modelos ajustados. En ambos se analizaron los datos en forma de Ln. Modelos mínimos fueron aquellos en los cuales se confrontaban los datos del polinomio más bajo con significación estadística y modelos ajustados son aquellos con el más alto grado o potencia del polinomio que satisfaga la significación estadística. Descartamos el segundo

modelo ya que observamos grados de polinomio que en algunas patologías, como la OIP alcanzaban el 6º grado. Con ello se obtenian curvas que era imposible interpretarlas desde un punto de vista clínico. Con los modelos mínimos, se obtenían gráficas que alcanzaban una interpretación razonable, si bien en algunas patologías el estudio observó que los modelos de curva entre tratados y controles seguían un trazado de potencia diferente, de ahí que la significación estadística se obtuvo confrontando grado por grado y las diferencias en grados no superponibles se analizaron desde un punto de vista observacional. De cada curva, se obtuvo la función matemática de la variable dependiente (LnBUN o LnFOS) con la interceptación de la curva o β_0 y el modelo mínimo del tiempo (β_1 a β_x). Los modelos mínimos para cada patología fueron confrontados entre tratados y controles mediante el análisis de la varianza. En este análisis, el modelo representaba el tiempo como indicador de la evolución de la variación de BUN o Pi; de tal manera que si la R-cuadrado era baja y con ello no significativas las diferencias entre las curvas, se podrían barajar otras causas en la evolución de las varibales BUN y Pi. La fuente del estudio fueron el número de datos de Pi o BUN obtenidos durante todo el el estudio, hasta el último animal vivo.

VI.3. Discusión sobre los resultados.

VI.3.1. Resultados del estudio bioquímico-clínico.

El presente trabajo fue diseñado para aportar más información acerca los efectos que el SMS 201-995 realiza sobre las funciones intestinales en condiciones patológicas; sin embargo también nos ha proporcionado información valiosa sobre la fisopatología de estas lesiones de interés quirúrgico. Anteriormente se ha discutido el papel que la somatostatina posee sobre las diferentes funciones intestinales y los posibles mecanismos -algunos de ellos aún no conocidos- con los que se sirve esta hormona para ejercer dichos efectos en condiciones fisiológicas. Partiendo de la base farmacobiológica(300),(301) que el octreotide utiliza las mismas vías que la somatostatina biológica hemos creado 6 patologías intestinales de interés quirúrgico (3 diferentes modalidades de oclusiones y 6 formas diferentes de isquemia intestinal) para comprobar si en estas condiciones el derivado sintético de la somatostatina ejercía algún tipo de acción positiva. Para ello hemos dividido el trabajo en tres partes, en el primero de los cuales se estudiaban los efectos del fármaco sobre los procesos de absorción-secreción intestinal y en consecuencia la capacidad para regular el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base en las 6 patologías a través de la medición intestinal y sérica de Na, Cl, K y bicarbonato y el volumen intestinal antes y después de centrifugar; se han medido otros parámetros clínicos - cuantitativos: diámetro intestinal y perímetro abdominal y cualitativos -aspecto contenido intestinal y asas intestinales y color líquido peritoneal; y se han estudiado las lesiones anatomopatológicas provocadas por las patologías inducidas y los efectos del fármaco con lecturas al microscopio óptico y electrónico de barrido. La supervivencia con y sin hidratación ha sido la variable medida en los otros dos estudios, el primero de los cuales ha comportado, además, la medición del BUN y del Pi como medidas indirectas de los efectos del fármaco sobre la deshidratación, el catabolismo y el efecto citoprotector sobre la isquemia provocada por las 6 lesiones quirúrgicamente inducidas.

En el estudio bioquímico-clínico, la observación efectuada sobre los 120 animales durante la semana de aclimatación fue completada con las mediciones séricas basales de Na, Cl, K y bicarbonato. En este sentido todos los animales obtuvieron un valor sérico de estos electrolitos dentro de los rangos de normalidad por sexo y edad de la firma importadora de los animales, por lo tanto no fue excluido ningún animal y todos entraron en la experimentación

en las mismas condiciones bajo este punto de vista, y considerando además que los métodos a las que fueron sometidos fueron iguales, las diferencias observadas al final de la experimentación son de atribuir a las únicas diferencias practicadas entre los protocolos de tratados y controles. Estos 120 animales, randomizados, fueron sanos y entraron en la experimentación en las mismas condiciones desde el punto de vista de los electrolitos en estudio.

El análisis estadístico de los tres niveles del estudio bioquímico-clínico de los datos intestinales (electrolitos y volumen intestinal) en la Fase C muestra resultados significativos. De esta manera, considerando solamente las 6 patologías (primer nivel), observamos diferencias estadísticamente significativas entre los electrolitos intestinales y en el volumen intestinal con y sin centrifugar; es decir, sin tener en cuenta el tratamiento (octreotide o placebo), el tipo de patología influencia las funciones absorción-secreción de electrolitos y de agua a nivel intestinal - y en consecuencia las concentraciones y secreciones de Na, K, Cl y bicarbonato-. Este resultado lo consideramos como una prueba de verificación de los métodos utilizados en el estudio ya que es evidente que las 6 patologías estudiadas presentan un cuadro fisiopatológico distinto ya explicado en nuestra introducción, que en gran medida podemos dividir en lesiones oclusivas y lesiones isquémicas y por tanto, observamos unos resultados que eran los esperados. Estudios realizados a lo largo de todo el siglo XX (ver introducción) ya han demostrado como los procesos de absorción-secreción hidroelectrolítica intestinal se alteran en estas patologías por mecanismos, que si bien en algunas de ellas son iguales cualitativamente (oclusión intestinal parcial o total, por ejemplo), no lo son cuantitativamente, y en consecuencia los efectos producidos en la homeostasis del organismo son también distintos.

En el segundo nivel de estudio, los animales han sido divididos según el tipo de tratamiento sin tener en cuenta la patología, es decir, tratados con octreotide y controles: en todos las variables bioquímicas estudiadas (Na, Cl, K, bicarbonato intestinal -concentración y contenido total- y volumen intestinal con y sin centrifugar) aparecen diferencias significativas entre tratados y controles. Estudios realizados precedentemente, sea in vivo que in vitro(295),(398) ya han demostrado la eficacia del octreotide sobre los procesos de absorción-secreción intestinales en condiciones fisiológicas; solamente la oclusión intestinal ha sido estudiada como patología, pero en base a dos electrolitos: Na y K(399) y tres electrolitos: Na, K y Cl(400) como concentración y contenido intestinales. En nuestro trabajo, y por primera vez, se han estudiado conjuntamente 6 patologías y dicho estudio ha comprendido 4 electrolitos séricos e intestinales (concentración y contenido) más el líquido intestinal. Hemos observado que creando un lote de animales mixto según el tipo de patología, tratando al azar la mitad de ellos con octreotide, aquellos animales tratados con el fármaco presentaron unos niveles de electrolitos intestinales -concentración y contenido total- y un volumen intestinal con y sin centrifugar que eran estadísticamente significativos diferentes respecto a los controles.

El Na y el K intestinal son inferiores en los animales tratados respecto a los controles, evidencia directa de un incremento en la absorción y/o un freno en la secreción en los tratados. La relación Cl/bicarbonato intestinal es inversa entre tratados y controles: los primeros presentan un cuadro más fisológico (bicarbonato superior al Cl) respecto a los controles (cuadro de acidosis intestinal con un aumento de Cl). Que duda cabe que en estas patologías escogidas el desequilibrio ácido-base es multicausal, pero estos resultados indican que una ausencia en las funciones de la homeostasis ácido-base intestinal en los animales controles ha influido en los resultados que se han verificado en los datos de los electrolitos séricos analizados.

Respecto al contenido total de estos electrolitos en intestino, las diferencias son más claras, pero en la misma línea, que las observadas con las concentraciones intestinales. Estos resultados también corroboran los obtenidos en otros estudios, utilizando sea el octreotide, sea su precursor, la somatostatina(399),(400).

Una vez observado que la función de absorción-secreción es mayormente mantenida en los animales tratados, estos resultados vienen corroborados posteriormente con los datos del volumen intestinal, con y sin centrifugar, que ha sido inferior en los tratados respecto a los controles, como era de esperar. Por lo tanto, el fármaco ha mejorado los procesos de absorción-secreción hidroelectrolítica intestinal, participando también en el control del equilibrio ácido-base, considerando todos los animales tratados respecto a los no tratados, sin tener en cuenta las patologías.

En estos dos niveles del estudio hemos incluido las 6 patologías del protocolo. Pero si observamos la metodología empleada, no todos los animales fueron sacrificados al mismo tiempo: los 20 animales de la patología OVMTP fueron eliminados a las 7 horas y no a las 36 horas, pues era un tiempo de supervivencia con un margen de seguridad en estudios previamente realizados, al ser una patología aguda con una mortalidad muy precoz, según indican los datos de supervivencia. Este hecho hubiera podido distorsionar todos los datos ofrecidos en estos dos niveles. Para evitar este error, se efectuó un análisis de la sensitividad en el cual se excluían los 20 animales del grupo OVMTP. No se observaron diferencias significativas respecto a los datos obtenidos con todas las 6 patologías; en consecuencia, esta variable -tiempo de eliminación del animal- no influyó en los resultados finales.

Hasta aqui hemos comprobado en este estudio un efecto del tipo de patología y un efecto del tipo de tratamiento sobre los niveles intestinales (concentraciones y contenidos totales) de los electrolitos y del volumen intestinal antes y después de la centrifugación. Al planificar el estudio como un modelo factorial 6 x 2, hemos podido también estudiar un tercer nivel: la observación de las influencias entre tipo de patología y tipo de tratamiento (efectos principales, efectos simples e interacciones). En primer lugar se ha evidenciado que estas influencias son significativas de tal modo que existe una interacción que demuestra que estas influencias entre patología y tratamiento sobre todas las variables estudiadas -electrolitos séricos e intestinales y volumen intestinal- no se combinan de manera aditiva, es decir, los efectos combinados de la patología y del tipo de tratamiento no son la suma de los efectos individuales de dicha patología y dicho tratamiento. En otras palabras, el octreotide actua de modo diverso, según la patología que se trate, sobre los procesos intestinales y viceversa, cada tipo de patología influencia estos procesos de diversa manera según se administre octreotide o no. Estudios farmacológicos más profundos deberán analizar el porqué de este modo de actuar del octreotide, pero a tenor de los resultados propuestos, el fármaco podría presentar una acción multimodal de recuperación de los procesos de absorción-secreción sobre los mecanismos fisiopatológicos que los alteran, como más tarde veremos.

Si analizamos los datos intestinales obtenidos por patologías y confrontamos los resultados de los controles y de los tratados observamos que OVMTP es la única patología que no ha respondido al fármaco, hecho obvio si consideramos que la oclusión isquémica es permanente, y por tanto, el octreotide no actuaría sobre un intestino necrótico; si aplicamos estos resultados al hombre, habría que descartar el octreotide como fármaco a administrar en las fases agudas de las isquemias intestinales completas agudas.

Las patologías exclusivamente oclusivas tratadas con octreotide mejoran el balance hidroelectrolítico intestinal, a través un mantenimiento de las funciones de absorción-secreción. La concentración intestinal de Na, Cl y K es más baja en los animales tratados. El equilibrio ácido-base presenta diferencias que son significativas entre tratados y controles:

aunque todos los subgrupos presentan un grado de acidosis, los tratados presentan unos niveles más altos de bicarbonato y más bajos de cloro. En consecuencia la bomba Na-K de las membranas basolaterales y los mecanismos de absorción-secreción intestinal parecen estar conservados en los animales tratados.

Las patologías isquémicas (OVMPP, OVMTT y OVMTP) presentan resultados dispares. Ya hemos observado como el octreotide no actua de igual manera en las 6 patologías y como cada patología altera el equilibrio hidro-electrolítico y ácido-base de distinta manera. Por otro lado hemos escogido tres patologías isquémicas representativas pero con consecuencias fisopatológicas diversas, sea cuantitativa como cualitativamente. En consecuencia, en la patología menos grave, OVMPP, observando los valores absolutos, es decir, el contenido total de electrolitos, los animales tratados mantuvieron los procesos de absorción-secreción del Na y del K. En esta patología existe un ileo paralítico por encima del punto de isquemia local ocasionado por la liberación intraperitoneal de mediadores de la inflamación y del sobrecrecimiento bacteriano en la zona isquémica(359); en consecuencia en los animales tratados hubo un mantenimiento de dichos procesos fisológicos intestinales que no tuvieron los controles. Otro dato a destacar de esta patología es el equilibrio ácido-base intestinal: en los animales tratados la concentración de bicarbonato fue mayor que los controles e inversamente la concentración del Cl; es decir, a pesar de tratarse de una patología que conduce a la acidosis en el medio intraluminal, los animales tratados pudieron aproximarse a los niveles ácido-básicos normales. Posteriormente, con la llegada de nuevos datos a esta discusión, analizaremos con más detalle las posibles causas de estos resultados.

La segunda patología isquemica estudiada es la OVMTP. No se han observado diferencias en el Na y el Cl intestinal (concentración y contenido total) pero sí hay diferencias en el K intestinal. Una primera aproximación nos apoya en la hipótesis que un intestino necrótico tiene perdidas sus funciones fisiológicas cuando pasa un tiempo suficiente para provocar la muerte celular, pues las lesiones celulares son irreversibles; en consecuencia no cabe esperar diferencias en los procesos de absorción-secreción intestinal, como así ha ocurrido con el Na. Sin embargo el K es significativamente más bajo en los tratados: podría decirse que ante dos intestinos necróticos, la diferencia en la concentración de K podría ser no ya de falta de absorción, sino de pérdida intracelular; es decir, hipotizamos que en los animales tratados la pérdida de K intracelular es menor. ¿El octreotide permetiría un grado menor de necrosis, quizás manteniendo un metabolismo anaerobio por más tiempo?. No se conocen efectos ni fisiólogicos ni farmacológicos en tal sentido. ¿El fármaco sería capaz de conservar la membrana plasmática de las células intestinales y evitar la pérdida de potasio?. Ulteriores estudios deben realizarse en este sentido. Considerando que en un intestino necrótico la creación de un tercer espacio intestinal comprende plasma y líquidos, ¿Sería menor la pérdida hemática en los tratados por conservación de las membranas?. Estudios histológicos realizados en este sentido nos podrán dar más luces ante esta hipótesis. ¿Podría tratarse de un error en la toma de las muestras debida al azar?. Creemos que una significación estadística tan apurada como el 0.0001 no puede ser debida al azar. Finalmente y como era de esperar también, ni los tratados ni los controles han sido capaces de controlar el equilibrio ácido-base intestinal.

La tercera patología isquémica estudiada ha sido la OVMTT. Aunque aquí la estudiamos solo en su fase aguda, los datos obtenidos son también muy importantes. No olvidemos que las isquemias intestinales son en su mayor parte no oclusivas permanentes, que un 10% de las isquemias intestinales lo son por hipoperfusión mesentérica(359), que en cirugía de urgencia y urgencias las situaciones de shock hipovolémico son superponibles, a nivel intestinal a esta patología y que los transplantes -hepáticos, fundamentalmente,

comportan tiempos de isquemia. En definitiva, la isquemia temporal es una patología quirúrgica relativamente frecuente. Por lo que se refiere a las primeras horas después del evento agudo los datos obtenidos los hemos considerado aquellos menos esperados de todos. Así observamos que los animales tratados han mantenido los procesos de absorción hidroelectrolítica de Na, K y líquidos. No es objetivo de este trabajo profundizar en los mecanismos de acción del octreotide sobre cada una de las patologías, aunque nos propondremos presentar un modelo de acción del SMS 201-995 una vez hayan sido discutidos todos los resultados obtenidos. Pero si consideramos, de acuerdo a otros autores(401) que las lesiones intestinales en las isquemias intestinales se verifican no en la fase isquémica, sino en la fase inmediata de revascularización, que es la que hemos estudiado, cabría preguntarse sobre un posible efecto citoprotector del fármaco como ya han apuntado otros autores(402). Si estos autores relacionan las lesiones intestinales y sus consecuencias -en esta patología- al acúmulo y liberación rápida de radicales libres del oxígeno como su causa principal, ¿tendría el octreotide un efecto anti-radicales libres del oxígeno?. Deberían realizarse otros estudios para aclarar estos resultados. Algunos trabajos, sin embargo, aunque no explicitan este efecto también han comprobado estas acciones del octreotide y la somatostatina: en transplantes hepáticos(403) y en la disminución del TNF(404),(405). Respecto al equilibrio ácido base, los animales tratados presentan unos resultados que indican un mejor control de la acidez intestinal en una patología donde cabe esperar un sobrecrecimiento bacteriano, pero considerando solamente el contenido total de bicarbonato no aparecen diferencias, por lo que la causa de la significación estadística de la concentración de bicarbonato entre tratados y controles sería un mayor volumen líquido en los segundos, es decir, corroboraría el hecho que en los tratados es mayor la absorción de líquido; por lo tanto en la OVMTT también el octreotide es capaz de influir sobre el equilibrio ácido-base intestinal, con un control de la secreción de bicarbonato, que es más baja que los controles

Por último hemos propuesto una patología mixta oclusión-isquemia intestinal, que es la OICE, que como tal, participa de mecanismos fisiopatológicos de la oclusión y de la isquemia parcial. Como cabía esperar, los animales tratados mantienen las funciones de absorción-secreción intestinal y del equilibrio ácido-base intestinal respecto a los controles. Sin embargo el hecho que todos los mediadores de la inflamación solo puedan extenderse por vía peritoneal(406), a diferencia de la OVMPP, donde podían hacerlo por vía intraluminal, puede explicar que los resultados obtenidos con esta patología sean más superponibles a OIC que a OVMPP.

Obviamente todos los movimientos de electrolitos en las 6 patologías han tenido que ser acompañados de movimientos de agua. En este sentido, ¿como se ha comportado el volumen intestinal en estas patologías?. Hemos medido dos volúmenes: antes y después de centrifugar. El primero, además del componente líquido contiene todo el material intestinal que el animal tenía antes de la intervención más las posibles pérdidas citológicas; el segundo solo contiene el líquido que la patología ha provocado (junto al propio fisiológico). De ahí que la discusión tenga que ser confrontando los dos datos. Las oclusiones intestinales presentan diferencias significativas: los tratados absorven más agua que los controles, de acuerdo lógicamente a la neta absorción de electrolitos, pues el agua acompaña a los movimientos intestinales de electrolíticos. OICE presenta resultados dispares: el contenido de líquido es menor en los tratados respecto a los controles, resultado esperable a tenor del mantenimiento de las funciones de absorción-secreción intestinal en los primeros; sin embargo el volumen sin centrifugar no presenta diferencias entre ambos subgrupos: ¿Hay que suponer iguales detritos en el grupo no tratado con diferente contenido líquido?. ¿De donde provendrían estos detritos?. Para responder a estas preguntas hay que comparar los volúmenes

de ambos subgrupos antes y después de centrifugar y se tendría que saber si algún animal en el grupo control presentó un excesivo volumen intestinal antes de entrar en el protocolo. Respecto al segundo aspecto, la SD no refleja una homocedasticidad alta, es decir, los animales se mueven en una desviación estandar muy paralela a los tratados (Figura 5-49). Respecto al primer aspecto (Figura 5-49, Figura 5-50, Figura 5-51 y Figura 5-52), observamos 10,2 mL (1,2) para OICEC y 8,7 mL (1,4) para OICEO antes de centrifugar y 6,9 mL (1,4) para OICEC y 4,3 mL (0,8) para OICEO, de tal modo que la diferencia de sedimentos son de 2,4 mL a 4,8 mL para OICEC y 3,8 mL a 5,0 mL para OICEO, prácticamente superponibles; en consecuencia hay absorción neta superior en el grupo tratado y los detritos son similares por lo que no cabe esperar histológicamente una diferencia morfológica importante en los controles que haga pensar en un aumento de material celular pérdido en la luz intestinal. Las patologías isquémicas, al igual que los resultados de los electrolitos presentan resultados dispares. En OVMPP, paralelo a un control de los movimientos electrolíticos en los tratados, el agua acompañaría, como en condiciones fisiológicas, a dicho movimiento. En OVMTP no hay diferencias, confirmando que ha desaparecido la función de absorción-secreción intestinal. Finalmente, en OVMTT nos encontramos con la misma situación que OICE. El volumen centrifugado es significativamente inferior en los tratados, como cabe esperar ante los resultados del movimiento electrolítico pero no en el volumen no centrifugado. Confrontando los resultados antes y después de centrifugar, observamos que OVMTTO presenta un sedimento de 4,8 a 4,2 y OVMTTC de 5,5 a 3,9, ambos resultados superponibles, datos que corroboran lo dichco anteriormente.

Como ya se ha indicado en la **METODOLOGÍA**, el contenido intestinal estudiado corresponde desde el ángulo de Treitz hasta el inicio de la lesión quirúrgica prácticada o equivalente en cm cuando la lesión no es practicada sobre el intestino directamente, por lo tanto no hemos diferenciado la tipología de las funciones estudiadas de acuerdo a las distintas zonas intestinales (ileon, yeyuno), donde se sabe que estos procesos son distintos. Por lo tanto no son datos contrastables con otros estudios en los que se estudian segmentos cerrados de intestino(399) aunque los datos sean superponibles por cuanto se refiere a OIC, única patología estudiada hasta el momento en la literatura; sin embargo, con ello hemos estudiado la parte del intestino que más sufre las consecuencias de oclusión intestinal. Por otro lado los animales han sido sacrificados al mismo tiempo, excepto OVMTP, a diferencia de los estudios mencionados anteriormente, donde se hacían diferencias entre el efecto del fármaco administrado a partir de cierto tiempo tras provocar la lesión. Hemos dado por hecho que el fármaco tiene un efecto, a partir de estos datos publicados, y por homogeneidad hemos extendido el protocolo al resto de patologías. Creemos que pueden efectuarse estudios con administración tardía del fármaco para observar si existen diferencias en estas nuevas patologías estudiadas donde el fármaco ha sido dado desde el principio; objetivos que escapan al ya de por sí sobredimensionado estudio que presentamos.

Para cumplir los objetivos que nos hemos trazado en este estudio, fue necesario estudiar también la variabilidad de los electrolitos Na, K, Cl y bicarbonato en el suero en la Fase C. Observamos también diferencias entre los tratados y los controles. Dentro de la homeostasis del organismos el intestino juega un papel importante en el control del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Como ya ha sido indicado en la introducción, estas funciones intestinales son controladas por mecanismos hormonales, neurohumorales y neurales a distintos niveles y en distintas necesidades. Si bien en las 6 patologías en las que hay obviamente una alteración del equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico se disparan todos los mecanismos de compensación, el hecho que haya un fármaco que sea capaz de mantener estas

funciones deberá tener un reflejo en los electrolitos séricos, de ahí su estudio. Además, el poder disponer de los valores basales séricos de estos electrolitos nos permite saber en que grado los animales se apartan en la Fase C respecto a los valores basales de la Fase A

Los electrolitos séricos también han sido estudiados en tres niveles, considerando las patologías, el tipo de tratamiento y en tercer lugar las influencias mutuas.

Efectivamente, cuando consideradas únicamente las patologías, independientemente del tipo de tratamiento, observamos que las variaciones en los 4 electrolíticos séricos difieren cuantitativamente de manera significativa entre las 6 patologías; en otras palabras, los mecanismos fisiopatológicos que provocan estos niveles séricos son distintos cualitativamente o cuantitativamente (en intensidad) entre estas 6 patologías. En consecuencia, sin tener en cuenta el tratamiento, el tipo de patología intestinal influencia los niveles de Na, K, Cl y bicarbonato. Estos resultados son lógicos, sobre todo si tenemos en cuenta que las patologías escogidas provocan toda una serie de alteraciones fisiopatológicas que repercuten en la homeostasis del organismo, que también incluyen los niveles séricos de dichos electrolitos.

En el segundo nivel de estudio, los datos han sido recogidos por tipo de tratamiento, independientemente de las patologías. Los resultados del estudio estadístico han sido paralelos a los obtenidos con los electrolitos intestinales y por lo tanto, creando un lote mixto de animales según 6 patologías distintas, y tratando la mitad de ellos -escogidos al azar- con octreotide, los animales tratados con este fármaco presentaron niveles de Na,K, Cl y bicarbonato que fueron estadísticamente diferentes respecto a los controles. Si consideramos que la única diferencia en el protocolo entre ambos grupos fue el tipo de tratamiento, el fármaco permitió que aparecieran estas diferencias.

No se han publicado hasta el momento estudios de los efectos del octreotide sobre electrolitos séricos y estos datos no pueden ser contrastrados. Por ello nos hemos propuesto en este estudio obtener el máximo número de datos para observar si en los resultados existen incongruencias. De esta manera se han confrontado los resultados séricos con los intestinales, se han obtenido datos cualitativos y otros cuantitativos (diámetro asa intestinal, perímetro abdominal) y se han comparado los datos séricos entre las fases A y C.

El que los animales tratados tuvieran niveles más altos de Na, Cl, K y bicarbonato sérico respecto a los controles -como consecuencia de una mejoría en la homeostasis- no tendría un valor completo si estos datos no fueran comparados respecto a los valores que los animales tenían basalmente antes de provocarles quirúrgicamente las lesiones. De esta manera en las Figura 6-2, Figura 6-3, Figura 6-4, Figura 6-5, Figura 6-6, Figura 6-7, Figura 6-8 y Figura 6-9 se presentan los valores de los electrolitos séricos recogidos en la Fase C y se comparan con los datos basales que se obtuvieron en la fase B. Podemos comprobar que en los animales tratados el Na y el K se mantiene en la Fase C en los mismos niveles que en la Fase B o basales, por lo que, considerando las lesiones efectuadas, el fármaco ha sido capaz de mantener normales los niveles de estos electrolitos. En los animales controles, además de poseer una homocedasticidad mayor que en los tratados, el Na es inferior en la Fase C respecto a los valores basales tomados en la fase B y respecto a los tratados, y el K es ligeramente superior en la Fase C respecto a la Fase A y respecto a los animales tratados con octreotide; sin embargo no olvidemos que en este trabajos incluimos patologías isquémicas que comportan pérdidas importantes de K intracelular, y el riñón debería efectuar -en situaciones de deshidratación- una contracción de la diuresis, con aumento en la reabsorción de Na y como compensación una eliminación de hidrogeniones, en lugar de potasio, pues las patologías estudiadas provocan, en mayor o menor medida, acidosis metabólica. En consecuencia, el octreotide, por lo que respecta al Na y al K actuaría, de confirmarse esta

hipótesis, inhibiendo una contracción de la diuresis y pudiéndosele asignar un cierto papel citoprotector(407).

El Cl y el bicarbonato serán analizados conjuntamente. El Cl es el anión principal del sector extracelular y el Cl-ión y el bicarbonato-ión representan la cuota prevalente de los aniones presentes en el plasma, de ahí que un aumento del Cl corresponde una disminución de bicarbonatos iónicos (es decir, una acidosis metabólica) y viceversa. En consecuencia, observamos que en los animales tratados el bicarbonato en la Fase C es inferior al de la Fase A, hecho que se acompaña de un aumento del Cl sérico en la Fase C respecto a la Fase A. Los animales tratados, por tanto, han sufrido un cierto grado de acidosis metabólica; cuantitativamente esta acidosis expresada en valores de Cl y de bicarbonato ha sido inferior a los controles. En consecuencia, en los animales tratados el grado de acidosis ha sido menor. Considerando que las patologías son las mismas, podemos hipotizar que la cuota-parte de responsabilidad de control del equilibrio acido-base por parte del intestino ha funcionado en los animales tratados con octreotide. No se han encontrado datos en la literatura que puedan apoyar o contradecir estos resultados.

En el tercer nivel de estudio, el análisis de la varianza se ha asociado a la búsqueda de las influencias entre el tipo de patología y el tipo de tratamiento. Los resultados del estudio estadístico también se superponen a los obtenidos con los electrolitos intestinales. De esta manera, la patología y el tratamiento (control u octreotide) no se combinan de manera aditiva y por lo tanto el valor obtenido para cada electrolito por patología más el valor obtenido para cada electrolito por tratamiento no es igual a los valores cuando se analizan conjuntamente ambos, aunque la interacción existe. Así, como ocurre en el intestino, el octreotide actua variando los valores séricos de Na, Cl, K y bicarbonato según la patología que se trate y cada tipo de patología influencia los niveles séricos de dichos electrolitos según se administre octreotide o no. Considerando que los niveles séricos de estos electrolitos son el resultado del equilibrio hidroelectrolítico entre compartimentos (vascular-intersticial-intracelular, y según la patología, tercer espacio) y de los mecanismos de control (renal, intestinal, vascular), la influencia del fármaco sobre dichos niveles es indirecta y los efectos que provocarían estas influencias serían multimodales por la complejidad de la homeostasis del organismo y por las multiples y diferentes acciones del fármaco. Estos hechos explicarían la ausencia de efectos aditivos, aunque estudios más profundos deberán analizar estas formas de actuación del fármaco.

Hemos observado que los resultados séricos en muchos casos presentan diferencias significativas entre tratados y controles, pero no sabemos si esas diferencias se mueven todas ellas dentro, por encima o por debajo de los valores basales obtenidos en la fase A; en otras palabras, ¿Es capaz el octreotide de mantener a niveles basales los electrolitos séricos en la fase C?. Para responder a estas preguntas hemos comparado gráficamente las medias de los niveles de los cuatro electrolitos en las fases A y C por patologías, subdiviendo tratados y controles.Estas gráficas se presentan en las Figura 6-2, Figura 6-3, Figura 6-4, Figura 6-5, Figura 6-6, Figura 6-7, Figura 6-8, Figura 6-9. Algunos de estos datos servirán para explicar el comportamiento del movimiento de electrolitos séricos que se ha presentado anteriormente. Así, estudiando específicamente cada una de las patologías, comparando los resultados de los electrolitos séricos de la Fase C de los subgrupos tratados y controles, OVMTP no presenta diferencias significativas. Creemos que en este caso, frente a una patología isquémica grave, las lesiones sean tales de impedir que la propia homeostasis del animal y el uso del fármaco actúen para contrarrestar los efectos de las alteraciones fisiopatológicas desencadenadas en el curso de una isquemia intestinal masiva. En efecto, estas patologías tienen una consensuada indicación quirúrgica, una alta mortalidad y una ausencia de efectos a los tratamientos

conservadores, entre ellos los tratamientos farmacológicos(408). Los valores séricos entre las fases A y C no presentarán diferencias entre controles y tratados reflejo de las alteraciones fisiopatológicas, una vez visto que el intestino no es funcionante y por tanto no cabe esperar una regulación homeostática en este sentido. De esta manera, el Na se mantiene en ambos subgrupos a niveles iguales a los basales, indicativo de: 1. La pérdida de líquido a nivel intestinal (tercer espacio) es a través de membranas que no actuan como semipermeables y en base al equilibrio Donnan (hecho lógico sin consideramos que con la isquemia vascular los vasos y capilares sanguíneos se abren libremente al exterior) y 2. La oclusión permanente de la AMC impide el flujo sanguíneo intestinal (hecho que provocaría más pérdidas electrolíticas). De todo lo dicho, y en ausencia de otras lesiones que alteran la homeostasis, cabe esperar una pérdida de agua y Na por igual (la hipovolemia está siempre presente en estas patologías), de ahí que el Na sea como concentración igual, pero en contenido total intravascular -si se pudiera calcular- debería estar disminuido respecto a los valores de la fase A. El K está aumentado en ambas patologías por encima de los valores basales; si consideramos que en el volumen intestinal de tratados y controles no se observaron diferencias significativas y que la vena mesentérica superior no está ocluida y en consecuencia permite el paso de todo el material metabólico y de descomposición intracelular intestina, y considerando que el hígado no ejerce de filtro para el K, este electrolito estará aumentado en sangre en ambas patologías por encima de los valores basales, datos que se corroboran con los resultados obtenidos(Figura 6-4 y Figura 6-5) y con los que se obtienen normalmente en estas patologías en el hombre(225). Cloro y bicarbonato en estos animales se alejan de los valores basales: sus mecanismos de regulación homeostática no son capaces, como tampoco lo es el octreotide con sus acciones sobre el intestino, de contrarrestar las alteraciones fisiopatológicas -se trata de una lesión letal que solo la cirugía puede solucionar-; en consecuencia, en los 20 animales observamos un grado importante de acidosis metabólica no compensada con un bicarbonato bajo y un Cl algo elevado respecto a los valores basales.

Las otras dos patologías isquémicas estudiadas, OVMPP y OVMTT, excepto el sodio para OVMTT, en el resto de electrolitos, las diferencias entre tratados y controles ha sido significativa. Hemos de indicar que aunque el valor del test de Fischer diese para el Na en OVMTT un valor de $p < 0.025$, y por tanto suficiente significación estadística, debido al diseño del trabajo era más adecuado barar un p significativa cuando el valor de F representese una $p < 0.01$. OVMTT es una patología isquémica intestinal que asocia el síndrome de revascularización. En consecuencia, con esta patología hemos creado un cuadro de isquemia intestinal transitoria con la provocación de un metabolismo anaeróbico intestinal y acúmulo de metabolitos que han pasado a la circulación durante la revascularización. El tiempo de isquemia ha sido tal, que según la literatura(409), es inferior al que permite la aparición de lesiones isquémicas intestinales irreversibles, en consecuencia hay que esperar que las funciones intestinales puedan ser estabilizadas en un cierto tiempo tras la lesión transitoria. Por tanto en esta patología, al recoger los resultados a las 36 horas de la lesión, deberíamos recoger unos niveles séricos de electrolitos que manifestesen la situación de la función absortiva-secretiva intestinal después de la isquemia transitoria, es decir, la capacidad de recuperación intestinal en ausencia o presencia del fármaco. En este sentido, observamos como el K del grupo control es casi el doble del tratado. En esta patología un aumento de K indica un grado importante de acidosis (como compensación renal y celular de exceso de hidrogeniones) y un grado importante de lesión celular (el K es un catión intracelular) que debe ser atribuido a la isquemia y que se acumularía en el circuito mesentérico, liberándose en la circulación sistémica durante la revascularización; respecto a los valores basales de la fase A, el grupo tratado mantiene en la fase C valores séricos de K superponibles a la fase A,

mientras que los controles presentan una elevación importante de la kaliemia respecto a los valores basales: estos resultados no pueden explicarse por un aumento en la reabsorción de K en el intestino no tratado y sí podríamos explicarlo, como ya hemos dicho anteriormente, por una isquemia intestinal con lesión celular que podría ser irreversible (en consecuencia, el límite que indica la literatura para la recuperación de una siquemia transitoria intestinal debería bajar) y por un intento de compensación de la acidosis metabólica. El grado importante de acidosis es corroborado por el bicarbonato sérico que es mucho más bajo -en media- en el subgrupo control (gran liberación de radicales libres) que se aleja de los valores basales de la fase A (Figura 6-8 y Figura 6-9) respecto al tratado -que presenta un valor de bicarbonato sérico algo superior al basal, indicativo de un control de la acidosis metabólica que consigue la compensación y por tanto un grado menos grave de acidosis- y como consecuencia de ello, la cloremia es más alta en el subgrupo control respecto al tratado -ambos subgrupos presentan unos valores de cloremia superiores a los basales-; aparentemente no se observa que esta acidosis metabólica en los animales controles esté compensada, ya que los bajos valores de bicarbonato así lo indican. El hecho que con el Na no hayamos aceptado diferencias significativas hace que debamos comparar las medias séricas en la fase C respecto a la fase A. Baste decir aquí (Figura 6-2, Figura 6-3) que el subgrupo tratado ha mantenido en la fase C un valor medio de sodemia que es igual al basal en la fase A, mientras que el subgrupo control la sodemia ha sido más alta en la fase C respecto a la A, hecho que pudiera atribuirse a la existencia de una insuficiencia renal en los animales del subrgrupo control por al menos dos causas hipotéticas: 1. Liberación de mediadores tóxicos intestinales (piruvatos, lactatos, endotoxinas) durante la fase isquémica que llegan al riñón en la fase de revascularización(410) y 2. Un aumento del volumen del tercer espacio con una hipovolemia por alteración de la función absorción-secreción, con una disminución del GFR e IRA prerenal; esta insuficiencia renal sería transitoria y en la fase de recuperación aparecería la hipernatremia característica por la diuresis marcada(411). A tenor de estas hipótesis, podríamos decir que los animales tratados en OVMTT han podido controlar los valores séricos durante la revascularización, dando a entender que el fármaco ha podido actuar a través de los múltiples efectos del mismo, sea disminuyendo los efectos de la isquemia temporal a nivel sistémico, con un posible efecto citoprotector sea con una disminución del tercer espacio, manteniendo el equilibrio hidroelectrolítico: efectivamente los valores séricos deben ser reflejo de las condiciones intestinales por la patología provocada y también de la capacidad de compensación homeostática del organismo; no aparecería, en consecuencia, una IRA prerrenal. Los animales controles han presentado unos valores de electrolitos séricos que cabe esperar en esta patología sin tratamiento alguno, correspondientes al denominado "síndrome de revascularización"(96). Si consideramos los últimos trabajos(373),(401) que atribuyen las alteraciones fisiopatológicas de las isquemias temporales a las lesiones que se provocan durante la revascularización más que al periodo de isquemia y que dichas alteraciones serían debidas a los radicales libres del O_2, cabría pensar que el octreotide pudiera tener una acción citoprotectiva durante y después la fase isquémica y un efecto anti-radicales libres de O_2.

La última patología isquémica, OVMPP, presenta unos resultados con diferencias estadísticas en todo el cuadro electrolítico sérico estudiado. Estas diferencias orientan hacia un cuadro de hipovolemia en los controles (bajo Na, bajo K) respecto a los tratados y una situación de acidosis metabólica compensada en los controles con un bicarbonato significativamente más alto. Las variaciones del Cl acompañarían a las del bicarbonato. Comparando estos resultados respecto a los valores basales, observamos que las diferencias entre tratados y controles con K se verifica a niveles superiores a los basales, aunque los

primeros con valores más bajos que los segundos: evidentemente OVMPP es una lesión isquémica y como se ha dicho anteriormente cabe esperar una hiperkaliemia, debida a la pérdida intracelular y a la compensación acido-básica, que se verifica más activa en los tratados (bicarbonato algo superior al basal) respecto a los controles (bicarbonato inferior al basal). El Na sérico en la fase C en los tratados se mantiene a niveles basales, indicativo que existe un control de la volemia y que difiere de los controles con una hiposodiemia respecto a sus valores basales: estos datos verifican las diferencias de volumen intestinal encontrado en los controles (más alto) respecto a los tratados (tercer espacio más bajo). Si consideramos que estos datos son consecuencia de las lesiones intestinales provocadas, los animales tratados han presentado un grado menor de deshidratación que los controles, y a diferencia de los controles -donde ha habido una compensación de una acidosis metabólica debida a un aumento del metabolismo anaerobio del intestino necrótico y liberación consecuente de radicales libres con un incremento del bicarbonato sérico- los tratados han mantenido su equilibrio ácido-base. Puede añadirse que el K sérico en estos animales es resultado de un incremento debido al K intracelular de las células intestinales isquémicas, a los mecanismos de compensación acido-base intracelular K-H y a la retención de K en el tercer espacio(412); aún así los controles han presentado niveles más altos de K que los tratados.

Las patologías intestinales exclusivamente oclusivas (OIC y OIP) presentan resultados superponibles entre tratados y controles. Los animales controles de OIC presentan un cuadro electrolítico sérico correspondiente al esperado en esta patología: hipovolemia por la creación del tercer espacio intestinal -como se observa en los resultados del volumen intestinal- con hiponatremia e hipopotasemia y acidosis metabólica consecuente a la hipoperfusión tisutal y aparición del metabolismo anaeróbico y a la acidosis intestinal por el sobrecrecimiento bacteriano (bajo bicarbonato, que debido a los mecanismos de compensación acido-básicos conservados -sobre todo renales- permiten el compenso de la acidosis con un aumento de bicarbonatos y el cloro, que en virtud del aumento compensatorio del bicarbonato, desciende). En los tratados, los efectos del fármaco sobre las funciones intestinales repercuten en los electrolitos séricos aumentando los niveles de Na y K respecto a los controles, manteniendo así la volemia y posiblemente disminuyendo las causas que provocan la acidosis metabólica, conservando los niveles de bicarbonato y de Cl, respecto a los controles también. En las Figura 6-2, Figura 6-3, Figura 6-4, Figura 6-5, Figura 6-6, Figura 6-7, Figura 6-8, Figura 6-9 donde se indican las variaciones electrolíticas entre las fases A y C, el comportamiento ha sido el siguiente: el Na de los animales tratados ha sido mantenido en los valores basales de la fase A, mientras que los correspondientes controles han presentado una media de Na sérico inferior a sus valores basales; en consecuencia, esas diferencias significativas indicadas anteriormente se corresponden a diferencias entre valores basales conservados por acción del fármaco y valores inferiores al normal de los controles; respecto al K, en los tratados el nivel medio ha sido algo superior al basal, mientras que los controles ha sido netamente inferior: el octreotide ha mantenido también a niveles normales el K y la diferencia significativa respecto a los controles ha sido por el descenso del K en estos últimos; respecto al equilibrio ácido-base, los tratados han mantenido el bicarbonato a niveles basales, mientras que los controles han superado los valores de la fase A, hecho que confirma que en estos animales existe un cuadro de acidosis metabólica -que no se observa en los tratados- que es compensado con un aumento del bicarbonato; finalmente, el Cl acompaña a los movimientos del bicarbonato, de tal modo que en los tratados se mantiene también en los límites basales de la fase A y en los controles presenta valores inferiores a los basales. Este muy importante resultado, que demuestra que el octreotide al mantener las funciones intestinales en curso de OIC, no solo aumenta el nivel sérico de estos electrolitos -que cabe

esperar disminuido- sino que además permite conservar a niveles normales dichos electrolitos séricos es un hecho que no había sido demostrado hasta el momento. Hipotizamos que el mantenimiento del equilibrio ácido-base es debido a una disminución de la flora bacteriana en el intestino ocluido por mantenimento del pH intraluminal -funcionamiento de los procesos de absorción-secreción acoplada- y por disminución del tercer espacio. Esta hipótesis es confirmada por los importantes hallazgos del microscopio de barrido, donde se ha observado una reducción importante de la flora bacteriana en los animales OIC tratados y que corrobora los resultados de otro trabajo sobre los mismos efectos en la esclerodermia(326). Por lo tanto, el octreotide en la OIC mitigaría los efectos que sobre los electrolitos séricos tiene las alteraciones fisiopatológicas que se desencadenan en curso de oclusión intestinal ileal completa, aunque el los controles los mecanimos de respuesta a las alteraciones de la homeostasis funcionarían, pero sin normalizar los resultados a niveles basales.

OIP es una patología intestinal cuyas consecuencias metabólicas son menos marcadas que OIC. Aún así, se han observado diferencias entre tratados y controles: El Na y el K sérico ha sido más elevado en los tratados que los controles. Las alteraciones en el equilibrio ácido-base han sido menos marcadas que OIC, de tal modo que si bien aparece una ligera compensación en los controles por aumento moderado del bicarbonato, los niveles de Cl son superponibles entre tratados y controles. De todas maneras, el fármaco ha actuado sobre las funciones intestinales y dichos efectos han sido observados sobre los electrolitos séricos estudiados en estos animales tratados. OIP también presenta en las comparaciones fase A-fase C importantes resultados. El Na y el K en los tratados alcanzan niveles basales en los tratados o incluso aumentan (Na sérico) respecto a los controles: por lo tanto, al igual que OIC esas diferencias significativas que antes indicabamos corresponden a que en los animales tratados se mantienen los niveles basales de dichos electrolitos. Respecto al equilibrio ácido-base, el Cl y el bicarbonato sérico se mantienen a niveles basales en los tratados, mientras que en los controles, el Cl sí se mantiene, pero el bicarbonato elevado confirma que existe un cierto grado de acidosis metabólica que es compensada; estos resultados son coherentes con lo que cabía esperar: 1. OIP es una patología leve donde no cabe esperar alteraciones significativas, aún así el octreotide corrige en el suero las consecuencias de la creación del tercer espacio en los controles; 2. Un cierto grado de acidosis metabólica es debido a un sobrecrecimiento bacteriano intraluminal(413), que posiblemente por las razones indicadas en OIC no se observa en los tratados.

Finalmente, los animales del grupo OICE también han presentado diferencias entre tratados y controles. Esta patología es mixta isquemia-oclusión y si hemos observado diferencias significativas en los resultados intestinales, también deberíamos observar su repercusión en los resultados séricos. Comprobamos que el Na es significativamente más alto en los tratados, pero no así el potasio y anteriomente se ha indicado que el volumen intestinal es más alto en los controles.. Respecto al K, la no aparición de diferencias es debido a la naturaleza mixta de la lesión: una parte del K sérico de los controles corresponde al K intracelular intestinal del área necrótica y por lo tanto, cabe considerar que los tratados han sufrido un menor grado de isquemia (¿efecto citoprotector?), pues, en ausencia de otras lesiones simultáneas, hemos observado como el contenido intestinal de K es inferior en los tratados. No creemos, en consecuencia que en esta patología se mantenga una absorción intestinal de K similar entre tratados y controles. Respecto al equilibrio ácido-base, no se han observado diferencias entre el bicarbonato de los tratados y controles, teniendo todos los animales un grado de acidosis metabólica que no es compensada, sin embargo el Cl si presenta diferencias significativas. Podemos interpretar estos resultados en base a un mantenimiento de las funciones de absorción-secreción intestinales, como así se ha

demostrado en los electrolitos intestinales, pero al mismo tiempo una incapacidad del organismo para reflejar estos resultados sobre los niveles séricos respecto al bicarbonato. Estos resultados son lógicos si pensamos que OICE es una patología grave que comprende la liberación de endotoxinas y la aparición de un cuadro séptico y posiblemente las muestras se han obtenido cuando el organismo es ya incapaz de compensar la acidosis metabólica. Las diferencias significativas entre tratados y controles observadas en OICE se mueven a niveles distantes de los valores basales: El Na sérico de ambos subgrupos está por debajo de sus valores basales, aunque los tratados se acerquen a dichos valores más que los controles, de ahí la significación; el K se encuentra en ambos subgrupos por encima de sus valores basales y cabe suponer que sea debido al K intracelular salido de la mucosa necrotizada por la lesión en el caso de los controles y a un aumento en la absorción en los tratados. Las diferencias significativas del cloro entre tratados y controles se mueven por encima de los valores basales como compensación a valores infrabasales de bicarbonato (Figura 6-6, Figura 6-7, Figura 6-8, Figura 6-9).

Junto a los electrolitos séricos e intestinales, se han obtenido otros datos cualitativos y cuantitativos de tipo clínico que ayudan a conformar mejor las diferencias entre tratados y controles para cada patolología. Las variables cuantitativas estudiadas han sido el perímetro abdominal, reflejo de la distensión abdominal entre tratados y controles en la fase C y el diámetro intestinal por encima de la lesión entre tratados y controles en la fase C. El perímetro, como cabía esperar, fue más grande en aquellos animales de patología no tratadas que creaban un tercer espacio intraluminal suficiente, y estas diferencias fueron significativas con respecto a los animales tratados correspondientes durante la fase C. Si embargo, se observaron diferencias significativas también con los datos de los tratados con respecto a los controles en la fase B, resultado que en principio no se esperaba, pues se usaron animales de peso medio específico homogéneo. Unicamente podemos explicar estas diferencias durante la randomización, en la cual como no fueron los animales divididos por pesos, un número superior de animales de la banda alta del peso medio pudiera haber formado parte de los controles. Para verificar si estos datos hubiesen influido en la fase C, se realizó el análisis de la covarianza, tomando como otra variable dependiente el perímetro en dicha fase, no observando una afectación de los resultados de la fase B sobre los resultados finales en la fase C, hecho que puede confirmar el carácter aleatorio de la randomización como causa de estas diferencias entre tratados y controles en la fase B. Con el diámetro del asa intestinal hemos observado similares resultados, y creemos que entre ellos guardan relación: a animales con más peso (superior perímetro abdominal) cabe esperar superior diámetro abdominal. Efectuado el análisis de la covarianza no hemos encontrado resultados significativos, por lo que esas diferencias entre tratados y controles respecto al diámetro de asa durante la fase B no han afectado los resultados observados durante la fase C, en la cual se observa como en los tratados de los grupos donde se crea un tercer espacio intraluminal, el diámetro de asa es inferior a sus correspondientes controles, indicativo de un contenido intestinal y de un edema intraparietal superior de estos últimos respecto a los tratados. Por consiguiente, los resultados de estas dos varibales cuantitativas refuerzan la cocherencia delos resultados que estamos discutiendo hasta el momento.

Un paso más lo realizaremos con los resultados obtenidos en el estudio cualitativo de las lesiones, es decir, el estudio histológico, que como sabemos ha comprendido un análisis macroscópico a tres niveles (aspecto asas, aspecto cotenido intestinal, aspecto líquido peritoneal), microscópico (basado en un score), un examen ultraestructural con microcoscopio electrónico de barrido.

Los resultados macroscópicos guardan una buena relación con los resultados

bioquímicos, y dentro de cada grupo, entre tratados y controles, de tal modo que las patologías únicamente oclusivas tienen un contenido intestinal sin contenido hemorrágico y sus tratados el contenido es menos líquido que los controles (el volumen intraluminal es mayor). Las patologías con componente únicamente isquémico presentan un contenido hemorrágico sin diferencias entre tratados y controles. La patología mixta oclusión-isquemia observa resultados iguales a OIC. Los datos obtenidos son orientativos ya que solo se han basado en la observación visual y no se han efectuado diferencias mucho más concretas en el contenido intestinal, de ahí que no se hayan estudiado significativamente las diferencias.

El aspecto del líquido, aún considerándolo un dato también orientativo ha tenido diferencias entre grupos y subgrupos: las patologías oclusivas tratadas han presentado un aspecto seroso en su mayoría, frente a un aspecto ocre-seroso en los controles, indicativo de una pérdida importante de proteinas por la intensa vasodilatación y exudación consecuente desde la serosa de las asas; los grupos isquémicos han presentado un líquido menos hemorrágico -excepto OVMTP- en los tratados respecto a los controles, indicativo indirectamente que la estasis venosa y la permeabilización capilar intraparietal ha sido menor.

En el aspecto macroscópico de las asas intestinales se han catalogado 5 tipos de lesiones que normalmente se observan en las patologías estudiadas; se han excluido aquellas lesiones que se observan en estados avanzados de lesión, como la perforación, porque el tiempo de lesión mantenido ha sido corto y previo a la aparición de estas lesiones. La existencia de perforaciones no hubiera permitido efectuar esta parte del estudio pues se hubiera perdido el contenido intestinal exacto. Cada patología, como es lógico, y en función de su particular desarrollo anatomopatológico, presentará preferenetemente unas lesiones con respecto a otras (edema, eritema y adherencias en las oclusiones y adherencias, cianosis y necrosis en las isquemias intestinales). Comparando los resultados entre tratados y controles, observamos como los tratados mayoritariamente o no presentan lesiones macroscópicas o de presentarlas son principalmente en forma de edema y eritema, excepto OVMTP, que al igual que los controles, presenta cianosis, necrosis y adherencias. Por el contrario, entre los animales tratados, todos ellos presenetaron lesiones y estuvieron muy distribuidas entre los distintos tipos, aunque predomina el edema, el eritema, la cianosis y las adherencias. Aun considerando estos resultados como orientativos se han observado diferencias que confirman también todos los resultados propuestos hasta el momento e indican que los animales controles presentaron una estasis venosa y una vasodilatación externa más marcada que los tratados (eritema, edema y cianosis frente a edema y eritema), y una exudación-trasudación de proteinas y producción de sustancias mediadoras de la inflamación más importante (adherencias). Los resultados de OIC obtenidos son comparables a los observados en el estudio de Mulhivill(399), aunque usando somatostatina.

El estudio de los resultados microscópicos hubiera podido ser efectuado con la sola descripción de las lesiones, como los resultados macroscópicos, pero el poder obtener cortes del intestino con lesiones que histológicamente pudieran ser accesiblemente cuantitifables se optó por la creación de un score, al no encontrarse en literatura un modelo similar para el estudio de estas lesiones. Para crear este score, que pudiera medir la gravedad de las lesiones y poder así estudiar estadísticamente diferencias con datos cuantitativos se incluyeron todas aquellas alteraciones por estratos intestinales que pudieran sufrir un intestino sometido a oclusión y a isquemia intestinal. De esta manera se incluyó la clasificación de Chiu para las lesiones de bajo flujo mucoso(364), así como el tipo de inflamación y su grado, la intensidad del edema, de la estasis vascular, de la sufusión hemorrágica, de la desestratificación celular muscular, etc. Hemos comprobado con los resultados que este score ha sido efectivo para clasificar la gravedad de las patologías en los controles, de acuerdo al patrón estándar clínico-

patológico de estas enfermedades, de ahí que lo considerésemos adecuado para entonces estudiar las diferencias entre tratados y controles, observándose unos resultados que son compatibles con los obtenidos a lo largo de este estudio. En consecuencia este score, con ulteriores estudios, podría considerarse una buena herramienta para medir el grado de lesión intestinal de estas patologías. Proponemos que se asocie a un estudio de supervivencia para comprobar si puede usarse como score pronóstico en este tipo de lesiones. Una verificación de la efectividad de este score ha sido realizado recientemente para estudiar las lesiones intestinales en curso de shock hipovolémico en el cerdo (isquemia intestinal por bajo flujo)(414). Los resultados esperados coinciden con los observados: la patología más grave -OVMTP- donde hasta ahora no hemos observado diferencias entre tratados y controles, tampoco se han observado en el score, mientras que la patología más leve ha sido OIP, que junto al resto de patologías, las diferencias histológicas microscópicas medidas con el score han sido significativas. Estos resultados, además, se observan en los propios cortes histológicos y vienen a explicar de una manera visualmente objetiva que tipo de alteraciones histológicas pueden ser responsables de las alteraciones bioquímicas que han sido estudiadas, y que pueden ser resumidas en las siguientes:

1. Pérdida de la barrera mucosa (desaparición parcial o total del moco). Permitiría la translocación bacteriana y la entrada de toxinas bacterianas y favorecería la diapédesis intraluminal de células(415).

2. Aparición de signos de isquemia de la mucosa (espacio de Gruenhagen, apertura del ápice de la vellosidad, lifting y desnudamiento de la mucosa). Estas lesiones provocarían la eliminación del transporte acoplado de líquido y electrolitos a nivel de la mucosa(391).

3. Aparición de infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia, la submucosa, la muscular y la serosa, producido posiblemente por el sobrecrecicmiento bacteriano con la liberación de toxinas y activación de los macrófagos con liberación de citoquinas y sustancias quimiotácticas. A su vez este infiltrado inflamatorio agudo (leucocitos, macrófagos) liberarían sus mediadores de inflamación que podrían afectar los controles neurohormonales de las funciones de absocrión-secreción intestinal(392).

4. Edema intraparietal, que alteraría las funciones del intestino por alteración del equilibrio hidro-electrolíticoc al interior de la pared intestinal.

5. Desestructuración muscular: provocaría la ausencia de la peristalsis y la dilatación creciente con isquemía consecuente de la pared en sus fases más avanzadas.

6. Dilatación vascular: cabe suponer asociado a un aumento de la permeabilidad, por acción de sustancias vasoactivas liberadas sea por la reacción inflamatoria, sea consecuencia a las alteraciones fisisopatologías de la patología en concreto y que provocaría alteraciones de la absorción-secreción intestinal.

7. Ausencia de dilatación vascular en los vasos de la vellosidad: ¿sería consecuencia al shunt arteriovenoso en su base?. Agravaría en todo caso la isquemia de la mucosa.

8. Acortamiento de las vellosidades, que podría explicarse por una disminución en los recambios celeulares a nivel de las criptas y que sería consecuencia de la isquemía a este nivel. Esto afectaría también a los procesos de absorción-secreción

Estos hallazgos -que ya se conocen y que por tanto corroboran lo que los manuales de anatomía patológica explican-, que aparecen -en parte o en todo- en las patologías estudiadas se han visto en menor intensidad, o incluso en ausencia, en los tratados respecto a los controles, por lo que el fármaco estudiado tendría unos resultados objetivos de efectos beneficiosos sobre las lesiones histológicas en estas patologías -excepto OVMTP y posiblemente OIP- y que podrían asociarse a las explicaciones que deberán de darse para demostrar el efecto del fármaco.

Hemos querido introducirnos en el mundo de la microscopía ultraestructural para intentar encontrar lesiones o datos que nos permitan explicar mejor las diferencias entre tratados y controles y asociar sus resultados a los obtenidos con la microscopía óptica. Poquísimos estudios hablan de la microscopía electrónica en anatomía patológica y menos sobre OI e IM. No hay estudios de efectos ultraestructurales del octreotide en estas patologías a nivel del intestino. Por otro lado los pocos estudios, en conjunto, sobre estas patologías, se basan en la microscopía de transmisión. Por lo tanto, como datos aislados no podrán ser comparados con otros estudios, pero servirán para poder explicar algunos de los resultados que se han obtenido en este trabajo. Se trata de una aproximación a la microscopía electrónica de barrido y por tanto no se ha considerado oportuno efectuar un estudio como el histológico, dejando para el futuro una aproximación más profunda en este campo.

El estudio ultraestructural ha comprendido la observación de la cantidad de moco, la textura de la superficie de la vellosidad, la cantidad de bacterias y su tipo, la presencia de translocación bacteriana, la verificación de procesos de diapédesis, la presencia intraluminal de células sanguíneas -eritrocitos-.

Las observaciones más importantes que hemos recogido en el microscopio electrónico de barrido han sido las siguientes:

1. El intestino tratado -excepto OVMTP- ha conservado o ha disminuido poco el volumen de las vellosidades, hecho que se corresponde con lo observado al microscopio óptico.

2. En las patologías obstructivas y en las isquémicas OVMPP y OVMTT, sus correspondientes animales tratados han producido mayor cantida de moco, siendo éste muy filamentoso. Indirectamente puede ser expresión de un hiperfuncionamento de la mucosa para conservar la barrera mucosa intestinal. Este dato se corresponde también con la protección o escasa lesión de la barrera mucosa en el estudio histológico en dichas patologías. Por el contrario, los correspondientes controles no presentan o muy poco este moco, expresión de la desaparición de la barrera mucosa con todas sus consecuencias (translocación bacteriana, fundamentalmente).

3. En las patologías intestinales controles no necróticas más graves (OIC, OICE y OVMTT), hemos observado apertura de los ápices de las vellosidades, expresión externa de las lesiones por hipoxia de la mucosa descritas por Chiu e incluidas por nosotros en el score histológico. A través de estas brechas se han observado la salida de contenido de la lámina propia, eritrocitos y células de inflamación aguda (leucocitos, macrófagos). Esta lesión, como ya se ha comentado privaría de una función correcta absorción-secreción y una reacción inmunológica células inflamatorias-bacterias intraluminales. La presencia de eritrocitos tanto en OVMTTO, como en OVMTPO y OVMTPC indica como la isquemia provoca una sufusión hemorrágica por rotura de la mucosa con pérdida de líquido y células.

4. Excluyendo OVMTP, existe una población bacteriana superior en las patologías controles respecto a las tratadas. Esta población se hace a expensas de colibacterias y anaerobios. Este dato indica que el sobrecrecimiento bacteriano se hace a expensas de la flora que normalmente se encuentra en el intestino delgado y que existe una serie de motivos por los cuales en los tratados no se observe este crecimiento y que debe ser estudiado. Pueden barajarse un diferente pH intraluminal (la alteración del pH intraluminal provoca sobrecrecimiento bacteriano), una disminución del contenido intraluminal o bien un funcionamiento del sistema de control ácido-básico de la mucosa.

5. Fenómenos de diapédesis y de translocación bacteriana. Estos fenómenos observados preferentemente en las patologías controles pùeden ser la consecuencia de la desaparición de la barrera mucosa intestinal(416) y la producción de factores quimiotácticos

intraluminales que desencadenan un cuadro de inflamción aguda intraparietal, como así se demuestra histológicamente.

Hemos presentado todos los resultados obtenidos con esta parte de nuestro estudio donde se han analizado una serie de parámetros bioquímicos e histológicos en 6 patologías propuestas. Los resultados en los grupos controles han sido comparados y en su caso añadidos con la información que la literatura revisada nos ha proporcionado, de tal modo que hemos construido un esquema que representa todos los cambios fisiopatológicos en las patologías propuestas. Por otro lado, revisando también la literatura y añadiendo los resultados obtenidos en este trabajo hemos construido otro esquema sobre los efectos que el octreotide parece tener sobre las alteraciones fisiopatológicas de dichas patologías y sus consecuencias sobre las funciones intestinales. Se trata pues de hilvanar todo lo explicado hasta el momento y proponer un resumido cuadro de acción del fármaco estudiado.

Cabe destacar, en primer lugar, que no hemos observado incoherencias o contradicciones entre los resultados que hemos obtenido y lo que se sabía hasta el momento sobre la fisiopatología de las 6 lesiones quirúrgicas propuestas y los efectos conocidos del octreotide sobre la patología hasta el momento estudiada (OIC).

Al recopilar las alteraciones fisiopatológicas de las 6 patologías según los datos de la literatura (ver introducción) hemos comprobado como cada una de ellas presenta una serie de mecanismos alteradores de los procesos de absorción-secreción que son diferentes cualitativamente o cuantitativamente entre ellas. Este dato es reflejado por nuestro estudio estadístico, donde en el primer nivel se observaban diferencias significativas en el comportamiento de los electrolitos séricos e intestinales, indicativo que cada patología influía sobre ellos de diversa manera; también es reflejado por nuestro estudido histológico donde las lesiones son cuantitativa o cualitativamente diferentes también entre las distintas patologías. De este modo hemos construido 5 esquemas (**Figuras 6-10** a **6-14**): OIC y OIP (grados distintos de una misma lesión); OVMPP, OVMTT y OVMTP; OICE.

Figura 6-10 Figura 6-11 Figura 6-12
Figura 6-13 Figura 6-14

La oclusión intestinal es una de las patologías quirúrgicas más estudiada desde el punto de vista fisiopatológico. En la introducción situabamos ya esta magnitud. En la Figura 6-10 proponemos un modelo que actualiza la fisiopatología de esta lesión en cuanto se refiere a la alteración de función deabsorción-secreción y que incluye los resultados obtenidos en nuestro trabajo. Consideramos la OI como una patología que altera el equilibrio hidroelectrolito y acido-base del organismos en base a cuatro alteraciones fisiopatológicas: 1.El hiperperistalismo como respuesta al estímulo intraluminal de aumento de contenido; 2. Un aumento del contenido intestinal por el stop en la progresión aboral intestinal, con consecuente acúmulo de líquidos y gases (incrementado por el sobrecrecimiento bacteriano); 3. Un sobrecrecimiento bacteriano intraluminal debido al cambio en el medio natural intestinal por acúmulo de líquidos y gases y por variación del pH; y 4. Un aumento de la presión intraabdominal sobre las estructuras sobre todo vasculares por la dilatación de asas. La confección del protocolo ha podido verificar los fenómenos 3 y 4. Estas cuatro alteraciones desencadenan mecanismos fisiopatológicos que finalmente provocan una alteración de la absorción-secreción hidroelectrolítica:

1. El hiperperistalismo provoca dolor de tipo visceral cólico que determina stress al paciente, provocando la liberación de catecolaminas que determinan vasoconstrición, disminuyendo el flujo esplácnico y dificultando el retorno venoso por compresión directa de

la musculatura intestinal sobre los vasos de la submucosa, provocando estasis vascular de la pared intestinal que a su vez altera el intercambio hidroelectrolítico favoreciendo la salida de líquido al espacio intersticial y provocando edema. Tanto el estasis venoso como el edema han sido comprobados en nuestro estudio histológico, sobre todo en los animales control.

2. El aumento del volumen intestinal con gases y líquidos provoca, al menos tres reacciones: 1. una acomodación de la pared, a expensas de la muscular, que mantiene en principio la vascularización(230), pero que pasados 30 mm Hg provoca el colapso vascular con isquemia(338); 2. Las sustancias tóxicas derivadas de la fermentación y putrefacción intraluminal provocan un efecto vasodilatador, con un aumento del flujo vascular intestinal(350) : este hecho ha sido reconocido en los últimos años, invalidando las teorias de los años 70 donde se aseguraba que en curso de OI disminuía el aporte de sangre al intestino(353); esto era debido a que en los protocolos experimentales se usaban unas presiones intraluminales superiores a las que normalmente se observan en curso de OI(417). Este aumento del flujo se ha verificado en nuestro trabajo en la objetividad macroscópica de la lesiones intestinales, sobre todo en los animales controles; 3. Apertura de los shunts arteriovenosos en la base de la vellosidad con una disminución consecuente del consumo de oxígeno en la mucosa(338), provocando una liberación de VIP(354), un cuadro de acidosis metabólica por aparición del metabolismo anerobio, que alteraría sucesivamente sea la función celular -incluyendo la absorción-secreción-, la función vascular y el equilibrio ácido-base con consecuencias en la luz intestinal y finalmente isquemia celular, que además de acentuar cuanto dicho participaría en la destrucción de la barrera mucosa intestinal, permitiendo la translocación bacteriana y con ello la endotoxemia. La isquemia de la mucosa intestinal debido a un efecto mecánico de presión intraluminal no es apoyada por todos. En contraposición, se defiende la teoría según la cual esta isquemia no existe y las alteraciones funcionales en curso de OI son debidas a la liberación de endotoxinas y mediadores inflamatorios de efectos vasoactivos liberados por el sobrecrecimiento bacteriano. Nuestros hallazgos determinan que efectivamente hay una pérdida de la barrera mucosa, como se ve en la histología y en el microscopio de barrido en los animales controles en mayor medida; pero por otro lado hemos verificado en nuestro trabajo en los cortes histológicos que en mayor o menor medida se observan las lesiones descritas por Chiu et al(364) sobre todo en los controles (espacio de Gruengahen, lifting epitelial de la mucosa, etc) y que explican un fenómeno isquémico de las zonas más lejanas a la serosa, indicativo que en OI la mucosa sufre un aporte inadecuado de oxígeno que le provoca isquemia. Por otro lado hemos observado un aumento del crecimiento bacteriano intraluminal. En consecuencia, nuestros hallazgos no se asocian enteramente a una de las dos teorías, y en base a los trabajos más recientes(418), podemos pensar que en la práctica estas dos teorías no son exluyentes: de este modo existiría una disminución del consumo de oxígeno en la mucosa que provocaría isquemia con todas sus consecuencias conocidas sobre la absorción-secreción de causas aún desconocidas pero donde se barajan dos hipótesis: 1.Debido a un factor mecánico de aumento de la presión intraluminal sobre la mucosa; 2. Debido a un shunt arteriovenoso en la submucosa de causa todavía no bien conocida(351) y por otro lado el flujo sanguíneo al intestino -excepto en la mucosa- estaría aumentado por sustancias vasodilatadoras producidas por la toxemia y la hiperproduccción de mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas, pero no se ha comprobado que estas sustancias puedan provocar un descenso en el consumo de oxígeno ni con ello la isquemia, ya que en todo caso las PG liberadas tienen un efecto vasodilator que lo que provocaría sería edema, aunque si estimularían la secreción por activación del AMPc

3. Un sobrecrecimiento bacteriano intraluminal multicausal, debido a un cambio de

clima intraluminal (fenómenos de fermentación y putrefacción con aparación de acidosis, acúmulo de bilis y supresión o disminución del control ácido-base intestinal al que se le añadiría una producción de metabolitos ácidos derivados del metabolismo anaeróbico de la mucosa por isquemia). Este sobrecrecimiento aumentaría la producción de endotoxinas, sobre todo de E. Coli con sus efectos sobre el incremento de secreción intestinal (por activación del AMPc y por abertura de los complejos de unión interceleulares(352),(419)) y debido a la reacción inflamatoría con producción de prostaglandinas con efectos sobre la motilidad y sobre los vasos sanguíneos (vasodilatación) con aparición de edema. Sin embargo las prostaglandinas como mediadores de la OI no han sido estudiados en profundidad hasta el momento(352),(419). En nuestro trabajo hemos verificado algunas de estas alteraciones: el sobrecrecimiento bacteriano, la vasodilatación y el edema, aunque por su diseño no se han investigado las causas, si bien pueden ser debidas a lo explicado anteriormente.

4. Aumento de la presión intrabdominal. El aumento del perímetro abdominal, sobre todo en los controles en la fase C es un dato indirecto de este incremento de presión. Hay en la literatura(420) trabajos que estudian el efecto de este aumento de presión intrabdominal en curso de OI: encajan esta alteración a la creación del tercer espacio y concluyen que puede ser motivo para disminuir el flujo mesentérico, colaborando el aparición del edema intestinal y en una disminución de aporte sanguíneo mesentérico, que a nivel de la mucosa provocaría una disminución de aporte de oxígeno con isquemia consecuente y una disminución del pH intraluminal. Estos hechos se han observado en trabajos donde el intestino no estaba ocluido; así, si extrapolamos a nuestro caso deberíamos observar estos efectos, pero únicamente coincidimos en la isquemia de la mucosa, ya que el flujo sanguíneo parietal está aumentado. Es por tanto difícil analizar que papel tiene este incremento de la presión intrabdominal en curso de OI, pero podemos suponer que su efecto sobre la circulación mesentérica -que puede tenerlo, al igual que la reacción de stress por el dolor- no se objetiva en la pared intestinal, influyendo más los mecanismos indicados en los puntos 2 y 3, pero sobre la mucosa no descartaríamos que ayudara a en la aparición de la isquemia.

Siguiendo con nuestro esquema, todos estos estos mecanismos provocarían: 1. Pérdida de la barrera mucosa intestinal; 2. Apertura de las uniones íntimas; 3. Acción directa de toxinas bacterianas y mediadores de la inflamación; 4. Isquemia de la mucosa (con bloqueo de las funciones célulares que requieren consumo de energía y de oxígeno, como la bomba Na-K-ATAasa); 5. Acidosis intraluminal e intracelular, que serían en conjunto responsables de las alteraciones en la absorción-secreción intestinal y con ello en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Aunque hay pocos estudios (ver introducción) que profundicen los mecanismos íntimos del transporte hidroelectrolítico en curso de OI, se sabe que estas alteraciones y sus consecuencias determinan un bloqueo en la absorción y un incremento en la secreción a través las siguientes disfunciones:

1. Bloqueo de todos los transportes activos iónicos por falta de oxígeno y ATP debido a la isquemia.

2. Bloqueo de la bomba Na-K-ATPasa por el mismo motivo.

3. Bloqueo del transporte acoplado iónico epitelial por lesión de la barrera mucosa y del brush border.

4. Lesión del control neurohormonal de secreción criptal y absorción posiblemente debido a la isquemia a la acidosis y a las endotoxinas bacterianas que traspasan la célula por desaparición de la barrera mucosa.

5. Pérdida de los equilibrios osmóticos entre la luz intestinal-la célula mucosa-el espacio intercelular.

Finalmente, estos hechos conducen a un aumento intraluminal de Na, Cl, K y líquido

y una disminución de bicarbonato por la acidosis intraluminal, que conduce a la aparición del tercer espacio repercutiendo en el organismo, según la gravedad de la lesión, con hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia y acidosis metabólica con disminución del bicarbonato y consecuente hipercloremia. Como consecuencia el organismo pone en marcha mecanismos de compensación, sobre todos renales, respiratorios y células para mantener el equlibrio homeostático. Fundamentalmente aparece un aumento de bicarbonato de causa respiratoria compensatorio de la acidosis, pero el resto de alteraciones hidroelectrolíticas persiste, siempre de acuerdo a la gravedad de la oclusión. Todos estos parámetros han sido confirmados mayormente con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, observando, además como la OIP, por ser una entidad menos grave que la OIC, presenta aminoradas estas alteraciones.

De los resultados estadísticos obtenidos se desprende que los animales con patologías oclusivas (OIC y OIP) presentan diferencias significativas entre tratados y controles, de tal modo que los tratados con octreotide han presentado en todos los parámetros estudiados un cuadro clínico mejor de los datos observados respecto a los controles. En consecuencia cabe esperar que el fármacoc ha tenido unos efectos positivos sobre el control de las alteraciones fisiopatológicas. Trabajos precedentes(399),(400) han demostrado in vivo e in vitro que efectivamente existen estos efectos, aunque solo se hayan estudiado algunos de los parámetros de los estudiados por nosotros. En base a los datos que la literatura nos ha proporcionado y asociando nuestros hallazgos, proponemos el esquema de las alteraciones fisiopatológicas que antes hemos presentado, modificado mediante la indicación de aquellos puntos donde el octreotide haya podido actuar para que podamos explicar estas diferencias entre tratados y controles. Un paso sucesivo será verificar estas hipótesis que proponemos en base a los resultados obtenidos y a lo que la literatura transcribe.

En este trabajo el octreotide se ha comenzado a administrar ya desde el inicio de la lesión, de tal forma que sus efectos se obtuvieran desde el principio. En consecuencia se ha efectuado un tratamiento "preventivo" para observar si el fármaco era capaz de evitar o aminorar los desequilibrios producidos por la oclusión intestinal. Cabe suponer, entonces que el fármaco ha actuado al inicio sobre un intestino sano y posteriormente sobre un intestino que ha sufrido las consecuencias de estar ocluido. Los beneficios observados, de forma resumida han sido los siguientes:

1. Conservación hasta el final de la experimentación de niveles basales séricos en los 4 electrolitos séricos.
2. Niveles inferiores de electrolitos en intestino, respecto a los controles, siendo estas diferencias significativas.
3. Mantenimiento hasta el final de la experimentación del equilibrio ácido-base sérico.
4. Volumen intestinal significativamente menor de los tratados respecto a los controles.
5. Menor dilatación abdominal en los tratados respecto a los controles.
6. Lesiones macroscópicas intestinales menos evidentes y graves en los tratados.
7. Lesiones histológicas menos graves, sin signos aparentes de isquemia de la mucosa y menor sobrecrecimiento bacteriano con conservación importante de la barrera mucosa.

En definitiva, se han obtenido una serie de efectos frente a los cuales debe hipotizarse, en base a los datos que se poseen, cuales habrán sido los mecanismos sobre los cuales el fármaco ha actuado. Se sabe que la oclusión intestinal es un fenómeno que tiende a la autoperpetuación, de tal modo que las consecuencias derivadas de la lesión agravan las

causas por las cuales se manifiestan dichas consecuencias. En base al esquema que hemos propuesto más arriba, creemos que el octreotide haya podido actuar a los siguientes niveles:

1. En una primera fase, cuando el intestino aún no ha empezado a sufrir las consecuencias de la oclusión intestinal ha podido incrementar la función absortiva intestinal, por lo que, desde el inicio, estos animales han podido absorver más líquido y electrolitos y en consecuencia, el volumen intestinal acumulado ha sido menor en todo momento respecto a los controles.

2. En una segunda fase, cuando posiblemente los fenómenos fisiopatológicos secundarios a la oclusión empiecen a afectar las funciones intestinales, el fármaco ha podido influir en algunos puntos de este complejo mecanimo. Avalados por la literatura, creemos que estos puntos han sido los siguientes: **a)** Influencia sobre el sistema neural de la motilidad, estimulando la inervación inhibidora de la motilidad (inhibición de la liberación de acetilcolina(421)) con un efecto neto sobre la disminución de la peristalsis intestinal. Con ello no se vería afectado el retorno venoso y no se desencadenaría un estasis vascular exagerado intraparietal responsable del edema. En efecto, en los estudios macroscópicos e histológicos hemos observado como el estasis vascular es poco marcado y prácticamente no se observa edema. La disminución de la peristalsis tendría un efecto sedativo, que además se incrementaría por la afinidad que el octreotide posee sobre los receptores opiáceos (centrales). **b)** Desde el inicio se asiste a una disminución del volumen intestinal que en condiciones normales se observa. Cabe pensar que el fármaco rompe en este punto una parte del círculo vicioso y en consecuencia, verificando al menos una de las teorías antes explicadas, permitiría mantener parte del flujo sanguíneo a la mucosa que determinaría una disminución del metabolismo anaeróbico (menor acidosis), disminución de la producción de VIP y mantenimiento de las funciones intestinales que consumen energía (transporte activo, bomba Na-K-ATPasa, etc). Todo ello conservaría en todo o en gran parte la barrera mucosa intestinal y la integridad de los complejos de unión (no estudiado hasta el momento) y en conjunto, se mantendrían las funciones de absorción-secreción y del equilibrio ácido-base. Además, el octreotride, frente a un intestino oxigenado, participaría en el control neurohormonal de la absorción-secreción a través de varias vías, que ayudaría a mantener estas funciones: 1. Por su afinidad con los receptores opiáceos periféricos, inhibiría las neuronas del plexo submucoso colinérgicas cuya activación provoca la secreción de agua y cloro a través de las criptas; 2. Las neuronas adrenérgicas de los ganglios simpáticos tienen como uno de sus neurotransmisores a la somatostatina con dos importantes acciones: 1. Acción sobre las neuronas del plexo submucoso provocando la inhibición de las neuronas serotoninérgicas que favorecen la secreción también de Cl y agua por las criptas y 2. Favorecer en sus uniones neuroenterocíticas la absorción de Cl, Na y agua por las células de la mucosa. Finalmente, la ausencia, parcial o total de isquemia en la mucosa disminuiría la producción y liberación de VIP(422), evitando las consecuencias que esta hormona posee sobre la circulación mesentérica (vasodilatación) y sobre el aumento de la secreción y disminución de la absorción intestinales; además la acción inhibitoria que el octreotide posee sobre el VIP, reduciría aún más estos efectos adversos(214) **c)** Disminución del sobrecrecimiento bacteriano consecuencia de varias acciones del fármaco: disminución de la secreción biliar(423), mantenimiento del equilibrio ácido-base intestinal, corroborado por nuestros datos, manteniendo unos niveles de bicarbonato que no facilitan el sobrecrecimiento. Las endotoxinas son escasamente liberadas y sus efectos por tanto mitigados. Por otro lado la producción de PG en respuesta a las endotoxinas se vería reducido y también por efecto directo del octreotide(423). En consecuencia la acción vasodilatadora y secretora y sus consecuencias estarían mermadas. En conjunto, el fármaco rompería también en este punto el

círculo vicioso de la lesión. **d)** La reducción del tercer espacio disminuiría la presión intrabdominal y con ello la disminución de flujo mucoso, favoreciendo el funcionamento de las funciones intestinales, que a su vez reducirían el tercer espacio. De nuevo el octreotide rompería aquí el círculo vicioso. Todos estos puntos de acción del fármaco se presentan en la Figura 6-15.

En la Figura 6-11 presentamos el esquema de las alteraciones fisiopatológicas que la literatura recoge como responsables de las alteraciones en las funciones intestinales de absorción-secreción en la patología OVMPP.

La anoxia en un segmento intestinal debido a la interrupción del flujo sanguíneo mesentérico en esa zona repercute en todo el intestino debido a cuatro eventos que se suceden simultáneamente:

1. Liberación de sustancias mediadoras en la zona isquémica que actuan sobre el intestino y que son recogidas en la literatura: **a)** Histamina. Se ha observado que la histamina aumenta en animales con isquemia intestinal en la fase de revascularización en la isquemia temporal(424). La histamina es una sustancia vasoactiva que aumenta la permeabilidad capilar y el flujo sanguíneo intestinal(425). Pero por otro lado, la histamina es rápidamente degradada por la diamina oxidasa
que se encuentra en la barrera mucosa. La ausencia de ésta provoca la desaparición de la enzima y el acúmulo de histamina. De hecho se ha verificado que la diaminooxidasa está disminuida durante isquemia intestinal(426). La histamina es considerada el mediador principal de las lesiones isquémicas intestinales. **b)** VIP. Al igual que en la oclusión intestinal, el VIP también es considerado un mediador de las lesiones en curso de isquemia intestinal. Tiene efectos vasodilatadores que sobre el intestino actúan junto a los de la histamina y efectos cronotrópicos cardíacos, creyéndose responsable de la hipotesión y de la taquicardia asociados a la isquemia(422). **c)** Prostanoides. La isquemia intestinal se asocia a un aumento sérico de PGF_{2a} y 15 keto-PGF_{2a}, con acción vasodilatadora importante. También su precursor, el ácido araquidónico, tiene estos efectos. Todos estos mediadores provocan edema y alteración del equilibrio de Donnan en el interior de la vellosidad participando en la alteración de los procesos de absorción-secreción intestinales, creando el tercer espacio en intestino sano y necrótico y con ello la hipovolemia. En nuestro trabajo efectivamente hemos observado la creación de un tercer esapcio, la alteración hidroelectrolítica y ácido-básica y una vasodilatación observable por el eritema y el edema de las asas. Al microscopio óptico la barrera mucosa intestinal estaba lesionada y puede asociarse entonces a una disminución de la diamino- oxidasa.

2. Liberación de enzimas proteolíticas pancreáticas. Se ha postulado que la vulnerabilidad de la mucosa intestinal a la acción digestiva de las proteasas pancreáticas se incrementa durante la isquemia intestinal(427). Durante la isquemia intestinal se ha observado como inhibidores de dichas proteasas -sobre todo la tripsina- ejercen un efecto protector de la barrera mucosa intestinal(368). No se sabe, sin embargo porqué se observa esta hipersecreción pancrerática durante la isquemia. Sin embargo, en nuestro trabajo hemos observado como las funciones de absorción-secreción se mantienen más en los tratados, donde además la barrera mucosa está mejor conservada que los controles. Si suponemos que el octreotide es un inhibidor de la secreción pancreática, podemos apoyar la idea que durante la isquemia existe tal liberación de proteasas y que el fármaco protege la barrera mucosa y preserva las funciones intestinales. De todas maneras ya hemos dicho que en estas patologías efectos, mecanismos y consecuencias son todas ellas multicausales. Por el contrario, los animales controles, con la lesión de barrera mucosa permitirían el paso de endotoxinas bacterianas y metabolitos intraluminales que alterarían las funciones intestinales.

3. Sobrecrecimiento bacteriano. La alteración del medio natural intraluminal en la zona isquémica provoca un sobrecrecimiento bacteriano, a expensas sobre todo de coliformes y anaerobios, con una liberación importante de endotoxinas. Las endotoxinas bacterianas son potentes agentes simpaticomiméticos, que incrementan la permeabilidad vascular, la permeabilidad de la barrera mucosa y la apertura de los complejos de unión intercelular, traduciéndose en un incremento en la secreción y una disminución en la absorción(428). Pero para ello necesita que la barrera mucosa esté lesionada. De ahí que en los animales controles las endotoxinas puedan ejercer sus efectos. Como cualquier otro proceso inflamatorio que conduce a una peritonitis local o general, los procesos inflamatorios generados durante la isquemia, sobre todo las endotoxinas bacterianas, determinan una afectación de los plexos mientéricos con la aparición de ileo paralítico(429), que en el caso de la OVMPP se reduce a los segmentos cercanos a la isquemia. Este ileo paralítico participa también en la creación del tercer espacio fundamentalmente por falta de propulsión del contenido intraluminal. En nuestro estudio hemos observado en la microscopia electrónica de barrido un aumento en la población bacteriana intraluminal en los controles respecto a los tratados.

4. Acidosis intraluminal. Observado en nuestro estudio, donde los animales controles tenían un bicarbonato medio más bajo respecto a los controles y que consideramos que sea multicausal, al menos consecuencia de: a). Un incremento del metabolismo anaerobio en la zona isquémica con gran liberación de metabolitos (piruvatos, lactatos; b). El propio sobrecrecimiento bacteriano con un aumento de los procesos de fermentación y putrefacción intraluminal; c). Alteración en los procesos de absorción-secreción intestinal debido a: acción de las endotoxinas sobre el control neuro-humoral, lesión de la barrera mucosa por acción de las proteasas pancreáticas y posiblemente a un efecto mecánico sobre la pared intestinal por encima de la isquemia debido a la aparición del tercer espacio (que crearía un círculo vicioso). Por otro lado, el estudio histológico ha observado una intensa infiltración submucosa y de lámina propia de células inflamatorias en los controles, que apoyarían la idea de la entrada de las endotoxinas por lesión de la barrera mucosa. No hemos observado espacios de Gruengahen por encima de la zona isquémica, hecho que nos hace pensar que el tercer espacio no ha ejercido un efecto presorio los suficientemente importante para provocar isquemia de la mucosa: efectivamente, el volumen intestinal recogido en esta patología es más bajo del obtenido en las patologías oclusivas.

El octreotide también se ha administrado en esta patología desde justo después de la lesión quirúrgica. Por tanto los efectos observados del octreotide han debido concretarse principalmente en las consecuencias fisiopatológicas de la isquemia sobre el intestino sano. En nuestro trabajo hemos objetivado los siguientes efectos:

1. Un mantenimiento de los niveles séricos de Na, K y Cl superponibles a los basales durante toda la experimentación. Un funcionamiento del control ácido-básico frente a la acidosis metabólica, indicativo de una levedad de la misma.

2. Un menor volumen intestinal en los tratados y una menor concentración y contenido total intestinal de Na y K. Se mantiene un equilibrio ácido básico intraluminal en los tratados indicativo de un funcionamiento en la aborción-secreción acoplada de Cl, bicarbonato e hidrogeniones.

3. Lesiones macroscópicas en las asas menos marcadas; líquido peritoneal menos hemorrágico (menor sufusión por el aumento de permeabilidad). Menor infiltración inflamatoria en las vellosidades en los tratados y en definitiva lesiones microscópicas menos marcadas (score más bajo respecto a los controles).

4. Menor sobrecrecimiento bacteriano intraluminal en los tratados y mantenimiento de la secreción de moco.

Considerando que estos efectos se han observado en el subgrupo tratado, que se diferencia únicamente del control por la administración de octreotide cabe suponer que el fármaco ha actuado. Como no es objetivo de este trabajo estudiar los mecanismos de acción, sí proponemos en que puntos, a tenor de los resultados y de lo señalado en la literatura (ver introducción), el fármaco ha actuado, en el convencimiento que nos movemos en la mera hipótesis pues la literatura no refleja hasta el momento algún trabajo de la acción del fármaco sobre la isquemia intestinal. Creemos que estos resultados obtenidos son consecuencia de una acción del octreotide sobre los siguientes mecanismos (Figura 6-16).

1. Inhibición en la producción de VIP por inhibición del AMPc(294). Este efecto bloquearía los efectos vasculares del péptido.

2. Inhibición de la liberación de proteasas pancreáticas, ayudando a proteger la barrera mucosa e impidiendo la entrada de endotoxinas bacterianas.

3. Incrementando la absorción y disminuyendo la secreción a través de su acción sobre los mecanismos neurohormonales intestinales, disminuyendo el tercer espacio intraluminal. Con ello mantendría el control intestinal ácido-básico con disminución de la acidosis. En conjunto mermarían el sobrecrecimiento bacteriano.

Sin embargo el fármaco deprime la motilidad intestinal en una patología ya de por sí con ileo paralítico por el proceso inflamatorio, de tal modo que si por un lado el fármaco disminuye las consecuencias del sobrecrecimiento bacteriano -entre ellas el ileo- por otro mantendría el ileo por sus propios efectos. De ahí que si bien sobre los parámetros estudiados el fármaco es útil, por otro lado su efecto sobre la motilidad oscurece su posible aplicación como arma terapeútica en estos casos. De todas maneras creemos que deben efectuarse estudios de motilidad con el uso del octreotide en estas patologías para poder descartar o no este uso terapéutico.

En la Figura 6-12 presentamos el cuadro fisiopatológico, que con los datos que se disponen aparecen en OVMTP sobre los efectos en las funciones de absorción-secreción intestinal. La isquemia intestinal aguda debido a la oclusión de la arteria mesentérica superior es una patología grave, mortal en poco tiempo. Todos las consecuencias fisiopatológicas son debidas a la anoxia tisutal, que en un principio es sustituida por un metabaolismos anaerobio, para pasar sucesivamente al infarto y necrosis tisutal. Esta anoxia tisutal, por tanto desencadena cinco alteraciones que repercutirán en la función absorptiva-secretiva:

1. Lesión vascular: por estasis sanguíneo, con aparición de microtrombos y lesión endotelial que provoca la pérdida de plasma y sangre sea hacia la luz intestinal, sea más tarde hacia el peritoneo. En nuestro estudio histológico se verifican estos hechos. Como consecuencia aparece un cuadro de hipovolemia y posteriormente shock hipovolémico. En nuestro trabajo la sodemia era cercana al valor sérico o coincidía con él, indicativo de una pérdida completa de plasma y sangre, sin participación de las fuerzas osmóticas de equilibrio: hecho lógico si en esta patología se asiste a una lesión de membranas por lo que éstas se comportan como permeables al plasma sanguíneo.

2. Lesión de la mucosa, multicausal: derivada de la isquemia y sus consecuencias (liberación de proteasas pancreáticas, sobrecrecimiento bacteriano y endotoxinas, producción y liberación de mediadores -histamina, VIP, PGs-, hipoxia permanente -metabolismos anaerobio con liberación de radicales ácidos, liberación de radicales libres del oxígeno, con destrucción de membranas-). La isquemia célular permamente provoca destrucción celular con liberación de iones intracelulares -sobre todo P inorgánico y K- que vía transperitoneal y venosa alcanzan la circulación sistémica. Efectivamente en nuestro trabajo el K sérico está aumentado con respecto al valor basal en los controles, pero es inferior en los tratados. También, como veremos más adelante el Pi está aumentado en esta patología.

3. Lesión de los plexos nerviosos intraparietales por la hipoxia, con desaparición de la motilidad y del control neurohormonal de la absorción-secreción intestinal.

4. Sobrecrecimiento bacteriano debido a tres mecanismos: acúmulo intraluminal de bilis, acúmulo intraluminal de hemoglobina (bilis y hemoglobina son fuentes de nutrición bacteriana) y acidosis intraluminal (derivado fundamentalmente del metabolismo anaerobio y de los procesos de fermentación y putrefacción por la isquemia de la mucosa, que bloquean la absorción y la digestión de los nutrientes.. El incremento de la población bacteriana, a expensas de coliformes y anaerobios provoca una gran liberación de endotoxinas y mediadores de la inflamación que debido a la desaparición de la barrera mucosa atraviesan la pared intestinal alcanzando el peritoneo, siendo absorbidas por éste y pasando a la circulación linfática y de ahí a la circulación sanguínea desencadenando toxemia, sepsis y shock séptico.

En este trabajo no se han encontrado diferencias entre tratados y controles, de tal modo que no se han objetivado acciones farmacológicas como las encontradas en el resto de patologías. Al microscopio óptico las lesiones son superponibles entre ambos subgrupos y la objetivación macroscópica también. Al microscopio de barrido las lesiones son también paralelas. Unicamente se han observado diferencias en el K intestinal y sérico en la fase C. Estos hallazgos, observados por primera vez y por tanto no comparables, no tienen una fácil explicación. El K es el catión intracelular más importante y su metabolismo viene determinado fundamentalamente por su reabsorción-secreción renal, su absorción intestinal y por los mecanismos ácido-básicos intracelulares. En un cuadro de isquemia intestinal permanente, se crea un estado acidótico importante por lo que a nivel renal, y debido a la aldosterona como consecuencia a la hipovolemia se incrementa la reabsorción de agua y sodio, con eliminación de hidrogeniones más que K para intentar controlar el exceso de radicales ácidos. A nivel célular, también como consecuencia de esta acidosis metabólica entra en la célula hidrogeniones intercambios con iones de K; finalmente, el intestino no es funcionante debido a la isquemia y hay una gran liberación de K por destrucción celular. Por el momento no se conocen acciones del octreotide sobre el riñón y sobre la homeostasis ácido-básica intracelular por lo que cabe esperar que estas diferencias sean debidas a un efecto intestinal. En un intestino hipóxico permanente las funciones intestinales desaparecen. Suponemos, en consecuencia que en las primeras horas el octreotide ejerciese una función citoprotectora que limitese en ese tiempo la destrucción celular y que retardese la pérdida de K intracelular intestinal. Obviamente deben efectuarse futuros estudios para comprobar esta hipótesis.

En la Figura 6-13 presentamos el cuadro fisiopatológico de la OVMTT que hemos realizado con los datos que se disponen hasta el momento. Esta lesión participa en parte de los mecanismos descritos para la OVMTP y OVMPP a los cuales se añaden aquellos debidos a la revascularización. Dividiremos por tanto esta figura en dos fases: 1. Periodo isquémico y 2. Periodo de revascularización.

En esta patología hemos aplicado un periodo de isquemia de 90 minutos que es un periodo suficientemente prolongado para instaurar en el intestino lesiones características de la isquemia-reperfusión, con una evolución mortal en 3-4 días sin tratamiento, de tal modo que estas lesiones estructurales y funcionales no alcancen un grado total de irreversibilidad. Como ya hemos indicado anteriormente, las lesiones celulares tienen lugar más intesamente durante la fase de revascularización, de tal modo que las alteraciones celulares intestinales tendrían dos fases:

1. Durante la isquemia(430),(431) : Caracterizada por el cese de la fosforilación oxidativa, disminución del ATP y las funciones a el ligadas (transporte activo Na-K). La deplección de ATP ocasionaría un acúmulo de Ca en la superficie interna de la membrana

plasmática, causando a su vez una activación de la ATP-asa dependiente de Ca, agravando la deplección de ATP. La acumulación de Ca, por otro lado, activaría varias fosfolipasas y proteasas, provocando disrupción de la membrana plamática con aparición de proteolosis intracelular. La isquemia provocaría la liberación de mediadores como histamaina, VIP y prostanoides, que en esta fase actuarían en el intestino únicamente y provocarían efectos vasculares (aumento de la permeabilidad y alteración consecuente de la absorción-secreción) con la creación de un tercer espacio e hipovolemia; este aumento de líquido provocaría distensión de las asas con aumento de la presisón intraabdominal y en consecuencia, una disminución del flujo en la arteria mesentérica superior y del flujo de la mucosa. La isquemia, a su vez provocaría la liberación de enzimas proteolíticas pancreáticas con lesión sobre la barrera mucosa intestinal, permitiendo la entrada de toxinas bactericas; en conjunto alterarían los procesos de absorción-secreción. La acidosis intestinal, consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano por alteración de la homeostasis intraluminal debido a la hipoxia incrementaría la alteración del equilibrio ácido-base, con disminución del bicarbonato. La toxemia secundaria, además de provocar alteración de los plexos nerviosos intraparietales, alteraría los mecanismos de regulación neurohumorales de absorción-secreción, participando en los desequilibrios hidroelectrolíticos que se observan en esta patología. La hipoxía celular, la liberación de enzimas proteolíticas y la toxemia bacteriana participarían en la lesión celular, provocando la liberación de fósforo inorgánico y de potasio -iones intracelulares- que aumentan en el suero en estas patologías. Según lo expuesto y considerando los resultados obtenidos en los animales tratados, creemos que la acción del fármaco sobre el intestino en la OVMTT haya podido determinarse en esta fase isquémica en los siguientes puntos de la cadena fisiopatológica representada en la Figura 6-17 : a) Inhibición de la liberación de VIP; b) inhibición en la liberación pancreática de proteasas; b) mantenimiento de los mecanismos neurohumorales de absorción-secreción actuando sobre los receptores para la somatostatina en las sinapsis de los plexos submucosos y mientéricos y en las uniones neuroenterales (Figura 1-27); c) modulando la liberación de prostanoides citoprotectores conocidos(432); d) bloqueando los canales del calcio -por acción directa o modificando los nucleótidos cíclicos, cAMP, cGMP-. Estas acciones permitirían: a) minimizar los efectos vasoactivos de las sustancias mediadoras; b) mantener la peristalsis; b) minimizar las alteraciones del equilibrio ácido-base, incrementando el pH en los tratados con respecto a los controles y disminuyendo el sobrecrecmiento bacteriano (como se observa en el microscopio de barrido); c) minimizar el desequilibrio hidroelectrolítico, como se observa en los valores séricos e intestinales de los electrolitos estudiados.

2. Durante la revascularización. En esta fase se verifica la sufusión hemorrágica intraluminal con descenso del hematocrito y la liberación de émbolos que pueden provocar la muerte. Actualmente se considera que es esta fase la responsable del daño celular más importante debido a la acción de los radicales libres producidos durante el periodo isquémico y que se liberación en la fase de revascularización (ver introducción). Estos radicales (O_2^-, H_2O_2 y OH^-) son altamente inestables y citotóxicos y provocan la peroxidación de los componentes lipídicos de las membranas. La xantina-oxidasa sería la enzima responsable de la producción de estos radicales tóxicos. La lesión de las membranas provocaría una alteración en la aborción-secreción intestinal que se añadiría a la observada durante la fase isquémica. No se sabe, porque no hay estudios al respecto, qué efectos posee el octreotide sobre la xantino-oxidasa o sobre los radicales libres del oxígeno. Lo cierto es que se ha asociado a este fármaco un efecto citoprotector en algún trabajo(395),(428), pero no actuando sobre los radicales libres del oxígeno. En nuestro estudio, los animales tratados presentan mejores resultados que los controles y el estudio histológico es mejor, por lo que

efectivamente la hormona sintética presenta unos efectos claros en lesiones de isquemia-reperfusión: auqnue estos efectos pueden ser hipotizados y avalados por otros trabajos en la fase isquémica(297), no sabemos en que medida el fármaco ha actuado durante la revascularización; podemos, sin embargo, hipotizar que los efectos del fármaco durante la revascularización podrían no verificarse como una acción sobre los radicales libres de oxígeno: de esta manera la acción sobre el incremento en la proliferación celular de las criptas y la aceleración del recambio celular intestinal que provoca el octreotide - aumento de LTB_4(402) - y la reducción del factor de activación plaquetario en la mucosa, podrían explicar, al menos en parte, el efecto beneficioso del fármaco durante la revascularización.Ulteriores estudios deberán realizarse para verificar estos importantes hallazgos.

La última patología estudiada comprende una lesión mixta oclusión-isquemia: OICE. La fisiopatología de esta patología (Figura 6-14) recoge las alteraciones señaladas en las patologías oclusivas simples más las consecuencias de la isquemia intestinal (liberación de mediadores, superior crecimiento bacteriano con liberación de endotoxinas). El carácter mixto de la patología hace que los resultados de los electrolitos intestinales y séricos difiera de las patologías oclusivas simples y de la isquemia intestinal: la concentración de K intestinal es superior en OICE que en OIC debido al K intracelular liberado en el intestino isquémico, mientras que el desequilibrio ácido-base es más marcado en OICE debido a la acidosis metabólica más intensa desarrollada en esta patología. OICE es una patología que a los efectos de la distensión intestinal, el incremento en la secreción y la disminsución en la absorción, se añade el compromiso vascular del asa o segmento intestinal "atrapado" en la causa de la obstrucción (hernia, vólvulo, invaginación, etc). Este compromiso vascular deriva de la compresión mecánica externa que origina entre otras lesiones, la obstrucción del retorno venoso con trombosis venosa, siendo esta alteración la más grave desde el punto de vista fisiopatológico ya que la sangre es secuestrada en vasos de capacitancia que se extravasa a través de capilares lesionados y entra en el espacio intraluminal. Al perderse la integridad de la mucosa, las bacterias intraluminales, que sobrecrecen por el cambio del ambiente intraluminal, invaden la submucosa, provocando pileflebitis y sepsis vía circulación portal y linfática. Por otro lado ocurre transudación bacteriana y endotoxémica a través de la pared intestinal necrótica hacia el peritoneo que provocan a su vez sepsis y endotoxemia. En una primera fase la endotoxina es neutralizada por las células de Kupffer hepáticas, pero sucesivamente cuando el hígado no pude ejercer un control, aparece la endotoxemia propiamente dicha que provoca la liberación de interleukina-1(434) y caquectina(435) que causan edema, hipotensión, alteraciones metabólicas y acidosis.

En nuestro trabajo, en los animales controles, hemos observado, las consecuencias de estas alteraciones fisiopatológicas sobre los parámetros estudiados: a) desequilibrios hidroelectrolíticos (creación de un tercer espacio intraluminal, hiponatremia, hiperpotasemia, hipercloremia); b) desequlibrios ácido-base (acidosis metabólica no compensada); c) alteraciones histológicas (signos de isquemia de la mucosa en el intestino no extrangulado, peritonitis, edema de la pared intestinal); d) alteraciones ultraestructurales (sobrecrecimiento bacteriano, fenómeno de translocación bacteriana, disminución de la producción de moco, apertura del ápice de las vellosidades). Estas alteraciones no se han observado, o parcialmente, en los animales tratados, hechos que nos permiten asociar efectos del fármaco sobre los parámetros estudiados en esta patología. De esta manera, respecto a los controles, hemos observado en los animales tratados: a) Un menor tercer espacio intraluminal intestinal; b) Niveles séricos de Na más elevados, aunque no se llegue al valor basal, como sucede con OIC; niveles de K sérico superponibles a los controles, niveles de Cl sérico más bajos y

niveles de bicarbonato más elevados; niveles intestinales de Na más bajos; niveles de K intestinal más bajos, niveles de Cl más bajos y de bicarbonato más altos; c) Histológicamente, las lesiones son menos marcadas que los controles y el grado de inflamación es menor; d) Ultraestructuralmente, el sobrecrecimiento bacteriano es más moderado y la producción de moco se mantiene, en un intento de mantener la barrera mucosa intestinal.

Con estos resultados los animales OICE tratados no alcanzan los de OIC, pero sí son mejores que sus respectivos controles. En este sentido, en los animales tratados han funcionado en parte los procesos de absorción-secreción intestinal, se ha mantenido un cierto equilibrio ácido-base y la barrera mucosa no se ha lesionado en gran medida. Sin embargo creemos que estos efectos se han producido solamente en el intestino no necrótico y que los resultados no han sido paralelos a OIC debido a las consecuencias derivadas del intestino necrótico que ya se han explicado anteriormente. Rechazamos por tanto que el fármaco haya podido tener un efecto citoprotector sobre el intestino extrangulado, como tampoco lo ha tenido en la patología OVMTP. Los puntos sobre los cuales ha podido influir el fármaco creemos que son los mismos que OIC y a ellos nos remitimos (Figura 6-18).

En este parte del trabajo, cuyo objetivo era el estudiar los efectos bioquímicos-clínicos del octreotide sobre 6 patologías nos obligó a estudiar y actualizar la fisiopatología de estas lesiones quirúrgicas. Observamos como en este campo no se ha dicho todavía la última palabra y nuestros resultados -sobre los animales controles- han podido aportar nuevos datos sobre dichos mecanismos fisiopatológicos que en parte ya han sido comentados anteriormente. A modo de resumen son los siguientes: a) Creemos que el mecanismos fisiopatológicos de la oclusión intestinal no puede ser explicados exclusivamente por una u otra de las dos teorías propuestas en la literatura: a favor de la teoría mecánica está el hecho que nuestros hallazgos histológicos demuestran que existen lesiones isquémicas en la mucosa, y por lo tanto un factor mecánico debe actuar para alterar las funciones intestinales de absorción-secreción a través la hipoxia celular; por otro lado, los estudios ultraestructurales indican que existe un sobrecrecmiento bacteriano y por tanto una consecuente endotoxemia que puede desencadenar una reacción inflamatoria tal y como es descrita en la teoría inflamatoria. Efectuando un estudio estadístico de correlación volumen total intestinal/puntuación del score de gravedad de las lesiones, observamaos como no existe una correlación entre ambos parámetros ni entre en grupo de animales de tratados ni el entre el de controles, indicando que efectivamente el aumento de volumen por sí solo no explica las lesiones histológicas observadas (Figura 6-19 y Figura 6-20). b) Diversos estudios de los años 60(436) indicaban que en situación de oclusión intestinal no existía una relación clara entre los desequilibrios hidroelectrolíticos en el espacio intravascular y en el tercer espacio intraluminal intestinal. Estudios más recientes(437) si que lo indican, En nuestro estudio hemos observado como efectivamente las variaciones de los electrolitos en el intestino tienen una respuesta en las concentraciones séricas de los mismos y esta respuesta también se observa en los animales tratados; c) Nuestro estudio de isquemia-reperfusión verifica que 90 minutos es tiempo suficiente para provocar lesiones intestinales que pueden ser reversibles, ya que nuestros animales tratados del grupo OVMTT pudieron mantener funciones intestinales y la histología indicó que las lesiones remitían. Asimismo, nuestros resultados también indican que en la base del tratamiento de las lesiones de isquemia-reperfusión son fundamentales fármacos que tengan un efecto citoprotector, como otros trabajos también han señalado(297).

No se pueden desligar los resultados séricos e intestinales. Considerando el equilibrio hidroelectrolítico como un complejo mecanismos para mantener la homesotasis orgánica, se esperan que patologías de origen intestinal que alteran este equilibrio, pongan en

marcha mecanimos de compensación y si además son tratados con farmacos con conocidos efectos beneficiosos sobre el equilibrio hidro-electrolítico intestinal, cabe esperar que los movimientos iónicos intestinales vengan acompañados por movimientos consecuentes de los electrolitos séricos y además, en el contexto de cada patologia con sus especificos mecanismos fisiopatoloigicos. Para ello hemos efectuado un estudio de correlación entre resultados séricos e intestinales de los 4 electrolitos, analizando estas relaciones para comprobar cuantitativamente y cualitativamente en que manera los movimientos hidrolectrolíticos intestinales -ante función renal operativa- pueden influir en el espacio intravascular y con ello, vislumbrar posibles efectos del farmaco sobre dicho compartimento. Como deciamos antes es un medio para observar la coherencia de un estudio donde no existen referencias bibliográficas para contrastar resultados.

Este estudio ha sido realizando con los modelos estadísticos de la correlación estadística según Pearson, obteniendo la línea de correlación cuando se observese que está fuera significativa. Se han estudiado las correlaciones de cada electrolito en las patologías donde las diferencias eran significativas al análisis de la varianza; consecuentemente excluimos la patología OVMTP. El estudio de correlación se ha realizado con todos los animales de las 5 patologías para permitir obtener un número de animales suficiente para aplicar los cálculos de correlación. En consecuencia correlacionamos electrolito intestinal-electrolito sérico sin tener en cuenta la patología (nivel 2 del análisis de la varianza). Los resultados obtenidos son coherentes respecto a la mecánica fisiopatológica que se observa en estas patologías. De esta manera el Na sérico y el Na intestinal en los animales controles guardan una correlación significativa inversamente proporcional: al disminuir el Na intestinal, aumenta el Na sérico, pero los valores son inferiores a los basales, comprobando que efectivamente la creación de un tercer espacio intraluminal ha repercutido en la sodiemia, tal y como ocurre en estas patologías (Figura 6-21) Los animales tratados también han tenido respecto al Na una linea tendencia inversamente proporcional: al disminuir el Na intestinal ha aumentado el Na sérico;este resultado indica que las funciones intestinales de absorción-secreción se mantuvieron y se estabilizaron en gran medida los valores de Na entre ambos compartimentos, como fisológicamente ocurre (linea de tendencia en Figura 6-22). Observamos como las lineas de tendencia entre ambos subgrupos es igual, aunque la interpretación es diferente ya que los valores de Na sérico e intestinal en los que se movieron los animales tratados fueron en rangos fisiológicos, a diferencia de los controles. Consideramos que todo el sistema orgánico de equilibrio hidroelectrolítico ha funcionado (renal, celular); en consecuencia, si interpretamos la linea de tendencia de los controles al revés (una disminución de Na intestinal se acompaña de una aumento de Na sérico), ello puede ser debido a una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con un incremento en la reabsorción intestinal de Na y agua para contrarrestar la hipovolemia. En los tratados, esta activación sería menor o no existiría (para ello es necesario profundizar en otro estudio la liberación de aldosterona y el contaje de la diuresis).

Los resultados del K también son distintos a los del Na (Figura 6-23, Figura 6-24). Tanto tratados como controles tienen una relación inversamente proporcional entre K sérico y K intestinal, pero los tratados se mueven en valores cercanos a los basales y la relación entre compartimentos es más fisológica. En conjunto, los animales controles tuvieron un aumento de K sérico en relación a un aumento de K intestinal, al igual que los tratados estadísticamente significativa. Esta relación es debida a la influencia de las patologías isquémicas que aumentan el K intercompartimental de origen intracelular, por lo tanto el K intestinal tiene dos componentes (el K de las funciones propias de absorción-secreción y el K intracelular de las células necróticas) y el K sérico tiene tres componentes (influencia de las

variaciones del intestino, influencia de la isquemia celular e influencia renal, donde para contrarestar el exceso de hidrogeniones, el intercambio entre Na y K/H se hace en favor del K). El hecho ya mencionado que los tratados se muevan en valores más fisológicos indica que los componentes fisopatológicos que influyen en las variaciones de K han sido mucho menores en los animales bajo la acción del octreotide (menos necesaria la compensación renal, menor influencia de la isquemia, mejor función absorción-secreción intestinal). Los electrolitos estudiados que indican la situación del equilibrio ácido-base han presentado resultados de correlación diferentes entre tratados y controles.

Los animales del grupo placebo no controlan, en conjunto, los desequilibros ácido-base que sufren aunque la relación entre Cl y bicarbonato son inversamente proporcionales, como cabe esperar en situaciones donde la gravedad de los procesos fisiopatológicos no está suficientemente avanzada (36 horas en nuestro caso). En las Figura 6-25 y Figura 6-26 se presentan estos resultados donde no existe significación estadística entre las correlaciones Cl sérico-Cl intestinal y bicarbonato sérico-bicarbonato intestinal y por tanto no se ha podido encontrar una ecuación de correlación. En consecuencia, si nos atenemos a los mecanismos fisiopatológicos que aparecen en estas lesiones, podemos aceptar que la acidosis intestinal por sobrecrecimiento bacteriano y por aparición del metabolismo anaerobio que repercute en todos los compratimentos no mejora en los animales controles y en consecuencia el intestino no ayuda a mejorar el equilibrio acido-base del compartimento sérico. En los animales tratados estos hechos no se verifican, de tal modo que hemos observado una correlación estadísticamente significativa con los dos electrolitos entre los dos compartimentos: existe una relación directamente proporcional entre Cl intestinal y sérico, de tal modo que un aumento de dicho electrolito en intestino se corresponde a un aumento sérico y existe también una correlación directamente proporcional entre el bicarbonato sérico e intestinal. En consecuencia un mejoría en las condiciones ácido-base intraluminales se corresponden a una mejoría en las condiciones ácido-base séricas (Figura 6-27 y Figura 6-28). Se observa por tanto, que en los animales tratados se mantiene un control ácido-básico posiblemente debido -según los resultados ya descritos con anterioridad- a un menor sobrecrecimiento bacteriano, un funcionamento aceptable de la absorción-secreción intestinal y un menor grado de isquemia o hipoxia de la mucosa y que todo ello repercute positivamente en la homeostasis sérica. En todos estos resultados se han correlacionado los datos intestinales y séricos para ver los efectos entre ellos, considerando que todavía se mantienen los compartimentos y sus membranas de separación; no hemos considerado otros mecanismos que puedan afectar el equilibrio ácido-base en el plasma, como el aparato respiratorio o el renal.

VI.3.2. Resultados del estudio de supervivencia.

En nuestro estudio precedente bioquímico-clínico se ha trabajado en la fase aguda de las 6 patologías creadas; ya que las lesiones eran graves y por tanto en condiciones lo más terapeúticas posible, el tratamiento debía ser de urgencia. Estas lesiones creadas, además, fueron letales, es decir, dejando al animal sin tratamiento la patología creada le conduciría irreversiblemente a la muerte: las lesiones más graves (OVMTP) más rápidamente que las lesiones leves (OIP). En este estudio bioquímico-clínico hemos estudiado variables y parámetros sobre los cuales objetivamente existen alteraciones en las lesiones creadas; consideramos, sin embargo, que por ser lesiones letales con un bien definido punto final un parámetro para estudiar fuese el tiempo de la muerte, valor que también podría medir la acción del fármaco en los animales tratados respecto a los controles; en otras palabras, se trataba de comprobar si efectivamente todos esos efectos beneficiosos observados en el

estudio bioquímico-clínico eran los suficientemente importantes y prolongados como para permitir una supervivencia más larga. El estudio fue dividido en dos partes, con y sin hidratación parenteral; de esta manera podíamos estudiar cuatro efectos distintos con dos tratamientos (la hidratación, reconocida como fundamental para mantener la volemia en estas lesiones y el fármaco, objeto de este estudio): sin hidratación y sin octreotide, con hidratación y sin octreotide, sin hidratación y con octreotide, con hidratación y con octreotide. Por otro lado se estudiaron en los hidratados las variaciones de BUN y Pi. El BUN es un metabolito que es eliminado fundamentalmente por la función renal: un aumento del BUN indica una disminución en su eliminación (función renal alterada de causa prerenal -hipovolemia, fundamentalmente-) o un aumento en su producción (excesivo catabolismo proteico en situaciones de stress metabólico, como la sepsis). El Pi es un elemento químico fundamentalmente intracelular cuyo aumento en estas patologías estudiadas -en ausencia de lesión ósea- indica una lesión celular de origen isquémico. Muchos autores han asociado el diagnóstico de OVM a la elevación del Pi en los líquidos orgánicos con clínica compatible(438),(443).

Cuando hemos considerado la media de supervivencia en todas las patologías (**Tabla 6-1** y **6-2**), los animales hidratados y tratados con octreotide fueron los que sobrevivieron más tiempo a la lesión letal y los animales sin tratamiento ni hidratación los que menos; sin embargo aquellos tratados solo con hidratación o solo con octreotide el tiempo medio de supervivencia fue superponible. Estos resultados confirman que 1. La hidratación parenteral en pacientes con lesiones intestinales que crean un tercer espacio es útil; 2. El octreotide aumenta la supervivencia en estas patologías y por lo tanto tiene un efecto duradero; 3. La asociación de los dos tratamientos son aditivos y sus efectos superiores cuando se administran conjuntamente. La geometría de las curvas presenta una serie de estabilizaciones y diferentes pendientes en su trayecto posiblemente debidas a que las muertes de los animales en cada patología se sucedían con cierta proximidad (ver resultados).

TRATAMIENTO	CON HIDRATACIÓN	SIN HIDRATACIÓN
OCTREOTIDE	159,64 h	85,0 h
CONTROL	87,14 h	40,0 h

Tabla 6-1. Supervivencia media de los 240 animales del protocolo atendiendo al tipo de tratamiento.

	OSH	OCH	PSH	PCH
OSH	...	...	...	...
OCH	P<0.001	...	...	...
PSH	P<0.001	P<0.001	...	...
PCH	P = N.S.	P<0.001	P<0.001	...

Tabla 6-2. Significación estadística entre las medias globales de supervivencia en los distintos tratamientos en los 240 animales. (O: Octreotide; P: Control; CH: Con Hidratación; SH: Sin hidratación). Modelo estadístico: Comparación de promedios con la función ε.

Comparando concretamente las medias de supervivencia de cada patología (**Tabla 6-3 y 6-4**) obtenemos resultados diversos entre ellas, corroborando los resultados del primer nivel del estudio estudio bioquímico-clínico, según el cual cada patología influye de manera diversa en los parámetros estudiados. En líneas generales, los resultados de los grupos no hidratados son inferiores a los hidratados (por este orden, no hidratados no tratados, tratados no hidratados, hidratados no tratados e hidratados y tratados); de esta manera la hidratación es fundamental en estas patologías de acuerdo a otros trabajos experimentales(444), pero si a la hidratación se le añade el octreotide, la supervivencia es todavía mayor: como ya hemos dicho antes los dos tratamientos administrados conjuntamente tienen un efecto aditivo. Estas diferencias son distintas en cada patología en cuanto a magnitud, excepto en OVMTT donde los resultados son distintos: el octreotide, asociado o no a la hidratación, tiene unos efectos superiores en términos de supervivencia respecto a los animales no tratados o hidratados solamente.

	PSH	OSH	PCH	OCH
OIC	44,0 h	68,4 h	95,9 h	161,8 h
OIP	57,3 h	86,3 h	178,1 h	239,1 h
OICE	28.9 h	34,2 h	45,1 h	63,7 h
OVMTPP	57,9 h	164,4 h	124,1 h	261,7 h
OVMTP	9,9 h	9,7 h	13,6 h	14,2 h
OVMTT	41,9 h	147,3 h	33,6 h	197,0 h

Tabla 6-3. Medias globales de cada patología según el tratamiento suministrado en el protocolo. Leyenda: PSH: Control Sin Hidratación; OSH: Octreotide Sin Hidratación; OCH: Octretoide Con Hidratación; PCH: Octreotide Con Hidratación.

	PSH/OSH	PSH/PCH	PSH/OCH	OSH/PCH	OSH/OCH	PCH/OCH
OIC	p<0.001	p<0.001	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001
OIP	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
OICE	p = n.s.	p<0.01	p<0.001	p = n.s.	p<0.001	p<0.01
OVMPP	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
OVMTP	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.

OVMTT	p<0.001	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.01	p<0.001

Tabla 6-4. Estudio estadístico de las medias de supervivencia de cada patología respecto a los distintos tipos de tratamiento aplicados. Leyenda: PSH: Control Sin Hidratación; OSH: Octreotide Sin Hidratación; OCH: Octretoide Con Hidratación; PCH: Placebo Con Hidratación. Método estadístico: Confrontación de medias con desviacion stantard común, usando la T de Student para la significatividad.

Algunos trabajos han empezado a publicarse sobre los efectos del octreotide en los síndromes de isquemia-reperfusión, encontándose resultados muy alentadores(294). Los resultados obtenidos en nuestro trabajo corroboran estos efectos; no ha sido nuestro objetivo estudiar a través de qué mecanismos se pueden explicar estos resultados, pero perfectamente pueden asociarse a los indicados por aquellos trabajos y que ya han sido presentados en esta misma discusión (ver VI.3.1.). La patología OVMTP, como ya ha sido indicado, no presenta diferencias significativas aunque como el resto de patologías, los animales hidratados con o sin octreotide aumentan la supervivencia. De estos resultados, por tanto, podemos apuntar estos hechos: 1. La hidratación es fundamental en estas patologías y la asociación hidratación-octreotide es el mejor tratamiento para aumentar la supervivencia, excepto en OVMTP; 2. El octreotide es un fármaco con muy buenos resultados en las lesiones de isquemia-reperfusión y ulteriores estudios deberán de realizarse para explicarse estos resultados; 3. OVMTP es una patología grave que requiere cirugía de urgencia y donde la hidratación asociada a octreotide permite un mejor espacio de supervivencia, pero no significativo, respecto a las otras combinaciones terapeúticas; es difícil, sin embargo, poder creer que una sustitución de la cirugía de urgencia, al menos temporalmente, por la hidratación parenteral y el octreotide pueda aplicarse en la práctica clínica.

Estudiando las curvas de las patologías por separado se observan algunas diferencias que cuando analizadas conjuntamente. Así, OVMTP no presentó diferencias entre tratados y controles con y sin hidratación, siendo estos resultados coherentes con los encontrados en el estudio bioquímico-clínico: el fármaco y la hidratación no sirven para mantener con vida a estos animales; efectivamente el tratamiento de esta lesión es siempre agresivo de urgencia; OICE en el grupo de los no hidratados no presentó tampoco diferencias entre tratados y controles: cabe suponer que, como en el resto de patologías, el tratamiento casi siempre quirúrgico; pero si se quiere retrasar la intervención por alguna causa el octreotide tendría un efecto beneficioso como tratamiento médico de mantenimiento -asociado o no a la hidratación-, pero la hidratación por sí sola no sería un tratamiento adecuado en estas circunstancias. Estos resultados son importantes si se pueden comprobar en el hombre.

Para poder analizar en qué escalones de la fisiopatología hayan podido actuar la hidratación y el octreotide es necesario conocer primero el desarrollo de dicha fisiopatología en cada lesión hasta la muerte del animal.

En la OIC y en la OIP, las alteraciones fisiopatológicas desarrolladas en la Figura 6-29, en ausencia de tratamiento definitivo se prolongan en el tiempo: el secuestro de líquidos y gases es cada vez más grande, agravando la deshidratación y dilatando el intestino. La deshidratación desemboca en hipovolemia con aumento sérico del hematócrito, el BUN y alteraciones cada vez más graves del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base; la hipovolemia provoca hipoperfusión multiorgánica, especialmente grave en los órganos que controlan estos desequilibrios, como el riñón, donde una insuficiencia prerenal agrava todavía más el cuadro. La dilatación intestinal progresiva provoca alteraciones circulatorias por aumento de la presión hidrostática que supera la capa mucosa, inhibiendo el recambio celular de las criptas, cae la barrera mucosa intestinal, la flora bacteriana aumenta y se difunden por el organismo -una vez han pasado el filtro linfático y hepático- provocando sepsis. La lesión termina con el paciente debido a shock hipovolémico y séptico. En la OIP estos hechos se

verifican mucho más lentamente, y pueden ser en parte provocados por la misma progresión de la causa de la obstrucción, de tal modo que la inflamación de la pared terminaría por obstruir totalmente la luz intestinal.

La patología OICE (Figura 6-30) presenta las alteraciones fisopatológicas de la OIC, sumadas a una sepsis precoz consecuencia de la isquemia aguda del asa extrangulada. Esta estrangulación es particularmente grave y en el curso natural de la enfermedad provoca un aumento progresivo en el distrito venoso capilar con salida de líquido intravascular hacia el intersticio y diapédesis de eritrocitos con migración sucesiva hacia la luz del asa y hacia el espacio intraperitoneal. La pared del intestino se vuelve edematosa, las membranas biológicas pierden su carcater de semipermeabilidad y permiten la salida de toxinas, bacterias y productos tóxicos de degradación celular e inflamatoria hacia el peritoneo, que las absorbe rápidamente y las lanza a la circulación sistémica. Aunque el secuestro de líquidos es importante en el intestino no extrangulado y aparece una hipovolemia marcada, la causa de muerte, que es más precoz que la OIC, es debida a la acción sistémica de esas sustancias tóxicas y bacterias que provocan una sepsis, con insuficiencia multivisceral. Efectivamente, si se inocula a un animal sano el contenido intraperitoneal de un animal con OICE, el animal sano muere al poco tiempo de sepsis(445).

Las tres patologías vasculares escogidas tienen diferente evolución en la práctica clínica diaria. OVMP es una patología que sin tratamiento puede llegar a ser mortal a través de unos mecanismos fisiopatológicos similares a los de OICE: existe un tercer espacio intraintestinal derivado de las alteraciones de los procesos de absorción-secreción posiblemente consecuencia de la liberación de mediadores vasoactivos y la lesión de la barrera mucosa por dichos mediadores y por el sobrecrecimiento bacteriano; estos mediadores provienen del asa isquémica. Por otro lado, la producción de sustancias tóxicas en la zona isquémica, además de repercutir en el intestino sano atraviesa la pared intestinal, alcanzando el espacio intraperitoneal y posteriormente la circulación sistémica, provocando un estado de sepsis. La hipovolemia (del tercer espacio y de la sufusión hemorrágica por estasis venosa en el intestino isquémico) conducen en un curso clínico prolongado a un estado de shock hipovolémico con sus consecuencias sobre los órganos vitales (sobre todo riñón, cerebro y corazón); la sepsis provoca lesión de las membranas biológicas con insuficiencia multiorgánica, que también en un curso prolongado se suman a las consecuencias de la hipovolemia provocando la muerte. La OVMTP es una lesión quirúrgica de urgencia, con una gravedad directamente proporcional a la sección intestinal afectada: en nuestro caso es todo el territorio de la arteria mesentérica susperior. En estos casos la mortalidad es muy alta y el tiempo de supervivencia es corto. La hipoperfusión tisutal debido a la hemoconcentración y la hipovolemia y la liberación de sustancias vasoactivas y cardioinhibidoras, la toxemia y la coagulación intravascular diseminada provocan de forma rápida lesiones de membrana con insuficiencia multiorgánica que junto a la septicemia por diseminación bacteriana conducen a un shock séptico que es el responsable de la muerte. En este caso, la hipovolemia juega un papel secundario como causa de hipoperfusión. Finalmente, en la OVMTT o lesión de isquemia-reperfusión el desarrollo de la enfermedad depende de la recuperación histológica de las lesiones intestinales después de la fase de reperfusión, siendo esta recuperación tiempo-dependiente. En nuestro caso, 90 minutos, son los suficientes para provocar lesiones que alteren las funciones intestinales, pero que no son todavía irreversibles en presencia de tratamiento. En esta patología, la recuperación de las funciones intestinales dependen de dos efectos: 1. Según los últimos resultados de la literatura(430),(431) de los efectos de los radicales libres del oxígeno durante la fase la reperfusión que lesionan las membranas plasmáticas por lipólisis y 2. De la liberación hacia la circulación sistémica de toxinas,

metabolitos y mediadores liberados en el intestino isquémico y contenidos en el territorio de la AMS hasta la permeabilización de dicha arteria. Si las consecuencias de las lesiones derivadas de estos efectos no son tratadas la disfunción intestinal provoca la creación de un tercer espacio intraluminal y la sufusión hemorrágica intraluminal e intraparietal que deriva hacia una hipovolemia; la lesión de las membranas provoca una insuficiencia multiorgánica con la aparición de un shock séptico: hipovolemia y shock séptico desencadenan la muerte. Las Figura 6-31 y Figura 6-32 ilustran esquemáticamente todos estos mecanismos de las lesiones vasculares.

Para interpretar que motivos pueden hallarse en aquellos grupos de animales tratados que hayan sobrevivido significativamente más que sus homológos controles hay que tener en cuenta dos factores: 1. La acción en aquellos puntos concretos del fármaco en la cadena fisiopatológica de cada lesión y 2. La perduración en dicha acción. Solo poseemos los datos correspondientes a la supervivencia y sus diferencias en el tipo de tratamiento; se trata por tanto de incorporar estos resultados hasta lo que este punto hemos ido desgranando. En consecuencia, en las patologías oclusivas, donde hemos practicado dos lesiones letales, a corto (OIC) y a largo plazo(OIP), el secuestro de líquidos es la causa fundamental de la evolución fatal de la enfermedad, desde la cual se desencadenan el resto de mecanismos fisiopatológicos que conducen a la muerte; considerando que los animales tratados (hidratación, octreotide o ambos) presentan mejor supervivencia, cabe suponer que este retraso en la verificación del animal sea debido a un control efectivo de la volemia, sea aumentando el compartimento intravascular (hidratación), sea disminuyendo el tercer espacio patológico y con ello aumentando el compartimento extravascular normal (octreotide), sea por la combinación de ambos. En la patología OICE ya ha sido señalado el efecto significativo únicamente del octreotide cuando asociado a hidratación; la hidratación por sí sola no ha aumentado la supervivencia. Cabe suponer, entonces, que a diferencia de la oclusión simple, en OICE la recuperación de la volemia no es el objetivo fundamental: el efecto que el octreotide tiene sobre los mediadores de la inflamación(293),(446), además de lo ya expuesto en el estudio bioquímico-clínico u otros efectos no señalados en literatura hasta el momento pueden ser más beneficiosos que la sola hidratación en esta patología. En OVMP, donde se crea un tercer espacio y donde existe también una sección intestinal isquémica, la hidratación y el octreotide tienen efectos beneficiosos sobre la supervivencia. Creemos que en OVMP, a diferencia de OICE, no existe obstáculo al tránsito intestinal y por tanto el sobrecrecimiento bacteriano y sus consecuencias son cuantitativa y cualitativamente menores en OVMP. En esta lesión, apuntamos que una mayor supevivencia es debida también a un mantenimiento de la volemia y, en vista de la diferencia entre los animales tratados con hidratación y los tratados con octreotide, las acciones del octreotide sobre el intestino ya señaladas y posiblemente otras acciones aún no conocidas ejerzan su efecto sobre las consecuencias de la isquemia, sobre las cuales la hidratación por sí sola no posee efecto alguno. Ya se ha señalado que OVMTP es una patología de tratamiento quirúrgico y por tanto no es útil el tratamiento médico; sin embargo los animales que fueron hidratados - con o sin suministración de octreotide- tuvieron una supervivencia superior, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados son lógicos si tenemos en cuenta que el secuestro de líquidos en el territorio espláncnico crea una hipovolemia aguda inicial y por tanto la hidratación puede tener, solo al inicio, algún efecto beneficioso. El octreotide no sirve como tratamiento en esta patología, en términos de supervivencia. Finalmente, la mejor supervivencia en OVMTT de los animales tratados con octreotide -con y sin hidratación- demuestran también efectos que el fármaco posee sobre las consecuencias isquémicas de las lesiones incluidas en este trabajo; es cierto que la hidratación mejora la supervivencia,

supliendo el descenso de volumen hemático perdido en el intestino, pero una vez más tenemos que preguntarnos si el octreotide posee un efecto antiradicales libres del oxígeno. No cabe duda, sin embargo, que las acciones duraderas del octreotide sobre los mediadores de la inflamación, el control acidobásico intestinal y los mediadores de la isquemia pueden explicar, al menos en parte, esta mayor supervivencia en los animales tratados. Las Figura 6-33 y Figura 6-34 representan esquemáticamente las posibles causas por las cuales el octreotide y también la hidratación hayan podido mejorar la supervivencia en las diferentes patologías. Hemos observado, excepto en OVMTP, como el tratamiento hidratación y octreotide mejoran la supervivencia, pero sin embargo todos los animales terminan por morir, sean o no tratados. Al respecto es necesario hacer las siguientes puntualizaciones: 1. Las lesiones presentadas fueron practicadas como letales; 2.El tratamiento, en principio, es quirúrgico frente a lesiones de estas características y por tanto la terapia médica propuesta no se ha efectuado con objetivos etiológicos, pues desde este punto de vista el octreotide no es obviamente un tratamiento etiológico; 2. Cabe suponer, sin embargo, que aquellos patologías con una supervivencia muy elevada (OIP, OVMPP) la muerte del animal se verificase más como derivado de una situación caquéctica -no recibieron alimentación durante todo el protocolo- que como consecuencia de la lesión misma; 3. El octreotide nunca puede sustituir en lesiones agudas como las presentadas -con la duda de OIP- al tratamiento qurúrgico y por tanto su utilidad debería ser como un intento inicial de estabilización del paciente cuando la situación así lo requiera; 4. De todo lo dicho podemos concluir que el octreotide, al igual que la hidratación formaría parte de un bagaje terapeútico temporal y paliativo de estas patologías que cabe considerar el alcanze de su interrrelación en el seno de un tratamiento global que sea centrado en la cirugía como tratamiento definitivo.

El estudio del BUN y del Pi aporta nuevos datos a este estudio preliminar de la supervivencia. Los dos parámetros han sido escogidos por su susceptibilidad de variación en estas patologías bajo tratamiento con octreotide e hidratación. El BUN es un parámetro que aumenta en patologías oclusivas `paralelamente a la hipovolemia y es un indicador directo de hipoperfusión renal, y por tanto un índice de gravedad de la hipovolemia (parámetros tales como la presión sanguínea, las pulsaciones no son indicadores de perfusión tisutal, de ahí que no se hayan medido); en consecuencia, con el BUN se ha pretendido seguir el grado de perfusión renal y con ello el grado de hipovolemia. Por otro lado, el BUN mide también la situación del catabolismo proteico: un exceso de proteolisis para obtener energía -como ocurre en las lesiones estudidas, donde además del stress de la lesión se añade el stress del ayuno. Ambos factores -catabolismo proteico e hipovolemia- no pueden ser desligados y sus variaciones podrán explicarse según el tipo de patología y tratamiento. Un parámetro importante para detectar el grado de hipovolemia es el hematócrito; ha sido descartado por estas razones: 1. La medición continuada comporta una sustracción importante de sangre en animales con problemas de volemia; 2. La hidratación parenteral continua como única reposición, junto a estas sustracciones hubiera podido degenerar en un cuadro de CID y en valores no fiables de hematócrito.

El fósforo inorgánico, junto a los sulfatos, constituyen el grupo más importante de aniones del compartimento intracelular, encontrándose en escasa proporción en el compartimento extracelular; es el componente fundamental de la CPK y del ATP. Su excreción depende del riñón. Un aumento de los fosfatos inorgánicos indica un fallo renal, una lesión celular importante, una lesión muscular importante o problemas con el equlibrio Ca/Pi dependiente del la calcitonina y la parathormona. En las lesiones que presentamos, se ha medido el Pi como un índice de necrosis celular en las patologías intestinales con componente isquémico, como relatan otros autores y también con la intención de aportar

nuevas luces ante la utilidad de este anión como indicador de isquemia intestinal. Indirectamente puede darnos información sobre el supuesto efecto citoprotector del octreotide y del grado de perfusión intestinal. A pesar que en la literatura se habla de este anión en relación con la isquemia intestinal, no hay trabajos hasta el momento que asocien estudios del Pi y del BUN con la supervivencia con animales tratados con octreotide sometidos a las lesiones quirúrgicas que proponemos. De los datos obtenidos en este estudio con el BUN y el Pi hemos realizado tres estudidos estadísticos diferentes: 1. Valoración de los datos obtenidos "puros" mediante la creación de curvas de evolución; 2. Estudio estadístico de la cuantificación del BUN y del Pi, con números "simples", que representan la cuantificación de la hipovolemia y de la función renal (BUN) y de la isquemia celular intestinal (Pi); 3. Estudio estadístico de la velocidad de variación del BUN y del PI, y por tanto de la gravedad de la lesión, utilizando modelos mínimos. En la discusión de materiales y métodos se ha hecho mención al porqué del uso de estos métodos. Los resultados obtenidos en los tres estudios permiten un acercamiento real del papel del BUN y del Pi en estas patologías y el efecto que puede asociarse indirectamente a la acción del octreotide.

En OIC, la curva de datos simples de los tratados difiere de los controles: mientras los primeras contienen la elevación del BUN hasta el último animal superviviente, los controles inician ya en las primeras horas un ascenso progresivo que finaliza con la última medición del animal superviviente; estas diferencias hacen que la cuantificación de la magnitud del aumento del BUN entre controles y tratados sea significativa. Según estos datos, los animales controles tuvieron un descenso de la volemia progresiva que desembocó a una insuficiente eliminación renal de BUN, todo ello con una respuesta insuficiente a la terapia hidratativa. El alto valor de r^2 dirige la interpretación en este sentido. Además, el aumento de la BUN fue más rápido en los animales controles, de tal modo que en los tratados hubo un control mantenido de la volemia: los animales se deshidrataron menos. Los resultados en los controles son los esperados en una lesión de estas características(445); los obtenidos en los tratados corroboran los resultados ya expuestos a lo largo de este trabajo: los animales tratados con octreotide sufren menos la hipovolemia y mantienen una función renal satisfactoria; posiblemente el efecto aditivo de octreotide-hidratación sea el responsable. Aunque el Pi se eleva linealmente en tratados y controles, la velocidad es superior en los tratados. La cuantificación de la variación del Pi indica que los tratados tienen en sangre más Pi que los controles; en todos ellos r^2 alcanza valores elevados. Todo ello parece indicar que efectivamente en esta patología existe una lesión isquémica intestinal tal y como indican los resultados histológicos cuyo origen solo puede ser mecánico sobre la propia pared y por tanto reafirma una de las teorías defendidas por algunos autores sobre la fisiopatología de la oclusión intestinal. El hecho que en los animales tratados la elevación del Pi es contenida indica también que la disminución del tercer espacio permite una menor lesión isquémica de la mucosa; aquí se avala también la teoría mecánica. Según todo esto, el octreotide tiene una acción citoprotectiva indirecta.

OIP es una patología leve. La cuantificación de la variación de BUN es diferente, siendo más elevada en los controles: al igual que OIC, el aumento del BUN en los controles indica indirectamente un descenso de la volemia y una disminución en la función renal (en el tramo de curva analizado). Sin embargo, cuando estudiamos la velocidad de la variación y obtenemos la curva según los modelos mínimos, mientras que los controles siguen una tendencia lineal, casi sin pendiente -la variación de BUN es prácticamente nula-, los controles describen una curva de segundo nivel, cuadrática y es la variable tiempo la que explica esta evolución (r^2 alta); en consecuencia con los animales controles asistimos a un movimiento de BUN en dos tiempos: un aumento inicial debido a un descenso de la volemia -recordemos que

la lesión es aguda-, seguido de una recuperación del compartimento plasmático, en respuesta a la terapia de hidratación (y no a la disminución del tercer espacio, pues los tratados, que lo disminuyen más que los controles no presentan esta curva). Como ocurre en la práctica clínica diaria, en OIP aunque se verifiquen alteraciones en los compartimentos por la creación de un tercer espacio, el paciente responde a la terapia hidratativa(445). Los animales tratados presentaron una curva del todo diferente a los controles, que puede interpretarse en dos tramos. Efectivamente la velocidad de variación es mínima y ya desde el inicio se contiene la elevación de la BUN, posiblemente debido a la acción combinada de octreotide-hidratación en una patología que aunque de aparición aguda, es leve (el octreotide disminuye el tercer espacio y la hidratación participa en la conservación del volumen plasmático). Al ser curvas de geometría diferente la diferente velocidad de variación del BUN solo es significativaa en el tramo de tiempo 1. Sin embargo el valor de r^2 es muy bajo y por tanto no pueden explicarse estas variaciones solo con el paso del tiempo: debe existir alguna variable más que pueda explicar estos resultados e introducimos en esta discusión un factor muy importante y original, señalado en un estudio de 1987(447). Este factor es el posible efecto del octreotide sobre el metabolismo en situación de stress. No olvidemos que el octreotide como su precursor, la somatostatina, disminuyen la insulina, la hormona de crecimiento y la disponibilidad de glucagón; la insulina tiene un rol anabólico y el glucagón promueven el catabolismo en respuesta a situaciones de stress y el catabolismo poteico aumenta los niveles de BUN(448). En ese estudio se observaba que la pérdida neta de proteinas era menor y con la BUN disminuía en todos los protocolos respecto a los controles. En OIP, los animales son controlados hasta su muerte, siendo el periodo de supervivencia muy largo y en ausencia de alimentación calórica, por lo que cabe esperar la aparición en los últimos días de un cuadro de stress metabólico debido al ayuno. Cabe pensar entonces que considerando que estos animales viven más que los controles, en sus últimos dias la acción del octreotide disminuya en parte el catabolismo proteico y evite un aumento de BUN. Si esto fuera así, a los efectos sobre las funciones intestinales en curso de estas patologías, un efecto beneficioso sobre el stress metabólico del octreotide sería un factor más a tener en cuenta en la aplicación en humanos del fármaco. Por lo tanto, en los tratados al menos hay dos variables que expliquen la forma de curva: la evolución en el tiempo y la acción sobre el metabolismo. Si esto fuera del todo cierto, el aumento de la supervivencia en estos animales respecto a los controles podría asociarse a una disminución del catabolismo proteico por acción del fármaco. Podría pensarse que es el efecto a largo término de la hidratación más la dismsinución del tercer espacio debido al octreotide los responsables del último segmento de la curva, pero entonces el valor de r^2 sería como los controles, cercano al 1. Las curvas con datos simples del Pi en esta patología tienen la misma forma en tratados y controles si bien los valores son inferiores en los primeros, de ahí que la cuantificación de Pi sea significativamente menor en los tratados, si bien los valores de los controles no son muy elevados. Asistimos también aquí a la presencia de un cierto grado de isquemia de la mucosa intestinal -en ausencia de otras causas- en la OIP posiblemente debido al efecto mecánico del tercer espacio intraluminal sobre la pared intestinal que al aumentar con el tiempo, incrementa el Pi sérico aún recibiendo hidratación. Sin embargo en los animales tratados el valor de r^2 es bajo y por tanto la variable tiempo no explica suficientemente la evolución del fósforo en estos animales. Para ello hemos de considerar qué ocurre con el Pi en situaciones de ayuno prolongado, como OIP: en estas situaciones el catabolismo celular por falta de substrato energético provoca una negatividad del balance externo de fosfatos que en el caso del ayuno es proporcional(449) respecto a la masa celular activa. Si consideramos que la masa celular intestinal en los tratados está mejor mantenida y que al vivir estos más las consecuencias del ayuno son más marcadas, cabe

suponer que por lo menos el factor tiempo y el respeto de la masa celular intestinal son dos variables que favorecen unos buenos resultados de fosforemia. Un estudio en que se incluyese la variable tiempo y la variable masa celular activa intestinal (en situación de ayuno) en OIP podría verificar estas hipótesis.

OICE presenta unas curvas de datos simples de BUN de evolución lineal, si bien este aumento progresivo del BUN es más bajo en los tratados y la cuantificación de la variación menor; por consiguiente, los efectos de la hidratación más el octreotide mejoran la hipovolemia causada por la creación de un tercer espacio. La velocidad de la variación del BUN en los tratados es significativamente menor en los tratados cuando se analizan los modelos y tratados y controles siguen modelos lineales (de primer grado). Los valores de r^2 son altos en los dos y parece que la variable tiempo explica suficientemente la evolución de los resultados. Cabe suponer, entonces, que el desarrollo de la sepsis consecuencia de la absorción intraperitoneal de mediadores y toxinas sea igual en tratados y controles y por tanto el fármaco junto a la hidratación no posea un efecto anti-sepsis en esta patología, limitándose a actuar sobre las funciones intestinales estudiadas. La corta supervivencia de los animales -tratados y controles- no permite estudiar si el fármaco tiene un efecto sobre el catabolismo en situación de ayuno prolongado, aunque por el valor de r^2 no lo tiene sobre el catabolismo acentuado por la situación de sepsis en la que se encuentran los animales. La cuantificación del Pi en el tramo de la curva con datos simples hasta que muere el primer animal indica una mayor producción de Pi en los controles e indica una lesión celular intestinal más importante en estos animales; esta lesión tiene dos componentes: en el intestino no extrangulado consecuencia del efecto mecánico del tercer espacio -como ocurre en OIC y OIP- y en el intestino extrangulado -por la necrosis celular-. Creemos que las diferencias entre tratados y controles se deban al primer componente. La velocidad de variación del Pi sérico es diferente también entre tratados y controles, de tal modo que los primeros presentan un aumento más lento y contenido que los tratados, aunque inicialmente partan a la inversa (solo explicable si tenemos en cuenta el azar). Según estos resultados la lesión celular se verifica más lentamente o bien es menos grave en cada momento en los animales tratados y es un factor que puede influir en la duración de su supervivencia.

En estas tres patologías oclusivas hemos observado un hecho común: todos los animales tratados morían con niveles más bajos de BUN y Pi, pero morían; es decir, como ya se ha señalado anteriormente, el octreotide no es el tratamiento etiológico para estas patologías, pero como único tratamiento es capaz de aumentar la supervivencia a partir de una serie de efectos que se ponen de manifiesto con los resultados obtenidos; en consecuencia hay que mirar el uso del octreotide como un tratamiento coadyuvante o temporal más que como un tratamiento definitivo en patologías oclusivas agudas de interés quirúrgico; puede ser usado como tratamiento paliativo no sustitutivo por la cirugía cuando se trata de oclusiones irreversibles terminales(392),(450),(451). Un dato importante a remarcar es el aumento de Pi en estas lesiones asociada a la gravedad de la isquemia intestinal. Estos resultados apoyan los trabajos que afirman que en condiciones de isquemia intestinal se asiste, proporcionalmente a la gravedad de la lesión, a una hiperfosforemia. No podemos, sin embargo, pronunciarnos sobre su posible valor diagnóstico.

Dentro ya de las lesiones isquémicas, OVMTP presenta diferencias significativas en la cantidad de BUN sérico entre tratados y controles pero con un valor de r^2 muy bajo; es decir, estas diferencias no pueden ser explicadas por un mejor control de la volemia en los animales tratados ya que ambos subgrupos presentan una supervivencia similar y la velocidad de variación del BUN es igual en tratados y controles. El estado séptico en el que se encuentran estos animales es parecido y no cabe esperar un efecto del octreotide.Este

resultado que no era esperado merece una investigación posterior con estudio de la diuresis incluida (el fallo renal puede producirse más tarde en los tratados). Los resultados del Pi indican que cuantitativamente, los fosfatos fueron más elevados en los controles y la velocidad de aumento sérico fue más rápida y con ello la necrosis fue más rápida y más importante: ¿Influyó en ello una posible precocidad del fallo renal en los controles?, ¿Pudo el fármaco tener un efecto citoprotector al inicio? ¿Presenta el octreotide una acción a nivel hepático, por ejemplo sobre las células de Kuppfer que fagocitan el fósforo?. Estos resultados no esperados, frente a los cuales no hay datos en la literatura para contrastar deberán ser objeto de un estudio más profundo para buscar la explicación.

En OVMPP, la diferencia en la supervivencia es el resultado más llamativo y la razón que puede explicar los resultados obtenidos con BUN y Pi. La curva de los datos simples en los tratados muestra un leve aumento inicial del BUN seguido por un descenso y posterior mantenimiento del valor del parámetro para terminar con un ligero aumento del BUN de los animales supervivientes. Por el contrario, los controles sufren un continuo aumento hasta la muerte de todos ellos. Al estudiar la cuantificación de variación del BUN hasta la muerte del primer animal y al tener los dos subgrupos similar variación de la curva hace que no aparezcan diferencias significativas en el valor sérico de BUN. Sin embargo, observando la evolución de las curvas esto no es cierto, pero al no ser lineales las dos curvas y al verificarse la muerte de los animales no sincrónicamente, solo puede estudiarse este primer segmento de ambas curvas. No creemos útil, por tanto, este resultado sobre el BUN sérico. Sí que son muy útiles los resultados de la velocidad en la variación con modelos mínimos. Así el subgrupo control describe una curva lineal consecuencia del incremento paulatino del tercer espacio por la presencia de mediadores y toxinas intraluminales procedentes del segmento isquémico y consiguiente disminución renal de BUN por la hipovolemia. La curva según los modelos simples del BUN en el subgrupo tratados presenta una curva de segundo grado: posiblemente la primera fase o ascendente sea debido a un descenso brusco de la volemia al tratarse de una lesión aguda y en un segundo tiempo, descendente, el tratamiento hidratativo y farmacológico podrían volver a valores normales el BUN; aunque el animal alcanzase valores de BUN de normalidad y con ello indirectamente de función renal y de volemia, la muerte se verificaría finalmente por inanición. La velocidad de aumento de BUN fué significativamente más rápida en los controles, pero solo en el segmento de tiempo 1; la diferencia de las curvas impidió el estudio de la segunda mitad. Sin embargo el valor de la r^2 en OVMPPO es muy bajo y al igual que OIPO existe/n otra/s variable/s que influyen en la evolución de la curva y creemos que se trate de la misma variable que OIPO: la acción del octreotide sobre la insulina, el glucagón y la HCG que hace disminuir la pérdida neta de proteinas y disminuye el catabolismo proteico de una situación de stress como es el ayuno en estos anaimales con una lesión que aunque aguda permite un tiempo largo de supervivencia antes de verificarse la muerte que creemos que sea debida en gran parte a la propia inanición; de ahí que la acción del octreotide -junto a la hidratación- en OIPO permita un menor grado de catabolismo, una disminución del tercer espacio intraluminal y un mantenimiento de la volemia que pueden alargar la supervivencia, tal y como hemos visto anteriormente. Estas curvas, realizadas con modelos simples, son las mínimas con significación estadística para poder estudiar las diferencias entre tratados y controles, sin embargo las curvas de tendencia ajustadas al máximo tienen una imagen distinta. Las curvas con datos no ajustados del Pi en tratados y controles son también distintas: los controles presentan un aumento continuo, más acentuado en las últimas muestras de los animales supervivientes, mientras que los tratados, después de un ligero aumento inicial presentan un aumento mantenido pero progresivo. La cuantificación es distinta y los

controles tienen una fosforemia más alta que los tratados en este primer segmento de la curva, a pesar del leve aumento inicial de los tratados. La velocidad de la variación -en este caso aumento- del Pi es más rápida en los controles y las cifras que alcanza son inferiores a los tratados. Todos estos datos indican que en los tratados la liberación de Pi a la circulación sistémica. No creemos que sea debido ni al filtro hepático ni a una superficie menor de lesión isquémica al efectuar la primera intervención quirúrgica y podemos atribuir este hecho a dos causas: una disminución del tercer espacio en el intestino no isquémico con menor efecto mecánico sobre la mucosa intestinal y un efecto citoprotector sobre el intestino isquémico que evidentemente no evita su lesión definitiva: mientras que el primero puede darse como cierto, el segundo entra en el campo de la especulación.

Finalmente, la lesión de isquemia-reperfusión presenta un modelo de resultados diferente a las otras dos patologís isquémicas. Las curvas de los resultados no ajustados o simples de BUN de los controles es una curva lineal ascendente contínua, mientras que los tratados presentan una curva aumento-descenso-aumento-descenso que se mueve sin embargo en valores mantenidos (y por tanto susceptibles de obviar su interpretación) muy inferiores a los controles, de ahí que las áreas bajo la curva en el segmento donde todos los animales estaban vivos sea distinta y la cantidad de BUN sérico sea superior en los controles. La velocidad de variación del BUN fue superior en los controles donde ambas curvas pudieron confrontarse (en el tiempo 1). En estos animales, la curva lineal fue ascendente, indicando un progresivo deterioro de la función renal y una disminución de la volemia. Los animales tratados presentaron una curva de grado 2 con modelos mínimos, pero con oscilaciones poco importantes y valores muy inferiores a los controles. Podemos obviar estas variaciones pero la diferencia en la geometría de la curvas respecto a los controles aporta un dato interesante: es de suponer, como se ha afirmado últimamente(369) que la fase inicial de revascularización es donde tiene lugar la mayor liberación de radicales libres del oxígeno y por tanto las lesiones celulares más graves. Observando la curvas, cabe suponer que ese leve aumento inicial en el BUN sérico de los tratados se correspondería con esta fase, pero el fármaco podría tamponar o evitar los efectos lesivos en esta fase, de tal modo que la curva marcaría sucesivamente un descenso del valor del BUN, indicativo del control de la función renal y de la volemia, mientras que en los controles no existiría este efecto y las lesiones aparecidas en esta fase inicial perdurarían provocando un aumento del tercer espacio intraintestinal con aumento del BUN por descenso de la volemia y de la función renal. Estos resultados pueden corroborar los estudios que indican que las fases iniciales de la revascularización son donde se verifican las lesiones más importantes a celulares nivel intestinal repercutiendo gravemente en sus funciones(371). Sin embargo, en los tratados el valor de r^2 es muy bajo y como sucede en OIPO y OVMPPO, a la variable tiempo debe añadirse la variable catabolismo proteico. Hemos observado, por tanto, que aquellas patologías tratadas con octreotide donde la supervivencia era prolongada (y por consiguiente un ayuno prolongado), la velocidad de variación del BUN en los animales tratados con octreotide no dependía únicamente del tiempo (la evolución el tiempo) como el resto de animales, sino que debía/n añadirse otro/s factor/es, uno de los cuales puede ser la acción del octreotide sobre el metabolismo en situación de stress. Esta acción, de confirmarse con posteriores estudios, justificaría aún más el uso de este fármaco en situaciones similares. Las curvas de los datos no ajustados del Pi en tratados y controles son también distintas: los animales controles tuvieron un aumento rápido y progresivo del Pi sérico y los tratados mostraron una evolución con aumentos y descensos mantenidos (que pueden ser obviados) y muy por debajo de los valores de los controles. Estas diferencias permiten observar diferencias significativas entre la cuantificación de la fosforemia entre tratados y controles en el segmento donde los animales estaban todos vivos.

Este segmento se corresponde con el inicio de la fase de revascularización, donde la liberación de radicales libres del oxígeno es más intensa y por consiguiente donde se verifican la mayor gravedad de las lesiones, según las últimas teorías. Si esto es verificado y considerando la fosforemia una variable que mide el grado de isquemia y necrosis celular en curso de isquemia intestinal -según numerosos autores y comprobado en nuestro trabajo- cabe suponer que el octreotide presenta una cierta acción contra estos radicales libres del oxígeno, directa o indirectamente, que permitiría mantener un cierto grado de cohesión de las membranas plasmáticas evitando la salida de fosfatos intracelulares; la conservación de las membranas plasmáticas debería ser un evento necesario si tenemos en cuenta que las funciones de absorción-secreción intestinal existen en los animales tratados (ver VI.3.1.). La velocidad de variación del Pi es superior en los controles respecto a los tratados a lo largo de todo el estudio porque para ello los dos subgrupos han podido representarse con una curva de modelos mínimos de tercer grado para permitir estudiar la significativdad de la variación; por consiguiente las posibles acciones señaladas anteriormente durarían hasta la muerte de los animales.

Incluimos tres lesiones isquémicas para poder estudiar posibles efectos del octreotide sobre el intestino hipoperfundido. De estas tres patologías en dos de ellas la lesión fue irreversisble y no cabía esperar respuesta terapeútica en el intestino necrótico; pero en una de ellas (OVMPP) la necrosis fue segmentaria mientras que en la otra (OVMTP) el animal sufrió isquemia de todo el territorio de la AMS: sobre la primera, en el intestino no isquémico sí pudo actuar el fármaco. La lesión más interesante fue la OVMTT donde las lesiones no son irreversibles aunque sean lesiones que provoquen alteraciones funcionales. Estas lesiones son consecuencia posiblemente de los radicales libres del oxígeno sobre las membranas plasmáticas. La coincidencia de los resultados obtenidos en la fase inicial de la revascularización con la administración del octreotide permite preguntarse el papel del fármaco como anti-radicales libres del oxígeno. En estas lesiones isquémicas hemos observado como efectivamente el Pi aumenta con la evolución de la enfermedad en los animales control; nos sumamos por tanto al grupo de trabajos que apoyan la variabilidad del Pi como factor diagnóstico de la isquemia mesentérica.

Esta tesis ha abierto con sus resultados algunas puertas no conocidas sobre los efectos del SMS 201-995 en patologías quirúrgicas hasta ahora no probadas. Se trata de lesiones susceptibles de tratamiento quirúrgico y por lo tanto no ha sido objetivo sustituir un tratamiento por otro. Su uso en humanos dependerá de ulteriores comprobaciones e investigaciones adicionales a los resultados obtenidos. De los datos obtenidos su uso podría justificarse como tratamiento sustituitvo a la cirugía en las suboclusiones intestinales benignas donde el problema sea el desequilibrio hidroelectrolítco o como tratamiento temporal adyuvante pre o postoperatorio en oclusiones intestinales de interés quirúrgico. Las lesiones de isquemia-reperfusión deben estudiarse todavía más. pero los resultados obtenidos añadidos a los ya publicados en literatura permiten entrever un uso bastante justificado. En la isquemia intestinal masiva no tiene sentido, a nuestro juicio, su uso y en la isquemia segmentaria su uso podría ser igual al de la oclusión intestinal. Como tratamiento paliativo está ya usándose en pacientes con oclusión intestinal en pacientes terminales no susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Este estudio también nos ha obligado a efectuar un profundo repaso y actualización de la fisiopatología de estas lesiones y con nuestros resultados poder ayudar a aupar algunas de las teorías descritas en literatura.

Quedan todavía muchas puertas que se han dejado abiertas por las que vale la pena continuar investigando. El tiempo y las subvenciones tienen la palabra.

VII. Conclusiones.

1. El conjunto de animales tratados con octreotide presentaron unos niveles séricos e intestinales (concentración y contenido total) de cloro, sodio, potasio y bicarbonato y un volumen intestinal con y sin centrifugar diferentes respecto a los controles.
2. Los efectos derivados del tipo de patología estudiada y aquellos derivados del tipo de tratamiento aplicado, a nivel intestinal no se combinan de manera aditiva de tal manera que el octreotide actua de modo diverso en cada patología sobre las funciones intestinales susceptibles de ser afectadas. Cada tipo de patología estudiada influencia estas funciones de diversa manera tras la administración de octreotide.
3. El tipo de patología estudiada y el tipo de tratamiento usado condicionan una interacción mutua mediante la cual el octreotide actua variando los niveles séricos de sodio, potasio, cloro y bicarbonato de forma diferente en cada patología y cada tipo de patología influencia de forma diferente los niveles séricos de dichos electrolitos cuando se administra octreotide.
4. En las patologías oclusivas oclusión intestinal completa y parcial (OIC, OIP), el octreotide ha disminuido el tercer espacio intestinal patológico y ha aproximado a valores fisiológicos la concentración intestinal de sodio, potasio y cloro y el equilibrio ácido-base intestinal. Los efectos del fármaco sobre las funciones intestinales han repercutido en las concentraciones de los electrolitos séricos, aumentando los niveles de Na y K y conservando los del Cl y bicarbonato respecto a los controles, siendo los valores alcanzados superponibles a los basales.
5. La oclusión intestinal completa con estrangulación (OICE) es una lesión mixta oclusión-isquemia donde el octreotide disminuye el tercer espacio intraintestinal y mejora las concentraciones y las secreciones intestinales de los iones estudiados; esta mejoría permite una conservación de la sodemia respecto a su valor basal y posiblemente debido al componente isquémico, la kalemia supera los valores basales. El fármaco permite mantener una relación proporcional entre cloro y bicarbonato aunque no evita la aparición de un cierto grado de acidosis metabólica.
6. El octreotide no actua sobre un intestino con isquemia irreversible. En la oclusión vascular mesentérica total y permanente (OVMTP) no se encontraron diferencias en los electrolitos intestinales, séricos y en la relación intercompartimental con el uso del fármaco.
7. Una lesión isquémica intestinal de extensión local en presencia de octreotide mantiene los procesos de absorción-secreción de Na y de K y aproxima a valores normales la secreción, la concentración total y la proporción mutua de Cl y bicarbonato. Estos efectos repercuten en las concentraciones séricas de todos los iones estudiados, obteniendo y manteniendo un mejor cuadro electrolítico.
8. La administración de octreotide en la fase de reperfusión como único tratamiento en un síndrome de isquemia-reperfusión con un periodo de isquemia de 90 minutos disminuye el secuestro de líquidos del intestino y mantiene los procesos intestinales de absorción-secreción de Na y K e influye sobre el equilibrio ácido-base intestinal, actuando sobre la secreción/absorción de Cl y bicarbonato. Estos efectos del fármaco en el intestino mejoran las concentraciones séricas de estos cuatro iones que se mantienen a niveles basales durante el periodo de revascularización.
9. Existe una correlación entre las concentraciones de Na, Cl, K y bicarbonato intestinales y séricas en los animales tratados respecto a los controles, de tal modo que las variaciones cuantitativamente beneficiosas de estos iones en el intestino determinadas por la acción del

octreotide repercuten proporcionalmente en las variaciones beneficiosas observadas de los niveles de los electrolitos en suero, indicativo de un efecto terapeútico sobre la homeostasis general en los animales tratados.
10. El octreotide disminuyó la gravedad de las lesiones intestinales macroscópicas. El sistema de puntuación para las lesiones histológicas fue efectivo para medir la gravedad de dichas lesiones de tal modo que la puntuación fue más baja en los animales tratados, excepto en la oclusión vascular mesentérica total y permanente (OVMTP). El fármaco permitió disminuir la concentración bacteriana intestinal, mantener íntegras las vellosidades y provocar una hipersecreción de moco con mantenimento de la barrera mucosa intestinal (excepto en OVMTP), consecuencia de una menor presión intraluminal, de un control del equilibrio ácido-base intestinal y de los efectos del fármaco sobre la secreción enzimática y hormonal en el aparato digestivo.
11. Excepto en la oclusión vascular mesentérica total y permanente (OVMTP) y y en la oclusión intestinal completa con estrangulación (OICE), la hidratación parenteral mejora el tiempo de supervivencia. Excepto en OVMTP, el octreotide alarga más el tiempo de supervivencia respecto al aporte hídrico parenteral. La administración conjunta de hidratación parenteral y octreotide es el mejor tratamiento en términos de prolongación de la supervivencia, en ausencia de actuación quirúrgica.
12. El octreotide disminuye la concentración plasmática y la velocidad de incremento del BUN de forma duradera hasta la verificación de la muerte. De acuerdo a la gravedad de las lesiones, el fármaco parece mantener una perfusión renal aceptable consecuencia de una volemia eficaz y posiblemente disminuye la autodigestión proteica en situaciones de stress metabólico derivado de las lesiones quirúrgicas aplicadas.
13. La concentración sérica de fósforo inorgánico es un parámetro útil de indicación de lesión isquémica intestinal. La velocidad de aparición y la gravedad de las lesiones isquémicas medido indirectamente por la concentración sérica de fósforo inorgánico son menores con la administración de octreotide en las patologías oclusivas e isquémicas intestinales estudiadas excepto OVMTP. El octreotide parece tener un efecto citoprotector en las patologías intestinales que pueden provocar lesión isquémica.
14. Las seis patologías estudiadas afectan de forman diferente a la concentración sérica e intestinal de Na,K, Cl y bicarbonato y al volumen intestinal. Los resultados obtenidos parecen probar las dos teorías fisiopatológicas de la oclusión intestinal, de tal modo que las acciones del fármaco solo pueden explicarse si en curso de obstrucción intestinal existe una causa mecánica y una causa inflamatoria que desarrolle las lesiones intestinales que conducen a la alteración de los parámetros estudiados. En la lesión intestinal por isquemia-reperfusión, las máximas modificaciones en los parámetros estudiados se vefican al inicio de la revascularización y los efectos del octreotide sobre dichos parámetros son menores durante este mismo periodo.
15. El octreotide puede ser una opción terapéutica adyuvante y temporal al tratamiento definitivo, que normalmente es quirúrgico, durante el periodo pre y postoperatorio en aquellas patologías identificadas con los modelos quirúrgicos presentados. Deben programarse más estudios para verificar estos resultados en el hombre, así como para conocer en profundidad los complejos mecanismos fisiopatológicos de estas lesiones.

EN CONSECUENCIA, SE COMPRUEBA LA HIPÓTESIS PROPUESTA EN ESTE ESTUDIO QUE HA PERMITIDO VERIFICAR QUE EL SMS 201-995 U OCTREOTIDE, DERIVADO ACTIVO DE LA SOMATOSTATINA, POSEE EFECTOS BENEFICIOSOS SOBRE LA OCLUSIÓN Y LA ISQUEMIA

INTESTINAL DE APARICIÓN AGUDA Y SE LE ASOCIA UN CLARO EFECTO TERAPÉUTICO.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

VIII. Resumen.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: El intestino es un órgano de vital importancia en los procesos de osmoregulación, función reservada a los procesos epiteliales de transporte de agua y electrolitos. El intestino también actua en otros procesos básicos de la homeostasis: conservación de las concentraciones normales de potasio plasmático, balance ácido-base y regulación del volumen plasmático. El grado de participación del intestino en el mantenimiento de estas funciones depende del stress medioambiental en el que se encuentra y de los otros mecanismos corporales de control de estos procesos. El transporte hidroelectrolítico intestinal está modulado por factores intracelulares (Ca intracelular, AMPc, CMPc, pH), factores extracelulares (factores intraluminales, humorales y neuronales/paracrinos) y por la permeabilidad iónica de los espacios laterales intercelulares. El intestino, por otro lado, posee una actividad eléctrica intrínseca que le permite coordinar la actividad muscular y con ello propeler el contenido intestinal hacia el ano.

Las alteraciones fisiopatológicas en curso de oclusión intestinal son complejas y varían en relación al nivel de oclusión, siendo los componentes principales las alteraciones hidroelectrolíticas, las alteraciones cuantitativas de los gases intestinales, la circulación intraparietal y la peristalsis intestinal. Actualmente existen dos teorías que intentan explicar los mecanismos por los cuales se desencadenan las alteraciones en el intestino ocluido: aquellos que defienden el aumento de la presión intestinal que provoca éstasis vascular, edema de la pared e isquemia y aquellos que afirman como responsables de la fisiopatología observada a las alteraciones cuantitativas y cualitativas de la flora bacteriana intestinal y a la acción de las endotoxinas endógenas y de mediadores de la inflamación (PGs, VIP). La oclusión intestinal con estrangulación presenta las mismas modificaciones que la oclusión intestinal simple, pero agravada por la isquemia aguda del asa afectada que provoca una pérdida de sangre hacia la luz intestinal y es una fuente tóxica intraabdominal.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que las lesiones isquémicas que afectan a la mucosa intestinal provocan importantes alteraciones de tipo metabólico, enzimático, tóxico y séptico. En aquellas patologías que provocan un síndrome de isquemia-revascularización parece que las lesiones intestinales se verifican sobre todo durante la revascularización, de tal modo que los radicales libres del oxígeno serían los responsables de estas lesiones.

Se han intentado obtener unos parámetros que pudieran orientar hacia un diagnóstico de isquemia mesentérica. En este sentido se han ensayado la hemoconcentración, la leucocitosis a expensas de neutrófilos, la acidosis metabólica, el aumento del Pi, la BUN, las transaminasas, el LDH, la CPK, la fosfatasa alcalina, la amilasa, el K y las ribonucleasas. El Pi es considerado un parámetro que podría predecir un proceso isquémico intestinal avanzado pero no sería util durante el periodo preisquémico.

La somatostatina es un péptido natural que es capaz de inhibir la hormona del crecimiento. Han sido propuestas cuatro funciones interrrelacionadas para la somatostatina análoga: 1. Regulador hormonal; 2. Neurotransmisor; 3. Hormona endocrina y 4. Hormona paracrina/exocrina. La somatostatina presenta diversas acciones a nivel intestinal: 1. Influye en los procesos del transporte hidroelectrolítico, incrementando la absorción e inhibiendo la secreción; 2. Inhibe el índice mitótico y la síntesis del DNA y es citoprotectivo; 3. Inhibe la motilidad en el intestino delgado; 4. Disminuye el flujo sanguíneo celíaco y mesentérico y aumenta las resistencias vasculares mesentéricas; y 5. Inhibe la secreción exocrina

pancreática y endocrina intestinal. La acción de la somatostatina se efectua a través de receptores específicos localizados a lo largo de todo el intestino y su producción depende de las células D profusamente diseminadas en todo el tracto gastrointestinal. La somatostatina puede influir en el transporte hidroelectrolítico, mediante los siguientes mecanismos: 1. Inhibiendo la secreción de VIP y de secretina, que aumentan el AMPc intestinal, responsable de una inhibición combinada de la absorción Na/Cl y de un aumento de la secreción electrogénica de Cl y de K;
2. Acción directa de la somatostatina al unirse con sus receptores que desencadena la activación de protreinquinasas a traves la mediación de AMPc y calcio; 3. Activando las uniones neuroenterocíticas de los ápices de las vellosidades cuando actua como neurotransmisor; 4. Inhibiendo las neuronas del plexo submucoso (directamente, o indirectamente mediante competición con las encefalinas sobre los receptores de estas últimas): el efecto es una inhibición de la secreción de Cl y agua en las criptas.

La somatostatina ha encontrado aplicaciones en el campo de la patología gastrointestinal, si bien son pocas las patologías que tienen un consenso para el uso firme del fármaco (tumores endocrinos, pancreatitis aguda, hemorragia digestina alta). Sin embargo la somatostatina presenta el inconveniente de su corta vida media plasmática (2 minutos). Con el objetivo de aislar estructuras moleculares que tuvieran el mismo efecto que la somatostatina, pero con una vida media plasmática superior, se obtuvieron moléculas que contenían la estructura activa de la hormona natural. De entre estos derivados destacan el SMS 201-995 u octreotide, el RC.160 o vapreotide y la somatomulina; de ellos, el octreotide es el mejor desde el punto de vista farmacodinámico ya que posee unos efectos cuantitativamente superiores a la somatostatina y su vida media plasmática es netamente superior, pudiendo administrarse por vía subcutánea.

En base a estas consideraciones, se plantea la hipótesis que el SMS 201 u octreotide, derivado activo de la somatostatina, posee efectos beneficiosos sobre la oclusión y la isquemia intestinal de aparición aguda, mejorando las consecuencias de las alteraciones fisiopatológicas y con ello verificar en qué medida posee un determinado efecto terapeútico. Para ello se ha planificado un estudio experimental que ha comprendido una evaluación bioquímico-clínica, morfológica y de supervivencia en 6 patologías a través de un protocolo en el cual ha sido administrado el octreotide como única opción terapeútica farmacológica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Trescientas sesenta ratas wistar macho de peso comprendido entre 350 y 400 gr han sido randomizadas en tres estudidos: 120 en un estudio bioquímico-clínico e histopatológico y 20 en un estudio ultraestructural; 120 en un estudio de supervivencia con hidratación parenteral y 120 en un estudio de supervivencia sin hidratación parenteral. En cada estudio, los animales fueron divididos en 6 grupos correspondientes a 6 patologías (OIC, OIP, OICE, OVMPP, OVMPT, OVMTT). Cada grupo fue dividido en 2 subgrupos (10 animales tratados con SMS 201-995 y otros 10 animales que recibieron placebo).

En el estudio bioquímico, después de obtener los valores basales séricos de Na, K, Cl y bicarbonato, los animales fueron sometidos -bajo anestesia general- a las intervenciones para provocar las lesiones correspondientes a las 6 patologías. Después de un periodo de 36 horas -7 en OVMTP-, durante el cual los animales recibieron el tratamiento (10 μ g/100 gr de peso de octreotide y suero salino 0.9% hasta 2 mL) o placebo (2 mL de salino 0.9%) cada 8 horas por vía sc, fueron reintervenidos, obteniendo una muestra de sangre venosa para Na, K, Cl y bicarbonato. Posteriormente se disecó todo el intestino desde el ángulo de Treitz hasta el punto de la lesión, recogiendo el volumen contenido intestinal que se midió antes de

centrifugar y después (parte del sobrenadante). Una parte del intestino fue fijado en formol diluido para proceder al estudio histopatológico con 4 tinciones (hematoxilina eosina, hematoxilina floxina, tricrómico según Masson y PASS A-B). Durante la experimentación se midieron otros datos clínicos: perímetro abdominal y diámetro intestinal antes de la 1a y 2a intervención y valoraciones macroscópicas (color y aspecto del contenido intestinal, del líquido peritoneal y de las asas). La lectura histológica se efectuó mediante un sistema de puntuación basado en el grado de la isquemia de las vellosidades, el tipo y la cantidad de infiltrado inflamatorio, la presencia de edema y la modificación de la estructura de los distintos estratos histológicos del intestino. Los 20 animales del estudido ultraestructural siguieron los mismos pasos que los 120 anteriores pero no se les efectuó mediciones electrolíticas. Las muestras tisulares fueron preparadas para el estudio con microscopio electrónico de barrido.

En el estudio de supervivencia con hidratación parenteral, antes de las intervenciones para provocar las 6 lesiones, se midió el Pi y el BUN venoso basal. Todos los animales fueron cateterizados en la vena yugular externa y conectados a una bomba de infusión contínua por donde se les suministró Ringer lactado con 0.1% de albúmina bovina. Durante toda la experimentación los animales permanecieron anestesiados y se les administró, según el subgrupo, el fármaco o el placebo a las mismas dosis que el estudio anterior. Se midió a intervalos precisos el Pi y el BUN venoso. El protocolo duró hasta la verificación de la muerte del animal.

El estudio de supervivencia sin hidratación parenteral fue planificado como el anterior, pero no se efectuaron mediciones séricas de Pi ni de BUN y no se administró ningún tipo de hidratación.

El análisis estadístico fue distinto en cada estudio. En el experimento bioquímico se utilizó para los datos cuantitativos el análisis de la varianza a tres niveles (efectos del tipo de patología, efectos del tipo de tratamiento y efectos combinados patología-tratamiento) aplicado a un diseño factorial 6 x 2; para los datos cualitativos se confeccionaron diagramas cruzados y para el score histológico se analizaron las diferencias significativas con el test T de Student. El análisis de la covarianza y el de la sensitividad se aplicaron a los datos cuantitativos cuando se sospechó la existencia de una variable independiente y para eliminar datos no homogénos, respectivamente. En el estudio de supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan y Meier usando el test Log rank para la significación estadística. Los valores de BUN y del Pi fueron estudiados a dos niveles: las variaciones en la cuantificación sérica, mediante el análisis del área bajo la curva según la regla del trapecio y las variaciones en la velocidad de cambio sérico, mediante ecuaciones ajustadas a modelos mínimos; en ambos casos se usó el análisis de la varianza y el test de Fischer para encotrar diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS: Todos los animales obtuvieron un valor sérico de Na, K, Cl, bicarbonato, Pi y BUN (según el estudio) dentro de los rangos de la normalidad, no excluyendo ninguno de ellos en la experimentación.

Estudio bioquímico: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los tres niveles analizados de los electrolitos séricos, intestinales y de los volúmenes intestinales antes y después de la centrifugación que se verificaron en el análisis de la sensitividad, una vez exluida la patología OVMTP. Las patologías exclusivamente oclusivas tratadas con octreotide mejoran el balance hidroelectrolítico intestinal: 1. la concentración intestinal de Na, K, Cl y bicarbonato es más baja en los animales tratados. Todas las ratas presentaron un cierto grado de acidosis, pero los tratados tuvieron niveles más altos de bicarbonato y más

sbajos de Cl; 2. Las patologías isquémicas presentaron resultados dispares: en OVMTP no se observaron diferencias en los electrolitos intestinales entre tratados y controles; en OVMPP, la concentración intestinal de Na, K y Cl fue más baja en los tratados; en OVMTT, los tratados controlaron mejor el bicarbonato intestinal y los niveles de Na, K, Cl y bicarbonato fueron más bajos que los controles. Los animales tratados en OVMTTT y OVMPP tuvieron un volumen intestinal antes y después de centrifugar menor que sus respectivos controles.

En los tres niveles estudiados de los electrolitos séricos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En los animales tratados, el Na y el K se mantienen en los mismos niveles que los valores basales, mientras que en los controles, el Na es inferior respecto a los valores basales y el K superior, controlando peor la relación Cl/bicarbonato respecto a los tratados. Por patologías, OVMTP no presentó diferencias significativas entre tratados y controles respecto a los 4 electrolitos. En OVMPP, OVMTT, OIC y OIP tratados se observaron niveles más altos que los controles en los 4 electrolitos. En OICE, Na y Cl fue superior en los animales tratados, mientras que ambos subgrupos presentaron niveles altos de K y bajos de bicarbonato. En las patologías oclusivas, Na y K séricos de los animales tratados fueron similares a los valores basales, a diferencia de los controles, presentando unos niveles de bicarbonato superiores a los normales y de Cl inferiores a los normales. Las patologías isquémicas OVMTT y OVMPP y OICE presentaron niveles de K superiores a los basales en tratados y controles, si bien en los primeros los valores fueron más bajos respecto a alos segundos. Los niveles de Na fueron más altos en los tratados en las tres patologías. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Las diferencias del perímetro abdominal y del diámetro intestinal entre la primera intervención y la segunda fueron significativas en los controles. El score histológico tuvo diferencias significativas entre tratados y controles en todas las patologías expecto OVMTP. Las lesiones histológicas medidas con el score fueron más graves en los animales control; el score fue efectivo en la medición cuantitativa de las lesiones histológicas. El estudio ultraestructural indicó una secreción de moco más marcada, un menor sobrecrecicmiento bacteriano y una conservación de la estructura externa de las vellosidades en los animales tratados en todas las patologías excepto OVMTP.

No existe una correlación entre variaciones de volumen intestinal y variaciones del score histológico en tratados y controles. Se observa una correlación estadísticamente significativa entre Na sérico y Na intestinal entre tratados sy controles: al disminuir el ión en intestino aumenta en el suero, pero los tratados se movieron en niveles fisiológicos. Tanto tratados como controles tuvieron una relación inversamente proporcional entre K sérico y K intestinal que es estadísticamente significativa, pero los tratados se mueven en valores cercanos a los basales y la relación entre compartimentos es más fisiológica. Se observó también una correlación significativa inversamente proporcional entre Cl y bicarbonato sérico e intestinal en los animales tratados; en los controles no se verificó ninguna correlación para estos electrolitos.

2. Estudios de supervivencia. Los animales hidratados y tratados con octreotide simultáneamente tuvieron la supervivencia más prolongada y aquellos no hidratados y no tratados con SMS 201-995 tuvieron la supervivencia más corta; la supervivencia fue superponible en los animales no hidratados y tratados octreotide y los animales hidratados y tratados con placebo: estas diferencias fueron significativas. Las
patologías OVMPP y OIP tuvieron la supervivencia más prolongada, independientemente del tipo de tratamiento aplicado, respecto a los otros grupos. Por patologías, cuando los animales recibieron hidratación, excepto OVMTP, los animales controles sobrevivieron menos a las lesiones quirúrgicas respecto a los tratados. En ausencia de hidratación, excepto OVMTP y

OICE, los animales tratados con octreotide tuvieron una supervivencia más larga respecto a los controles. Todas estas diferencias fueron significativas.

Los animales tratados, excepto OVMTP tuvieron una elevación menor del BUN y del Pi respecto a sus controles y la velocidad de elevación y/o variación de estos parámetros fue menor en las tramos de las curvas que pudieron compararse estadísticamente. Estas diferencias fueron estaddísticamente significativas.

CONCLUSIONES: Las 6 patologías estudiadas afectaron de diversa manera a la concentración sérica e intestinal de Na, K, Cl y bicarbonato. Los efectos derivados del tipo de patología y del tipo de tratamiento no se combinan de manera aditiva y condicionan una influencia mutua variando los niveles séricos e intestinales de Na, K, Cl y bicarbonato. El octreotide disminuye el tercer espacio intestinal patológico, repercutiendo en una mejoría en las concentraciones séricas de los electrolitos estudiados en todas las patologías excepto OVMTP. En las patologías oclusivas sin componente isquémico, la hormona sintética permite mantener a niveles basales las concentraciones séricas de Na, Cl, K y bicarbonato, mientras que en las patologías isquémicas o con componente isquémico el octreotide mejora las concentraciones de Na, Cl y bicarbonato. El octreotide no tiene efecto sobre un intestino necrótico.

El fármaco disminuye la gravedad de las lesiones intestinales macroscópicas y el sistema de puntuación propuesto fue efectivo para medir la intensidad de estas lesiones. Los animales tratados no presentaron un sobrecrecimiento bacteriano y mantuvieron la barrera mucosa intestinal.

La administración conjunta de líquidos por vía parenteral y de octreotide es el mejor tratamiento para mantener por más tiempo la supervivencia en estas lesiones quirúrgicas letales. Administrado como único tratamiento, el SMS 201-995 reduce la velocidad de incremento y la concentración sanguínea de Pi y de BUN, manteniendo un grado moderado de isquemia celular y la volemia por un periodo de tiempo más prolongado.

IX. Riassunto.

INTRODUZIONE E SCOPI: L'intestino e' un organo di vitale importanza nei processi di osmoregulazione, funzione riservata ai processi epiteliali di trasporto di acqua ed elettroliti. L'intestino svilupa altri processi basici dell'omeostasi, qualli la conservazioni delle concentrazioni normali di potassio plasmatico, il bilancio equilibrio acido-base e la regolazione del volume plasmatico. Il grado di partecipazione dell'intestino nel mantenere queste funzioni dipende dallo stress ambientale nel quale si trova ed inoltre di altri meccanismi corporali di controllo di questi processi. Il trasporto idroelettrolitico intestinale e' coinvolto da fattori intracellulari (Ca intracellulare, AMPc, GMPc. pH), fattori extracellulari (intraluminali, umorali, neuronali/paricrini) e dalla pemeabilita' ionica degli spazi laterali intercellulari. L'intestino, da un'altro lato, possiede una attivita' elettrica intrinseca tale da permetere coordinare l'attivita' muscolare e quindi la progressione aborale del contenuto intestinale verso l'ano.

Le alterazioni fisiopatologiche durante l'occlusione intestinale non sono semplici e variano in rapporto al livello dell'ostruzione, essendo i parametri principali le alterazioni idroelettrolitiche, le alterazioni quantitative dei gas intestinali, la circolazione intraparietale e la peristalisi intestinale. Si riscontrano due teorie che cercano di spiegare i meccanismi secondo i qualli si scatenano le alterazioni nell'intestino occluso: quelli che difendono l'aumento della pressione intestinale che provoca estasi vascolare, edema della parete e quelli che affermano come responsabili della fisiopatologia osservata alle alterazioni quantitative e qualitative dei microorganismi intestinali ed all'agire delle endotossine endogene e dei mediatori dell'infiammazione (PG, VIP). L'occlusione intestinale con strozzamento presenta le stesse modifiche dalla occlusione intestinale semplice, ma con la complicanza dell'ischemia acuta dell'ansa afferente che provoca una perdita di sangue verso il lume intestinale, diventando una fonte tossica intraaddominale.

Sono stati parecchi lavori che hanno dimostrato come le lesioni ischemiche a carico della mucosa intestinale causano importanti alterazioni di tipo metabolico, enzimatico, tossico e settico. In quelle patologie che provocano una sindrome di ischemia-rivascolarizzazione sembra che le lesioni intestinale si verifichino sopratutto durante la rivascolarizzazione, in modo tale che i radicali liberi dell'ossigeno sarebbero i responsabili di queste lesioni.

Sono stati numerosi gli sforzi nella ricerca dei parametri che possono orientare verso una diagnostica di ischemia mesenteriale. In questo campo sono stati studiati l'emoconcentrazione, la leucocitosi a carico dei neutrofili, l'acidosi metabolica, l'aumento del Pi e della BUN, le transaminase, l'LDH, la CPK, la fosfatasa alcalaina, le amilasi, il K, e le ribonucleasi. Di tutti questi, il fosforo e' stato il parametro che puo' essere considerato un certo strumento di validita' in un quadro intestinale gia' avanzato, ma non sarebbe utile durante il periodo preischemico.

La somatostatina e' un peptido naturale in grado di inibire l'ormone della crescita. Vi sono al meno 4 funzioni che possono associarsi alla somatostatina analoga: 1. Regolatore intestinale; 2. Neurotrasmettitore; 3. Ormone endocrino; 4. Ormone paracrino-essocrino. La somatostatina presenta parecchie funzioni a livello intestinale: 1. Partecipa nei processi di trasporto idroelettrolitico, aumentando l'assorbimento e inibendo la secrezione; 2. Inibe l'indice mitotico e la sintesi di DNA ed e' citoprotettivo; 3. Inibe la motilita' nell'intestino tenue; 4. Diminuisce il flusso sanguigno celiaco e qullo mesenterico ed aumenta le resistenze vascolari mesenteriche; e 5. Inibe la secrezione essocrina pancreatica ed endocrina intestinale.

L'azione della somatostatina ha luogo attraverso i recettori specifici che si trovano lungo il decorso intestinale e la sua produzione dipende dalle cellule D disseminate in tutto il tratto gastrointestinale. La somatostatina puo' partecipare nel transporto idroelettrolitico in base a questi meccanismi: 1. Bloccando la secrezione di VIP e di secretina, sustanze che aumentano l'AMPc intestinale, responsabile del blocco abbinato di Na e Cl e di un aumento della secrezione elettrogenica di Cl e K; 2. Azione diretta della somatostatina all'attivare i suoi ricettori che scatenano la produzione di proteinchinasi attraverso la mediazione dell'AMPc e di Ca; 3. Attivando le unioni neuroenterocitiche dei villi quando agisce come neurotrasmettotitore; 4. Inibendo i neuroni del plesso sottomucoso (direttamente od indirettamente per mezzo un meccanismo de competizione ricettoriale di affinita' con le enchefaline): l'effetto finale e' una inibizione della secrezione di Cl ed aqcua dalle cripte.

La somatostatina ha trovato applicazioni nel campo della patologia gastrointestinale, sebbene sono poche le patologie che hanno un consenso nel uso probato del farmaco (tumori endocrini, pancreatite acuta, emorragia digestiva alta). Purtroppo la somatostatina ha l'inconveniente della sua scarsa vita media plasmatica (2 minuti). Con lo scopo di isolare strutture mollecolari che avessino uno stesso effetto rispetto la somatostatina, ma con una vita media plasmatica superiore, si isolarono delle mollecole che avevano la struttura attiva dell'ormone naturale. Fra questi derivati sintetici, si trovano il SMS 201-995 o octreotide, il RC.160 o vapreotide e la somatomulina; Tra questi, l'octreotide e' il migliore dal punto di vista farmacocinetico giache' possiede degli effetti quantitativamente superiori a quelli della somatostatina e la sua vita media plasmatica e netamente superiore, potendo essere somministrata sottocutaneamente.

Sulla scorta di tutte queste considerazioni, si propone l'ipotesi che il SMS 201-995 o octreotide, derivato sintetico della somatostatina, possiede degli effetti beneficiosi sull'occlusione e l'ischemia intestinale di esordio acuto, migliorando le conseguenze dalle alterazioni fisiopatologiche e quindi verificare in che misura possiede un ipotetico effetto terapeutico. Per questo si e' pianificato uno studio sperimentale che include una evaluazione biochimica-clinica, morfologica e di sopravvivenza su 6 patologie in base a un protocollo nel quale si e' somministrato l'octreotide come unica scelta terapeutica farmacologica.

MATERIALE E METODI. Trecentosesanta ratti Wistar maschio sono stati randomizzati in tre studi: 120 in uno studio biochimico-clinico ed istopatologico e altri 20 in uno studio ultrastrutturale; 120 in uno studio di sopravvivenza con idratazione parenterale ed altri 120 in uno studio di sopravvivenza senza idratazione parenterale. In ciascuno degli studi, gli animali furono divisi in 6 gruppi corrispondenti a 6 patologie (OIC, OIP, OICE, OVMPP, OVMTP, OVMTT). Ogni gruppo fu diviso in due sottogruppi (10 animali tratati con SMS 201-995 ed altri 10 animali ricevettero placebo).

Nello studio biochimico, dopo aver prelevato i campioni per i valori basali sierici di Na, K, Cl e bicarbonato, gli animali furono sottoposti -sotto anestesia generale- a degli interventi per provocare le lesioni corrispondenti alle 6 patologie. Dopo un periodo di 36 ore -7 nel caso di OVMTP-, nel corso dell quali gli animali ricevettero la terapia (100 mgr/100 gr di peso di octreotide e fisiologica fino 2 mL) o placebo (2 mL di fisiologica) ogni 8 ore per vía sottocutanea, furono rioperati, prelevando campioni di sangue venoso per Na, K, Cl e bicarbonato. Posteriormente, fu dissecato l'intestino in toto dall'angolo di Treitz fino il punto di lesione, raccogliendo il volume del contenuto intestinale che fu misurato prima e dopo di essere centrifugato (sopranadante). Una aparte dell'intestino fu fissato in formalina diluita per procedere allo studio istopatologico con 4 colorazioni diverse (ematossilina eosina, ematossilina flossina, tricromico secondo Masson e metodica di Pas Schiff A-B). Nel corso

del protocollo furono misurati altri parametri clinici: perimetro addominale, prima del primo e secondo intervento e valorazioni macroscopiche (colore e aspetto del contenuto intestinale, del liquido peritoneale e quello delle anse). La lettura istologica fu realizzata in base a uno score che aveva conto del grado di ischemia dei villi, del tippo e quantita' di infiltrato infiammatorio, la presenza o meno di edema e le modifiche della struttura dei diversi foglietti istologici intestinali. I 20 animali dello studio ultrastrutturale seguerono gli stessi passi dai 120 animali di prima senza i prelievi. I campioni tissutali furono preparati per lo studio con microscopio elettronico di scansione.

Nello studio di sopravvivenza con idratazione parenterale, prima degli interventi per provocare le 6 patologie, si misuari il Pi e la BUN venosa basale. Tutti gli animali furono cateterizzati nella vena giugulare esterna e collegati a una pompa di infusione continua da dove fu somministrata una soluzione di Ringer lattato con l'aggiunta di 0.1% di albumina. Durante tutto il protocollo gli animali rimanebbero anestetizzati e secondo il sottogruppo, fu somministrato a loro farmaco o placebo, a identici dosaggi dallo studio precedente.

Lo studio di sopravvivenza senza idratazione parenterale fu pianificato come quello di prima, ma non furono prelevati campioni di sangue per misurare Pi e BUN e gli animali non ricevettero nessuna idratazione.

L'analisi statistica fu diversa in ogni studio. Nello studio biochimico fu usato per i dati quantitativi l'analisi della varianza a tre livelli (effetti del tipo di patologia, effeti del tipo di terapia, effetti combinati patologia-terapia) applicato a un disegno fattoriale 6 x 2; per i dati qualitativi furono confezionati diagrammi incrocciati e per lo score istologico si analizzarono le differenze signficative con il test T di Student. L'analisi della covvarianza e quello della sensitivita' si applicarono ai dati quantitativi quando vi era il sospetto della presenza di una variabile independente e per eliminare dati non omogenei, rispettivamente. Nello studio della sopravvivenza si usarono le curve di Kaplan e Meier con il test Log Rank per la significativita' statistica. I valori di BUN e Pi furono studiati a due livelli: le variazioni nella quantificazione sierica, con l'analisi dell'area sotto la curva secondo la regola del trapezzio e le variazioni nella velocita' di cambiamento sierico, usando le equazioni fittate a modelli minimi; in tutti e due i casi fu usato l'analisi della varianza ed il test de Fischer per trovare differenze statisticamente significative.

RISULTATI: Tugti gli animali avevano un valore sierico di Na, K, Cl, bicarbonato, Pi e BUN (secondo lo studio) nei limiti della normalita', non escludendo quindi nessuno di loro nella sperimentazione.

Studio biochimico: Si osservarono differenze statisticamente significative fra i tre livelli analizzati degli elettroliti sierici, intestinali e quelli dei volumi intestinali prima e dopo la centrifugazione che furono verificati con l'analisi della sensitivita', dopo essere eliminata la patologia OVMTP. Le patologie unicamente occlusive trattate con octreotide migliorarono il bilancio idroelettrolitico intestinale: 1. La concentrazione intestinale di Na, K, Cl e bicarbonato fu minore negli animali trattati. Tutti i ratti presentarono un certo grado di acidosi, ma i trattati avevano livelli piu' alti di bicarbonato e piu' bassi di cloro; 2. Le patologie ischemiche presentarono risultati diversi: In OVMTP non fu osservato differenze negli elettroliti intestinali tra trattati e controlli; in OVMPP, la concentrazione intestinale di Na, K, Cl fu minore nei trattati; in OVMTT, i trattati controllarono migliore il bicarbonato intestinale ed i livelli di Na, K Cl e bicarbonato furono piu' bassi che quelli dei controlli. Gli animali trattati in OVMTT e OVMPP avevano un volume intestinale prima e dopo centrifugare minore rispetto i loro controlli.

Nei tre livelli studiati degli elettroliti sierici si osservarono differenze statisticamente

significative. Negli animali trattati, il Na ed il K si trovavano negli stessi livelli dai valori basali e nei controlli, il Na fi inferiore rispetto ai valori basali ed il K superiore, controllando peggio il rapporto Cl/bicarbonato rispetto ai trattati. Secondo patologie, OVMTP non presentai differenze significative fra trattati e controlli rispetto ai 4 elettroliti. In OVMPP, OVMTT, OIC e OIP trattati si osservarono livelli piu'alti dai controlli nei 4 elettroliti. In OICE, Na eCl furono superiori negli animali trattati e in ambedue i sottogruppi furono osservati livelli elevati di K e bassi di bicarbonato. Nelle patologie occlusive, Na e K sierici degli animali trattati si somigliavano ai valori basali tranne i controlli, presentando dei livelli di bicarbonato superiori rispetto i normali e di Cl inferiori dai normali. Le patologie ischemiche OVMTT y OVMPP e OICE presentarono livelli di K superiori dai basali in trattati e controlli, sebbene nei primi i valori furono piu' bassi rispetto i secondi. Tutte queste differenze furono statisticamente significative. Le differenze del perimetro addominale e del diametro intestinale fra il primo e secondo intervento furono significative nei controlli. Lo score istologico ebbe differenze significative fra trattati e controlli in tutte le patologie tranne OVMTP. Le lesioni istologiche misurate con lo score furono piu' gravi negli animali controllo: lo score fu effettivo nella misurazione quantitativa delle lesioni istologiche. Lo studio ultrastrutturale scopri' una secrezzione di muco piu' marcata, un minore crescita bacterica ed una conservazione della struttura esterna dei villi negli animali trattati in tutte le patologie tranne OVMTP.

No vi sono correlazioni tra variazioni di volume intestinali e variazioni nello score istologico nei trattati neppure nei controlli. Si osserva una correlazione estatisticamente significativa fra Na sierico e Na intestinale nei trattati e nei controlli: sebbene al diminuire l'ione in intestino, aumenta nel siero in tutti i due i sottogruppi, nei primi, questa correlazione si muove a livelli fisiologici. Trattati e controlli avevano una correlazione inversamente proporzionale tra K sierico e K intestinale, che era statisticamente significativa, ma i trattati si muovevano in valori vicini a quelli basali ed il rapporto compartimentale era piu' fisiologico. Inoltre, fu osservato una correlazione significativa inversamente proporzionale tra il Cl ed il bicarbonato sierico e intestinale negli animali trattati; nei controlli non fu verificato nessuna correlazione per questi elettroliti.

2. Studi di sopravvivenza. Gli animali idratati e trattati con octreotide contemporaneamente avevano la sopravvivenza piu' lunga e quelli non idraratati e non trattati con SMS 201-995 avevano la sopravvivenza piu' corta; la sopravvivenza fu sovraponibile negli animali non idratati e trattati con octreotide e negli animali idratati e trattati con placebo: queste differenze furono significative. Le patologie OVMPP e OVMP avevano la sopravvivenza piu' lunga, indipendentemente del tipo di trattamento applicato, rispetto agli altri gruppi. Secondo patologie, quando gli animali ricevettero idratazione, tranne OVMTP, i controlli sopravvissero meno alle lesioni chirurgiche rispetto i trattati. In assenza di idratazione, tranne OVMTP e OICE, gli animali trattati con octreotide avevano una sopravvivenza piu' lunga rispetto dai controlli. Tutte queste differenza furono significative.

Gli animali trattati, tranne OVMTP, avevano una elevazione minore della BUN e del Pi rispetto ai loro controlli e la velocita' di elevazione e/o variazione di questi parametri fu minore nei tratti delle curve che potevano essere parangonate statisticamente. Queste differenze furono statisticamente significative.

CONCLUSIONI: Le 6 patologie studiate colpirono in diverse forme a la concentrazione sierica e intestinale di Na, K, Cl e bicarbonato. Gli effetti derivati del tipo di patologia e del tipo de trattamento non si combinando in maniera aditiva e condizionano una influenza reciproca variando i livelli sierici e intestinali di Na, K, Cl e bicarbonato. L'octreotide

diminuisce il terzo spazio intestinale patologico, ripercuotendo in un ripristino delle concentrazione sieriche degli elettroliti studiati in tutte le patologie tranne OVMTP. Nelle patologie occlusive senza componente ischemico, l'ormone sintetico permete mantenere a livelli basali le concentrazioni sieriche di Na, Cl, K e bicarbonato, e nelle patologie ischemiche con componente ischemico l'octreotide migliora le concentrazioni di Na, Cl e bicarbonato. L'octreotide non ha un effetto chiaro su un intestino necrotizzato.

Il farmaco diminuisce la gravita' delle lesioni intestinali macroscopiche e lo score proposto fu effettivo per misurare l'intensita' di queste lesioni. Gli animali trattati non presentarono una crescita bacterica e conservarono incrementando la barrera mucosa. intestinale.

La somministrazione contemporanea di liquidi per vía parenterale ed l'octreotide e' il miglior trattamento per aumentare la sopravvivenza in queste lesioni chirurgiche letali. Somministrato come unica terapia, il SMS 201-995 riduce la velocita' di incremento e la concentrazione sanguigna di Pi e BUN, mantenendo un grado moderato di ischemia cellulare e la volemia per un periodo di tempo piu' lungo.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

X. Summary.

BACKGROUND AND AIMS: The intestine is an organ of vital importance in the osmoregulation processes, function reserved to the epithelial processes of transport of water and electrolytes. The intestine also acts in other basic processes of the homeostasis: conservation of the normal concentrations of plasmatic potassium, acid-base balance and regulation of the plasmatic volume. The grade of participation of the intestine in the maintenance of these functions relies on the environmental stress and of the other corporal mechanisms of control of these processes. The intestinal hydroelectrolytic transport is modulated by intracellular factors (intracellular Ca, AMPc, CMPc, pH), extracellular factors (intraluminal factors, humoral factors and neuronal/ paracrine factors) and by the ionic permeability of the intercellular lateral spaces. On the other hand, the intestine posseses an electric intrinsic activity that allows to coordinate the muscular activity and with it carry out the intestinal content toward the anus.

The physiopathologic alterations in course of intestinal occlusion is complex and varies in relationship to the level of occlusion, being the principal components the hydroelectrolytic alterations, the quantitative alterations of the intestinal gases, the intraparietal circulation and the intestinal peristalsis. Nowadays, two theories exist that they attempt to explain the mechanisms for the which the alterations in the obstructed intestine are unchained: those that defends the increase of the intestinal pressure that provokes vascular estasis, edema of the wall and isquemia and those that they affirm like sponsors of the physiopathology observed the quantitative and qualitative alterations of the flora intestinal and to the action of the endogenic endotoxines and of mediators of the inflammation (PGs, VIP). The intestinal occlusion with extrangulation presents the same modifications that the partial intestinal occlusion, but more severe for the severe ischaemia of the affected intestine that provokes a loss of blood toward the intestinal lumen and it is a toxic intrabdominal focus.

Numerous experimental studies have demonstrated how the ischaemic lesions that affects to the mucous intestinal provokes important alterations of metabolic, enzimatic, toxic and septic types. In those pathologies that provoke a syndrome of ischaemia-revascularization seem that the intestinal lesions are verified above all during the revascularization, of like manner that the free radicals of the oxygen would be the sponsors of these lesions.

They have been attempted to get some parameters that could guide toward a diagnosis of mesenteric ischaemia. In this sense, the hemoconcentration, the leucocitosis to expense of neutrofils, has been rehearsed the metabolic acidosis, the increase of the Pi, the BUN, the transaminases, the LDH, the CPK, the alkaline fosfatase, the amylase, the K and the ribonucleases. The Pi is considered a parameter that could predict a ischaemic intestinal advanced process but it would not be useful during the preischaemic period.

The somatostatine is a natural peptide that is able to inhibite the hormone of the growth. They have been nominative four interelationship functions for the somatostatine: 1.Hormonal regulator; 2. Neuromittor; 3. Endocrine hormone and 4. Paracrine/ exocrine hormone. The somatostatine presents diverse actions to intestinal level: 1. It influences hydroelectrolitic processes of the transport, incrementing the absorption and inhibits the secretion; 2. It inhibits the mithotic index and the synthesis of the DNA and it is cytoprotective; 3. It inhibits the motility in the thin intestine; 4. It diminishes the caeliac and mesenteric sanguine flow and increase the mesenteric vascular resistances; and 5. It inhibits the exocrine pancreatic and endocrine intestinal secretion. The action of the somatostatine is

effected through specific receivers located along all intestine and their production relies on the D cells located in all gastrointestinal tract. The somatostatine could influence the hydroelectrolitic transport by means of the following mechanisms: 1. Inhibiting the secretion of VIP and secretine, that increases the intestinal AMPc, sponsor of an inhibition combined of the Na absorption/ Cl and of an increase of the electrogenic secretion of Cl and of K; 2. Direct action of the somatostatine upon coupled with their receivers that they unchain the activation of protreinquinases to setback the mediation of AMPc and calcium; 3. Activating the neuroenterocitic gaps of the apexes of the villi when it act like neuromittor; 4. Inhibiting the neurons of the submucous plexus (directly, or indirectly by means of competition with the enckephalines on the receivers of these last): the effect is an inhibition of the secretion of Cl and water in the crypts.

The somatostatine has found applications in the field of the gastrointestinal pathology, although there are few the pathologies that have a consensus for the streight use of the substance (endocrine tumors, acute pancreatitis, upper gastrointestinal hemorrhage). However the somatostatine presents the inconvenient of their short plasmatic half life (2 minutes). With the objective of isolating molecular structures that have the same effect that the somatostatine, but with a superior plasmatic half life, molecules were gotten that they contained the active structure of the natural hormone. Among these derived products, highlight the SMS 201-995 or octreotide, the RC-160 or vapreotide and the somatomulina; of them, the octreotide is the best from the point of farmacodynamic view since it possess some quantitative superior effects to the somatostatine and their plasmatic half life is superior, could administer for subcutaneous via.

In base to these considerations, the authors seek to demonstrate that the SMS 201-995 or octreotide, active derivated of the somatostatine, possess beneficial effects on the occlusion and the intestinal ischaemia of acute apparition, improving the consequences of the physiopathologic alterations and with it verify in how measured it possess a determined therapeutic effect. For it an experimental study has been planned that it have included an biochemical-clinic, morphological and survival evaluation in 6 pathologies through a protocol in which the octreotide like only pharmacological therapeutic option has been administered.

MATERIAL AND METHODS: Three hundred and sixty Wistar male rats of weight between 350-400 gr has been randomized in three studies: 120 in a biochemical-clinical and histopatological study and 20 in a ultrastructural study; 120 in a study of survival with parenteral hydration and 120 in a study of survival without parenteral hydration. In each study, the animals were divided in 6 groups corresponding to 6 pathologies (OIC, OIP, OICE, OVMPP, OVMPT, OVMTT). Each group was divided in 2 subgroups (10 animals treated with SMS 201-995 and another 10 animals that received placebo).

In the biochemical study, after collected the serum baseline levels of Na, K, Cl and bicarbonate, the animals were submitted -in general anesthesia- to the interventions in order to provoke the corresponding lesions at 6 pathologies. After a period of 36 hours- 7 in OVMTP-, during the which the animals received the treatment (10 mg/ 100 gr of weight of octreotide and saline serum 0.9% up to 2mL) or placebo (2 mL of saline 0.9%) every 8 hours for via sc, they were reoperated, collecting the samples of venous blood for Na, K, Cl and bicarbonate. Subsequently all intestine from the angle of Treitz until the point of the lesion was disected, picking up the volume intestinal content that was measured before and after (liquid sample) centrifugation. A part of the intestine was taken fixed in formol diluted in order to proceed the histopathologic study with 4 stains (hematoxyline eosine, hematoxyline floxine, tricromic according to Masson and PASS A-B). During the experimentation other

clinical data were measured: abdominal perimeter and intestinal diameter before the 1st and 2nd intervention and macroscopic evaluations (color and aspect of the intestinal content, of the peritoneal liquid and of the bowels). The histological reading was effected the grade of the ischaemia of the villi, the type and the quantity of inflamation, the presence of edema and the modification of the structure of the different histological layers of the intestine by means of a system based in a score. The 20 animals of the ultrastructural study followed the same steps that the anterior study but didn't effect them electrolitic mensurations. The histological samples was prepared for the study with electronic microscope of scanning.

In the study of survival with parenteral hydration, before the interventions in order to provoke the 6 lesions, it was measured the venous Pi and the BUN. All the animals were catheterized in the jugular external vein and connected to a pump for continuous infusion (lactate's Ringer with 0.1% of bovine albumine). During all the experimentation the animals remained anesthetized and administered them, according to the subgroup, the octreotide or the placebo to the same dose that the previous study. It was measured at precise intervals the venous Pi and the BUN. The protocol lasted until the verification of the death of the animal.

The study of survival without parenteral hydration it was planned like the anterior, but venous samples of Pi and BUN were not collected and no type of hydrationt was administered.

The statistical analysis was different in each study. In the biochemical experiment was utilized the analysis of the variance to three levels for the quantitative data (effects of the type of pathology, effects of the type of treatment and pathology-treatment combined effects) applied to a factorial design 6 x 2; for the qualitative data crossed diagrams were compounded and for the histological score was analyzed the significant differences with the T of Student test. The analysis of the covariance and the sensitivity applied to the quantitative data when the existence of an independent variable was suspected and in order to eliminate data not homogeneous data, respectively. In the study of survival the curves of Kaplan and Meier were utilized using the Log Rank test for the statistical signification. Value them of BUN and they of the Pi were studied to two levels: the variations in the quantification of the data, by means of the analysis of the area under the curve according to the rule of the trapeze and the variations in the speed of serum change by means of equations fit to minimal models; in both cases the analysis of the variance was used and the Fischer's test was used for finding statistical differences.

RESULTS: All the animals achieved a levels of Na, K, Cl, bicarbonate, Pi and BUN (according to the study) within the ranges of the normality, not excluding any of them in the experimentation.

I. Biochemical study: Differences significant statistically were observed in the three levels analyzed of the blood electrolytes, intestinal electrolytes and of the intestinal volumes before and after centrifugation that was verified in the analysis of the sensitivity, once excluded the OVMTP pathology. The pathologies exclusively occluded treated with octreotide improves the hydroelectrolytic intestinal balance: 1. The intestinal concentration of Na, K, Cl and bicarbonate are lower in the treated animals. All the rats presented a certain grade of acidosis, but the treated had higher levels of bicarbonate and lower of Cl ones; 2. The ischaemic pathologies presented these results: In OVMTP, differences in the intestinal electrolytes levels were not observed between treated and controls; in OVMPP, the intestinal concentration of Na, K and Cl were lower in the treated ones; in OVMTT, the treated ones controlled better the intestinal bicarbonate and the levels of Na, K, Cl and bicarbonate were lower than the controls. The animals treated in OVMTTT and OVMPP had an intestinal

volume before and after centrifugation lower that their respective controls.

In the three levels studied of the blood electrolytes was observed differences significant statistically. In the treated animals, the Na and the K stays in the same levels that their baseline levels, while in the controls, the Na was inferior concerning the baseline data and the K was superior respect them, with bad controlling the relationship Cl/ bicarbonate respect to treated ones. For pathologies, OVMTP didn't present significant differences between treated and controls respect to 4 electrolytes. In OVMPP, OVMTT, OIC and OIP trated were observed higher levels that the controls in the 4 electrolytes. In OICE, Na and Cl were superior in the treated animals, while both subgroups presented high levels of K. In the pathologies with occlusion, seric Na and K of the treated animals was similar to the their baseline levels, to difference of the controls, presenting levels of bicarbonate superior to the normals and of Cl inferior to the normals. The ischaemic pathologies OVMTT and OVMPP and OICE presented levels of K superiors to their baseline levels in treated and controls. The levels of Na were higher in the treated in all three pathologies. All these differences were significant statistically. The differences of the abdominal perimeter and of the intestinal diameter between the first intervention and the second one was significant in the controls. The histological score had significant differences between treated and controls in all the pathologies except OVMTP. The histological lesions measured with the score were more severe in the control animals; the score was effective in the quantitative study of the histological lesions. The ultratructural study indicated a secretion of mucus more marked, a minor bacterial overgrowth and a conservation of the external structure of the villi in the treated in animals in all pathologies except OVMTP.

It doesn't exist a correlation between variations of intestinal volume and variations of the score in treated and controls. A correlation significant statistically is observed between blood Na and intestinal Na between treateds and respective controls: upon diminishing the electrolyte in intestine it increase in the serum, but the treateds moved in physiologic levels. As much treateds as controls had a relationship proportional between serum K and intestinal K that it was significant statistically, but the treateds moved in their baseline levels and the relationship between compartments were more physiologic. It was also observed a correlation significantly proportional between serum and intestinal Cl and bicarbonate in the treated animals; in the controls no correlation for these electrolytes was verified.

2. Studies of survival. The hidrated animals and treated with octreotide simultaneously had the most lingering survival and those not hidrated and not treated with SMS 201-995 had the shortest survival; the survival was similar in the animals not hidrated and treated with octreotide and the animals hidrated and treated with placebo: these differences were significant. The OVMPP and OIP pathologies had the most lingering survival, independently of the type of applied treatment, concerning the other groups. For pathologies, when the animals received hydration, except OVMTP, the animals control survived less to the surgical lesions respect to the treateds. In absence of hydration, except OVMTP and OICE, the animals treated with octreotide had a longer survival respect to the controls. All these differences were significant.

The treated animals, except OVMTP, had a minor elevation of the BUN and of the Pi concerning their controls and the speed of elevation and/ or variation of these parameters was minor in the tracts of the curves that could compare statistically. These differences were significant statistically.

CONCLUSIONS: The 6 pathologies studied affected of diverse manner to the seric and intestinal concentration of Na, K, Cl and bicarbonate. The effects derived of the type of

pathology and the type of treatment don't combine of aditive manner conditioning a mutual influence varying the blood and intestinal levels of Na, K, Cl and bicarbonate. The octreotide diminishes the third intestinal pathological space, improving the levels of electrolytes studied in all the pathologies except OVMTP. In the occlusive pathologies without ischemic component, the synthetic hormone allows to maintain in the baseline levels the seric concentrations of Na, Cl, K and bicarbonate, while in the ischaemic pathologies or with ischeamic component ones the octreotide improves the concentrations of Na, Cl and bicarbonate. The octreotide doesn't have effect on the necrotic intestine.

The hormone diminishes the severity of the macroscopic intestinal lesions and the histologic score was effective in order to measure the intensity of these lesions. The treated animals didn't present a bacterial overgrowth and maintained the mucous intestinal barrier.

The combined administration of liquids and octreotide was the best treatment in order to maintain longer the survival in these surgical lethal lesions. Administered like only treatment, the SMS 201-995 reduces the speed of increment and the seric concentration of Pi and of BUN, maintaining a moderate grade of cellular ischaemia and the volemia for a longer period of time.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

XI. Bibliografía.

1. Treves F. Intestinal obstruction: Its varieties, with their pathology, diagnosis and treatment. Philadelphia: HC Lea's Son and Co, 1884.
2. G. Dionigi. La chirurgia nel XVI secolo in Europa. En "Storia culturale de la medicina". G Dionigi, A di Matteo, Eds. Edizioni Scientifiche, Torino, 1984, pag. 326-348.
3. Cromar CDL. The evolution of colostomy. I. The days before colostomy. II. Pioneer colotomists. III. The lumbar operation. IV. From the loin to the groin. V. Colostomy for rectal cancer. VI. Closure of colostomy. VII. Where and why. VIII. Complications of colostomy. IX. Before and after. Dis Colon Rectum 1968; 11:256-280, 367-390, 423-446.
4. Beard GM, Rockwell AD. Practical treatise on the medical and surgical uses of electricity, 2a. ed. New York: W Wood and Co, 1878, pp 579-584.
5. Brinton W. Intestinal obstruction. (Editado por Buzard T). Philadelphia: JB Lippincott, 1867.
6. Martin E, Hare HA. The surgical treatment of wounds and obstruction of the intestines. Philadelphia: WB Saunders, 1891.
7. Thomas HO. Diet and opium: The past and the present of intestinal obstruction, 2a. ed. London: HK Lewis, 1879, pp 2-5
8. Wangensteen OH. Understanding the bowel obstruction problem. Am J Surg, 1978; 135:131-149.
9. Littré A. Hist Acad Roy Sc 1710; pp 47-48.
10. Pillore H. Brit For Med Chir Rev, 1776; 18:452-436
11. Duret C. Observation sur un enfant né sans anus. Rec Périod Doc de Méd de Paris, 1793; 4:45-50.
12. Amussat JZ. Mémoire sur la possibilité d'établir un anus artificial dans la région lombaire sans pénétrer dans le péritoine. Paris: Lu a l'Academie Royale de Medicine, 1839.
13. Reybard JF. Memoire sur une tumeur cancereuse affectant, l'S iliaque du colon: ablation de la tumeur et del'intestin. Bull Acad Roy Med, 1844; 9:1031.
14. Van Beuren FT Jr, Smith BC. The status of enterostomy in the treatment of acute ileus. A statistical inquiry. Arch Surg, 1927; 15:288-297.
15. Gibson CL. A study of one thousand operations for acute intestinal obstruction and gangrenous hernia. Ann Surg, 1900; 32:486-514.
16. Albutt TC. Some remarks on obstruction of the bowels. Br Med J, 1879; 1:40-41
17. Whipple GH, Stone HB, Bernheim BM. Intestinal obstruction. II. A study of a toxic substance produced by the mucosa of closed duodenal loops.J Exp Med, 1913; 17:307-323.
18. Gatch WD, Culberston CG. Circulatory disturbances caused by intestinal obstruction. Trans Am Surg, 1935; 53:138-154.
19. Sperling L. Mechanics of simple intestinal obstruction. An experimental study. Arch Surg, 1938; 36: 778-815.
20. Wangensteen OH, Rea CE. The distension factor in simple intestinal obstruction: an experimental study with exclusion of swallowed air by cervical esophagostomy. Surgery, 1939; 5:327-339.
21. Morton JJ. The differences between high and low intestinal obstruction in the dog. An anatomic and physiologic explanation. Arch Surg, 1929; 18:1119-1139
22. Van Beuren FT Jr. The mechanism of intestinal perforation due to distension. Ann Surg, 1926; 83: 69-78.

23. Scott HG, Wangensteen OH. Length of life following various types of strangulation obstruction in dogs. Proc Soc Exp Biol Med, 1932; 29:424-427.
24. Shaw GB. The Doctor's Dilemma. London, 1906.
25. Fine J, Frank ED, Rutenberg SH, Schweinburg FB. The bacterial factor in traumatic shock. New Eng J Med, 1959; 260:214-16.
26. Ficarra BJ. Mesenteric vascular occlusion. A presentation of fifteen cases. Am J Surg, 1944; 66:168-177.
27. Trotter LB. Gangrene of the intestine. Lancet, 1914; 1:785-798
28. Trotter LB. Embolism and thrombosis of mesenteric vessels. Cambridge: Cambridge University Press, 1913.
29. Klass AA. Embolectomy in acute mesenteric occlusion. Ann Surg, 1951; 134:913-917.
30. Shaw RS, Maynard ER III. Acute and chronic thrombosis of the mesenteric arteries associated with malabsorption. A report of two cases successfully treated by thromboendarterectomy. N Eng J Med, 1958; 258:874-878.
31. Boley SJ. Early diagnosis of acute mesenteric ischemia. Hosp Pract, 1981; 16:63-71
32. Brinton W. Intestinal Obstruction. (Editado por Buzzard T.). Philadelphia: JB Lippincott, 1867.
33. Leichtenstein O. Constrictions, occlusions, and displacements of the intestines (traducido por Stimson LA). En: von Ziemssen H (ed). Cyclopedia of the Practice of Medicine. New York: Wood, 1876, pp 477-666.
34. Treves F. Intestinal Obstruction: Its varities, with Their Pathology, Diagnosis, and Treatment. Philadelphia: HC Lea's Son and Co, 1884.
35. Bryant T. Harveian Lectures on Mode of death from Acute Strangulation and Chronic Intestinal Obstruction. London: Churchill,1885.
36. Marinacci S. Occlusione Intestinale. Roma, 1920.
37. Guillaume AC. Les occlusions aiguës et subaigües de l'intestin; clinique-expérimentation, thérapeutique. Paris: Masson, 1922
38. Braun W, Wortmann W. Der darmverschluss und die sonstigen wertörungen des darmes. Berlin: Springer, 1924.
39. McIver MA. Acute Intestinal Obstruction. New York: Paul B Hoeber Inc, 1934.
40. Wangensteen OH. Intestinal Obstruction. Physiological, Pathological and Clinical Considerations with Emphasis on Therapy, Including Description of Operative Procedures. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1937
41. Cantor MO, Reynolds RP. Gastroduodenal Obstruction. Baltimore: Williams & Wilkins, 1957.
42. Welch CE. Intestinal Obstruction. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1958.
43. Cohn I Jr. Strangulation Obstruction. The role of bacteria. Springfield, IL: Charles Thomas, 1961.
44. Ellis H. Intestinal Obstruction. New York: Appleton-Century-Crofts, 1982.
45. Fielding LP, Welch JP. Intestinal Obstruction. Clinical Surgery International, Vol. 13. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
46. Treves F. A Manual of Operative Surgery, Vol. 2. Philadelphia: Lea Brothers and Co, 1892.
47. Dennis FS, Billings JS. System of Surgery. Vol 4. New York: Lea Brothers and Co, 1896.
48. Maylard AE. A Treatise on the Surgery of the Alimentary canal. Philadelphia: P Blakiston's Son and co, 1896.
49. Bergamnn E von, Bruns P von, Mikulicz J von. A system of Practical Surgery, vol 4 de 5. (Traducido y editado por Bull WT, Martin W). New York: Lea Brothers, 1904.

50. Bryant JD. Operative Surgery, Vol 2, 4 ed. New York: D Appleton and Co, 1905, pp 739-1559.
51. Jacobson WH, Rowlands RP. The operations of Surgery. Intended Esepecially for Use of Those Recently Appointed on a Hospital Staff and for Those Preparing for the Higher Examintions. 5a. Ed. Vol. 2. Philadelphia: P Blakiston's and Co, 1908.
52. Bryant JD, Buck AH (editores). American Practise of Surgery. A Complete System of theScience and art of Surgery, by Representative Surgeons of the United States and Canada. Vol 7. New York: William Wood and Co, 1910.
53. Kocher T. Text-book of Operative Surgery, 3a. ed en inglés. Vol 2. (Traducido de la 5a edición en alemán por Stiles HJ, Paul CB). New York: MacMillan, 1911.
54. Da Costa JC: Modern Surgery. General and Oprative. Philadelphia: WB Saunders, 1915.
55. Bickman WS. Operative Surgery. The Operative Technic Involved in the Operations of General and Special Surgery, vol 4. Philadelphia: WS Saunders, 1924.
56. Lockhart-Mummery JP. Diseases of the Rectum and Colon and Their Surgical Treatment, 2a ed. Baltimore: William Wood and Co, 1934.
57. Bacon HE. Anus, Rectum, Sigmoid Colon. Diagnosis and Treatment, 3a ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1949.
58. Turnbull RB Jr, Weackley FL. Atlas of Intestinal Stomas. St. Louis: CV Mosby, 1967.
59. Turell R (ed). Diseases of the Colon and Anorectum, 2a ed., vol. 2. Philadelphia: WB Saunders, 1969.
60. Cooper P. The Craft of Surgery. Boston:Little, Brown, 1971.
61. Kretschmer KP. The Intestinal Stoma. Indications, Operative Methods, care, Rehabilitation. (Major Problems in Clinical Surgery Series: vol. 24). Philadelphia: WB Saunders, 1978.
62. Nora PF. Operative Surgery: Principles and Techniques, 2a ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980.
63. Welch CE, Ottinger LW, Welch JP. Manual of Lower Gastrointestinal Surgery. New York: Sringer-Verlag, 1980.
64. Shackelford RT, Zuidema GD (eds). Surgery of the Alimentary Tract, vol 2. Stomach and duodenum; Incisions, Sutures. Philadelphia: WB Saunders, 1981.
65. Shackelford RT, Zuidema GD (eds). Surgery of the Alimentary Tract, vol. 3. Colon; Anorectal Tract. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
66. Shackelford RT, Zuidema GD (eds). Surgery of the Alimentary Tract, vol 5. Mesentery Vasculature; Hernias; Small Intestine; Peritoneum; Omentum; Mesentery and Retroperitoneum; Surgical Nutrition. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
67. Dudley H (ed). Rob & Smith's Operative Surgery. Alimentary Tract and Abdominal Wall, parte 1. 4 ed. London: Butterworths, 1983.
68. Todd IP, Fielding LP (eds). Rob & Smith's Operative Surgery. Alimentary Tract and Abdominal Wall., parte 3: Colon, Rectum and Anus. 4 ed. London: Butterworths, 1983.
69. Corman ML. Colon and Rectal Surgery. Philadelphia: JB Lippincott, 1984.
70. Goligher J. Surgery of the Anus, Rectum and Colon. 5a ed. London: Bailliére Tindall, 1984.
71. Steichen FM, Ravitch MM. Stapling in Surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1984.
72. Schwartz SI, Ellis H (eds). maingot's Abdominal Operations, 8a ed. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crifts, 1985.
73. Celestin LR. A Color Atlas of the Surgery and management of Intestinal Stomas. chicago: year Book Medical Publishers, 1986.

74. Jones PF, Siwek RJ. Color Atlas of Colorectal Surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986.
75. Nelson RL, Nyhus LM (eds). Surgery of theSmall Intestine. Norwalk, CT: Appleton & lange, 1987.
76. Fielding LP, Welch JP. Intestinal Obstruction. Clinical Surgery International. vol. 13. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
77. Bristowe JS, Wardell JR, Begbie JW, et al. Diseases of the Intestine and Peritoneum. New York: William Wood and co, 1879.
78. Boas I. Disease of Intestines. (Traducido de la 1a. ed. alemana por Basch S). New York: D Appleton and Co, 1901.
79. Tuttle JP. A Treatise on Diseases of the Annus, Rectum and Pelvic Colon, 2a. ed. New York: D Appleton and Co, 1906.
80. Gant SG. Constipation and Intestinal Obstruction (Obstipation). Philadelphia: WB Saunders, 1909.
81. Hirschman LJ. Handbook of Diseases of the Rectum, 2a. ed. St Louis: CV Mosby, 1913.
82. Pennington JR. A Treatise on the Diseases and Injures of the Rectum, Anus and Pelvic Colon. Philadelphia: P Blakiston's Son and Co, 1923.
83. Rankin FW. Surgery of the Colon. New York: D Appleton and Co, 1926.
84. Moore FD. Metabolic care of theSurgical Patient. Philadelphia: WB Saunders, 1959.
85. Ottinger LW. Fundamentals of Colon Surgery. Boston: Little, Brown, 1974.
86. Teplick JG, Haskin ME (eds). Surgical Radiology, vol. 1. Philadelphia: WB Saunders, 1981.
87. Eisenberg RL. Gastrointestinal Radiology. Phildelphia: JB Lippincott, 1983.
88. Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal Diseases. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 3a ed. 2 volúmenes. Philadelphia: WB Saunders, 1983.
89. Condon RE, Nyhus LM (eds). Manual of Surgical Therapeutics, 6a. ed. Boston: Little, Brown, 1985.
90. Ferrari BT, Ray JE, Gathright JB (eds). Complications of Colon and rectal Surgery. Prevention and Management. Philadelphia: WB Saunders, 1985.
91. Meyers Ma (ed). Computed Tomography of the Gastrointestinal Tract. New York: Springer-Verlag, 1986.
92. Moody FG, Carey LC; Jones RS et al (eds). Surgical Treatment of Digestive Disease. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986.
93. Mittelstaedt CA. Abdominal Ultrasound. New York: Churchill Livingstone, 1987.
94. Trotter LB. Embolism and Thrombosis of Mesenteric Vessels. Cambridge: Cambridge University Press, 1913.
95. Estrada RL. Anomalies of Intestinal Rotation and Fixation (Including Mesentericoparietal Hernias). Springfield, IL; Charles C Thomas, 1958.
96. Boley SJ, Schwartz SS, Williams LF (eds). Vascular Disorders of the Intestine. New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.
97. Marston A. Intestinal Ischemia. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1977.
98. Wylie EJ, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. manual of Vascular Surgery, vol 1. New York: Springer-Verlag, 1980.
99. Friedman SA. Vascular Diseases. A Concise Guide to Diagnosis, Management, Pathogenesis, and Presentation. Littleton, MA: John Wright-PSG, 1982, pp. 223-252.
100. Haimovici H (ed). Vascular Surgery. Principles and Techniques, 2a. ed. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crafts, 1984.
101. Marston A. Vascular Disease of the Gastrointestinal Tract. Pathophysiology,

Recognition and Management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986.
102. Bergan JJ, Yao JS. Vascular Surgical Emergencies. Orlando:Grune & Stratton, 1987.
103. Wilson SE, Veith FJ, Hobson RW, et al (eds). Vascular Surgery. Principles and Practice. New York: McGraw-Hill, 1987.
104. Heller A. Über die Blutgefasse de Dundarmes. Berliner Sachsige gesamte Wissenchfat, 19872; 24:165-71.
105. Corsy E, Aubert A. Artères de l'intestin grêle et des colons. Bibliogr Anat, 1913; 23:221-54.
106. Michels NA. Blood Supply and Anatomy of Upper Abdominal Organs, with Descriptive Atlas. Philadelphia: Lippincott, 1955.
107. Chevrel JP, Guéraud JP. Arteries of the terminal ileum. Anatomia Clinica, 1978; 1:95-108.
108. Reiner L, Rodriguez FL, Jiménez FA, Platt R. Injection studies on mesenteric arterial circulation: Arch Path, 1962; 73: 461-72
109. Boley SJ, Agrawal GP,Warren AR et al. Pathophysiologic effects of bowel distension on intestinal blood flow. Am J Surg, 1969; 117: 228-234.
110. Jodal M, Haglund U, Lundgren O. Countercurrent exchange mechanisms in the small intestine. En Sheperd AP, Granger DN (ed). Physiology of the Intestinal Circulation. New York: Raven Press, 1984, pag 83-97.
111. Casley-Smith JR, and Gannon BJ. Intestinal microcirculation: Spatial organization and fine structure. En: Sheperd AP, Granger DN (ed): Physiology of the Intestinal Circulation. New York:Raven Press, 1984, pag. 9-31.
112. Caro LG, Pedley TJ, Schroter RC, and Seed WA. The systemic microcirculation. En: The mechanisms of the Circulation. Oxford University Press, Toronto, 1978, pag 350-433.
113. Johnson PC. Introduction. En: Johnson PC. Peripheral Circulation. Toronto: J Wiley and Sons, 1978, pag 1-11.
114. Biber B. Fara J, Lundgren O. Intestinal vasodilatation in response to transmural electrical field stimulation. Acta Physiol Scand 1973; 87:277-82.
115. Mortillaro NA, Granger HJ. Reactive hyperemia and oxigen extraction in the feline small intestine: Circ Res, 1978; 41:859-865.
116. Grayson J. The gastrointestinal circulation. En ED Jackobson and LL Shanbour (ed): International Review of Science. Baltimore: University Park Press, 1975, pag 105-138.
117. Lautt WW, Graham SC. Effect of nerve stimulation of precapillary sphincter, oxigen extraction and hemodynamics in the intestine of cat. Circ Res, 1977; 41:32-36.
118. Pendleton RG, Setler PE. Peripheral cardiovascular dopamine receptors. Gen Pharmacol, 1977; 8:1-5.
119. Howland RD, Spector S. Disposition of histamine in mammalian blood vessels. J Pharmacol Exp Ther, 1972; 182:239-245.
120. Hollis TM, Rosen LA. Histidine decarboxylase activity of bovine aortic endothelium and intima-media. Proc Soc Exp Biol Med, 1972; 141:978-981.
121. Pawlik W, Mailman D, Shanbour IL, Jacobson ED. Dopamine effects on the intestinal circulation. Am Heart J, 1976; 91:325-331.
122. Hanson KM, Post JA. Splanchnic vascular response to infusion of prostagtandins. Pharmacology, 1976; 14:166-181.
123. Chapnick BM, Feigan LP, Hyman AL, Kadowitz, PJ. Differential effects of prostaglandins in the mesenteric vascular bed. Am J Physiol, 1978; 235: H326-H332.
124. Fondacaro JD, Schwaiger MM, Jacobson ED. Effects of prostacyclin (PGI_2) and prosaglandin D_2(PGD_2) on the ischemic canine mesenteric circulation. Gastroenterology,

1979; 76:1134-39
125. Messina EJ, Weinder R, Kaley G. Microcirculation effects of prostaglandins E_1, E_2, and A_1in the rat mesentery and cremaster muscles. Microvase Res, 1974; 8:77-89.
126. Kaley G, Weiner R. Microcirculatory studies with prostaglandin E_1. En: PW Ramwell, JE Shaw (ed) Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation forExperimental Biology. New York: Wiley Interscience, 1968, pag 321-328.
127. Manku MS, Horrobin DF. Indomethacin inhibits responses to all vasoconstrictors in th rat mesenteric vascular bed: Restoration of responses by prostaglandin E_2.Prostaglandins, 1976; 12:369-376.
128. Biber B, Fara J, Lundgren O. Intestinal vascular responses to 5-hydroxytryptamine. Acta Physiol Scand, 1973; 87:526-534.
129. Biber B, Fara J, Lundgren O. A Phrmacological study of intestinal vasodilatador mechanisms in the cat. Acta Physiol Scand, 1974; 90:673-683.
130. Mailman D. Pawlik W, Shepherd AP, Tague LL, Jacobson ED. Cyclic nucleotide metabolism and vasodiltation in canine mesenteric artery. Am J Physiol, 1977; 232: H191-H196.
131. Granger DN, Valleau JD, Parker RE, Lane RS, Taylor AE. Effects of adenosine on intestinal hemodynamics, oxigen delivery and capillary fluid exchange. Am J Physiol, 1978; 235:H707-H719.
132. Eliasson S, Folkow B, Lindgren P, Uvnas B. Activation of sympathetic vasodilatador nerves to the skeletal muscles in the cat by hypothalamic stimulation. Acta Physiol Scand, 1951; 23:333-51.
133. Cobbold A, Folkow B, Lundren O, Wallentin I. Blood flow capillary filtration coefficient and regional blood volume responses in the intestines of the cat during stimulation of the hypothalamic "defence" area. Acta Physiol Scand, 1964; 61:467-75.
134. Bolme P, Ngai SH, Uvnas B, Wallenberg LR. Circulatory and behavioural effects of electrical stimulation of the sympathetic vasodilator areas in the hypothalamus and mesencephalon in unanesthetized dogs. Acta Physiol Scand, 1963; 70:334-46.
135. Hess WR, Brigger M. Das subkorticale Zentrum der affektien Abwehrreaktion. Helv Physiol Pharmacol Acta, 1943; 1:33-52.
136. Fara JW, Rubinstein EH, Sonnenschein RR. Intestinal hormones in mesenteric vasodilation after duodenal agents. Am J Physiol, 1972; 223:1058-67.
137. Biber B, Lundgren O, Svanvik J. Studies on the intestinal vasodilation observed after mechanical stimulation of the mucosa of the gut. Acta Physiol Scand, 1971; 82:177-90.
138. Banks RO, Inscho EW, Jacobson ED. Vasoactive agents in control of the mesenteric circulation. Fed Proc, 1985; 44:2743-49.
139. Di Salvo J, Montefuso CB. Conversion of angiotensin I to angiotensin II in the canine mesenteric circulation. Am J Physiol, 1971; 221:1576-79.
140. Yablonski ME, Lifson N. Mechanism of production of intestinal secretion by elevated venous pressure. J Clin Invest, 1976; 57:904-15.
141. Hallback DA, Hulten L, Jodal M, Lindhagen J, Lundgren O. Evidence for the existence of a countercurrent exchanger in the small intestine in man. Gastroenterology, 1978; 74:683-90.
142. Haglund L, Hultén L, Lundgren O, Ahrén C. Mucosal lesions in the human small intestine in shock. Gut, 1975; 16:979-84.
143. Redfors S, Hallback DA, Haglund U, Jodal M, Lundgren O. Blood flow distribution, villous tissue osmolarity and fluid and electrolyte transport in the cat small intestine during regional hypotension. Acta Physiol Scand, 1984; 121:193-209.

144. Haglund U, Abe T, Ahren C, Braide I, Lundgren O. The intestinal mucosal lesions in shock: I. Studies on the pathogenesis. Eur Surg Res, 1976; 8:435-47.
145. Brobmann GF, Jacobson ED, Brecher, GA. Effects of distension and acetylcholine on intestinal blood flow in vivo. Angiologica, 1970; 7:140-46.
146. Hanson KM. Hemodynamic effects of distension of the dog small intestines. Am J Physiol, 1973; 225:456-60.
147. Johnson PC, Wayland H. Regulation of blood flow in single capillaries. Am J Physiol, 1976; 212:1405-15.
148. Lawson H, Chumley J. The effect of distension on blood flow through the intestine. Am J Physiol, 1940; 131:368-77.
149. Chou CC, Hsieh CP, Dabney JM. Comparison of vascular effects of gastrointestinal hormones on various organs. Am J Physiol, 1977; 232:H103-9
150. Kachelhoffer J, Pousse A, Marascaux J, Hurizaga M, Grenier JF. Effects of motility and luminal distension on dog small intestine hemodynamics. Eur Surg Res, 1978; 10:184-93.
151. Miller D, Crane RK. A procedure for the isolation of the epithelial brush border membrane of hamster small intestine. Anal Biochem, 1961; 1:284-86.
152. Ito S. Form and function of the glicocalix on free cell surfaces. Philos Trans R Soc Lond (Biol), 1974; 268:55-66
153. Di Bona DR, Chen LC, Sharp GWG. A study of intraceullar spaces in the rabbit jejunum during acute volume expansion and after treatment with cholera toxin. J Clin Invest, 1974; 53:1300-7
154. Douglas AP, Kerley R, Isselbacher KJ. Preparation and characterization of the lateral and basal plasma membranes of the rat intestinal epithelial cell. Biochem J, 1972; 128:1329-38.
155. Murer H, Ammann E, Biber J, Hopfer U. The surface membrane of the small intestinal epithelial cell. I. Localization of adenyl ciclase. Biochim Biophys Acta, 1976; 433:509-19
156. Weiser MM, Neumeier MM, Quaroni A, Kirsch K. Synthesis of plasmalemmal glycoproteins in intestinal epithelial cells. Separation of Golgi membranes from villus and crypt cell surface membranes; glycosyltransferase activity of surface membrane. J Cell Biol, 1978; 77:722-34
157. Brasitus TA, Schachter D. Lypids dynamic and lipid-protein interactions in rat enterocyte basolateral and microvillus membranes. Biochemistry, 1980; 19:2763-69
158. Frizell RA, Field M, Schultz SG. Sodium-coupled chloride transport by epithelial tissues. Am J Physiol, 1979; 236:F1-F8.
159. Rose RC, Schultz SG. Studies on the elctrical potential profile across rabbit ileum. Effects of sugars and aminoacids on transmural and transmucosal electrical potential differences. J Gen Physiol, 1971; 57:639-63
160. Bye WA, Allan CH, Trier JS. Structure, distribution and origin of M cells in Peyer's patches of mouse ileum. Gastroenterology, 1984; 86:789-801
161. Cheng H, Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. II. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. Am J Anat, 1974; 141:537-62.
162. Madara JL. Cup cells: Structure and distribution of a unique class of epithelial cells in guinea pig, rabbit and monkey small intestine. Gastroenterology, 1982; 83:981-94
163. Armstrong W McD, Garcia Diaz JF. Electrical phenomena and ion transport in the small intestine. In: Handbook of experimental pharmacology, Vol 70/I, TZ Csaky eds, New York, 1984. Pp 309-80
164. Schultz SG, Curran PF. Coupled transport of sodium and organic solutes. Physiol Rev,

1970; 50:637-18.
165. Schultz SG, Zalusky R. Ion transport in isolated rabbit ileum. I. Short-circuit current and Na fluxes. J Gen Physiol, 1964; 47:567-84.
166. Liedke CM, Hopfer V. Mechanism of Cl translocation across small intestinal brush-border membrane. II. Demonstration of Cl-OH exchange and Cl conductance. Am J Physiol, 1982; 242:G272-G280.
167. Murer H, Hildmann B. The use of isolated membrane vesicles in the study of intestinal permeation. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 70/I, TZ Csaky ed. Springer Verlag. New York, 1984, pp 157-193.
168. Weinman SA, Reuss L. Na-H exchange and Na entry across the apical membrane of Necturus gallblader. J Gen Physiol, 1984; 83:57-74
169. Reuss L, Lewis SA, Wills NK, Helman SI, Cox TC, Boron WF, Siebens AW, Guggino WB, Giebisch G, Schultz SG. Ion transport processes in basolateral membrane of epithelia. Fed Proc, 1984; 43:2488-2502.
170. Grasset E, Gunter-Smith PJ, Schultz SG. Effects of Na-coupled alanine transport on intracellular K activities and the K-conductance of the basolateral membranes of Necturus small intestine. J Membr Biol, 1983; 71:89-94
171. Filed M. Intracellular mediators of secretion in the small intestine. In: Mechanisms of Intestinal secretion. Binder HJ ed Liss. New York, 1979, pp 83-91.
172. Tomasini J, Dobbins W. Intestinal mucosal morphology during water and electrolyte absorption: A light and elctron microscope study. Am J Dig Dis, 1970; 15:226-38
173. Powell DW. Ion and water transport in the intestine. In: Physiology of membrane disorders. TE Andreoli, Hoffman JF, Fanestil DD, Shultz SG eds. Plenum, 2 ed. New York, 1985, pp 559-96
174. Harms V, Wright E. Some characteristics of Na/K ATPase frorm rat intestinal basal lateral membranes. J Membr Biol, 1980; 53:119-28
175. Kirk K, halm D, Dawson D. Active sodium transport by turtle colon via an electrogenic Na-K exchange pump. Nature, 1980; 287:237-39
176. Fordtran J, rector E, Carter N. The mechanisms of sodium absoprtion in the human small intestine. J Clin Invest, 1968; 47:884-900
177. Hubel K. Effect of luminal sodium concentration on bicarbonate absorption in rat jejunum. J Clin Invest, 1973; 52:3172-79
178. Podesta R, Mettrick D. HCO_3transport in rat jejunum: Relatioship to NaCl and H_2O transport in vivo. Am J Physiol, 1977; 232:E62-E-68
179. Chraney A, Arnold M, Johnstone N. Acute respiratory alkalosis and acidosis and rabbit intestinal ion transport in vivo. Am J Physiol, 1983; 244:G145-G150.
180. Chang EB, Field M. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. Gastroenterology annual, 1984; 2:158-176.
181. Chang EB, Lapook J, Field M. Intestinal fluid and electrolyte transport and diarrheal diseases. Gastroenterol Annu, 1986; 3:41-234.
182. Powell D, Berschneider H, lanson L, Martens H. Regulation of water and ion movement in intestine. Ciba Found Symp, 1985; 112:14-33
183. Berridge MJ. The interaction of cyclic nucleotides and calcium in the control of cellular activity. Adv Cyclic Nucleotide Res, 1975; 6:1-98.
184. Fordtran JS, Locklear TW. Ionic constituent and osmolarity of gastric and small intestinal contents after eating. Am J Dig, 1966; 11:503-10.
185. Crocker AD, Munday KA. The effect of the renin-angiotensin system on mucosal water and sodium transfer in everted sacs of rat jejunum. J Physiol (Lond), 1970; 206:323-33.

186. Fromm D, Halpern N. Effects of histamine receptor antagonists on ion transport by isolated ileum of the rabbit. Gastroenterology, 1979; 77:1034-38
187. Manning DC, Snyder SH, Kachur JF, Miller RJ, Field M. Bradykinin receptor-mediated chloride secretion in intestinal function. Nature, 1982; 299:256-59.
188. Musch MW, Kachur JF, Miller RJ, Field M, Stoff JS. Bradykinin-stimulated electrolyte secretion in rabbit and guinea pig intestine: Involvement of arachidonic acid metabolites. J Clin Invest, 1983; 71:1073-83.
189. Field M: Secretion of electrolytes and water by mammalian small intestine. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Johnson LR, ed. Raven Press, New York, 1981, pp 963-982
190. Furness JB, Costa M. Distribution of intrinsic nerve cell bodies and axons that take up aromatic amines and their precursors in the small intestine of guinea pig. Cell Tissue Res, 1978; 188:527-43
191. Lundberg JM, Dalhstrom A, Bylock A, Ahlman H, Petterson G, Larsson I, Hansson HA, Kewenter J. Ultrastructural evidence for an innervation of epithelial enterochromaffine cells in the guinea pig duodenum. Acta Physiol Scand, 1978; 104:3-12
192. Mitchenere P, Adrian TE, Kirk RM, Bloom SR. Effect of gut regulatory peptides on intestinal luminal fluid in the rat. Life Sci, 1981; 29:1563-70
193. Arilla E, Lopez-Ruiz MP, Guijarro IG, Preito JC, Gomez-Pan A, Hirst B. Characterization of somatostatin binding sites in cytosolic fraction of rat intestinal mucosa. Biochim Biophys Acta, 1984; 802:203-8
194. Surprenant A. Slow excitatory synaptic potentials recorded from neurones of guinea-pig submucous plexus. J Physiol (Lond), 1984; 351:343-61
195. Binder HJ, Reinprecht J, Dharmsathaphorn K, Dobbins JW. Intestinal peptide receptors. Regul Pept (Suppl), 1980; 1:510.
196. El Quazzani T. Thermoreceptors in the digestive tract and their role. J Auton Ner Syst, 1984; 10:246-54.
197. Paintal AS. Responses from mucosal mechanoreceptors in the small intestine of the cat. J Physiol (Lond), 1957; 139:353-68.
198. Caren JF, Meyer JH, Grossman MI. Canine intestinal secretion during and after rapid distension of the small bowel. Am J Physiol, 1974; 227:183-8.
199. Eklund S, Jodal M, Lundgren O, Sjoqvist A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on blood flow, motility and fluid transport in the gastrointestinal tract of the cat. Acta Physiol Scand, 1979; 105:461-8.
200. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. Neuroscience, 5:1-20
201. Guandalini S, Kachur JF, Smith PI, Miller RJ, Field M. In vitro effects of somatostatin on ion transport in rabbit intestine. Am J Physiol, 1980; 238:G67-G74
202. Rosenthal LE, Yamachiro DJ, Rivier J, Vale W, Brown M, Dharmsathaphorn K. Structure-activity relationships of somatostatin analogs in the rabbit ileum and the rat colon. J Clin Invest, 1983; 71:840-9
203. Carey HV, Cooke HJ. Influence of enteric nerves on jejunal function of the piebald-lethal mouse. Gastroenterology, 1984; 86:1040-4
204. Hubel KA, Callanan D. Effects of Ca on ileal transport and electrically induced secretion. Am J Physiol, 1980; 239:G18-G22.
205. Newson B, Ahlamn H, Dahlstrom A, Das Gupta TK, Nyhus LM. On the innervation of the ileal mucosa in the rat. A sysnapse. Acta Physiol Scand, 1979; 105:387-89.
206. Fogel R, Kaplan RB, Arbit E. Central action ofaminobutírico acid ligands to alter basal

water and elctrolyte absorption in the rat ileum. Gastroenterology, 1985; 88:523-80.
207. Sjovall H. Sympathetic control of jejunal fluid and electrolyte transport. Acta Physiol Scand (Suppl), 1984; 535:1-63.
208. Redfors S, Hallback DA, Sjovall H, Jodal M, Lundgren O. Effects of hemorrhage on intramural blood flow distribution, villous tissue osmolarity and fluid and elctrolyte transport in the cat small intestine. Acta Physiol Scand, 1984; 121:211-22
209. Levens NR. Modulation of ion and water absorption by endogenous angiotensin afte dehydration. Am J Physiol, 1984; 246:G-700-9
210. Levens NR, Marscotti SP, Munday KA, Peach MJ, Carey RM. Angiotensin II mediates increased small intestinal fluid absorption with extracellular volume depletion in the rat. Endocrinology, 1984; 114:1692-1701
211. Fujita T. Pareneuron, its current implications. Biomed Res (Suppl), 1980; 1:3-9
212. Furness JB, Costa M, Llewelyn-Smith IJ. Branching patterns and projections of enteric neurons containing different putative transmitters. Peptides (Suppl 2), 1981; 2:119-22
213. Krejs GJ. Effects of somatostatin infusion on VIP-induced transport changes in the human jejunum. Peptides, 1984; 5:271-6.
214. GM Makhlouf, SI Said. The effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) on digestive and hormonal function. In: Gastrointestinal Hormones. Editado por JC Thompson. Austin, University of Texas Press, 1975, p 599-610.
215. Barbezat GO, Grossman M. Intestinal secretion:Stimulation by peptides. Science, 1971; 174:422-24.
216. Barbezat GO. Stimulation of intestinal secretion by peptide hormones. Scand J Gastroenterol, 1973; suppl 22, 8:1-21
217. Gaginella TS, Rimele TJ, Wietecha M. Studies on rat intestinal epithelial cell receptors for serotonin and opiates. J Physiol (Lond), 1983; 335:823-5
218. Gunn M. Histological and histochemical observations on the myenteric and submucous plexus of mammals. J Anat, 1968; 102:223-239.
219. Kachur JF, Miller RJ, Field M, Rivier J. Neurohumoral control of ileal electrolyte transport. J Pharmacol Exp Ther, 1982; 220:456-63.
220. Keast JR, Furness JB, Costa M. Somatostatin in human enteric nerves. Distribution and characterization. Cell Tissue Res, 1984; 237:299-308.
221. Bolton JE, Munday KA, Parsons BJ, York BG. Effects of angiotensin II on fluid transport, transmural potential difference and blood flow by rat jejunum. J Physiol (Lond), 1975; 253:411-28.
222. Field M, McColl I. Ion transport in rabbit ileal mucosa III. Effects of catecholamines. Am J Physiol, 1973; 225:852-57
223. Cooke HJ. Neurobiology of the intestinal mucosa. Gastroenterology, 1986; 90:1057-81.
224. Donowitz M, Binder HJ. Jejunal fluid and electrolyte secretion in carcinoid syndrome. Am J Dig Dis, 1975; 20:1115-22
225. Williams LF Jr. Mesenteric ischemia. Surg Clin North Am, 1988; 68:331-53
226. Mucha P Jr. Small intestinal obstruction. Surg Clin North Am, 1987; 67:597-620.
227. Perkins WE. Method for studying electrical and mechanical activity of isolated intestine. J Appl Physiol, 1971; 30:768-71
228. Wood JD, Perkins WE. Mechanical interaction between longitudinal and circular axes of the small intestine. Am J Physiol, 1970; 218:762-8
229. Yokoyama S, North RA. Electrical activity of longitudinal and circular muscle during peristalsis. Am J Physiol, 1983; 244:G83-G88,
230. Enochsson L, Inacio J, Nylander G, Stromberg L. Mechanical compliance of the small

intestine related to long-standing obstruction. Acta Chir Scand, 1986; 152:617-21.
231. Templeton RD, Lawson H. Studies in the motor activity of the large intestine. Am J Physiol, 1931; 96:667-76.
232. Starling EH, Bayliss WM. The movements and innervation of the small intestine. J Physiol (Lond), 1899; 24:99-143.
233. Cannon WB. The movements of the intestines studied by means of the roentgen rays. Am J Physiol, 1902; 6:251-77.
234. Carlson GM, Bedi BS, Code CF. Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. Am J Physiol, 1972; 222:1027-30
235. Vantrappen G, Janssens J, Peeters TL, Bloom SR, Christofides ND, Hellemans J. Motility and the interdigestive migrating motor complex in man. Dig Dis Sci, 1977; 24:497-500
236. Bueno L, Firoamonti J, Ruckebusch Y. Rate of flow of digestia and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep. J Physiol (Lond), 1975; 249:69-85
237. Code CF, Schlegel JF. The gastrointestinal housekeeper. In: Gastrointestinal Motility, Daniel EE ed. Mitchell Press, vancuver, 1974, pp 631-33
238. Justus PG, McHerron LE, Ward TT. Altered motility and duration of bacterial overgrowth in experimental blind loop syndrome. Dig Dis Sci, 1984; 29:643-8
239. Kerlin P, Phillips S. Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans. Gastroenterology, 1982; 82:694-700
240. Bortoff A. Electrical transmission of slow waves from longitudinal to circular intestinal muscle. Am J Physiol, 1965; 209:1254-60.
241. Connor JA. On exploring the basis for slow potential oscillations in the mammalian stomach and intestine. J Exp Biol, 1979; 81:153-73.
242. Christensen J. The controls of gastrointestinal movements: Some old and new views. N Engl J Med, 1971; 285:85-98
243. Wood JD. Enteric neurophysiology. Am J Physiol, 1984; 247:G585-98
244. Wood JD. Neurophysiology of Auerbach's plexus and control of intestinal motility. Physiol Rev, 1975; 55:307-24
245. Sarr MG, Kelly KA, Gladen HE. Electrical control of canine jejunal propulsion. Am J Physiol, 1981; 240:G355-60
246. Kewenter J. The vagal control of the jejunal and ileal motility and blood flow. Acta Physiol Scand (Suppl), 1965; 251:3-68
247. the stomach and the intestine. In: Handbook of Physiology, Section 6, vol 4: Motility. Code CF ed. Williams andWilkins, Baltimore, 1968, pp 2147-71.
248. Anuras S, Cooke A. Effects of some gastrointestinal hormones on two muscles layers of duodenum. Am J Physiol, 1978; 234: E60-3
249. Aeberhard PE, Magnenat LD, Zimmerman WA. Nervous control of migratory myoelectric complex of the small bowel. Am J Physiol, 1980; 238:G102-8
250. Bortoff A. Digestion: Motility. Annu Rev Physiol, 1972; 34:261-90.
251. Thor P, Krol R, Konturek SJ, Coy DH, Schally AV. Effect of somatostatin on myoelectric activity of small bowel. Am J Physiol, 1978; 235:E249-54.
252. Ruckebusch Y, Bueno L. Migrating myoelectrical complex of the small intestine. Gastroenterology, 1977; 73:1309-14.
253. Lipkin M. Proliferation and differentiation of mucus cells in normal and diseased mucosa. Proc Int Congr Gastroenterol, 1972; pp 691-3.
254. Cheng H. Origin, differentiation, and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. Am J Anat, 1974; 141:503-20.

255. Cairnie AB, Lamerton LF, Steel GG. Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat. I. Determination of the kinetic parameters. Exp Cell Res, 1965; 39:528-38
256. Imondi AR, Balis ME, Lipkin M. Changes in enzyme levels accompanying differentiation of intestinal epithelial cells. Exp Cell Res, 1969; 58:323-30
257. Rijke RPC, Gart R. Epithelial cell kinetics in the descending colon of the rat. I. Effects of ischemia-induced epithelial cell loss. Virchows Arch Cell Pathol, 1979; 31:15-22
258. Quastler H, Sherman FG. Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse. Exp Cell Res, 1979; 17:420-38
259. Gleeson MH, Cullen J, Dowling RH. Intestinal structure and function after small bowel by-pass in the rat. Clin Sci, 1972; 43:731-42.
260. Goodman RH, Montming MR, Low MJ, Harber JF. Byosinthesis of rat preprosomatostatin. In: Somatostatin; YC Patel, GS Tannenbaum, eds. Plenum Press, New York 1985, pp 31-47.
261. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R, Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science, 1973; 179:77-9
262. Reichlin S. Somatostatin. Part I. N Eng J Med, 1983; 309:1495-1500.
263. Reichlin S. Somatostatin. Part II. N Eng J Med, 1983; 309:1556-63
264. Bloom SR. Somatostatin. Br Med J, 1987; 7:309-12.
265. Millar R, Sherward W, Wegener I, Fink G. Somatostatin-28 is an hormonally active peptide secreted into the hypophyseal portal vessel blood. Brain Res, 1983; 260:334-7
266. Koerker DT, Ruch W, Chidekel E, Palmer J, Goodner CJ, Ensinck J, Gale CC. Somatostatin hypothalamic of the endocrine pancreas. Science, 1974; 184:482-4
267. Miller RE. Pancreatic neuroendocrinology: peripheral neural mechanisms in the regulation of the islets of Langerhans. Endocr Rev, 1981; 2:471-94
268. Bloom SR, Polack JM. Gut hormone overview. In: Gut Hormones; SR Bloom ed. Churchill Livingstone, Edimburg, 1978, pp. 13-18.
269. Srikant CB, Patel YC. Somatostatin receptors. Identification and characterization in rat brain membranes. Proc Natl Acad Sci. USA, 1981; 78:3930-4
270. Lewin NJM. Somatostatin receptors. In: Proceedings of Somatostatin 85. SCand J Gadtroenterol, 1986; suppl 119: 42-6
271. Epelbaum J, Enjalbert A, Krantic S, Musset F, Bertrand P, Rasolon Janahary R R, Shu C, Kordon C. Somatostatin receptors on pituitary somatotrophs, thyreotrophs and lactotrophs: pharmacological evidence for loose coupling to adenylate cyclase. Endocrinology, 1987; 121:2177-85.
272. Dupont A, Urbina G, Cotè J, Labrie F. Enzymatic degradation of somatostatin by rat plasma and hypothalamus. Can J Pharmacol, 1978; 56:840-4.
273. Müller EE, Nistico G. The hypophysiotropic regulatory hormones. In: Brain messenger and pituitary. Academic Press, Sandiego, 1989, pp 229-335.
274. Price BA, Jaffe BM, Zinner MJ. The effect of somatostatin on central hemodynamics, renal blood flow, and renal function in dogs. Surgery, 1985; 97:285-9
275. Kayasseh L, Gyr K, Keller U, Stadler GA, Wall M. Somatostatin and cimetidine in peptic ulcer hemorrhage. Lancet, 1980; i:844-6
276. Hoare AM, Bradby GH, Hawkins CF, Kang JY, Dykes PW. Cimetidine in bleeding peptic ulcer. Lancet ii:671-3, 1979.
277. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: Compsarison with vasopresin.

Gastroenterology, 1980; 78: 1559-65
278. Dharmsarhaphorn K, Sherwin RS, Cataland S, Jaffe B, Dobbins J. Somatostatin inhibits diarrhea in the carcinoid syndrome. Ann Int Med, 1980; 92:68-9
279. Dahrmsathaphorn K, Gorelick FS, Sherwin RS, Cataland S, Dobbins JW. Somatostatin decreases diarrhea in patients with the short bowel syndrome. J Clin Gastroentrol, 1982; 4:521-4.
280. Limberg B, Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. New Engl J Med, 1980; 303:284-89
281. Usadel KH, Lenschner U, Uberla KK. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: a multicenter double-blind trial. New Engl J Med, 1980; 303:999-1000.
282. Tamas G, Rulassay Z, Papp J, Pasky A, Koranyi L, Kisfaludy S, Kollin E, Steczek K. Effect of somatostatin on the pancreatic-like biochemical changes due to endoscopic pancreatography: Preliminary report. Metabolism, 1978; 27:1333-6
283. Hild P, Stoyanov M, Dobroschke J, Aigner K. Conservative treatment of fistulas of the pancreas and small intestine with somatostatin. Ann Chir, 1982; 3:193-6
284. Di Costanzo J, Cano N, Martin J. Somatostatin in persistent gastrointestinal fistula treated by total parenteral nutrition. Lancet, 1982; ii:338-9
285. Curnow RT, carey RM, Taylor A, Johanson A, Murad F. Somatostatin inhibition of insulin and gastrin hypersecretion in pancreatic oslect cell carcinoma. New Engl J Med, 1975; 292:1385-6
286. Falluca F, Della Fave G. Giandrane L, Del Balzo P, De Magistris L, Carratu' R. Effect of somatostatin on gastrin, insulin, and glucagon secretion in two patients with Zollinger-Ellison syndrome. J Endocrinol Invest, 1981; 4:451-59
287. Verschoor L, Uilterlinden P, lamberts S, Del Pozo E. Prevention of hypoglicemia in patients with insulinoma. Diabetes, 1985; suppl 34: 13A-18A
288. Kahn CR, Bhathena SJ, Recant L, Rivier J. Use of somatostatin and somatostatin analogs in a patient with glucagonoma. J Clin Endocrinol Metabol, 198; 53:543-9
289. Mulvihill SJ, Pappas TN, Fonkalsrud EW, Debas HT. Adjunctive treatment of intestinal obstruction with somatostatin. Surg Forum, 1988. Abstract's Book, pag. 123.
290. Koerker DJ, Harker LA, Goodner GJ. Effects of somatostatin on hemostasis in baboons. New Engl J Med, 1975; 293:476-9
291. Arnold R, Lankisch PG. Somatostatin and the gastrointestinal tract. Clin Gastroenterol, 1980; 9:733-53
292. Comi RJ. Pharmacology and the use in pituitary tumors. In: Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. Ann Int Med, 1989; 110:35-50
293. Arias Diaz J, Vara E, Garcia C, Torres-Melero J, Moreno A, Simon C, Balibrea-Cantero JL. Papel inhibidor de la somatostatina sobre la producción del factor de necrosis tumoral por macrófagos pulmonares humanos. Cir Esp, 1993; 53:423-6
294. Carter RF, Bitar KN, Zfass AM. Makhlouf GM. Inhibition of VIP-stimulated intestinal secretion and cyclic AMP production by somatostatin in the rat. Gastroenterology, 1976; 74:726-30.
295. Guandalini S, Kachur JF, Smith PL, Miller RJ, Field MIn vitro effects of somatostatin on ion trasnport in rabbit intestine. Am J Physiol, 1980; 238:G67-74
296. Romano M, Razandi M, Ivey KJ. Somatostatin stimulates prostagalandin production by rat gastric epithelial cells in vitro, but is not cytoprotective. Dig Dis Sci, 1988; 33:1435-40
297. Landa Garcia JI, Arias J, Torres A, Jover JM. Efecto de la SS-14 (SRIF) en un modelo

de hipertensión portal crónica. Cir Esp, 1987; 42:863-67.
298. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Hallelr R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J. Life Sci, 1982; 31:1133-40.
299. Pless J, Bauer W, Briner U. Chemistry and pharmacology of SMS 201-335, a long acting octapeptide analogue of somatostatin. Scand J Gastroenterol, 1986, suppl; 21:54-64
300. Marbach P, Bauer W, Briner U, Dopfner W, Petcher T, Pless J. Structure-function relaionships of somatostatin analogs. Horm Res, 1988; 29:54-8.
301. Kutz K, Nuesch E, Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. Scand J Gastroenterol, 1986; 21 (suppl. 119): 65-72
302. Kallivretakis N, Yotis A, Del Pozo E. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in normal subjects and in patients with severe renal failure. Neuroendocrinol, 1985. Lett, 7:92-98
303. Longnecker SM. Somatostatin and octreotide: literature review and description of therapeutic activity in pancreatic neoplasia. Drug Intel Clin Phar, 1988; 22:99-106.
304. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long-acting somatostatin analogue. New Wngl J Med, 1986; 315:663-6.
305. Osei K, O'Dorisio TM, Frank BH. Chronic effects of SMS 201-995 may be independent of suppression of endogenous insulin secretion. Clin Res, 1985; 33:827A.-832A
306. Anderson JV, Bloom SR. Neuroendocrine tumours of the gut: long-term therapy with the somatostatin analogue SMS 201-995. Scand J Gastroenterol, 1986; suppl 19 21:115-28.
307. Prinz A, Pickleman J, Hoffman JP. Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with the somatostatin analog. Am J Surg, 1988; 155:36-42.
308. Sung JJY, Chung SCS, Lai CW, Chan FKL, Leung JWC, Yung MY, Kassianides C, Li AKC. Perfusion de octreotide o escleroterpaia de urgencia en la hemorragia por varices. The Lancet (ed español), 1993; 342:637-41.
309. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere F, McIntyre N. Randomized double-blind placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Gastroenterology, 1990; 99:1388-95.
310. Fiorucci S, Clausi GG, Farinelli M. Pharmacological effects of long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) and H_2antagonists on fasting intragastric pH in active duodenal ulcer patients. A comparison of medical regimens. It J Med, 1988; 4:30-4
311. Magnusson I, Ihre T, Johansson C, Seligson U, Torngren S, Uvnas-Moberg K. Randomized double blind trial of somatostatin in the treatment of massive upper gastrointestinal haemorrhage. Gut, 1985; 26:221-6.
312. Sommerville KW, Henry DA, Davies JG. Somatostatin in the treatment of haematemesis and melena. Lancet, 1985; 1:130-2
313. McKee R. A study of octreotide in oesophageal varices. Digestion, 1990; 45:60-5
314. Christiansen J, Ottenjann R, von Arx F. Placebo-controlled trial with the somatostatin analogue SMS 201-995 in peptic ulcer bleeding. Gastroenterology, 1989; 97:568-74.
315. Augelli NV, Hussain SM, McKain MM. Effect of SMS 201-995 (a long-acting somatostatin analog) on bile-induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Am Surg, 1989; 55:389-91.
316. Choi TK, Mok F, Zhan WH, Fan ST, Lai ECS, Wong J. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial. Gut, 1989; 30:223-7
317. Bordas JM, Toledo V. Mondelo F, Rodes J. Prevention of pancreatic reactions by bolus somatostatin administration in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy. Horm Res, 1988; 29:106-8
318. Lamberts SVJ. A guide to the clinical use of the somatostatin analogue SMS 201-995 (sandostatin). Acta endocrinol, 1987; 112 (suppl 276):41-55.

319. Ahlman H, Ahlund L, Dahlstrom A. SMS 201-995 and provocation tests in preparation of patients with carcinoids for surgery or hepatic arterial embolization. Anesthet Analg, 1988; 67:1142-48.
320. Kingsnorth AN, Gould DA, Rodgers B. Pre-treatment with octreotide as an adjuvant to surgical resection in Zollinger-Ellison Syndrome. Br J Surg, 1989; 76:75-6.
321. Jaros W, Biller J, Greer S, O'Dorisio TM, Grand R. A succesful treatment of idiopatic secretory diarrhea of infancy with the somatostatin analogue SMS 201-995. Gastroenterology, 1988; 94:189-93.
322. Hopman WPM, Wolbeirnk RGJ, Lamers CBHW, Van Tongeren JHM. Treatment of the dumping syndrome with the somatostatin analogue SMS 201-995. Gastroenterology, 1987; 92:1440-4
323. Mulvihill S, Passaro E, Debas H, Yamada T. Severe diarrhea after colonic pseudo-obstruction: treatment with somatostatin. New Engl J Med, 1984; 310:467.
324. Mercadante S, Maddaloni S. Octreotide in the management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. J Pain Symp Manag, 1992; 7:496-8
325. Riley J, Fallon MT. Octreotide in terminal malignant obstruction of the gastrointestinal tract. Eur J Pal Care, 1995;1:23-5.
326. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in sclerodermia. New Engl J Med, 1991; 325:1461-7.
327. Cullen JJ, Eagon JC, Dozois EJ, Kelly KA. Treatment of acute postoperative ileus with octreotide. Am J Surg, 1993; 165:113-20.
328. Harris AG. Future medical prospectives for sandostatin. Metabolism, 1990; 39(suppl 2): 180-5
329. Penn RD, Paice JA, Kroin JS. Intrathecal octreotide for cancer pain. Lancet, 1990; I:738.
330. Londong W, Angerer M, Kutz K. Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201-995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration. Gastroenterology, 1989; 96:713-22.
331. Lamberts SVJ, Zweens M, Verschoor L, Del Pozo E. A comparison among the growth hormone-lowering effects in acrormegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine and the cocmbination of both drugs. J Clin Endocrinol Metab, 1986; 63:16-9.
332. Dowling RH, Hussaini SH, Murphy GM, Besser GM, Wass JAH. Gallstones during octreotide therapy. Metabolism, 1992; 41:22-33
333. Bevan PG. Acute intestinal obstruction in the adult. Br J Hosp Med, 1982; 28:258-65.
334. Jordan GL Jr. The acute abdomen. Adv Surg, 1980; 14:259-315.
335. Bachulis BL. Pseudoobstruction of the colon. Am J Surg, 1978; 136: 66-72
336. Öhman U. Studies on small intestinal obstruction. V. Blood circulation in moderately distended small bowel. Acta Chir Scand, 1975; 141:763-70.
337. Öhman U. Studies on small intestinal obstruction. III. Circulation effects of artifical small bowel distension. Acta Chir Scand, 1975; 141:536-44.
338. Shikata J, Shida T, Amino K, Ishisoka K. Experimental studies on the hemodynamics of the small intestine following increased intraluminal pressure. Surg Gynecol Obst, 1983; 156:155-60.
339. Coxon JE, Dickson C, Taylor I. Changes in intestinal blood flow during the development of crhonic large bowel obstruction. Br J Surg, 1984; 71:795-8.
340. Ohman U. The effects of luminal distension and obstruction on the intestinal circulation. In: Shepherd AP, Granger DN, ed. Physiology of the intestinal circulation. New York, Raven Press, 1984; pp 321-34.
341. Nadrowski LF. Pathophysiology and current treatment of intestinal obstruction. Rev

Surg, 1974; 31:381-407.
342. Rotsein OD, Pruett Tl, Simmons Rl Lethal microbial synergism in intra-abdominal infections: Escherichia coli and Bacteroides fragilis. Arch Surg, 1985; 120:146-51.
343. Shields R. The absoprtion and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel. Br J Surg, 1965; 52:774-9
344. Shin CS, Nimmannit S, Hoff A. Body fluid compartments in patients with nonstrangulating obstruction of the small intestine. Surg Gynecol Obstet, 1971; 132:980-4
345. Robert A. Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrhoegenic properties of prostaglandins. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res, 1976; 2:507-20.
346. Heneghan JB. Influence of microbial flora on xylose absorption in rats and mice. Am J Physiol, 1963; 205:417-20.
347. Doyle R, Barnett WO. The toxicity of peritoneal fluid resulting from strangulation of various segments of the gastrointestinal tract. Surg Forum, 1959; 9:565-71.
348. Ellis H. Pathology. In: Intestinal obstruction. New York: Appleton-Century-Crofts, 1982; pp 11-22.
349. Abrams GD. Impact of the intestinal microflora on intestinal structure and function. In: Hentges DJ (ed). Human intestinal microflora in health and disease. New York, Academic Press, 1983, pp 291-310.
350. Papanicolau G, Nikas D, Ahn Y, Condos S, Fielding P. Regional blood flow and water content of the obstructed small intestine. Arch Surg, 1985; 120: 926-32.
351. Enochsson L, Nylander G, Ohman U. Effects of intraluminal pressure on regional blood flow in obstructed and unobstructed small intestines in the rat. Am J Surg, 1982; 144:558-61.
352. Roscher R, Oettlinger W, Beger HG. Bacterial microflora, endogenous endotoxin, and prostaglandins in small bowel obstruction. Am J Surg, 1988; 155:348-55.
353. Hicks C, Baumann FG, Enquist JF. Changes in intestinal flora in dogs with non-strangulating intestinal obstruction. Surgery, 1969; 66:580-3
354. Basson MD, Fielding LP, Bilchik AJ, Zucker KA, Ballantyne GH, Sussman J, Adrian TE. Does VIP mediate the pathophysiology of bowel obstruction?. Am J Surg, 1989; 157:109-15.
355. Mishra NK, Appert HE, Howard JM. Effects of distension and obstruction on the accumulation of fluid in the lumen of small bowel of dogs. Ann Surg, 1974; 180:791-95.
356. Poole GV, Meredith JW, Pennell T. Comparison of colloids and crystalloids in resuscitation from hemorrhagic shock. Surg Gynecol Obstet, 1982; 154:577-86.
357. Forrester JS, Diamond E, Chatterjee K. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. N Engl J Med, 1976; 295:1356-62, 1404-13.
358. Berry RE. Obstruction of the small and large intestine. Pathophysiology and treatment. Surg Clin Borth Am, 1959; 39:1267-80.
359. Andersson R, Parsson H, Isaksson B. Acute intestinal ischemia. Acta Chir Scand, 1984; 150:217-36
360. Boley SJ, Bergan JJ, Williams LF. Symposium on acute mesenteric vascular occlusion. Cont Surg, 1983; 22:125-38
361. Ottinger LW. Mesenteric ischemia. N Engl J Med, 1982; 307:535-39
362. Marston A, Clarke JMF, garcia JG. Intestinal function and intestinal blood supply: a 20 year surgical study.Gut, 1985; 260:656-67
363. Brown RA. Ultrastructural changes in the canine mucosal cell after mesenteric arterial occlusion. Arch Surg, 1970; 101:290-96
364. Chiu CJ. Intestinal mucosal lesions in low flow states. I. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. Arch Surg, 1970; 101:478-85

365. Bridenbaugh GA, Flynn JT, Lefer AM. Arachidonic acid in splanchnic artery occlusion shock. Am J Physiol, 231; 112-18.
366. Modlin IM, Bloom SR, Mitchell SC. Plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) levels and intestinal ischemia. Experientia, 1978; 34:535-36.
367. A, Myrudd HE, Lundgren O, Haglund U. Mucosal lesions in the feline small intestine in septic shock. Circ Shock, 1982; 9:27-35
368. Bounous G. Acute necrosis of the ntestinal mucosa. Gastroenterology, 1982; 82:1457-67
369. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine: Role of superoxide radicals. Gastroenterology, 1982; 82:9-15.
370. Ahren C, Haglund U. Mucosal lesions in the small intestine of the cat during low flow. ACta Physiol Scand, 1973; 88:541-50.
371. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: Role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. Am J Physiol, 1983; 245:G285-9
372. Parks DA, Shah AK, Granger DN. Oxygen radicals: Effects on intestinal vascular permeabaility. Am J Physiol, 1984; 247:G167-70
373. McCord JM, Roy RS. The pathophysiology of superoxide: Roles in inflammation and ischemia. Can J Physiol Pharmacol, 1982; 60:1346-52.
374. Zuidema GD, Turcote JG, Wolfman EG, Child CG. Metabolic studies in acute small bowel ischemia. Arch Surg, 1962; 85:103-35.
375. Suso Alea FJ, Garcia garcia C, Garcia garcia J, Ramos Hidalgo A, Martin Rollan C, Cuadrado Idoyaga F, Gomez ALonso, A. Utilidad de la determinación de la fosforemia en la isquemia intestinal aguda experimental. Rev Esp Enf Ap Dig, 1988; 74:415-17.
376. Shikata J, Kohno K, Shida T, Miyaji S, kohdaira F. The causes and value of hyperphosphatemia in experimental strangulation obstruction. Surgery, 1989; 106:879-83
377. Marston A. Vascular disease of the gut. Ed Arnold, London, 1986, pp 89-166
378. Zanella E. L'infarto intestinale. Arch ed Atti Soc It Chir, 72º Cong; 2:258, 1980.
379. P Grise, P Teniere, G Hue, J Metayer. Perturbations biologiques précoces dans l'ischémie intestinale siguë chez le rat. Dosage de la phosphorémie et de la phosphatase alcaline sérique. J Chir, 1982; 119:655-658.
380. Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis. Surgery, 1987; 101:383-8
381. Marston A.. Focal ischemia of the small intestine. In: Splanchnic ischemia and multiple organ failure. Marston A, Bulkely GB, Fiddian- Green RG and Haglung UH Ed. E Arnold: London 1989, pp291- 300.
382. Pillari G. Low-dose streptokinase in the treatment of celial and superior mesenteric artery occlusion. Arch Surg, 1983; 118:1340-48
383. Merlo G. Appendice: Raccomandazioni dalla Dichiarazione di Helsinki. In: Chirurgia Sperimentale. Merlo G ed. Ed Libreria Cortina, Torino, 1985, pp 197-8
384. Merlo G. Appendice: Raccomandazioni dalla Dichiarazione di Helsinki. In: Chirurgia Sperimentale. Merlo G ed. Ed Libreria Cortina, Torino, 1985, pp 199
385. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. Basic Principles. WHO Chronicle, 1985; 39:51-6.
386. Departamento de Investigación. Charles River Co. Francia. Boletín informativo 1993, pag. 7.
387. Departamento de Investigación. Charles River Co. Francia. Boletín informativo 1993, pag. 9.
388. R Hebel, MW Stromberg. Anatomy and Embriology of the Laboratory Rat. R Hebel, MW Stromberg. Ed BioMed Verlag, 1986 pp 51.

389. R Hebel, MW StrombergAnatomy and Embriology of the Laboratory Rat. R Hebel, MW Stromberg. Ed BioMed Verlag, 1986 pp 51.
390. R Hebel, MW Stromberg. Anatomy and Embriology of the Laboratory Rat. R Hebel, MW Stromberg. Ed BioMed Verlag, 1986 pp 62.
391. EA Deitch. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch Surg, 1989; 124: 699-701.
392. CL Wells, MA Maddaus, RL Simmons. Role of the macrofage in the translocation of intestinal bacteria. Arch Sur, 1987; 122: 48-53.
393. WG Jamieson. Changes in serum phosphatase levels associated with intestinal infarction and necrosis. Surg Gynecol Obstet, 1975; 140:9-17.
394. H Laks, NE O'Connor, W Anderson. Crystalloid versus colloid hemodilution in man. Surg Gynecol Obstet, 1975; 142:506-17.
395. JP Welch. General Considerations and mortality. En: Bowel obstruction, JP Welch Ed. Saunders Co, Philadelphia, 1990, pag.59-95.
396. TL Cunliffe-Beamer. Intravenous infusion in rats. En: Guidelines for the well-being of rodents in research. HN Guttman ed. Scientists Center for Animal Research. Welfare, Bethesda. USA., pag. 38.
397. CJ Green. Animal Anesthesia. Laboratory Animal Handbooks Ltd. London, 1987. pag. 124
398. GJ Anthone, JA Bastidas, MS Orandle, CJ Yeo. Direct proabsortive effect of octreotide on ionic transport in the small intestine. Surgery, 1990; 108:1136-42.
399. SJ Mulvihill, TN Pappas, EW Fonkalsrud, HT Debas. Ethe effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. Ann Surg, 1988; 207:169-173.
400. A Jimenez, OA Araji, R Balongo, A Nogales, M Salguero, J Cantillana. Tratamiento de la obstrucción mecánica simple del intestino delgado mediante sosmatostatina-14: estudio experimental. Cir Esp, 1993; 54:303-9.
401. DA Parks, DN Granger. Ischemia-reperfusion injury: Radical view. Hepatology, 1988; 8:680-682.
402. R Eliakim, Karmeli F, Rachhmilweitz. Octreotide effectively decreases mucosal damage in experimental colitis. Gut, 1993; 34:264-69.
403. JI Landa, M Gomez, A Moreno, K llanos, M Quadros, JL Balibrea. Citoprotective effects of somatostatin (SS) in a rat model of hepatic ischemia-reperfusin. J Hepatology, 1991; 13 (suppl 2): 42.
404. KH Usadel, U Schwedes, JM Wdowinski. Pharmacologcal effects of somatostatin in acute organ lesions. Inn Med, 1992; 9:204-9.
405. J Arias, E Vara, C García, J Torres, A Moreno, JL Balibrea. Papel inhibidor de la somatostatina sobre la producción del factor de necrosis tumoral por macrófagos pulmonares humanos. Cir Esp, 1993; 53:421-6.
406. Miller LD. The pathophysiology and management of intestinal obstruction. Surg Clin North Am, 1962; 42:1285-96.
407. T Lehy, M Dubrasquet, S Bonfibs. Effect of somatostatin on normal and gastric stimulated cell proliferation in the gastric mucosa and intestinal mucosa of the rat. Digestion, 1979; 99:99-109.
408. SJ Boley. New concepts in the management of emboli of the superior mesenteric artery. Surg Gynceol Obstet, 1981; 153:561-72.
409. A Marston. Vascular occlusion. In: Splanchnic ischemia and MOF. A Marston, GB Bulkey, RG Fiddian-Green and UH Haglund. E Arnold Eds. London, 1989; pag 56.
410. G Bounous. Release of intestinal enzymes in acute mesenteric ischemia. J Surg Res,

1969; 9:339-47.
411. A Marston. Patterns of intestinal ischemia. Ann Roy Coll Surg Eng, 1964; 35:150-59.
412. H Polson, C Mowat, HS Himal. Experimental and clinical studies of mesenteric infarction. Surg Gynecol Obstet, 1981; 153:360-2.
413. R Azzoni, Staudacher C. Occlusione intestinale: fisiopatologia degli scambi idroelettrolitici della parete ileale nel ratto. Urg Chir Comm, 1980; 3:87-99.
414. O Chiara, G Graziani, MG Turconi, G Alabisio, F Fuertes Guiró, M Segala, M Trivella. Le soluzioni saline iperotoniche ed iperosmotiche nel recupero dallo shock emorragico. Min Chir (En prensa).
415. R Saadia, M Schein, C MacFarlane, KD Boffard. Gut barrier function and the surgeon. Br J Surg, 1990; 77:487-92.
416. G Sladen, A Dawson. Effect of bicarbonate on sodium absorption by the humanun jejunum. Nature, 1968; 218:267-8.
417. W Ruf, GT Suehiro. Intestinal blood flow at various intraluminal pressures in the piglet with closed abdomen. Ann Surg, 1980; 191:157-68.
418. C Staudacher, P Baccari, P Setti Carraro. Occlusione intestinale. En: V di Carlo, B Andreoni, C Staudacher. Manuale di Chirurgia d'Urgenza e Terapia Intensiva Chirurgica. 2a Ed. Masson Ed. pag.793-828, 1994
419. A Törnqvist, A Forsgren, K Fäldt, H Jiborn, B Zederfelt. Bacterial and inflammatory reaction in the bowel wall after colonic obstruction. Eur J Surg, 1991; 157:539-42.
420. LN Diebel, SA Dulchavsky, RF Wilson. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. J Trauma, 1992; 33:45-9.
421. MT Fallon. The physiology of somatostatin and its synthetic analogue, octreotide. Eur J Pal Care, 1995; 1:18-22.
422. G Somjen, DR Fletcher, KJ Hardy. Effect of VIP on systemic and splachnic haemodynamics: role in vasodilation following mesenteric ischemia. Digestion, 1988; 40:133-43.
423. S Mulvihill, TN Pappas, E Passaro, HT Debas. The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. Surgery, 1986; 100:467-75.
424. E E Kobold, AP Thal. Quantitation and identification of vasoactive substances liberated during various types of experimental and clinical intestinal ischemia. Surg Gynecol Obstet, 1963; 117:315-22.
425. PH Guth K Hirabayashi. The effect of histamine on microvascular permeability in the muscularis externa of rat small intestine. Microvasc Res, 1983; 25:322-32.
426. J Kusche, W Lorenz, C Stahlknecht, C Richter, R Hesterberg, A Schmal, E Hinterlang, D Weber, C Ohmann. Intestinal diamine oxidase and histamine release in rabbit mesenteric ischemia. Gastroenerology, 1980; 80:980-7.
427. G Bounous, LG Hampson, FN Gurd. Cellular nucleotides in hemorrhagic shock: Relationship of intestinal metabolic changes to hemorrhagic enteritis and the barrier. Ann Surg, 1964; 160:650-68.
428. A Falk, HE Myrudd, O Lundgren, U Haglund. Mucosal lesions in the feline small intestine in septic shock. Circ Shock, 1982; 9:27-35.
429. EE Daniel, S Sarna. The generation and conduction of activity in smooth muscle. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1972; 18:145-66.
430. JM McCord. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. N Engl J Med, 1985; 312:519-28.
431. L Ersnter. Biochemistry of reoxygenation injury. Crit Care Med, 1988; 8:947-53.
432. O Sikujara, M Mondem, K Toyoshima, J Okamura, G Kosaki. Citoprotective effect of

prostaglandin 12 on ichemia-induced hepatitis cell injury. Transpl, 1983; 36:238-42.
433. I Grosman, D Simon. Potential uses of somatostatin and its synthetic analogue octreotide. Am J Gastroenterol, 1990; 85:1061-72.
434. CA Dinarello. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. New Engl J Med, 1984; 311:1413-18.
435. B Buetler, A Cerami. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. New Engl J Med, 1987; 316:379-85.
436. IF Enquist, FG Baumann, E Rehder. Changes in body spaces in dogs with intestinal obstruction. Surg Gynecol Obstet, 1968; 113:17-22.
437. MB Adams, RE Condon. Fluid and electrolyte therapy. En RE Condon, LM Nyhus eds. Manual of Surgical Therapeutics, 5a ed. Boston: Little, Brown, 1981, pag 171-202.
438. BM Taylor, WG Jamieson, D Durand. Preinfarction diagnosis of acute mesenteric ischemia by simple measurement of inorganic phosphate in body fluids. Can J Surg, 1979; 22:40-5.
439. CB Feretis, BA Koborozos, GP Vyssoulis, AJ Manouras, NS Apostolodis, BCh Golematis. Serum phosphatase levels in acute bowel ischemia. An aid early diagnosis. Am Surg, 1985; 51:242-6.
440. WG Jamieson, BM Taylor, M Troster, D Durand. The significance of urine phosphatase measurements in the early diagnosis of intestinal infarction. Surg Gynecol Obstet, 1979; 148:334-8.
441. J Shikata, K Kohno, T Shida, S Miyaji, F Kohdaira. The causes and value of hyperphosphatemia in experimental strangulation obstruction. Surgery, 1989; 106:879-83.
442. WG Jamieson, A Lozon, D Durand, W wall. Changes in serum phosphatase levels associated with intestinal infarction and necrosis. Surg Gynecol Obstet, 1975; 140:-19-21.
443. BA Sawer, WG Jamieson, D Durand. The sigsnificance of elevated peritoneal fluid phosphatase level in intestinal infarction. Surg Gynecol Obstet, 1978; 146:43-7.
444. A Sawchuk D Canal, M Slaughter, D Bearman, T O'Connor, JL Grosfeld. A comparison between fructose 1,6-diphosphate, glucose or normal saline infusions and species-specific blood exchange transfusions in the treatment of bowel ischemia. Surgery, 1986; 100:665-9.
445. A Anselmi, C Staudacher, P Setti Cararraro. Occlusione intestinale. En: V Staudacher, V di Carlo, B Andreoni, Manuale di Chirurgia d'Urgenza e Terapia Intensiva Chirurgica. Ed Masson, Milano, 1989, pag 501-35.
446. MC Aguila, WL Dees, WE Haensly, M McCann. Evidence that somatostatin is localized and synthetyzed in lymphoid organs. Proc Natl Acad Sci USA, 1991; 88:11485-89.
447. JHF Shaw, RR Wolfe. Metabolic intervention in surgical patients. Ann Surg, 1987; 207:274-82.
448. NT Ryan. Metabolic adaptations for energy production during sepsis and trauma. Surg Clin North Am, 1976; 56:999-1018.
449. JP Knochel, HR Jacobson. Renal handling of phosphorus clinical hypophosphatemia and phosphorus deficiency. En: BM Brenner, FC Rector eds. "The Kidney", Philadelphia, WB Saunders, 1985; p 619-62.
450. D Khoo, J Rilley, J Waxman. Control of emesis in bowel obstruction in terminally ill patients. Lancet, 1992; 339:375-6.
451. S Mercadante. Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowelobstruction. Palliative Med, 1993; 7:295-99.
452. G Tiberio, SM Giulini. L'ischemia intestinale acuta e l'infarto intestinale. En: V Staudacher, V di Carlo, B Andreoni. Manuale di Chirurgia d'Urgenza e Terapia Intensiva Chirurgica. Ed. Masson, Milano, pag 425-47.